Scheda Informativa Ixazomib

(i-XA-zo-mib)

Nome generico: Ixazomib

Nome commerciale: Ninlaro® di Takeda

Tipo di farmaco: ixazomib è una terapia mirata classificata come “inibitore del proteasoma” (per ulteriori informazioni, vedere la sezione “**Funzionamento di ixazomib**” di seguito).

Condizioni trattate con ixazomib
Ixazomib è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) e dall’Agenzia europea per i medicinali (EMA) per il trattamento del mieloma multiplo recidivante/refrattario. Si tratta di un inibitore del proteasoma più recente somministrato per via orale. È stato valutato in trial clinici per il trattamento della macroglobulinemia di Waldenström (WM). Come la maggior parte delle terapie impiegate per il trattamento della WM (a eccezione di ibrutinib e zanubrutinib), ixazomib non è stato approvato dalla FDA per il trattamento della WM, dunque il suo utilizzo è considerato “off label”. “Off label” significa che, benché un farmaco sia stato approvato per un determinato uso, i medici possono decidere di utilizzarlo per altre condizioni o in combinazioni differenti se ritengono possa essere utile. Il motivo alla base dell’impiego di ixazomib per il trattamento della WM risiede nel fatto che gli inibitori del proteasoma bortezomib (Velcade) e carfilzomib (Kyprolis) si sono rivelati altamente efficaci per la WM, ma è stato riscontrato un elevato tasso di neuropatia periferica (intorpidimento/formicolio di mani/piedi) per bortezomib e un maggiore rischio di eventi cardiaci con carfilzomib. Ixazomib risulta ben tollerato, presenta un’efficacia elevata e, al contempo, tassi inferiori di neuropatia periferica ed eventi cardiovascolari.

Funzionamento di ixazomib
L’inibizione del proteasoma rappresenta uno standard per il trattamento dei pazienti con WM, con un tasso di utilizzo approssimativo in qualità di terapia di prima linea tra il 10% e il 15% dei pazienti con WM, in base a quanto segnalato da uno studio basato sulla popolazione dei database Surveillance, Epidemiology, and End Results e Medicare. Analogamente, un ampio studio di registro europeo ha segnalato un tasso d’uso approssimativo tra il 5% e il 10% degli inibitori del proteasoma nel trattamento di pazienti con WM. Diversi studi evidenziano risultati incoraggianti in relazione alla combinazione di inibitori del proteasoma e rituximab in qualità di terapia primaria nei pazienti con WM, con tassi di risposta globali tra l’85 e il 95%, tassi di risposta maggiori tra il 60 e l’80% e una sopravvivenza libera da progressione mediana tra 40 e 60 mesi. Tuttavia, è stata segnalata l’interruzione del trattamento a causa di neuropatia periferica con bortezomib e a causa di eventi cardiaci con carfilzomib, soprattutto nei pazienti di età superiore ai 65 anni. Inoltre, la somministrazione per via endovenosa o sottocutanea di bortezomib e per via endovenosa di carfilzomib implica la necessità di recarsi una o due volte alla settimana presso un centro di infusione, mentre ixazomib può essere assunto a casa.

Ixazomib agisce sul complesso enzimatico del proteasoma all’interno della cellula, inibendolo in maniera reversibile. Il proteasoma è parte del meccanismo cellulare che degrada e smaltisce le proteine superflue o difettose, analogamente a un sistema di smaltimento dei rifiuti. Quando farmaci inibitori come ixazomib alterano il proteasoma, i “rifiuti” proteici si accumulano e ostruiscono la cellula, causando la morte cellulare (apoptosi). Alcuni tipi di cellule cancerose, ad esempio quelle della WM, producono e accumulano proteine più rapidamente, risultando dunque più sensibili delle cellule normali all’azione degli inibitori del proteasoma.

Ixazomib in combinazione con desametasone e rituximab (regime IDR) è stato valutato in un trial clinico di fase 2 su 26 pazienti con WM non sottoposti a trattamenti precedenti. Tutti i partecipanti presentavano la mutazione MYD88 L265P e il 58% presentava anche una mutazione CXCR4. Il tasso di risposta globale è stato del 96%, dato non influenzato dallo stato della mutazione CXCR4. Il tempo mediano di risposta è risultato maggiore nei

pazienti con le mutazioni CXCR4 (12 settimane vs 8 settimane), ma non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza libera da progressione sulla base dello stato della mutazione CXCR4. Gli eventi avversi più comuni sono stati lievi sintomi gastrointestinali e reazioni all'infusione correlate a rituximab.

