



Conoscere
POMALYST[®]
(pomalidomide) capsule



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

Telefono:

+ 1 800-452-2873
(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

Conoscere e 10 passi verso il raggiungimento del benessere	4
Contenuti del presente manuale	4
Che cos' è pomalidomide?	5
Come funziona pomalidomide?	5
Quali sono i risultati ottenuti con pomalidomide nelle sperimentazioni cliniche?	6
Come si assume pomalidomide?	7
Quali sono la dose e il ritmo di assunzione di pomalidomide?	7
Avvertenze e precauzioni	8
Reazioni avverse	9
Prospettive future	14
Conclusioni	14
Termini e definizioni	15

Conoscere e 10 passi verso il raggiungimento del benessere

Si tratta di una serie di manuali pubblicata dall'IMF concepita allo scopo di offrire al paziente una panoramica dei trattamenti e delle terapie di supporto per il **mieloma multiplo** (che, per motivi di brevità, verrà di seguito indicato con il termine mieloma).

Per avere un quadro generale del mieloma si consiglia innanzitutto di consultare la *Guida del paziente* pubblicata dall'IMF e solo successivamente il *Compendio sulla malattia e le opzioni di trattamento*, che contiene una sintesi più dettagliata della patologia per i professionisti del settore sanitario e i lettori più informati non appartenenti alla comunità medica. Entrambe le pubblicazioni, unitamente ai numerosi manuali reperibili nella sezione *Understanding* dell'IMF, sono disponibili sul sito web myeloma.org, dove sarà possibile consultare altre informazioni anche utili. È inoltre possibile ordinare una copia dei manuali dell'IMF chiamando il numero verde +1 800-452-2873 negli Stati Uniti e in Canada o il numero +1 818-487-7455 nel resto del mondo oppure inviando una e-mail all'indirizzo theIMF@myeloma.org.

Per una più agevole navigazione del sito web dell'IMF, le informazioni sono state organizzate in base all'impostazione della guida *10 Steps to Better Care® (10 passi verso il raggiungimento del benessere)* che, partendo dalla diagnosi (Fase 1), offre una panoramica delle sperimentazioni cliniche disponibili e delle modalità di reperimento delle stesse (Fase 10). Tutte le informazioni relative a ciascuna fase,

comprese le linee guida in materia di test, trattamenti, trapianti, valutazione della risposta, gestione degli effetti collaterali, monitoraggio e trattamento delle recidive, sono disponibili nei paragrafi corrispondenti.

I termini in **grassetto** sono illustrati nel paragrafo "Termini e definizioni" nella parte conclusiva del manuale. Per un compendio più completo, consultare il *Glossario dei termini e delle definizioni del mieloma* dell'IMF disponibile alla pagina myeloma.org/IT.

Contenuti del presente manuale

La disponibilità commerciale di nuovi farmaci per il trattamento del mieloma spinge gli esperti ad acquisire sempre più informazioni sulle nuove terapie. Il manuale *Conoscere POMALYST® (pomalidomide) capsule* riguarda un farmaco che viene utilizzato esclusivamente in pazienti affetti da mieloma **recidivante e refrattario**. Il presente manuale presenta informazioni sul pomalidomide e sul suo meccanismo d'azione, sui risultati delle



sperimentazioni cliniche e delle ricerche al momento in corso su pomalidomide, su come e quando assumere pomalidomide, sui suoi possibili **effetti collaterali** e su come gestirli. segue l'impostazione della guida *10 passi verso il raggiungimento del benessere*, indicata di seguito:

- Fase 4 – **Terapie di supporto** (gestione degli effetti collaterali)
- Fase 9 – Recidiva: è necessario modificare il trattamento?
- Fase 10 – **Nuove sperimentazioni cliniche**

Che cos'è pomalidomide?

Pomalidomide è un farmaco in forma di capsule che viene assunto per via orale. Pomalidomide in combinazione con desametasone è stato approvato dalla US Food and Drug Administration (FDA) statunitense nel febbraio 2013, dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) nell'agosto 2013 e da Health Canada nel febbraio 2014. Pomalidomide + desametasone è indicato in pazienti affetti da mieloma che hanno ricevuto almeno due linee di trattamento, inclusi Revlimid® (lenalidomide) e Velcade® (bortezomib) e hanno altresì dimostrato la progressione della malattia a o entro 60 giorni dal termine dell'ultima linea terapeutica.

