



Conoscere
il VELCADE®
(bortezomib) per iniezione



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

Telefono:

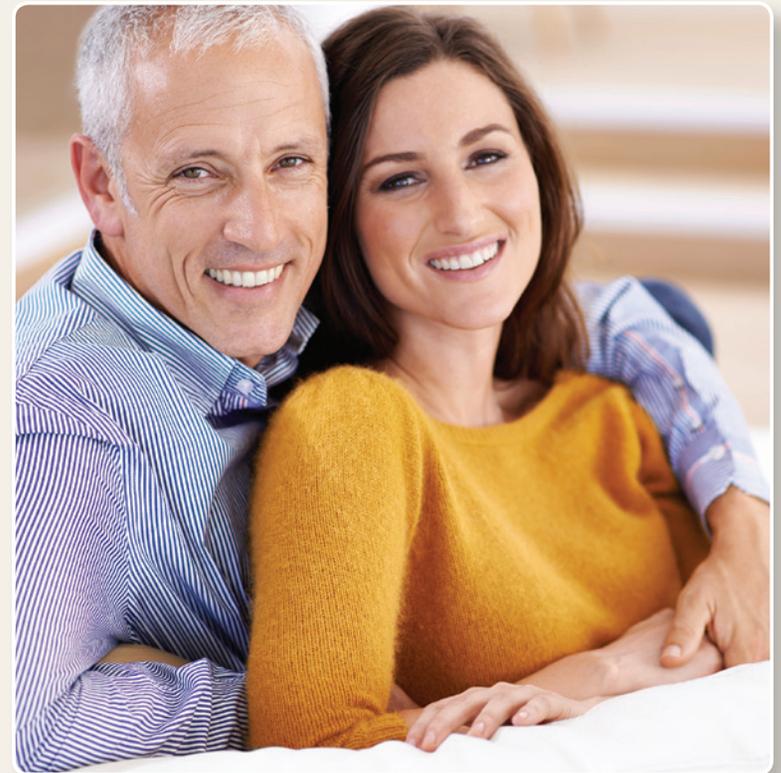
+ 1 800-452-2873
(Stati Uniti e Canada)

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

Fax: +1 818-487-7454

TheIMF@myeloma.org

myeloma.org



© 2016, International Myeloma Foundation, North Hollywood, California - u-vel_IT_2016_n3

Una pubblicazione della **International Myeloma Foundation**

Informazioni sulla International Myeloma Foundation

La International Myeloma Foundation (IMF), fondata nel 1990, è l'organizzazione di beneficenza più vecchia e più grande del mondo che si occupa specificamente del mieloma. L'IMF annovera 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 programmi 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 sovvenzioni ai principali ricercatori junior e senior. Inoltre, attraverso l'International Myeloma Working Group (IMWG), un'organizzazione che pubblica in prestigiose riviste mediche, che si sforza di tracciare la rotta verso una terapia, che è alla guida della prossima generazione di sperimentatori innovativi e che migliora le vite grazie all'ottimizzazione delle cure, l'IMF riunisce gli esperti leader, a livello internazionale, in maniera esclusiva e affermata.

DIVULGAZIONE Vengono organizzati, in tutto il mondo, seminari a carattere divulgativo per i pazienti e i loro familiari, workshop nei centri medici e workshop locali dell'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. La nostra biblioteca, che contiene oltre 100 pubblicazioni per i pazienti, 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 gestisce la formazione e il supporto dei soggetti interessati, al fine di sensibilizzare il pubblico in merito ai problemi di salute che colpiscono la comunità del mieloma. Lavorando a livello nazionale, l'IMF è alla guida di due gruppi che si occupano della sensibilizzazione sul tema della copertura assicurativa. Migliaia di sostenitori preparati dall'IMF hanno un impatto positivo ogni anno per quanto riguarda i problemi critici 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

La serie <i>Conoscere</i> e 10 passi verso il raggiungimento del benessere	4
Contenuti del presente manuale	4
Cos'è Velcade e come funziona?	5
In che modo viene somministrato Velcade?	5
Quando viene somministrato Velcade, e a quali dosaggi?	6
Velcade nelle sperimentazioni cliniche	8
Uso di Velcade nella pratica clinica nel 2016	9
Quali sono i possibili effetti collaterali di Velcade?	10
Una riduzione della dose di Velcade cambierebbe l'efficacia del trattamento?	13
Conclusioni	14
Termini e definizioni	14

La serie **Conoscere** e 10 passi verso il raggiungimento del benessere

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** (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 il *Patient Handbook* (*Guida del paziente*) pubblicato dall'IMF e solo successivamente il *Concise Review of the Disease and Treatment Options* (*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 appartenenti alla serie *Conoscere* dell'IMF, sono disponibili sul sito web myeloma.org, dove sarà possibile consultare altre informazioni 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 un'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 sezione conclusiva del manuale. Per un compendio più completo sul lessico relativo al mieloma, consultare il *Glossario dei termini e delle definizioni del mieloma* dell'IMF disponibile alla pagina IT.glossary.myeloma.org.