Il regime IDR è stato anche valutato in un trial di fase 2 su 59 pazienti con WM recidiva/refrattaria nei Paesi Bassi, in Belgio e Grecia. La prima dose di rituximab è stata somministrata per via endovenosa, con le dosi successive somministrate per via sottocutanea. Il tasso di risposta globale è stato del 71%. Si sono verificati eventi avversi gravi in 16 pazienti, principalmente infezioni. In 16 pazienti è stato riscontrato il peggioramento o una nuova insorgenza di neuropatia periferica (di grado 1 nel 69%, di grado 2 nel 25%), risultata reversibile in 10 dei 16 pazienti. In questo studio, non è emersa nessuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza libera da progressione sulla base dello stato della mutazione CXCR4, sebbene si sia verificata la tendenza per i pazienti con mutazioni CXCR4 a una sopravvivenza libera da progressione più breve.

La presente scheda informativa è basata sulle linee guida della National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) e sulle più recenti raccomandazioni terapeutiche della commissione dell'International Workshop for Waldenstrom Macroglobulinemia (IWWM). La NCCN® è un'associazione non-profit composta da 31 centri oncologici statunitensi. L'IWWM è un workshop biennale che consente alla comunità scientifica della WM di collaborare e condividere le ultime ricerche. L'IDR non è un regime preferito per l'uso in prima linea secondo le linee guida della National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) e dell'International Workshop for Waldenstrom Macroglobulinemia (IWWM), ma rappresenta un'opzione alternativa nel contesto della terapia di prima linea. Così come con altri inibitori del proteasoma, la profilassi per il fuoco di Sant'Antonio è fortemente raccomandata e può verificarsi una riduzione dei livelli di IgA e IgG.

Modalità di somministrazione di ixazomib

Ixazomib viene somministrato per via orale sotto forma di capsula da 4 mg una volta alla settimana per tre settimane su quattro (giorni 1, 8, 15 di un ciclo di 28 giorni), in combinazione con desametasone gli stessi giorni e rituximab per via endovenosa il giorno 1 a partire dal ciclo 3. Di norma, rituximab non viene somministrato durante i cicli 1 e 2 a fronte del rischio di flare delle IgM. Questo protocollo viene somministrato per sei cicli di induzione da quattro settimane, seguiti da sei cicli di mantenimento da otto settimane, per un totale di 12 cicli.

La capsula deve essere assunta a stomaco vuoto (un'ora prima o due ore dopo un pasto) e deve essere ingerita intera con un bicchiere d'acqua. Non è possibile frantumare, masticare o sciogliere la capsula. Ixazomib deve essere assunto lo stesso giorno della settimana e alla stessa ora. Se si tarda o salta una dose, deve essere assunto solo se la dose successiva è programmata dopo almeno 72 ore. In caso di vomito, la dose non deve essere ripetuta, ma occorre riprendere la terapia in concomitanza con la dose programmata successiva. La quantità di ixazomib prescritta dipende da numerosi fattori, tra cui lo stato di salute generale o altri problemi di salute (ad esempio, a livello renale o epatico). Il referente sanitario stabilirà la dose esatta e lo schema di somministrazione.

La prevenzione del fuoco di Sant'Antonio (herpes zoster) viene effettuata mediante medicinali antivirali. Durante la terapia IDR, vengono somministrati inibitori della pompa protonica o bloccanti dei recettori H2 al fine di bloccare e ridurre la produzione di acidi gastrici. Si consiglia l'uso precauzionale della plasmaferesi prima della somministrazione di rituximab per i pazienti con livelli sierici di IgM pari o superiori a 4000 mg/dL per ridurre al minimo il rischio di flare delle IgM (livelli di IgM molto elevati).