Il National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ha incluso pomalidomide + desametasone quale opzione terapeutica di recupero nei pazienti che hanno ricevuto almeno due linee di trattamento, inclusi Revlimid e Velcade, e hanno altresì dimostrato la progressione della malattia a o

entro 60 giorni dal termine dell'ultima linea terapeutica. Per i soggetti intolleranti agli **steroidi**, il Multiple Myeloma Panel dell'NCCN suggerisce di prendere in considerazione il solo pomalidomide senza desametasone. Per ulteriori informazioni sul desametasone corticosteroide, consultare la pubblicazione dell'IMF *Understanding Dexamethasone and Other Steroids* (Conoscere e comprendere il desametasone e altri steroidi).

Pomalidomide è il più recente nella linea di agenti anti-mieloma denominati **farmaci immunomodulatori**, noti anche come composti IMiD®. Tali agenti sono in grado di modificare o regolare il funzionamento del **sistema immunitario**. Poiché il mieloma è un **tumore** di alcune **cellule** del **sistema immunitario**, i composti IMiD sono agenti anti-mieloma particolarmente efficaci. Thalomid® (talidomide), un immunomodulatore, è stato approvato per il trattamento del mieloma nel 2003. Revlimid è stato approvato dalla FDA nel giugno 2006.

Come funziona pomalidomide?

I farmaci immunomodulatori presentano azioni molteplici. Hanno effetti sia antitumorali che anti-**infiammatori**. Sono inibitori del **fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF)**, farmaci che prevengono la formazione dei vasi sanguigni necessari per dare sostentamento alle cellule **tumorali**. I farmaci immunomodulatori sono anche in grado di ridurre i livelli di diversi fattori di crescita cellulare denominati **citochine** ed **interleuchine**, che promuovono la

crescita delle cellule tumorali. È noto, ad esempio, che l'interleuchina-6 (IL-6) stimola e favorisce la crescita delle cellule mielomatose ed è stato riferito che pomalidomide "**down-regola**" o riduce la quantità di IL-6. I composti immunomodulatori potenziano inoltre l'attivazione dei **globuli bianchi (WBC)** specializzati (**linfociti T** e **cellule T**, noti con il nome di cellule killer naturali (NK), che distruggono le cellule tumorali.

I test di laboratorio hanno dimostrato che pomalidomide stimola con maggiore efficacia la proliferazione delle cellule T rispetto alla talidomide.

Quali sono i risultati ottenuti con pomalidomide nelle sperimentazioni cliniche?

I dati relativi alla vasta sperimentazione clinica internazionale randomizzata di fase III MM-003, condotta su 455 pazienti affetti da mieloma recidivante/refrattario, sono stati presentati al meeting annuale 2012 della American Society of Hematology (ASH, Società Americana di Ematologia) e sono alla base dell'approvazione del pomalidomide da parte della FDA. I dati di follow-up relativi al pomalidomide + desametasone presentati al meeting ASH 2015 hanno stabilito in modo chiaro l'efficacia del pomalidomide nella terapia contro il mieloma recidivante/refrattario.

Uno studio francese pubblicato nel gennaio 2016 ha evidenziato che i pazienti affetti da mieloma recidivante/refrattario con una più lunga esposizione (≥ 1 anno) al pomalidomide + desametasone presentavano un ORR dell'83%, con OS mediana del 91% a



18 mesi: entrambi questi valori superano di gran lunga il tasso di risposta, la PFS e la OS dei pazienti trattati per meno di 1 anno.

I dati presentati al meeting ASH 2016 hanno incluso due importanti aggiornamenti delle sperimentazioni cliniche riguardanti la combinazione approvata dalla FDA di pomalidomide + desametasone.

- MM-014: la combinazione pomalidomide + desametasone a basso dosaggio (Pd) si è dimostrata efficace nel mieloma recidivante/refrattario indipendentemente dal numero di terapie precedenti. I pazienti refrattari al lenalidomide possono essere trattati con successo con Pd. Tuttavia, i pazienti possono ottenere una PFS e una OS più lunghe se il Pd viene usato per 18 mesi o più dopo l'ultima dose di lenalidomide. Sono necessari ulteriori studi per identificare la strategia di trattamento ottimale.
- MM-010: circa il 6% dei pazienti con nuova diagnosi di mieloma presentano un'insufficienza renale abbastanza grave da richiedere la

dialisi. La metà di tali pazienti può diventare indipendente dalla dialisi dopo la terapia a base di bortezomib, soprattutto se ottengono una risposta rapida al mieloma. La terapia pomalidomide + bortezomib + desametasone aumenta la probabilità di risposta renale rispetto alla terapia composta solo da bortezomib + desametasone. L'indipendenza dalla dialisi si associa a una sopravvivenza maggiore.