Contenuti del presente manuale

Velcade® (bortezomib) svolge un ruolo importante durante l'intero corso della malattia del paziente affetto da mieloma, dalla **terapia di induzione** per i pazienti di nuova diagnosi, a un possibile ruolo come parte del **condizionamento** per il trapianto di **cellule** staminali, al consolidamento e/o alla **terapia di mantenimento**, al trattamento per i pazienti il cui mieloma è diventato **refrattario** e/o **recidivante** alle terapie precedenti. Pertanto, poiché Velcade è disponibile come opzione di trattamento per l'intero corso della malattia, il manuale *Conoscere il VELCADE®* (*bortezomib*) per iniezione include molti dei 10 passi verso il raggiungimento del benessere:

- **Fase 3** – Opzioni di trattamento iniziale (terapia di prima linea)
- **Fase 4** – Terapia di supporto

- **Fase 5** – Trapianto: è necessario?
- **Fase 7** – Consolidamento e/o mantenimento
- **Fase 9** – Recidiva: è necessario modificare il trattamento?

Cos'è Velcade e come funziona?

Velcade è il primo di una classe di farmaci chiamati **inibitori del proteasoma**. È stato approvato per la prima volta dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per il trattamento del mieloma recidivante/refrattario nel maggio 2003. Nel giugno 2008 la FDA ha esteso l'approvazione del Velcade per includere la terapia di prima linea. Nel mese di gennaio 2012, la FDA ha approvato la somministrazione per via sottocutanea (SQ) di Velcade. Nell'agosto 2014, la FDA ha ampliato il marchio Velcade per consentire l'ulteriore trattamento dei pazienti che avevano precedentemente risposto a questo farmaco e avevano registrato una recidiva almeno sei mesi dopo il completamento della precedente terapia con Velcade.

Velcade può essere utilizzato da solo, in combinazione con il desametasone o come parte di un regime multifarmaco più complesso.

Velcade funziona mediante l'inibizione dei complessi di **enzimi** chiamati **proteasomi**. Sia le cellule normali che quelle tumorali contengono proteasomi, che distruggono le **proteine** danneggiate e indesiderate in componenti più piccoli. I proteasomi eseguono anche la distruzione regolata

delle proteine non danneggiate nella cellula, processo necessario per il controllo di molte funzioni cellulari importanti. Questi componenti più piccoli vengono quindi utilizzati per creare nuove proteine richieste dalla cellula. I proteasomi possono essere immaginati come elementi fondamentali per il "riciclaggio" delle proteine da parte della cellula.

Quando Velcade inibisce i proteasomi, il normale equilibrio all'interno della cellula viene interrotto. Tale interruzione provoca una serie di effetti sulla cellula, alcuni dei quali sono ancora in corso di studio. Quando i proteasomi vengono inibiti nei test di laboratorio, le cellule del mieloma smettono di dividersi.

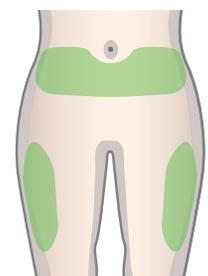
Le cellule mielomatose inoltre smettono di produrre agenti chimici per stimolare altre cellule mielomatose: il loop di feedback **autocrino** viene interrotto. Le cellule mielomatose sono più sensibili a tali effetti rispetto alle cellule normali, cosicché le prime muoiono mentre le cellule normali possono guarire.

In che modo viene somministrato Velcade?

Velcade si presenta sotto forma di una polvere liofilizzata (essiccata a freddo), che deve essere ricostituita prima della somministrazione.

Secondo l'approvazione ricevuta nel 2003, Velcade viene somministrato tramite infusione endovenosa (IV, ovvero "in vena") iniettata attraverso una linea IV centrale o periferica. L'iniezione avviene in brevissimo tempo, da 3 a 5 secondi.

Nel gennaio 2012, la FDA ha approvato un secondo metodo per somministrare Velcade ai pazienti. Oltre al metodo sopra descritto per la somministrazione di Velcade mediante infusione endovenosa, è possibile ricevere il farmaco anche attraverso un'iniezione sottocutanea (SQ, sotto cute), comunemente nota come "puntura". L'iniezione SQ viene effettuata



presso lo studio del medico, con lo stesso dosaggio e secondo lo stesso programma del Velcade IV e dovrebbe essere eseguita alternando cosce e addome.

