

 <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p>Consenso informato per la terapia di associazione con dabrafenib e trametinib</p> <p>Allegato 28 Rev. 0</p>	 <p>SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p>Pag 1/9</p>
--	---	--

La/il sottoscritta/o _____

nato a _____ il _____

dichiara di essere stato informato/a in modo chiaro e comprensibile dal Dott. _____

che per la patologia riscontrata di carcinoma polmonare non a piccole cellule è opportuna l'effettuazione della terapia di associazione con i farmaci **dabrafenib e trametinib**.

Dichiara inoltre di essere stato informato/a sul tipo di trattamento, sulle modalità della somministrazione e sui possibili effetti collaterali correlati al trattamento stesso.

Il presente modulo di consenso informato verrà rilasciato in copia al paziente che è pregato di farlo visionare al proprio medico di medicina generale, al fine di condividere il percorso terapeutico del suo assistito; in particolare il medico di medicina generale dovrà essere informato dei potenziali eventi avversi derivanti dalla terapia e dalle potenziali interazioni farmacologiche, al fine di favorire l'opportuna riconciliazione terapeutica nel caso di terapie concomitanti assunte dal paziente.

Indicazioni terapeutiche, posologia e modo di somministrazione

Dabrafenib in associazione con trametinib è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato positivo alla mutazione BRAF V600.

La dose raccomandata di dabrafenib è di 150 mg (due capsule da 75 mg) due volte al giorno (corrispondente ad una dose totale giornaliera di 300 mg). La dose raccomandata di trametinib è di 2 mg una volta al giorno.

Il trattamento deve essere continuato fino a quando il paziente non ne trae più beneficio o fino allo sviluppo di una tossicità inaccettabile.

Le capsule di dabrafenib devono essere deglutite intere con acqua. Le capsule non devono essere masticate o aperte e non devono essere mescolate con cibo o liquidi a causa dell'instabilità chimica di dabrafenib.

Si raccomanda di assumere le dosi di dabrafenib alla stessa ora ogni giorno, con un intervallo di circa 12 ore tra le dosi.

Dabrafenib deve essere assunto almeno un'ora prima, o almeno 2 ore dopo un pasto.

Trametinib deve essere preso per via orale con un bicchiere di acqua pieno. Le compresse di trametinib non devono essere masticate o schiacciate.

Trametinib deve essere preso senza cibo, almeno 1 ora prima o 2 ore dopo il pasto.

 <p>IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p>Consenso informato per la terapia di associazione con dabrafenib e trametinib</p> <p>Allegato 28 Rev. 0</p>	 <p>SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p>Pag 2/9</p>
---	---	--

Quando dabrafenib e trametinib sono assunti in associazione, la dose singola giornaliera di trametinib deve essere presa alla stessa ora ogni giorno insieme o alla dose del mattino o della sera di dabrafenib.

Se un paziente vomita dopo l'assunzione di dabrafenib, il paziente non deve riprendere la dose ma deve prendere la successiva dose prevista. Se un paziente vomita dopo l'assunzione di trametinib, il paziente non deve riprendere la dose ma deve prendere la prossima dose prevista.

Se una dose di dabrafenib viene dimenticata, non deve essere assunta se mancano meno di 6 ore alla dose successiva prevista. Se una dose di trametinib viene dimenticata la dose di trametinib deve essere assunta solo se mancano più di 12 ore alla successiva dose prevista.

Il trattamento deve essere proseguito fino a quando i pazienti non ne traggano più beneficio o fino allo sviluppo di una tossicità inaccettabile.

La gestione delle reazioni avverse può richiedere l'interruzione del trattamento, la riduzione della dose, o la sospensione del trattamento, a giudizio del medico oncologo prescrittore.

Non sono raccomandate la modifica o l'interruzione della dose in caso di reazioni avverse come il carcinoma cutaneo a cellule squamose (cuSCC).

La terapia deve essere interrotta se la temperatura del paziente è $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. I pazienti devono essere valutati per segni e sintomi di infezione.

Non sono necessari aggiustamenti della dose in caso di uveite fino a quando la terapia locale è in grado di controllare l'infiammazione oculare. Se l'uveite non dovesse rispondere alla terapia oculare locale, il trattamento con dabrafenib deve essere interrotto fino a risoluzione dell'infiammazione oculare e poi ripreso ad una dose ridotta di un livello.

Effetti indesiderati

Reazioni avverse molto comuni ($\geq 1/10$): infezione del tratto urinario, nasofaringite, neutropenia, riduzione dell'appetito, cefalea, capogiri, ipertensione, emorragia (sanguinamento da vari siti, anche potenzialmente fatali), tosse, dolore addominale, stipsi, diarrea, nausea, vomito, cute secca, prurito, rash, eritema, artralgia, mialgia, dolore alle estremità, spasmi muscolari, affaticamento, brividi, astenia, edema periferico, ipertensione, aumento della AST, aumento della ALT.