Come si assume pomalidomide?

- Pomalidomide va ingerito con acqua sotto forma di capsula intera.
- Nei giorni dell'assunzione, pomalidomide dovrebbe essere preso alla stessa ora del giorno.
- La capsula può essere assunta con o senza cibo.
- Non rompere, masticare né aprire le capsule.
- Non maneggiare le capsule più del necessario.
- Se si tocca una capsula rotta di pomalidomide, lavare l'area del corpo che è venuta a contatto con il farmaco immediatamente e accuratamente con acqua e sapone.
- Se si dimentica di assumere una dose di pomalidomide e sono trascorse meno di 12 ore dal momento in cui si sarebbe dovuta assumere, assumerla il prima possibile. Se sono trascorse più di 12 ore dal momento in cui si sarebbe dovuta assumere, saltare semplicemente la dose. NON assumere due dosi contemporaneamente.

- Se si assume una dose eccessiva o overdose di pomalidomide, chiamare immediatamente il medico o il centro antiveleni.
- Conservare pomalidomide a temperatura ambiente e tenerlo fuori della portata dei bambini assieme a tutti gli altri farmaci.

Quali sono la dose e il ritmo di assunzione di pomalidomide?

Le capsule di pomalidomide vanno somministrate per via orale in 4 mg al giorno nei giorni 1-21 di cicli ripetuti di 28 giorni fino alla progressione della malattia. Pomalidomide è stato approvato in combinazione con desametasone, uno **steroido adrenocorticale**. La dose raccomandata di desametasone è di 40 mg al giorno nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo di 28 giorni, ma il medico può ricalibrare la dose se si verificano effetti collaterali intollerabili. È necessario segnalare qualsiasi nuovo problema quando ci si reca dall'oncologo.

Le capsule di pomalidomide sono prodotte in dosaggi da 4 mg, 3 mg, 2 mg e 1 mg. Il dosaggio di ciascuna capsula è indicato per iscritto e in base al colore: blu sopra e sotto per 4 mg, blu sopra e verde sotto per 3 mg, blu sopra e arancione sotto per 2 mg, blu sopra e giallo sotto per 1 mg. Il vostro medico valuterà se è necessario e/o opportuno trattarvi con una dose inferiore a quella raccomandata di 4 mg e, come sopra, dovrete segnalare eventuali effetti collaterali al personale sanitario di riferimento.

Avvertenze e precauzioni

Se da un lato la maggior parte degli effetti collaterali associati al pomalidomide è gestibile e prevedibile, sussistono alcuni potenziali effetti collaterali che sono abbastanza gravi da richiedere una avvertenza in un " riquadro con bordo nero " prescritta dalla FDA sul foglietto illustrativo. Le "avvertenze nei riquadri con bordo nero" rappresentano l'avvertenza più rigorosa immessa nell'etichettatura dei farmaci prescrivibili qualora sussista una prova ragionevole di un grave pericolo associato al farmaco. Nella sezione relativa alle informazioni sulla prescrizione del pomalidomide per il 2016, le avvertenze nei riquadri con bordo nero includono il rischio di tossicità embrio-fetale (deformazioni congenite o morte del feto), nonché un più elevato rischio di tromboembolia venosa e arteriosa (trombo, **embolia polmonare**, attacco cardiaco e ictus).

Le donne in età fertile e tutti i pazienti di sesso maschile sono tenuti a partecipare a un sondaggio telefonico mensile. Dal canto loro, i medici sono tenuti a controllare gli esiti dei test di gravidanza, a limitare il numero di prescrizioni a una fornitura di 28 giorni e a segnalare eventuali gravidanze alla FDA.

Pomalyst REMS®

A causa del rischio embrio-fetale, pomalidomide è disponibile solo attraverso un programma regolamentato nell'ambito di una valutazione del rischio e strategia di mitigazione chiamata "Pomalyst REMS®". I medici prescrittori e i farmacisti devono essere certificati nell'ambito del programma. I pazienti devono firmare un modulo di accordo

e rispettare i requisiti. I pazienti o i loro medici devono segnalare alla FDA ogni sospetta esposizione del feto a pomalidomide nel quadro del programma MedWatch al numero +1 800-332-1088 e anche a Celgene Corporation al numero +1 888-423-5436.