Non sono disponibili dati derivanti da **sperimentazioni cliniche** a sostegno della somministrazione di Velcade per via sottocutanea nel braccio. Come il Velcade IV, il Velcade SQ è approvato per la somministrazione durante l'intero decorso della malattia.

Il Velcade SQ determina una **neuropatia periferica (PN)** notevolmente inferiore al Velcade IV e può anche ridurre l'insorgenza di **effetti collaterali a**

livello gastrointestinale. Gli altri effetti collaterali del Velcade SQ sono uguali a quelli che si verificano con il Velcade IV. Circa il 6% dei pazienti nelle sperimentazioni cliniche con il Velcade SQ ha manifestato reazioni localizzate nel sito di iniezione (prurito, gonfiore, dolore e/o arrossamento). In caso di neuropatia o problemi gastrointestinali preesistenti, si consiglia di discutere l'uso del Velcade SQ con il proprio medico.

Quando viene somministrato Velcade, e a quali dosaggi?

Nei protocolli standard, Velcade viene somministrato presso lo studio del medico o in clinica con un dosaggio pari a 1,3 mg per metro quadro di massa corporea due volte a settimana per 2 settimane, seguito da un periodo di riposo di 10 giorni. I pazienti e i rispettivi medici, in genere, optano per un programma di somministrazione lunedì/giovedì oppure martedì/venerdì. Tra l'assunzione di una dose e l'altra devono trascorrere almeno 72 ore, in modo tale che le cellule normali

Tabella 1: Algoritmo di trattamento per pazienti fragili

Fattori di rischio		
<ul style="list-style-type: none"> • Età: oltre 75 anni. • Fragilità lieve, moderata o grave: aiuto necessario per la cura personale e domestica. • Comorbidità e disfunzioni di organi: cardiache, polmonari, epatiche, renali. 		
Go-go	Moderate-go	Slow-go
Dosaggio 0	Dosaggio -1	Dosaggio -2
Nessun fattore di rischio	Almeno un fattore di rischio	Almeno un fattore di rischio + qualsiasi evento avverso (EA) non ematologico di grado 3-4

Tabella 2: Algoritmo del trattamento

	Dosaggio 0 Età: < 65 anni	Dosaggio -1 Età: 65-75 anni	Dosaggio -2 Età: > 75 anni
Velcade	1,3 mg/m ² giorni 1, 4, 8, 11 3 settimane	1,3 mg/m ² giorni 1, 4, 8, 11 3 settimane o 1,3 mg/m ² giorni 1, 8, 15, 22 5 settimane	1,0-1,3 mg/m ² giorni 1, 8, 15, 22 5 settimane

Se si verifica un EA (evento avverso o effetto collaterale) di grado 3-4:

1. interrompere la terapia; 2. attendere un EA di grado 1; 3. ricominciare con una dose più bassa

abbiano la possibilità di riprendersi dagli effetti del farmaco. Per questo motivo, eventuali variazioni nel programma di somministrazione devono limitarsi a ritardare l'iniezione per un giorno, piuttosto che anticiparla di un giorno.

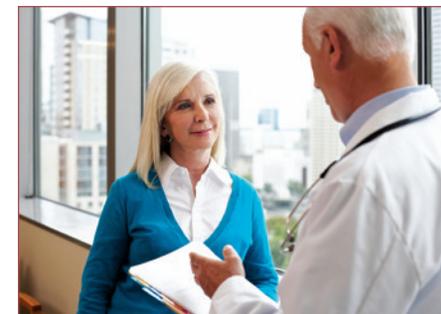
Vi sono situazioni in cui potrebbe essere necessario ridurre la dose di Velcade e/o somministrarla una sola volta, anziché due, a settimana. Qualora si manifestino **effetti collaterali**, il medico potrebbe prescrivere una riduzione del dosaggio e/o modifiche nel programma di trattamento. Le modifiche nel programma e nel dosaggio possono anche essere ordinate preventivamente per pazienti con problemi medici preesistenti o per pazienti di età avanzata e fragili.

Nel 2011, i membri dell'International Myeloma Working Group (IMWG) dell'IMF, il dott. Antonio Palumbo e il dott. Kenneth Anderson, hanno pubblicato un regime posologico per i pazienti più anziani e/o fragili nel *New England Journal of Medicine*. Per tale

popolazione di pazienti, il dott. Palumbo consiglia quei dosaggi di Velcade e i farmaci con i quali è comunemente combinato possono essere adeguati in base all'età del paziente e a patologie concomitanti e/o alla tolleranza.

