

(ven ET oh klax)

Nome generico: Venetoclax

Sinonimi: ABT-199, GDC-0199, RG7601

Nome/i commerciale/i: Venclexta™, Venclexto™, Venclyxto™

Tipo di farmaco

Venetoclax è una terapia mirata, un agente antineoplastico e un antagonista di BCL-2 (B-cell lymphoma-2) (per una spiegazione più dettagliata, si rimanda al seguente paragrafo **Come funziona Venetoclax**). Per ulteriori informazioni sulle terapie mirate e sugli inibitori delle vie di segnalazione delle cellule B, visitare <https://iwmf.com/publications/> e consultare la Guida delle opzioni terapeutiche dell'IWMMF, che include spiegazioni in merito a tali farmaci.

Come funziona Venetoclax e quali condizioni sono trattate con questo farmaco

Le terapie mirate si differenziano leggermente tra loro, tuttavia tutte interferiscono con la capacità della cellula cancerosa di crescere, dividersi, ripararsi, morire e/o comunicare con le altre cellule. I ricercatori identificano le caratteristiche specifiche delle cellule cancerose che le distinguono dalle cellule normali. Queste informazioni vengono usate per creare una terapia mirata che attacchi le cellule cancerose con danni minimi o assenti a carico delle cellule normali, provocando così effetti collaterali minori.

Le cellule normali vivono per un determinato periodo di tempo, poi muoiono mediante un processo noto come apoptosi. La normale apoptosi garantisce che la quantità totale di cellule (la "popolazione") sia corretta e che non siano presenti cellule in eccesso. Nell'ambito di alcune neoplasie, la morte cellulare (apoptosi) viene posticipata. Se le cellule cancerose non muoiono al momento giusto, l'organismo non è in grado di eliminarle. Di conseguenza, è presente una quantità eccessiva di cellule cancerose.

La morte cellulare (apoptosi) prevede un equilibrio delicato: è necessario che non risulti eccessiva o insufficiente. Per ottenere il miglior livello di morte cellulare possibile, le cellule normali sono dotate di proteine regolatrici che aumentano la morte cellulare e di altre che la riducono. È necessario che tali proteine regolatrici siano presenti nella giusta quantità. Una delle proteine delle cellule normali che riduce la morte cellulare (apoptosi) è la BCL-2. In presenza di una quantità eccessiva di BCL-2, la morte cellulare diminuisce, traducendosi in un eccesso di cellule.

Nell'ambito di alcune neoplasie, tra cui la WM, le cellule cancerose sono dotate di una quantità eccessiva di BCL-2. L'eccesso di BCL-2 provoca una riduzione della morte cellulare e, di conseguenza, una popolazione eccessivamente ampia di cellule WM. Se fosse possibile ridurre o inattivare la BCL-2, si potrebbe ripristinare il livello di morte cellulare corretto e ridimensionare la vasta popolazione di cellule WM.

Venetoclax è una terapia mirata a piccole molecole che funge da antagonista della BCL-2, ripristinando e promuovendo così l'apoptosi (morte cellulare) delle cellule WM. Venetoclax è in grado di penetrare

nella cellula WM e legarsi alla BCL-2, una proteina antiapoptotica. Bloccando la BCL-2, venetoclax ripristina la normale apoptosi (morte) delle cellule cancerose.

Diversi studi hanno dimostrato che BCL-2 è sovraespressa sia nelle cellule B sia nelle cellule plasmatiche dei pazienti con WM rispetto ai pazienti sani. Inoltre, tale sovraespressione di BCL-2 nei pazienti con WM si manifesta a prescindere dallo stato di mutazione di MYD88 o CXCR4, suggerendo un meccanismo patofisiologico indipendente.