Effetti collaterali di ixazomib

Gli effetti collaterali di ixazomib e la loro gravità dipendono dalla quantità di farmaco somministrata. Dosi elevate possono produrre effetti collaterali più gravi. La maggior parte delle persone non manifesta tutti gli

effetti collaterali elencati nella presente scheda informativa. Gli effetti collaterali sono spesso prevedibili in termini di insorgenza, durata e gravità. Sono quasi sempre reversibili e scompaiono al termine della terapia. Gli effetti collaterali di ixazomib possono risultare abbastanza gestibili. Esistono numerose opzioni per ridurre al minimo o prevenire gli effetti collaterali di ixazomib.

I seguenti effetti collaterali di ixazomib sono comuni e temporanei (occorrenza in oltre il 30% dei pazienti): riduzione dei valori dell'emocromo (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) con conseguente aumento del rischio di trasfusione di sangue, infezione e/o emorragia. I livelli minimi delle piastrine si riscontrano tra i giorni 14 e 21 del ciclo di 28 giorni. Anche diarrea e/o costipazione sono effetti collaterali comuni.

I seguenti effetti collaterali meno comuni (occorrenza nel 10-29% dei pazienti) includono: neuropatia periferica (intorpidimento/formicolio di mani/piedi), nausea, patologie oculari (offuscamento della vista, secchezza oculare e congiuntivite), edema periferico (gonfiore della parte inferiore delle gambe/delle caviglie), vomito, eruzione cutanea e infezione delle vie respiratorie superiori.

Non tutti gli effetti collaterali sono elencati sopra. Gli effetti collaterali che sono molto rari, verificandosi in meno del 10% dei pazienti, non sono elencati in questa sede. In ogni caso, informare sempre il proprio referente sanitario se si accusa un qualsiasi sintomo insolito.

Casi in cui occorre rivolgersi al proprio referente sanitario
Contattare il referente sanitario immediatamente, giorno o notte, se si dovesse manifestare uno qualsiasi dei seguenti sintomi**:**

- Febbre pari o superiore a 38 °C, brividi (possibili segni di infezione)
- Sanguinamento o ecchimosi inusuali
- Feci nere o vischiose o presenza di sangue nelle feci
- Presenza di sangue nelle urine

I seguenti sintomi richiedono attenzione medica, ma non costituiscono un'emergenza. Contattare il referente sanitario entro 24 ore dal momento in cui si nota uno dei seguenti sintomi:

- Nausea (interferisce con la capacità di mangiare e non viene alleviata dai farmaci prescritti)
- Vomito (più di 4-5 episodi di vomito nell'arco di 24 ore)
- Diarrea (4-6 episodi nell'arco di 24 ore)
- Costipazione non alleviata dall'uso di lassativi
- Astenia pronunciata (incapacità di svolgere le attività di cura della propria persona)
- Afte alla bocca (rossore doloroso, gonfiore e ulcere)
- Ingiallimento di cute o occhi
- Gonfiore di piedi o caviglie
- Aumento ponderale improvviso
- Segni di infezione, quali rossore o gonfiore, deglutizione dolorosa, tosse produttiva o minzione dolorosa
- Incapacità di mangiare o bere per 24 ore o segni di disidratazione: stanchezza, sete, secchezza delle fauci, urina scura e in minore quantità o vertigini

Informare sempre il proprio referente sanitario qualora si manifesti qualsiasi sintomo insolito.

Alcuni consigli per la cura della propria persona durante l'assunzione di ixazomib

- Assumere almeno da 1,5 a 2,5 litri di liquidi ogni 24 ore se non diversamente indicato.
- A fronte del maggiore rischio di infezione, 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.