Il dott. Palumbo fornisce un'utile tabella per specifici aggiustamenti della dose consigliati per i pazienti fragili (v. *Tabella 1*). Il suo sistema a tre gruppi "go-go", "moderate-go" e "slow-go" è oggi utilizzato da molti medici.

L'algoritmo di trattamento specifico per le riduzioni dei dosaggi di Velcade all'interno di combinazioni è riassunto



nella Tabella 2, che include (al livello dose “-2”) una riduzione della dose di Velcade a una volta a settimana (rispetto alle due volte a settimana nei regimi standard).

Velcade viene spesso somministrato in combinazione con altri farmaci anti-mieloma, inclusi desametasone, ciclofosfamide, lenalidomide (Revlimid®), talidomide (Thalomid®), melfalan, prednisone e doxorubicina liposomiale pegilata (Doxil®). Velcade è un componente necessario della terapia combinata, recentemente approvata dalla FDA, di Farydak® (panobinostat) più Velcade e desametasone per pazienti che hanno ricevuto da uno a tre trattamenti precedenti per il mieloma, inclusi Velcade e un **farmaco immunomodulatore (IMiD)** come Thalomid®, Revlimid® o Pomalyst®. Velcade viene anche sottoposto a test in combinazione con molti altri agenti che sono ancora in fase di sperimentazione clinica. I dettagli sulla terapia con desametasone, talidomide e Revlimid vengono discussi in altri manuali redatti dall’IMF.

Velcade nelle sperimentazioni cliniche

È stata condotta un’ampia gamma di sperimentazioni cliniche con Velcade. Gli studi hanno dimostrato l’efficacia del trattamento con Velcade per i pazienti nella terapia di prima linea, nel condizionamento, per i pazienti con mieloma recidivante/refrattario e nella terapia di mantenimento.

All’assemblea annuale dell’American Society of Hematology (ASH, Società Americana di Ematologia) tenutasi nel

2015, sono stati presentati i risultati di due sperimentazioni cliniche molto importanti che influenzeranno la pratica clinica futura; ciascuna di queste due sperimentazioni ha incluso un regime contenente Velcade:

- Il Presidente dell’IMF, il dott. Brian Durie, ha presentato i risultati, a lungo attesi, di un’ampia sperimentazione clinica randomizzata definita SWOG SO777, che ha messo a confronto la combinazione di Velcade, Revlimid e desametasone (VRD) con l’uso di Revlimid e desametasone da soli (RD) in pazienti con nuova diagnosi di mieloma. I risultati hanno dimostrato che la terapia combinata di VRD ha prolungato di un anno la **sopravvivenza libera da progressione (PFS, progression-free survival)** e la **sopravvivenza globale (OS, overall survival)** rispetto alla somministrazione di RD. Questi dati stabiliscono in modo assoluto la superiorità della triplice terapia di prima linea e confermano l’efficacia della combinazione di un inibitore del proteasoma con un agente immunomodulante (IMiD).
- Il dott. Michel Attal dell’Istituto dei tumori dell’Università di Tolosa in Francia ha presentato i risultati della sperimentazione clinica IFM-DFCI 2009, messa a punto per stabilire se il trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) sia ancora una componente necessaria del trattamento per i pazienti con nuova diagnosi di mieloma nell’era delle nuove e potenti terapie. Tutti i pazienti sono stati trattati con VRD e circa la metà di loro ha continuato a

ricevere alte dosi di melfalan seguite da ASCT. I risultati della metà francese della sperimentazione – i dati del Dana-Farber Cancer Institute di Boston non sono ancora stati completati – hanno dimostrato che la terapia con VRD seguita da un trapianto autologo di cellule staminali di prima linea garantisce una PFS più lunga, tassi più alti di negatività MRD e una tendenza ad una sopravvivenza globale più lunga (al 39° mese di follow-up è ancora troppo presto per valutare la OS). Pertanto, il trapianto di prima linea seguito dal trattamento con VRD può essere considerato un’eccellente opzione.

È stato dimostrato che Velcade aiuta a prevenire la perdita ossea nei pazienti affetti da mieloma e si è rivelato, inoltre, sicuro per l’uso in pazienti con disfunzione renale. Considerata la sua efficacia e l’ampio uso nel mieloma, Velcade è spesso utilizzato come lo standard di cura nelle sperimentazioni cliniche randomizzate o come farmaco “piattaforma” per le nuove combinazioni nelle sperimentazioni cliniche di fase II. Velcade è attualmente presente in centinaia di sperimentazioni cliniche, tra cui:

- uno studio per stabilire se Velcade aiuterà a prevenire eventi correlati alle ossa nei pazienti affetti da mieloma multiplo smoldering (SMM);
- uno studio di trapianto allogenico seguito da una terapia di mantenimento con Velcade per pazienti affetti da mieloma ad alto rischio.