Venetoclax ha ottenuto l'approvazione della Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti per il trattamento dei pazienti con leucemia linfocitica cronica (LLC), linfoma linfocitico a piccole cellule (SLL) e leucemia mieloide acuta (LMA). Va osservato che, se un farmaco è stato approvato per un particolare impiego, i medici possono scegliere di utilizzarlo anche per altri problemi se ritengono che possa essere utile. Questo impiego del farmaco si definisce "off-label" e sono in corso sperimentazioni cliniche con venetoclax in monoterapia e in combinazione con ibrutinib per i pazienti con WM.

Molti trattamenti utilizzati per la WM, come rituximab, bortezomib, carfilzomib e bendamustina, non dispongono di una formale approvazione della FDA per la WM. Tuttavia, l'impiego di queste terapie è supportato dai dati prospettici già pienamente controllati, pubblicati su riviste sottoposte a revisione paritaria e inclusi nelle linee guida del National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) e nelle linee guida del comitato di esperti del Workshop internazionale sulla macroglobulinemia di Waldenstrom. Sebbene non sia classificato in qualità di regime preferito nelle Linee guida NCCN®, venetoclax è elencato come uno degli altri regimi consigliati per i pazienti con WM precedentemente trattati (Linee guida NCCN, versione 2.2022, 7 dicembre 2021).

Il venetoclax è stato studiato in un trial prospettico multicentrico di fase 2 di WM recidiva/refrattaria in cui ha mostrato risultati promettenti, con un tasso di risposta globale dell'84%, un tasso di risposta maggiore dell'81% e un ottimo tasso di risposta parziale del 19%. Il tasso di risposta maggiore è risultato inferiore nella patologia refrattaria rispetto a quella recidiva (50% vs 95%). Il tempo di follow-up mediano è stato di 33 mesi e la sopravvivenza mediana libera da progressione di 30 mesi (per la definizione delle categorie di risposta, visitare <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12102>). In particolare, le mutazioni di CXCR4, che possono ridurre la risposta a ibrutinib, non hanno influito sulla risposta al trattamento o sulla sopravvivenza libera da progressione. L'unico effetto indesiderato grave e ricorrente è stata la neutropenia, la presenza di una quantità di neutrofili inferiore al normale (45%). Un neutrofilo è un tipo di globulo bianco che contribuisce a contrastare le infezioni batteriche. Tale effetto collaterale ha compreso un episodio di neutropenia febbrile, contraddistinta dalla comparsa di febbre in concomitanza con la neutropenia. Non sono stati segnalati decessi tra i 32 pazienti nel corso del studio. Al punto intermedio del trial clinico, è emerso che venetoclax rappresenta una terapia attiva e tollerabile nei pazienti con WM precedentemente trattati, a prescindere dall'esposizione pregressa a inibitori di BTK, quali ibrutinib, acalabrutinib o zanubrutinib. Non si sono verificati episodi di sindrome da lisi tumorale clinica (vedere la spiegazione in seguito al paragrafo **Effetti collaterali di Venetoclax**), flare delle immunoglobuline M, neuropatia, neoplasie secondarie o aritmie cardiache (una condizione in cui il cuore batte secondo un ritmo irregolare o anomalo) associati alla terapia con venetoclax.

Sulla base dei promettenti risultati registrati con la combinazione di ibrutinib e venetoclax nei pazienti con LLC, è stato avviato uno studio di fase 2 utilizzando questa combinazione su pazienti con WM nuovi al trattamento con la mutazione MYD88. Entrambi i farmaci vengono somministrati per un periodo fisso di due anni, con quattro anni di follow-up. L'esito desiderato è che con questa combinazione si possa giungere a eliminare la maggioranza delle cellule maligne nel midollo osseo, con una risposta al trattamento che possa consentire ai pazienti un'interruzione prolungata del trattamento. Attualmente, gli inibitori di BCL-2 di seconda generazione sono in via di sviluppo.