Reazioni avverse comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$): cellulite, follicolite, paronchia, eruzione pustolare, carcinoma cutaneo a cellule squamose, papilloma, cheratosi seborroica, fibromi penduli, anemia, trombocitopenia, leucopenia, disidratazione, iponatriemia, ipofosfatemia, iperglicemia, visione offuscata, compromissione della vista, riduzione della frazione di eiezione, ipotensione, linfedema, dispnea, polmonite, bocca secca, stomatite, dermatite acneiforme, cheratosi attinica, sudorazioni notturne, ipercheratosi, alopecia, sindrome da eritrodistsesia palmo-plantare, lesioni della cute, iperidrosi, pannicolite, fissurazioni della cute, insufficienza renale, infiammazione alle mucose, sindrome simil-influenzale, edema facciale, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della gamma-GT, aumento del CPK ematico.

 <p>IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p>Consenso informato per la terapia di associazione con dabrafenib e trametinib</p> <p>Allegato 28 Rev. 0</p>	 <p>SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p>Pag 3/9</p>
---	---	--

Reazioni avverse non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$): melanoma primitivo, ipersensibilità, corioretinopatia, uveite, distacco di retina, edema periorbitale, bradicardia, pancreatite, nefrite.

Per i pazienti in trattamento con dabrafenib in associazione con trametinib che hanno sviluppato ipertensione negli studi clinici, approssimativamente la metà dei primi episodi di ipertensione è avvenuto nel primo mese di trattamento e approssimativamente un terzo dei pazienti ha presentato 3 o più eventi. Nell'1% dei pazienti che ricevevano dabrafenib in monoterapia nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza, sono stati identificati eventi febbrili non infettivi severi quali febbre accompagnata da brividi severi, disidratazione, ipotensione e/o insufficienza renale acuta o di origine pre-renale in soggetti con funzionalità renale normale al basale. L'insorgenza di questi eventi febbrili non infettivi severi si è tipicamente verificata entro il primo mese di trattamento. I pazienti con episodi febbrili non infettivi severi hanno risposto bene ad un'interruzione e/o riduzione della dose e a cure di supporto

E' importante che lei contatti il suo medico se manifesta degli effetti collaterali che turbano la sua vita quotidiana e se ritenga che siano causati dal farmaco.

Il trattamento potrà essere sospeso nel caso in cui la malattia peggiori o nel caso in cui abbia effetti collaterali non gestibili con la terapia di supporto e/o sospensioni temporanee e/o modifiche del dosaggio.

Interazioni farmacologiche

Dabrafenib

Dabrafenib è un substrato degli enzimi metabolizzanti CYP2C8 e CYP3A4, mentre i metaboliti attivi idrossi-dabrafenib e desmetil-dabrafenib sono substrati di CYP3A4. Pertanto, i medicinali che sono forti inibitori o induttori di CYP2C8 o CYP3A4 probabilmente aumentano o riducono, rispettivamente, le concentrazioni di dabrafenib. Quando possibile, durante la somministrazione di dabrafenib devono essere presi in considerazione agenti alternativi. Usare cautela se forti inibitori (ad esempio ketoconazolo, gemfibrozil, nefazodone, claritromicina, ritonavir, saquinavir, telitromicina, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, atazanavir) sono somministrati in concomitanza con dabrafenib. Evitare la somministrazione concomitante di dabrafenib con potenti induttori di CYP2C8 o CYP3A4 (ad esempio rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, o erba di san Giovanni (*Hypericum perforatum*)).

La solubilità di dabrafenib è pH-dipendente, con la riduzione della solubilità a pH più alto. I medicinali come gli inibitori di pompa protonica che inibiscono la secrezione dell'acido gastrico aumentando il pH gastrico possono ridurre la solubilità di dabrafenib e ridurre la sua biodisponibilità. A causa del rischio teorico che agenti che aumentano il pH possano ridurre la biodisponibilità orale e l'esposizione a dabrafenib, questi medicinali che aumentano il pH gastrico devono, se possibile, essere evitati durante il trattamento con dabrafenib.