Uso di Velcade nella pratica clinica nel 2016 Nella terapia di prima linea

Numerosi studi hanno dimostrato l’efficacia di Velcade in combinazione con:

- melfalan e prednisone;
- desametasone (VD);
- ciclofosfamide più desametasone (VCD, nota anche come CyBorD);
- talidomide più desametasone (VTD);
- Revlimid più desametasone (VRD).

È importante discutere con il proprio medico la strategia e la combinazione più appropriate per il singolo caso. La scelta dipende da diversi fattori, tra cui i programmi per effettuare o meno un **trapianto** autologo; la presenza o l’assenza di fattori cromosomici ad alto rischio (t(4;14); t(14;16); t(14;20); del 17p), e la presenza o l’assenza di problemi renali, neuropatia di fondo, o qualsiasi tendenza alla formazione di coaguli di sangue. Oltre a questi fattori, la preferenza personale è sempre una componente chiave.



Altre terapie contro la malattia, inclusi il consolidamento, il mantenimento e il trattamento di recidive

In tali terapie, varie combinazioni e sequenze si sono dimostrate efficaci. I dettagli vanno comunque discussi con il proprio medico.

È importante notare che Velcade è attivo e ben tollerato in pazienti con mieloma recidivante con livelli variabili di insufficienza renale. L'efficacia e la sicurezza nelle sperimentazioni cliniche non sono state sostanzialmente influenzate dall'insufficienza renale da grave a moderata rispetto a un'insufficienza assente/lieve. Numerose sperimentazioni hanno confermato la sicurezza e l'efficacia di Velcade per i pazienti con insufficienza renale.

Inoltre, molte sperimentazioni cliniche che utilizzano varie strategie di trattamento con Velcade hanno dimostrato che questo farmaco può aiutare a superare i fattori a basso rischio della mutazione genetica t(4;14) e a migliorare notevolmente la sopravvivenza globale.

Con Velcade vi è un basso rischio di **tromboembolia venosa (VTE)** e tale farmaco può persino fornire un effetto protettivo contro la VTE in combinazione con i regimi basati su agenti immunomodulanti (IMiD).

Quali sono i possibili effetti collaterali di Velcade?

Segue una descrizione dei principali effetti collaterali associati a Velcade che, nella maggior parte dei casi, risultano gestibili e prevedibili. Per ulteriori

informazioni su questi e altri possibili effetti collaterali, rivolgersi al personale medico e infermieristico di riferimento. Qualora si riscontri QUALSIASI cambiamento nel proprio stato di salute, è necessario parlarne con il personale medico o infermieristico di riferimento.

Neuropatia periferica

La neuropatia periferica (PN) è una condizione grave in cui il trattamento colpisce i nervi delle mani, dei piedi, delle gambe e/o delle braccia. Tra i sintomi della PN vi sono intorpidimento, formicolio o persino dolore alle mani, ai piedi, alle gambe e/o alle braccia. Alcuni pazienti possono aver manifestato la PN in seguito agli effetti della proteina monoclonale stessa e/o a precedenti trattamenti per il mieloma. Se si inizia ad assumere Velcade con questa condizione preesistente, è importante soprattutto prestare particolare attenzione all'entità del proprio malessere, in modo tale da poter segnalare rapidamente un peggioramento della propria condizione al medico. In caso di diagnosi precoce e di trattamento adeguato, la neuropatia è spesso reversibile.

Il Velcade somministrato per via sottocutanea (SQ) provoca una neuropatia periferica notevolmente inferiore rispetto al Velcade IV. I pazienti che hanno ricevuto il Velcade SQ nella sperimentazione dell'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM), in cui è stato confrontato con il Velcade IV, hanno avuto un'incidenza di PN di qualsiasi livello di gravità del 38%, mentre coloro che hanno ricevuto il Velcade IV hanno mostrato un'incidenza del 53% di qualunque grado di PN. Solo il 6% dei pazienti che hanno ricevuto il Velcade SQ ha manifestato una

PN di grado 3 o 4 (su una scala in cui 1 è il grado più basso e 4 il grado più alto), mentre il 16% dei pazienti che hanno ricevuto il Velcade IV ha manifestato una PN di grado 3 o 4. Il Velcade SQ può anche aver ridotto gli effetti collaterali sul sistema gastrointestinale (nausea, costipazione/diarrea).