Come viene somministrato Venetoclax

Venetoclax è una monoterapia (un solo farmaco) somministrata in dosi crescenti, fino a 800 mg una volta al giorno, per pazienti con WM trattati precedentemente. Si tratta di una compressa da assumere per via orale che raggiunge una concentrazione di picco una volta trascorse da cinque a otto ore dall'ingestione. Le compresse devono essere ingerite intere con acqua una volta al giorno al momento dei pasti, in quanto il cibo incrementa la biodisponibilità. Venetoclax è somministrato a dosi incrementali nell'arco di diverse settimane per ridurre al minimo i potenziali effetti collaterali.

Venetoclax è disponibile in compresse da 10 mg, 50 mg e 100 mg. Le compresse di venetoclax non devono essere frantumate, tagliate o sciolte in acqua, poiché ciò potrebbe ridurre fino al 50% la concentrazione plasmatica del farmaco. Le compresse devono essere conservate a temperatura ambiente. Il paziente non deve modificare il dosaggio o interrompere l'assunzione del farmaco senza consultare un medico. La dose deve essere assunta approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. Se si salta una dose di venetoclax e sono trascorse meno di otto ore, assumere immediatamente la dose saltata, quindi assumere la dose successiva all'orario abituale. Se si salta una dose di venetoclax e sono trascorse più di otto ore, non assumere il farmaco ma attendere fino all'orario abituale previsto per assumere la dose successiva. Non assumere più di una dose di venetoclax in un giorno.

Contattare immediatamente il proprio referente sanitario, un centro antiveleni o il pronto soccorso se si assume una dose eccessiva. **Evitare il consumo di pompelmo, succo di pompelmo, arance amare di Siviglia (spesso usate nelle marmellate) o carambole durante l'assunzione di venetoclax.**

Questi alimenti possono aumentare la quantità di venetoclax nel sangue. Le possibili interazioni con altri farmaci includono antimicotici azolici, conivaptan, claritromicina, inibitori della proteasi, eritromicina, ciprofloxacina, diltiazem, dronedarone, verapamil, amiodarone, azitromicina, captopril, carvedilolo, ciclosporina, felodipina, quercetina, quinidina, ranolazina, ticagrelor, rifampina, carbamazepina, fenitoina, rifampina, iperico, bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcillina, everolimus e sirolimus. Questi farmaci non devono essere assunti insieme a venetoclax. Se si impiega warfarina insieme a venetoclax, si raccomanda di aumentare la frequenza di monitoraggio del rapporto normalizzato internazionale (INR) per rilevare un aumentato sanguinamento o altri segni di tossicità dovuti alla warfarina. Se venetoclax deve essere assunto insieme a digossina, quest'ultima deve essere assunta almeno sei ore prima di venetoclax.

La quantità prescritta di venetoclax dipende da molti fattori, inclusi lo stato di salute generale o altri problemi di salute del paziente, la conta assoluta dei neutrofili (ANC) o eventuali altri farmaci assunti. Sarà il medico curante a stabilire la dose e la frequenza di somministrazione.

Effetti collaterali di Venetoclax

Gli effetti collaterali di venetoclax e la loro gravità dipendono dalla quantità di farmaco somministrata. Dosi elevate possono produrre effetti collaterali più gravi. La maggior parte delle persone non accuserà tutti gli effetti collaterali elencati. Gli effetti collaterali sono spesso prevedibili in termini di insorgenza, durata e gravità. Sono quasi sempre reversibili e scompaiono all'interruzione della terapia. Non esiste alcuna relazione tra la presenza degli effetti collaterali e l'efficacia del farmaco.

Il seguente effetto collaterale di venetoclax è comune (si verifica in più del 30% dei pazienti): bassa conta leucocitaria che aumenta il rischio di infezioni, come polmonite, infezione del sangue (sepsi), diarrea e nausea.

Gli effetti collaterali meno comuni (che si verificano nel 10-29% circa dei pazienti) sono: anemia, bassi livelli di piastrine (che aumentano il rischio di sanguinamento), infezioni delle vie respiratorie superiori (sintomi da raffreddamento), astenia, alti o bassi livelli di potassio nel sangue, febbre, vomito, mal di testa, alti livelli di fosfato nel sangue, stipsi, tosse, gonfiore, lombalgia, piressia (elevazione della temperatura corporea o febbre) e polmonite.