- Per contribuire a trattare/evitare afte alla bocca, utilizzare uno spazzolino da denti a setole morbide e, in caso di afte o disagio a livello della bocca, risciacquare tre volte al giorno con un cucchiaino di bicarbonato mescolato con 250 mL di acqua.
- Ricorrere all'uso di un rasoio elettrico e di uno spazzolino da denti a setole morbide per ridurre al minimo il sanguinamento.
- Evitare gli sport di contatto o le attività che potrebbero causare lesioni.
- Per ridurre la nausea, assumere medicinali antinausea come prescritto dal proprio referente sanitario e consumare pasti ridotti e frequenti.
- Seguire un regime di medicinali antidiarroici come prescritto dal proprio referente sanitario.
- In caso di diarrea, è possibile che alcune modifiche della dieta contribuiscano a ridurla:
    - Bere abbondanti quantità di liquidi trasparenti (8-10 bicchieri al giorno). Esempi: Gatorade®, brodo, Jello®, acqua, ecc.
    - Consumare piccole e frequenti quantità di alimenti a basso contenuto di fibre. Esempi: banane, riso, spaghetti di riso, pane bianco, pollo senza pelle, tacchino o pesce bianco.
    - Da evitare:
        - Cibi unti grassi o fritti.
        - Verdura cruda o frutta.
        - Spezie forti.
        - Pane e cereali integrali, frutta secca e popcorn.
        - Cibi e bevande che alimentano la produzione di gas (fagioli, cavoli, bevande gassate).
        - Integratori, prodotti contenenti lattosio o alcool.
        - Limitare l'assunzione di cibi e bevande con caffeina e di bevande molto calde o molto fredde.
- Per mantenere l'alveo in caso di costipazione, è possibile che il referente sanitario prescriva un farmaco ammorbidente delle feci per prevenire la costipazione potenzialmente causata dal medicinale in questione.
- Evitare l'esposizione al sole. Applicare una protezione solare SPF 30 (o superiore) e indossare indumenti protettivi.
- In generale, ridurre al minimo l'assunzione di bevande alcoliche o evitarle del tutto. Occorre discuterne con il referente sanitario.
- Concedersi la giusta quantità di riposo.
- Mantenere un buon livello nutrizionale.
- Mantenere un livello di attività adeguato alle proprie capacità. Si consiglia un'attività fisica moderata, ad esempio una passeggiata quotidiana.
- Prima di iniziare il trattamento con ixazomib, assicurarsi di informare il proprio medico in merito a *qualsiasi* altro medicinale assunto (inclusi farmaci su prescrizione, da banco, vitamine, rimedi naturali, ecc.). Potrebbero sussistere gravi interazioni tra i farmaci.
- Non assumere aspirina o prodotti contenenti aspirina a meno che non esplicitamente consentito dal medico.
- Non assumere iperico durante la terapia.
- Non sottoporsi a nessun tipo di immunizzazione o vaccinazione senza l'approvazione del proprio medico curante durante il trattamento con ixazomib.
- Prima di iniziare il trattamento, informare il proprio referente sanitario di una gravidanza o possibile gravidanza in atto. Ixazomib può nuocere al feto se somministrato a una donna incinta, dunque il farmaco non deve essere somministrato a donne incinte o che desiderano concepire. In caso di concezione durante l'assunzione di ixazomib, è necessario interrompere immediatamente il farmaco e la donna deve ricevere consulenza adeguata.
- Per pazienti di sesso maschile e femminile: Adottare metodi contraccettivi e astenersi dal concepimento (non rimanere incinta) nel periodo di assunzione di ixazomib. Si raccomanda l'uso di

metodi di contraccezione a barriera, ad esempio profilattici, per 90 giorni dopo l'ultima dose di ixazomib.
- Non allattare al seno durante l'assunzione di ixazomib.
- Se si manifestano sintomi o effetti collaterali, è opportuno comunicarlo al proprio referente sanitario, che potrà prescrivere farmaci e/o offrire suggerimenti efficaci nella gestione di questi problemi.

Monitoraggio e analisi durante l'assunzione di ixazomib
Nel corso del trattamento con ixazomib, il referente sanitario effettuerà controlli regolari per monitorare gli effetti collaterali e controllare la risposta del paziente alla terapia. Sarà prescritto un prelievo di sangue periodico per monitorare l'emocromo completo (CBC) oltre che la funzionalità degli 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®). IWMF ringrazia inoltre la dott.ssa Shayna Sarosiek del Dana-Farber Cancer Institute di Boston, MA, per la revisione degli aspetti medici della presente pubblicazione.

La presente scheda informativa è stata adattata dal sito web Chemocare, www.chemocare.com, sponsorizzato da Cleveland Clinic.

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'indirizzoinfo@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 avere consultato uno specialista.

Copyright© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation Dicembre 2021