Prevenzione e trattamento della neuropatia periferica

Si consiglia vivamente di contattare il proprio medico qualora si manifestino sintomi nuovi o un peggioramento dei sintomi della PN, poiché un'individuazione precoce e la modifica del dosaggio possono impedire la progressione di tale condizione. Il consulto medico consente anche di effettuare le adeguate modifiche al dosaggio e/o al programma di somministrazione di Velcade.

Si tenga presente che sono disponibili raccomandazioni molto precise riguardo alle modifiche del programma e del dosaggio di Velcade (v. *Tabelle 1 e 2*). Questi sono i principi chiave:

- Evitare una PN progressiva, soprattutto se si sviluppa qualsiasi dolore significativo (ciò viene definito Grado 2). Anche se la PN può essere reversibile, può esserlo parzialmente ma non completamente. La prevenzione è il migliore approccio. Ciò richiede modifiche precoci e attive del programma e/o del dosaggio.
- Discutere le opzioni per le modifiche del dosaggio/programma/metodo di somministrazione con il proprio medico. I principali tipi di modifica sono:

1. Riduzione della dose. Viene effettuata in maniera graduale:

- ▶ dose completa: 1,3 mg/m² di superficie corporea
- ▶ prima riduzione della dose: 1,0 mg/m²
- ▶ metà dose: 0,7 mg/m²

2. Opzione "Un giorno a settimana".

Molti studi recenti hanno dimostrato che utilizzando Velcade 1 giorno/settimana invece del programma standard di 2 giorni/settimana è possibile conservare la piena efficacia (con alcune delle principali combinazioni oggi utilizzate) e ridurre in maniera significativa il rischio di neuropatia di Grado 2 o superiore.

3. Opzione di somministrazione SQ.

Il Velcade SQ provoca una neuropatia periferica notevolmente inferiore al Velcade IV.

Astenia

L'astenia è un effetto collaterale comune associato alla terapia con Velcade. Sebbene si tratti generalmente di una condizione non grave, è necessario agire con prudenza in caso di utilizzo di macchinari o alla guida di veicoli. Consultare la pubblicazione dell'IMF *Understanding Fatigue (Conoscere e comprendere l'astenia)* per ulteriori informazioni su questo effetto collaterale debilitante e sulla sua gestione.

Prevenzione e trattamento dell'astenia

Le modalità di gestione dell'astenia prevedono terapie di supporto stabilite dal medico di fiducia del paziente. Per ridurre al minimo l'impatto di questo effetto collaterale, 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.

Nausea

Durante l'assunzione di Velcade può manifestarsi nausea, che può essere associata a vertigini, senso di stordimento o svenimento se conduce alla disidratazione. In caso di disidratazione potrebbe essere necessario il trattamento medico.

Prevenzione e trattamento della nausea

Occorre prendere delle precauzioni per prevenire la disidratazione causata dal vomito. È necessario bere una quantità sufficiente di acqua e altri liquidi e rivolgersi a un medico in caso di vertigini, senso di stordimento o svenimento. Il medico potrà somministrare farmaci antiemetici (per impedire il vomito) o consigliare l'idratazione per via endovenosa, a seconda dei casi.

Diarrea

Durante l'assunzione di Velcade può verificarsi diarrea. 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.

Riduzione della conta di piastrine

I pazienti affetti da mieloma che assumono Velcade spesso sviluppano una condizione nota con il nome di trombocitopenia, che consiste in un abbassamento della conta di **piastrine**, 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. La conta delle piastrine si riduce con il trattamento ma, dopo il necessario intervallo tra le dosi, dovrebbe tornare al livello di base entro l'inizio del ciclo successivo.

Prevenzione e trattamento delle basse conte di piastrine

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.

Bassa pressione sanguigna (ipotensione)

Dopo aver assunto Velcade potrebbe verificarsi un calo della pressione sanguigna. Se si ha una storia clinica di svenimenti o pressione bassa o se si stanno assumendo farmaci che possono causare un abbassamento della pressione (come i farmaci antipertensivi, cioè i farmaci per combattere la pressione alta), è importante riferire al medico curante la propria condizione prima di cominciare la somministrazione di Velcade. Le vertigini, soprattutto se si verificano dopo essersi alzati rapidamente da una posizione

seduta o distesa, possono essere segno di pressione bassa.

Prevenzione e trattamento della pressione bassa

È necessario rivolgersi al medico in caso di vertigini, senso di stordimento o svenimento. Si consiglia di prestare attenzione durante l'uso di macchinari, inclusa la guida di veicoli. Occorre prendere delle precauzioni per prevenire la disidratazione (bere molta acqua, ad esempio) e il medico potrà somministrare farmaci per il trattamento della pressione bassa. È inoltre importante informare il proprio medico riguardo a eventuali farmaci che si stanno assumendo, in particolare per il trattamento dell'ipertensione (pressione alta).