Dabrafenib è un induttore di enzimi e aumenta la sintesi di enzimi metabolizzanti i farmaci inclusi CYP3A4, CYP2C e CYP2B6 e può aumentare la sintesi dei trasportatori. Questo determina la riduzione dei livelli plasmatici dei

 <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p>Consenso informato per la terapia di associazione con dabrafenib e trametinib</p> <p>Allegato 28 Rev. 0</p>	 <p>SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p>Pag 4/9</p>
--	---	--

medicinali metabolizzati da questi enzimi, e può influenzare alcuni medicinali trasportati, determinando perdita o riduzione degli effetti clinici di questi medicinali. Vi è anche un rischio di aumento della formazione di metaboliti attivi di questi medicinali. Gli enzimi che possono essere indotti includono CYP3A nel fegato e nell'intestino, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, e UGT (enzimi coniuganti la glucuronide). La proteina di trasporto Pgp può essere anche indotta come gli altri trasportatori, ad esempio MRP-2, BCRP e OATP1B1/1B3. In vitro, dabrafenib produce aumenti dose-dipendenti di CYP2B6 e CYP3A4.

Sono attese interazioni con molti medicinali eliminati attraverso il metabolismo e per trasporto attivo. Se il loro effetto terapeutico è di grande importanza per il paziente e l'aggiustamento della dose non è così facilmente eseguibile sulla base del monitoraggio dell'efficacia o delle concentrazioni plasmatiche, questi medicinali devono essere evitati o usati con cautela. Il rischio di danno epatico dopo somministrazione di paracetamolo, si sospetta sia maggiore nei pazienti trattati in concomitanza con induttori enzimatici.

È atteso che il numero dei medicinali interessati sia elevato, sebbene l'entità dell'interazione possa variare. Gruppi di medicinali che possono essere interessati includono, ma non sono limitati a: analgesici (ad esempio fentanyl, metadone); antibiotici (ad esempio claritromicina, doxicillina); agenti antitumorali (ad esempio cabazitaxel), anticoagulanti (ad esempio acenocumarolo, warfarin), antiepilettici (ad esempio carbamazepina, fenitoina, primidone, acido valproico), antipsicotici (ad esempio aloperidolo), bloccanti i canali del calcio (ad esempio diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil), glicosidi cardiaci (ad esempio digossina), corticosteroidi (ad esempio desametasone, metilprednisolone), antivirali HIV (ad esempio amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir), contraccettivi ormonali, ipnotici (ad esempio diazepam, midazolam, zolpidem), immunosoppressori (ad esempio ciclosporina, tacrolimus, sirolimus), statine metabolizzate da CYP3A4 (ad esempio atorvastatina, simvastatina)

È probabile che l'insorgenza dell'induzione avvenga dopo 3 giorni di dosi ripetute di dabrafenib. Al momento dell'interruzione di dabrafenib, la compensazione dell'induzione è graduale, le concentrazioni di substrati sensibili di CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, UDP glucuronosil transferasi (UGT) e trasportatori possono aumentare ed i pazienti devono essere monitorati per la tossicità e può essere necessario aggiustare il dosaggio di questi agenti.

In vitro, dabrafenib è un inibitore basato sul meccanismo di CYP3A4.

Dabrafenib in vitro è un inibitore del polipeptide che trasporta l'anione organico umano (OATP) 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3 e la rilevanza clinica non può essere esclusa. Pertanto, si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante di dabrafenib e substrati di OATP1B1 o OATP1B3, quali le statine.

I pazienti devono assumere dabrafenib in monoterapia o in associazione con trametinib almeno un'ora prima o due ore dopo un pasto a causa dell'effetto del cibo sull'assorbimento di dabrafenib.

Trametinib

Poiché trametinib viene metabolizzato principalmente attraverso la deacetilazione mediata dagli enzimi idrolitici (ad es. carbossilesterasi), è improbabile che la sua farmacocinetica sia influenzata da altri agenti attraverso interazioni metaboliche. Interazioni farmacologiche attraverso questi enzimi idrolitici non possono essere escluse e potrebbero influenzare l'esposizione a trametinib.

 <p>IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p>Consenso informato per la terapia di associazione con dabrafenib e trametinib</p> <p>Allegato 28 Rev. 0</p>	 <p>SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p>Pag 5/9</p>
---	---	--

Trametinib è un substrato in vitro del trasportatore di efflusso P-gp. Poiché non si può escludere che una forte inibizione del P-gp epatico possa determinare un aumento dei livelli di trametinib, si consiglia cautela nella somministrazione di trametinib con medicinali che sono forti inibitori del P-gp (ad es verapamil, ciclosporina, ritonavir, chinidina, itraconazolo).

Sulla base dei dati in vitro e in vivo, è improbabile che trametinib influenzi la farmacocinetica di altri medicinali attraverso l'interazione con gli enzimi CYP o trasportatori.

Trametinib può determinare l'inibizione transitoria dei substrati di BCRP (ad esempio pitavastatina) nell'intestino, che può essere minimizzata con una dose sfalsata (2 ore di distanza) di questi agenti e trametinib.