Donne in età fertile

Una delle più importanti scoperte su pomalidomide durante gli studi di laboratorio è che pomalidomide danneggia i feti in fase di sviluppo di animali da laboratorio. Essendo pomalidomide un analogo chimico della talidomide, di cui sono noti i danni arrecati ai feti umani, pomalidomide non deve mai essere assunto da donne in gravidanza o suscettibili di rimanere incinte.

Pazienti maschi

Pomalidomide è presente nel liquido seminale dei pazienti maschi che lo assumono, quindi devono tali pazienti adottare le misure contraccettive obbligatorie.

Donne in allattamento

Poiché molti farmaci sono escreti nel latte materno e considerate le possibili **reazioni avverse**, a pomalidomide nei lattanti, occorrerà decidere se interrompere l'allattamento o interrompere l'assunzione del farmaco, tenendo conto dell'importanza del farmaco per la madre.

Interazioni tra farmaci

Non sono stati condotti studi formali sull'interazione tra farmaci e pomalidomide, che altri viene metabolizzato principalmente dai sistemi enzimatici CYP1A2 e CYP3A. Pomalidomide è anche un **substrato**



della P-glicoproteina (P-gp). I pazienti non devono assumere pomalidomide con farmaci che sono forti inibitori di CYP1A2, CYP3A o P-gp. Il fumo di sigaretta può ridurre l'esposizione a pomalidomide a seguito dell'attivazione di CYP1A2. I pazienti devono sapere che il fumo può ridurre l'efficacia di pomalidomide. Eventuali dubbi o domande su possibili interazioni farmacologiche vanno discussi con il medico e il farmacista.

Età

La sicurezza e l'efficacia di pomalidomide in pazienti di età inferiore ai 18 anni non sono state provate. Nessun adeguamento del dosaggio è necessario per pomalidomide in funzione dell'età. Nelle sperimentazioni cliniche, tuttavia, i pazienti di età pari o superiore a 65 anni sono risultati avere maggiori probabilità di contrarre una polmonite rispetto ai pazienti di età inferiore a 65 anni.

Secondo tumore primario

Casi di leucemia mieloide acuta (LMA) sono stati riportati in pazienti trattati con pomalidomide nelle sperimentazioni cliniche, anche se nessuno di questi partecipava a sperimentazioni sul mieloma.

Uso in caso di insufficienza renale ed epatica

Pomalidomide viene metabolizzato nel fegato. Pomalidomide e i suoi metaboliti vengono escreti dai reni. L'influenza dell'insufficienza renale (rene) ed epatica (fegato) sulla sicurezza, sull'efficacia e sulla **farmacocinetica** di pomalidomide non è stata valutata. I seguenti pazienti non devono assumere pomalidomide:

- pazienti la cui creatinina serica è > 3,0 mg/dl;
- pazienti la cui bilirubina serica è > 2,0 mg/dl;
- pazienti i cui valori AST/ALT sono > 3,0 X LSN (limite superiore di normalità).

I pazienti devono essere a conoscenza di tali e altre avvertenze e precauzioni prima di assumere pomalidomide. Qualora si riscontri qualsiasi cambiamento nel proprio stato di salute, è necessario parlarne con il personale medico o infermieristico di riferimento. Essere un "buon paziente" non significa soffrire in silenzio; significa segnalare in modo accurato e tempestivo eventuali problemi o cambiamenti del proprio stato di salute al medico, in modo che possa adottare le misure appropriate. Nessun problema può essere considerato così poco rilevante da non essere segnalato. Siate proattivi.

Reazioni avverse

Nella sperimentazione clinica su 219 pazienti che avevano ricevuto solo pomalidomide o pomalidomide + desametasone a basso dosaggio, tutti i pazienti hanno avuto almeno una reazione avversa (effetto collaterale).

Alcune delle reazioni avverse più comuni, che si verificano nel 30% o più dei pazienti, sono affaticamento e debolezza (**astenìa**), basso numero di globuli bianchi (**neutropenia**), basso numero di globuli rossi (**anemia**), costipazione, nausea, diarrea, difficoltà respiratorie, infezioni del tratto respiratorio superiore, mal di schiena e febbre. Gli eventi avversi gravi più comuni sono stati bassi livelli di cellule ematiche e polmonite. In caso di eventi avversi gravi, il trattamento con pomalidomide dovrebbe essere congelato, e poi, quando l'effetto collaterale si risolve, riavviato a 1 mg inferiore alla dose precedente.