Altri effetti collaterali di Velcade

Altri effetti collaterali che possono verificarsi con Velcade sono: emicrania, insonnia, rash cutaneo occasionale, febbre, tosse, dolore alla schiena e crampi muscolari. È stato dimostrato che Velcade aumenta l'incidenza del virus dell'Herpes Zoster (noto anche come "fuoco di Sant'Antonio"), un prurito doloroso di solito localizzato su un lato del corpo. I pazienti affetti da mieloma presentano un rischio maggiore di sviluppare il fuoco di Sant'Antonio poiché il mieloma compromette la risposta immunitaria. Discutere con il proprio medico



sull'assunzione di un farmaco antivirale per ridurre il rischio di sviluppare tale condizione e non dimenticare di riferire QUALSIASI cambiamento del proprio stato di salute al personale medico o infermieristico di riferimento.

Una riduzione della dose di Velcade cambierebbe l'efficacia del trattamento?

È importante parlare apertamente con il proprio medico o professionista del settore sanitario di riferimento, nonché fissare appuntamenti regolari per mantenere il programma di trattamento a base di Velcade. Il medico potrebbe decidere di ridurre il dosaggio di Velcade nell'ambito di una strategia terapeutica complessiva finalizzata alla gestione di un particolare effetto collaterale. La dose iniziale consigliata di Velcade è di 1,3 mg/m². Tuttavia, anche una dose inferiore di 1,0 mg/m², che è la prima riduzione della dose che il medico probabilmente tenterà, si è dimostrata attiva contro il mieloma. In un piccolo studio che ha esaminato entrambe le dosi, non sono state riscontrate differenze significative nell'efficacia tra i due dosaggi. Il medico potrà inoltre decidere di saltare una dose programmata per ridurre la gravità di un effetto collaterale prima di continuare il trattamento.

Alcuni studi hanno dimostrato che la somministrazione di Velcade in un programma settimanale in combinazione con altri agenti anti-mieloma è associata a una riduzione degli effetti collaterali, soprattutto della neuropatia periferica, senza che si verifichi una diminuzione significativa dell'efficacia.

Conclusioni

Mentre una diagnosi di cancro è qualcosa impossibile da controllare, acquisire consapevolezza e conoscenza per arrivare a un miglioramento dell'interazione con il personale medico e infermieristico è, invece, un aspetto che è possibile controllare 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 da quello infermieristico di riferimento, che daranno al paziente risposte esaurienti in merito al piano terapeutico specifico. 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. La 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

Autocrino: Autocrino si riferisce al processo mediante il quale un fattore di crescita viene prodotto da una cellula (come nel caso del mieloma) e può anche stimolare la crescita stessa, creando un loop autocrino positivo. Allo stesso modo, in un loop paracrino, i fattori prodotti dal microambiente che circonda il mieloma possono stimolare il mieloma stesso. Le cellule mielomatose stimolate producono fattori che possono a loro volta stimolare le cellule del microambiente.

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

Condizionamento: Regime di trattamento a cui viene sottoposto un paziente per distruggere le cellule tumorali prima del trapianto di cellule staminali. Il regime di condizionamento più comune somministrato ai pazienti affetti da mieloma è costituito da 200 mg di melfalan per metro quadro di massa corporea.

Effetti collaterali a livello gastrointestinale: Effetti collaterali di un farmaco che colpiscono il tratto digerente, quali nausea, vomito, diarrea e costipazione.

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.

Enzima: Proteina che causa reazioni chimiche di altre sostanze senza subire cambiamenti nel processo.

Farmaco immunomodulatore (IMiD®, immunomodulatory drug): Agente che colpisce, potenzia o sopprime il sistema immunitario.

Inibitore del proteasoma: Qualsiasi farmaco che interferisce con la normale funzione del proteasoma, un complesso di enzimi responsabile della distruzione e del riciclaggio delle proteine indesiderate sia nelle cellule normali che in quelle tumorali.

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.

Piastrina: 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.

Plasmacellula: Particolare globulo bianco che produce anticorpi (immunoglobuline). Il mieloma è un tumore delle plasmacellule. Le plasmacellule maligne prendono il nome di cellule mielomatose. Nel mieloma, le plasmacellule maligne producono una grande quantità di anticorpi anomali che non sono in grado di combattere le infezioni. Tali anticorpi anomali sono

rappresentati dalla proteina monoclonale, o proteina M, che funziona da marker tumorale per il mieloma. Le plasmacellule producono anche altre sostanze chimiche che possono causare danno d'organo o di tessuto (anemia, danno renale, e danneggiamento del nervo).