La sindrome da lisi tumorale (TLS) è un effetto collaterale di venetoclax grave, ma raro, che si manifesta generalmente entro un periodo da 24 a 48 ore dall'inizio della terapia e che può verificarsi a causa del trattamento. Con il trattamento, grandi quantità di cellule cancerose vengono rapidamente distrutte, determinando il rilascio nel circolo ematico di acido urico, potassio e fosforo che possono condurre a insufficienza renale. Prestare attenzione alla prevenzione della sindrome da lisi tumorale. **Durante l'assunzione di venetoclax, bere almeno da 1,5 a 2,5 litri di liquidi ogni 24 ore, in particolare nelle 48 ore precedenti la prima dose, il giorno di somministrazione della prima dose e a ogni incremento della dose, salvo altrimenti indicato dallo staff medico. È importante informare immediatamente il proprio referente sanitario in caso di blocco della minzione o se si accusano sintomi insoliti.**

Informazioni da comunicare al referente sanitario prima di assumere il farmaco

Prima di iniziare il trattamento con venetoclax, assicurarsi di informare il proprio referente sanitario di eventuali altri medicinali che si stanno assumendo. Il referente sanitario deve essere informato se il paziente presenta una qualsiasi delle seguenti condizioni: gotta, livelli elevati di acido urico nel sangue, patologie renali, patologie epatiche, livelli bassi o elevati di potassio, fosforo o calcio nel sangue, reazioni inconsuete o allergiche a venetoclax, altri farmaci, alimenti, coloranti o conservanti. Non sottoporsi ad alcun tipo di immunizzazione o vaccinazione senza l'approvazione del medico durante il trattamento con venetoclax. La risposta immunitaria ai vaccini può essere ridotta da venetoclax. Deve essere evitata la somministrazione di vaccini vivi attenuati prima, durante o dopo il trattamento, fino a quando non si sia verificato un recupero di cellule B, a causa del rischio di reazioni avverse potenziate dal vaccino.

Per pazienti di sesso maschile e femminile: utilizzare metodi contraccettivi e non concepire un figlio (non rimanere incinta) nel periodo di assunzione di venetoclax, poiché il farmaco potrebbe causare danni al feto. Si raccomanda l'uso di metodi di contraccezione a barriera, ad esempio profilattici, durante il trattamento e per almeno un mese dopo il trattamento. Discutere con il proprio medico curante di quando sia possibile rimanere incinta o concepire un figlio senza rischi dopo la terapia. Non

allattare al seno durante l'assunzione di questo farmaco, a causa del suo potenziale passaggio nel latte materno. Venetoclax può causare problemi di fertilità negli uomini e quindi influire sulla capacità di concepire un figlio. Discutere con il proprio referente sanitario in merito a eventuali preoccupazioni per la fertilità. Informare sempre il proprio referente sanitario se si accusa un qualsiasi sintomo insolito.

Quando contattare il medico curante o il referente sanitario

Contattare il medico curante o il referente sanitario immediatamente, giorno o notte, se si dovessero verificare alcuni dei seguenti sintomi: febbre pari o superiore a 38 °C (100,5 °F) o brividi (entrambi sono possibili segni di infezione).