Reazione di ipersensibilità

I pazienti con una precedente storia clinica di gravi sensibilità al Thalomid o Revlimid sono stati esclusi dagli studi con pomalidomide e possono essere a più alto rischio di reazioni allergiche a pomalidomide. L'ipersensibilità al farmaco è il risultato dell'interazione di un farmaco con il sistema immunitario. I fattori di rischio per le reazioni di ipersensibilità al farmaco includono l'età, il sesso femminile, patologie concomitanti e una precedente ipersensibilità ai farmaci correlati. I sintomi possono comprendere difficoltà respiratorie, eruzioni cutanee, orticaria, febbre, gonfiore, vomito o diarrea.

Prevenzione e trattamento delle reazioni di ipersensibilità

Il trattamento è in ampia misura di supporto e prevede la sospensione dell'assunzione del farmaco e il trattamento dei sintomi. Contattare immediatamente il medico qualora si accusi qualsiasi sintomo dopo l'assunzione di pomalidomide.

Neutropenia

La neutropenia (ridotto numero di globuli bianchi) di qualsiasi grado è stata riportata nel 50% dei pazienti ed è stato l'evento avverso grave segnalato con maggiore frequenza, seguito da anemia (basso numero di globuli rossi) e **trombocitopenia** (bassa conta di piastrine). Poiché il sistema immunitario è costituito da globuli bianchi, che difendono dalle malattie virali e batteriche, un numero insufficiente di queste cellule può ingenerare infezioni. La febbre è il più comune indicatore di una conta insufficiente di **neutrofil** ed è un sintomo per il quale è necessario rivolgersi immediatamente a un medico. Altri sintomi comuni associati a un basso numero di neutrofil



Quando i pazienti affetti da mieloma recidivante iniziano la terapia con pomalidomide, la neutropenia è spesso un problema che deriva dagli effetti combinati di infiltrazione del mieloma nel midollo osseo, dall'impatto della terapia precedente e dall'impatto del pomalidomide. Nei primi 2-3 mesi di terapia, è particolarmente importante cercare di mantenere l'intera dose di pomalidomide il più a lungo possibile e, se necessario, sostenere i globuli bianchi con un farmaco come Neupogen® (G-CSF, colony-stimulating factor o "fattore stimolante le colonie"), un fattore di crescita atto a stimolare la produzione di neutrofil. Man mano che le cellule del mieloma vengono eliminate dal midollo osseo, i neutrofil si riprendono e la tolleranza all'intera dose di pomalidomide migliora.

Quando la terapia con pomalidomide continua oltre i cicli iniziali, può rendersi necessario incrementare la produzione di globuli bianchi. Questo si può ottenere con un G-CSF. Se il numero dei globuli bianchi rimane basso, può rendersi necessario anche ridurre la dose di pomalidomide una volta ottenuta la risposta.

Prevenzione e trattamento della neutropenia

Una neutropenia lieve è solitamente asintomatica e potrebbe non richiedere alcun trattamento. Nei casi più gravi di neutropenia, il medico può prescrivere un fattore di crescita dei globuli bianchi per raggiungere un livello sicuro di neutrofil. A volte il midollo osseo recupera la propria capacità di produrre neutrofil senza trattamento. I pazienti devono essere monitorati con esami del sangue completi

settimanali nelle prime otto settimane di trattamento e, da allora in poi, mensili. Il trattamento può essere modificato se la conta ematica risulta troppo bassa. Informare il medico se appaiono sintomi di raffreddore o influenza. La neutropenia che accompagna le infezioni virali (per es. l'influenza) potrebbe avere carattere passeggero e risolversi rapidamente in seguito alla guarigione dello stato infettivo.

Trombosi venosa profonda (DVT, deep vein thrombosis)

I pazienti che ricevono pomalidomide hanno sviluppato **tromboembolismi venosi (TEV, coaguli di sangue)** riportati come reazioni avverse gravi. Nella sperimentazione clinica utilizzata per l'approvazione della FDA, a tutti i pazienti era stato prescritto un trattamento atto a prevenire i coaguli di sangue. Il tasso di **trombosi venosa profonda (DVT) o embolia polmonare (PE)** è stato del 3%.