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.

Proteina: Sostanza composta da aminoacidi. Le proteine sono una parte essenziale di tutti gli organismi viventi, soprattutto come componenti strutturali dei tessuti corporei come i muscoli, i capelli, il collagene e così via, nonché enzimi e anticorpi.

Recidiva: Ricomparsa di segni e sintomi della malattia dopo un periodo di miglioramento o scomparsa della stessa.

Recidivo o 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.

Refrattaria: Malattia che non risponde più ai trattamenti standard.

Remissione o risposta: 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 di catene leggere libere e dall'assenza di cellule clonali nel midollo osseo attraverso esami di immunocistochemica o immunofluorescenza.

• **Remissione completa (CR):**

immunofissazione negativa nel siero e nelle urine, scomparsa di plasmocitomi dei tessuti molli e percentuale minore o uguale al 5% di plasmacellule nel midollo osseo. La CR non è sinonimo di cura.

• **Remissione parziale molto buona (VGPR)**

– la VGPR è inferiore alla CR. La VGPR corrisponde alla proteina M sierica e urinaria rilevabile mediante immunofissazione ma non elettroforesi oppure a una riduzione minima del 90% della proteina M sierica accompagnata da livelli di proteina M urinaria < 100 mg/24 ore.

• **Remissione 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).

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):

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.

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.

• **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.

• **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 un particolare trattamento.

• **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 in sperimentazioni di fase I devono presentare un tumore in stadio avanzato refrattario a ogni trattamento 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 tipo o 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.

Terapia di induzione: Trattamento iniziale utilizzato con lo scopo di migliorare la remissione in pazienti con nuova diagnosi di mieloma.

Terapia di mantenimento: Farmaci somministrati ai pazienti in remissione per ritardare o prevenire la recidiva.

Trapianto: Esistono numerosi tipi di trapianto.

- **Trapianto del midollo osseo:** questo termine si riferisce al processo di raccolta delle cellule staminali dal midollo osseo e all'infusione delle stesse nei pazienti. Questo termine è utilizzato oggi meno frequentemente nel mieloma poiché le cellule staminali vengono ora raccolte dal sangue periferico o circolante.
- **Trapianto di cellule staminali da sangue periferico:** i medici prelevano le cellule staminali sane dal sistema sanguigno del paziente (non dal midollo osseo) e le conservano prima che i pazienti ricevano chemioterapia ad alte dosi al fine di distruggere le cellule tumorali. Le cellule staminali vengono quindi reintrodotte nell'organismo del paziente, dove possono produrre nuove cellule ematiche che sostituiranno le cellule distrutte dal trattamento.
- **Allogeneico:** infusione di midollo osseo o di cellule staminali da un individuo (donatore) a un altro (ricevente). Un paziente può ricevere midollo osseo o cellule staminali da un donatore compatibile, sebbene non geneticamente identico.
- **Autologo:** procedura con cui le cellule staminali vengono prelevate dal sangue del paziente e reinfuse nel paziente stesso in seguito a trattamento intensivo.
- **Trapianti da donatori non consanguinei (MUD):** si fa riferimento alle procedure di trapianto di cellule staminali in cui le cellule staminali del paziente e del donatore sono geneticamente identiche ma il donatore non è un familiare del

ricevente. Questa procedura non è consigliata per pazienti affetti da mieloma in quanto comporta un tasso di mortalità inaccettabilmente alto.

- **Singeneico:** infusione di midollo osseo o cellule staminali da gemelli geneticamente identici.
- **Trapianto del sangue del cordone ombelicale:** cellule staminali ottenute dai cordoni ombelicali dei neonati. Questi vengono congelati e conservati in banche del sangue del cordone ombelicale.

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.



10 STEPS TO BETTER CARE®

UNO STRAORDINARIO STRUMENTO DI INFORMAZIONE SU DIAGNOSI E TRATTAMENTO

Uno degli aspetti più scoraggianti per i pazienti a cui viene diagnosticato un mieloma multiplo (MM) è imparare – e comprendere – una malattia rara e abbastanza complicata. Dalla diagnosi alla sopravvivenza a lungo termine, *10 Steps to Better Care*® (10 passi per la miglior cura) sarà la vostra guida nell'affrontare il mieloma:

1. Sapere con cosa hai a che fare.
Elaborare una diagnosi corretta.
2. Esami che dovete eseguire.
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 trasparente.
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 è qui per 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.