Contattare il proprio referente sanitario entro 24 ore se si dovessero verificare alcuni dei seguenti sintomi: nausea (che interferisca con la capacità di mangiare e non sia attenuata dai farmaci prescritti), vomito, diarrea (da quattro a sei episodi nell'arco di 24 ore), incapacità di mangiare (per cause diverse dalla nausea) o bere per 24 ore o presenza di segni di disidratazione (stanchezza, sete, secchezza delle fauci, urina scura ed emessa in quantità ridotta), vertigini, ingiallimento della parte bianca dell'occhio, segni di infezione (tosse senza muco, scolo nasale, bruciore durante la minzione, arrossamento o gonfiore, formazione di pus nella sede di una lesione o incisione), astenia che interferisce con le attività quotidiane (fare la doccia o il bagno, preparare i pasti, ecc.), gonfiore, episodi insoliti di sanguinamento o formazione di ecchimosi, feci nere, vischiose o sangue nelle feci, sangue nell'urina o sanguinamento mestruale eccessivo.

Consigli da seguire durante l'assunzione di Venetoclax

Può esservi un aumentato rischio di infezione, pertanto evitare luoghi affollati o persone raffreddate e segnalare immediatamente la presenza di febbre o qualsiasi altro segno di infezione al proprio referente sanitario. Lavarsi spesso le mani. Non toccarsi gli occhi o la parte interna del naso, salvo dopo aver lavato le mani senza aver toccato null'altro nel frattempo.

Se la nausea diventa un problema, assumere medicinali antinausea sotto prescrizione dello staff medico e consumare pasti piccoli e frequenti. Succhiare caramelle e masticare chewing gum può essere di aiuto.

Interpellare lo staff medico prima di programmare sedute o procedure odontoiatriche.

Usare un rasoio elettrico per ridurre al minimo il sanguinamento. Evitare gli sport di contatto o le attività che potrebbero causare lesioni.

Evitare l'esposizione al sole. Applicare una protezione solare SPF 15 (o superiore) e indossare indumenti protettivi. Concedersi la giusta quantità di riposo e seguire un'alimentazione corretta. Per tutti i sintomi o effetti collaterali, confrontarsi con lo staff medico, che potrà prescrivere farmaci e/o offrire altri suggerimenti efficaci nella gestione di tali problemi.

Monitoraggio e test durante l'assunzione di Venetoclax

Durante l'assunzione di venetoclax, lo staff medico si occuperà di monitorare gli effetti collaterali e controllare la risposta alla terapia. Saranno effettuati prelievi di sangue periodici per esami emocromocitometrici completi (CBC) e valutazioni della funzionalità di altri organi, come reni e fegato.

Ringraziamenti

IWMF riconosce il prezioso contributo delle linee guida pubblicate dall'International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWWM) e dalla National Comprehensive Cancer Network (NCCN®). L'IWMF ringrazia il Dott. Jorge J. Castillo, Dana-Farber Cancer Institute, per la revisione della presente scheda informativa.

Cos'è l'IWMF

L'IWMF (International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation, Fondazione internazionale per la lotta alla macroglobulinemia di Waldenström) è un'organizzazione non-profit 501(c)(3) fondata da pazienti e gestita da volontari con un'importante visione, "Un mondo senza WM", e la missione di "sostenere e informare chiunque si trovi ad affrontare la WM mentre continuano i progressi della ricerca per pervenire a una cura".

Maggiori informazioni sulla macroglobulinemia di Waldenström e sui servizi e l'assistenza offerti da IWMF e società affiliate possono essere reperite sul nostro sito web, www.iwmf.com.

L'attività dell'IWMF si avvale di donazioni per portare avanti la sua missione, per questo il vostro aiuto è sempre molto apprezzato. La sede delle attività della Fondazione si trova presso 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. È possibile contattare telefonicamente i nostri uffici al numero +1 941-927-4963, tramite fax al numero +1 941-927-4467 o via e-mail all'indirizzo info@iwmf.com.

Le informazioni qui contenute sono fornite esclusivamente a fini informativi e non sono da intendersi come sostitutive di un consulto medico professionale. I pazienti dovrebbero usare i dati forniti in combinazione con il consulto e la supervisione di un medico specializzato esperto nel trattamento della WM. Invitiamo caldamente i pazienti a non utilizzare le informazioni qui contenute senza prima aver consultato uno specialista.

Copyright© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation,

gennaio 2022