La DVT, che rappresenta una condizione seria che espone il paziente a un potenziale pericolo di vita, consiste in un trombo all'interno di una vena profonda delle estremità inferiori (solitamente gambe e cosce) e molto raramente all'interno del collo o del braccio. La trombosi venosa profonda può essere seguita dal distacco (embolizzazione) di un trombo che si può espandere al cuore o ai polmoni, causando conseguenze estremamente pericolose. In caso di assunzione di Polymalist e di comparsa di sintomi quali sensazione di calore, gonfiore, arrossamento, difficoltà respiratorie e/o dolore alle estremità del corpo, è necessario rivolgersi immediatamente al proprio medico di fiducia.

Prevenzione e trattamento della trombosi venosa profonda

Anche se e hanno avuto i pazienti che hanno assunto pomalidomide sono relativamente pochi eventi tromboembolici venosi, è consigliata una terapia anticoagulante (fluidificante del sangue). Il medico valuterà i fattori di rischio individuali e stabilirà il tipo di agente anticoagulante appropriato.

Vertigini e confusione

Il 18% dei pazienti nella sperimentazione clinica che si è conclusa con l'approvazione di pomalidomide da parte della FDA ha avuto vertigini e il 12% dei pazienti una certa confusione mentale.

Prevenzione di vertigini e confusione

I pazienti devono essere consapevoli che vertigini e confusione sono potenziali effetti collaterali e devono evitare situazioni in cui questo potrebbe costituire un rischio o un problema per sé o per gli altri. Potrebbe essere necessario evitare di assumere altri farmaci in grado di provocare vertigini o confusione. È consigliabile discutere dell'assunzione degli altri farmaci con il proprio medico e/o farmacista.

Neuropatia

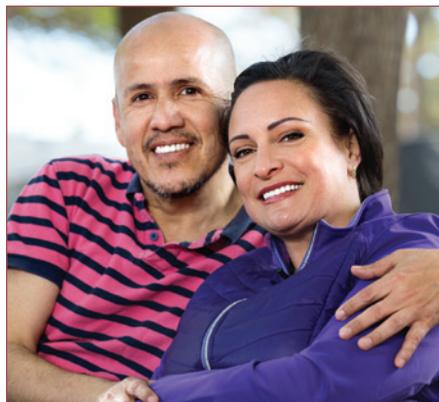
Il 18% dei pazienti ha manifestato neuropatia (tossicità per i tessuti nervosi) e circa nella metà di questi casi si è trattato di **neuropatia periferica**. Non si sono registrati casi di eventi avversi neuropatici gravi. Fra i sintomi della neuropatia vanno annoverati vertigini e svenimenti; i sintomi della neuropatia periferica includono intorpidimento, formicolio e dolore alle mani e/o ai piedi.

Prevenzione e trattamento della neuropatia

Si consiglia vivamente di contattare il proprio medico se si verificano nuovi sintomi o peggioramento di questa condizione. La diagnosi precoce e la modifica della dose possono prevenire la progressione della neuropatia.

L'affaticamento

Una sensazione anomala di stanchezza è un effetto collaterale comune del trattamento del mieloma (e di altri tipi di tumore). Anche se molti dei pazienti nelle sperimentazioni cliniche con pomalidomide si sentivano affaticati, pochissimi hanno lamentato un affaticamento grave da impedire loro di svolgere le attività della vita quotidiana. Come regola generale, qualsiasi paziente che soffre di affaticamento deve esercitare cautela se usa macchinari, incluse le automobili. L'IMF ha una pubblicazione chiamata *Understanding Fatigue* (Comprendere e conoscere l'astenia), che risulterà utile se voi o qualcuno che vi sta a cuore lamenta questo effetto collaterale.



Prevenzione e trattamento dell'astenia

Se l'astenia è grave, il medico potrebbe dover intervenire con opportune misure terapeutiche di supporto. Esistono farmaci, come Provigil® (modafinil), atti a trattare questo problema. Per ridurre al minimo gli effetti di questo effetto collaterale, è necessario adottare le seguenti accortezze:

- un livello moderato di attività (in quanto l'inattività ingenera maggiore astenia)
- 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.

Astenia

Astenia è un termine medico atto a indicare una debolezza fisica e perdita di energia. Si tratta di una complicazione comune a un certo numero di farmaci che vengono utilizzati nel trattamento del mieloma e ai trattamenti tumorali in generale.

Prevenzione e trattamento dell'astenia

In casi di astenia grave, esistono diverse soluzioni per alleviare il problema. La prima e più semplice cosa da fare è assumere pomalidomide la sera prima di coricarsi. In questo modo si limiteranno gli effetti del farmaco alle ore che si trascorrono a letto. Se si continua a lamentare una debolezza fisica significativa durante le ore di veglia, il medico può ridurre il dosaggio di pomalidomide. L'astenia può anche

migliorare da sola in caso di una terapia prolungata. I medici hanno riferito che astenia e affaticamento spesso migliorano con la riduzione del carico di malattia del mieloma, di solito dopo i primi due cicli di terapia. Infine, in caso di grave astenia, il medico può prescrivere farmaci da assumere a basse dosi la mattina presto (per esempio Ritalin® o Adderall®) per assicurare che i pazienti possano essere più attivi durante il giorno.

Trombocitopenia

I pazienti che assumono pomalidomide possono subire una riduzione dei livelli delle cellule ematiche denominate trombociti o piastrine, che sono responsabili della coagulazione del sangue. Bassi livelli di piastrine possono tradursi in ecchimosi, sanguinamento e una più lenta guarigione.

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.

Anemia

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.

Prevenzione e trattamento dell'anemia

Il personale medico di riferimento stabilirà il regime di trattamento dell'anemia più adatto e sicuro nel singolo caso.

Si elencano di seguito le opzioni terapeutiche per l'anemia:

- Adeguamento dei farmaci
- Trasfusioni di sangue
- Agenti eritropoietici (che formano globuli rossi).

Prospettive future

I dati presentati in occasione del meeting annuale ASH 2016 hanno incluso aggiornamenti sulle sperimentazioni cliniche con pomalidomide, oltre a studi sul pomalidomide come parte delle terapie in combinazione con farmaci nuovi e recentemente approvati:

- Uno studio su carfilzomib + pomalidomide + desametasone ha evidenziato risultati favorevoli rispetto alla terapia con pomalidomide + desametasone a basso dosaggio nel mieloma recidivante/refrattario dopo un follow-up medio di 10 mesi. Un altro studio ha riscontrato attività in pazienti sottoposti a pretrattamento pesante, ma ha messo in luce le sfide incontrate nel gestire pazienti spesso meno forti in un contesto reale al di fuori delle sperimentazioni cliniche.
- La combinazione pomalidomide + desametasone + ciclofosfamide a basso dosaggio quotidiano per via orale nel mieloma recidivante/refrattario ha retto favorevolmente il confronto con pomalidomide + desametasone e altri regimi a tre farmaci contenenti ciclofosfamide, mostrando un ORR e una PFS migliori.
- La combinazione lxazomib (Ninlaro®) + pomalidomide + desametasone nel mieloma recidivante/refrattario è una terapia di combinazione orale ben

tollerata e sono state riscontrate risposte persino nel mieloma refrattario doppio/triplo e nella citogenetica a basso rischio.

- La combinazione selinexor + pomalidomide + desametasone a basso dosaggio ha un'attività clinica significativa (ORR al 60%) nei pazienti affetti da mieloma recidivante/refrattario con pretrattamento pesante.
- La combinazione pembrolizumab + pomalidomide + desametasone per il mieloma recidivante/refrattario mostra un'attività promettente e un profilo di sicurezza accettabile.
- La combinazione marizomib + pomalidomide + desametasone a basso dosaggio nel mieloma recidivante/refrattario è stata ben tollerata e ha dimostrato un'attività promettente in pazienti ad alto rischio con pretrattamento pesante.
- La combinazione filanesib + pomalidomide + desametasone si è dimostrata efficace, con un ORR del 50% e un tasso di controllo della malattia del 100% con tossicità gestibile nei pazienti affetti da mieloma recidivante/refrattario.

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.

Anti-infiammatorio: Sostanza o trattamento che riduce l'infiammazione o il gonfiore.

Astenia: Una condizione in cui l'organismo manca di forza o ha perso energia nel suo complesso o in una sua qualsiasi parte.

Cancro: Termine usato per malattie nelle quali le cellule maligne si dividono senza controllo. Le cellule cancerogene invadono i tessuti vicini e si diffondono attraverso il flusso sanguigno e linfatico ad altre parti del corpo.

Cellula: Unità base di ogni organismo vivente. Ciascun organo e tessuto dell'organismo presenta milioni di cellule microscopiche.

Cellule T (Linfociti T): Tipo di globuli bianchi che svolgono un ruolo centrale nel sistema immunitario. È possibile distinguere le cellule T dagli altri linfociti, come le cellule B e le cellule killer naturali (cellule NK), per la presenza di un recettore dei linfociti T (TCR) sulla superficie cellulare. Si chiamano cellule T perché maturano nel timo (sebbene alcune maturino anche nelle tonsille).

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.

Embolia polmonare (PE): Condizione che si verifica quando un coagulo di sangue nella vena (trombosi venosa profonda, o DVT) si distacca, viaggia nel flusso sanguigno e va ad incastrarsi in un polmone, bloccando il flusso sanguigno.

Evento avverso (EA): Noto anche come "reazione avversa". Vedere "Effetti collaterali".

Farmaco immunomodulatore: Agente che colpisce, potenzia o sopprime il sistema immunitario. Denominato anche "composto IMiD®".

Farmacocinetica: Studio dei processi mediante i quali un farmaco viene assorbito, distribuito, metabolizzato ed eliminato dal corpo.

Fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF, vascular endothelial growth factor): Fattore di crescita che promuove la crescita di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi).

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.

Infiammatorio: Relativo a una risposta di protezione del corpo contro una lesione o malattia.

Interleuchina: Sostanza prodotta e rilasciata naturalmente dall'organismo oppure sostanza utilizzata nella terapia biologica. Le interleuchine stimolano la crescita e le attività di alcune specie di globuli bianchi. L'interleuchina-2 (IL-2) è un tipo di modificatore della risposta biologica che stimola la crescita di alcune cellule del sangue nel sistema immunitario in grado di combattere alcuni tipi di cancro. L'interleuchina-6 (IL-6) è una citochina in grado di stimolare enormemente le attività degli osteoclasti e delle plasmacellule.

Linfociti: Cellule B, cellule T e cellule 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 livello di proteine mielomatose e/o nuova evidenza di malattia.

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

Neuropatia periferica (PN): Intorpidimento, formicolio e/o dolore alle mani, ai piedi, alle gambe e/o alle braccia.

Neutrofili: Globuli bianchi necessari per combattere le infezioni batteriche.

Neutropenia: Livelli ridotti di neutrofili.

Piastrine: Una delle tre principali componenti del sangue, insieme ai globuli rossi e ai globuli bianchi. Le piastrine si dispongono nelle pareti dei vasi sanguigni danneggiati e rilasciano sostanze in grado di stimolare la formazione di coaguli nel sangue. Le piastrine sono le maggiori difese contro i sanguinamenti. Sono chiamate anche trombociti.

Proteasoma: Gruppo congiunto (o complesso) di enzimi che distruggono le proteine danneggiate o indesiderate e le proteine non danneggiate che richiedono la degradazione nella cellula. Questo ricambio o "riciclaggio" di proteine è importante per mantenere l'equilibrio all'interno della cellula e aiuta a regolare numerose funzioni tra cui la crescita cellulare.

Recidivo/refrattario: Il termine recidivo riguarda i pazienti affetti da recidiva e sottoposti a trattamento che hanno sviluppato segni e sintomi di mieloma almeno 60 giorni dopo il termine della cura. 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.

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".

Sottoregolazione: Il processo attraverso il quale una cellula diminuisce la quantità di una componente cellulare, come un RNA o proteina, in risposta a una variabile esterna.



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.

Tromboembolia venosa (VTE): Condizione che include sia la trombosi venosa profonda (DVT) che l’embolia polmonare (PE). Circa due terzi dei casi di tromboembolia venosa derivano dall’ospedalizzazione. Tra i fattori di rischio vi sono infezioni, età superiore a 75 anni, cancro e una storia clinica di VTE. Vedi “**Trombosi venosa profonda (DVT)**” e “**Embolia polmonare (PE)**”.

Trombosi venosa profonda (DVT, deep vein thrombosis): Condizione che si verifica quando in una o più delle vene profonde del corpo, di solito negli arti inferiori, si forma un coagulo di sangue (trombo). La trombosi venosa profonda può causare gonfiore o dolore alle gambe, ma può anche verificarsi senza alcun sintomo.

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

Steroide adrenocorticale: Uno qualsiasi degli ormoni steroidei prodotti dalla corteccia surrenale (la parte esterna della ghiandola surrenale) o i loro equivalenti sintetici (artificiali). Noti anche come adrenocorticoidi, glucocorticosteroidi o corticosteroidi.

Steroide: 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.

Substrato: Molecola su cui agisce un enzima.

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.

La stampa del presente manuale informativo per il paziente è stata resa possibile grazie con il contributo di Celgene Corporation.

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 sottoporli.
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.