Gravidanza, fertilità ed allattamento.

Dabrafenib

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante la terapia e per 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento con dabrafenib e 4 mesi dopo l'ultima dose di trametinib quando assunto in associazione con dabrafenib. Dabrafenib può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali e si deve utilizzare un metodo contraccettivo alternativo, come un metodo di barriera.

Non vi sono dati sull'utilizzo di dabrafenib in donne in gravidanza. Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva e tossicità dello sviluppo embrio-fetale, inclusi effetti teratogeni. Dabrafenib non deve essere somministrato a donne in gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre superi il possibile rischio per il feto. Se la paziente inizia una gravidanza mentre sta assumendo dabrafenib, la paziente deve essere informata del rischio potenziale per il feto.

Non è noto se dabrafenib sia escreto nel latte materno. Poiché molti medicinali sono escreti nel latte materno, non si può escludere un rischio per il bambino allattato al seno. Si deve prendere la decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere dabrafenib, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la madre.

Non vi sono dati nell'uomo su dabrafenib in monoterapia o in associazione con trametinib. Dabrafenib può alterare la fertilità maschile e femminile, in quanto negli animali sono stati osservati effetti avversi negli organi riproduttivi del maschio e della femmina. I pazienti maschi che assumono dabrafenib in monoterapia o in associazione con trametinib devono essere informati del potenziale rischio di alterazione della spermatogenesi, che può essere irreversibile.

Trametinib

Avisare le donne potenzialmente in età fertile di utilizzare metodi contraccettivi altamente efficaci durante il trattamento con trametinib e per 4 mesi dopo il trattamento. Non è noto al momento se l'efficacia dei contraccettivi ormonali sia influenzata da trametinib. Per prevenire una gravidanza, si raccomanda che le pazienti che utilizzano contraccettivi ormonali usino un metodo contraccettivo addizionale o alternativo durante il trattamento e per i 4 mesi successivi l'interruzione del trattamento con trametinib.

 <p>IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p>Consenso informato per la terapia di associazione con dabrafenib e trametinib</p> <p>Allegato 28 Rev. 0</p>	 <p>SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p>Pag 6/9</p>
---	---	--

Non esistono studi adeguati e ben controllati su trametinib in donne in gravidanza. Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva. Trametinib non deve essere somministrato a donne in gravidanza o a madri che allattano con latte materno. Se trametinib viene usato durante la gravidanza o se la paziente inizia una gravidanza mentre sta assumendo trametinib, la paziente deve essere informata del rischio potenziale per il feto.

Non è noto se trametinib sia escreto nel latte materno. Poiché molti medicinali sono escreti nel latte materno, non si può escludere un rischio nell'allattare il bambino con latte materno. Si deve prendere la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere trametinib, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la madre.

Negli animali non è stato condotto alcuno studio sulla fertilità, ma sono stati osservati effetti avversi negli organi riproduttivi femminili. Trametinib può compromettere la fertilità negli esseri umani. Per gli uomini che assumono trametinib in associazione con dabrafenib sono stati osservati effetti sulla spermatogenesi negli animali ai quali è stato somministrato dabrafenib. I pazienti di sesso maschile che assumono trametinib in associazione con dabrafenib devono essere informati circa i rischi potenziali di spermatogenesi imperfetta, che può essere irreversibile.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dabrafenib altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse di dabrafenib devono essere tenuti presenti quando si considera l'abilità del paziente a svolgere attività che richiedono capacità motorie, cognitive o di giudizio. I pazienti devono essere informati della possibilità che affaticamento e problemi agli occhi influenzino queste attività.

Trametinib altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse devono essere tenuti in mente quando si considera l'abilità del paziente a svolgere attività che richiedono capacità di giudizio, motorie e cognitive. I pazienti devono essere informati del potenziale affaticamento, dei capogiri o dei problemi agli occhi che possono influenzare queste attività.

 <p>IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p>Consenso informato per la terapia di associazione con dabrafenib e trametinib</p> <p>Allegato 28 Rev. 0</p>	 <p>SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p>Pag 7/9</p>
---	---	--

La/il sottoscritta/o _____

Dichiara, inoltre, che:

1. Sono stata/o informata/o circa le possibili alternative terapeutiche disponibili (benefici teorici e tossicità), esistenti per la mia situazione (stadio) di malattia e sulla possibilità di essere reclutato in studi clinici sperimentali, con i connessi vantaggi e potenziali svantaggi.
2. Sono stata/o informata/o circa la prevedibile evoluzione della mia malattia in assenza delle cure proposte.
3. Il presente modulo è stato lasciato in mio possesso per almeno 24 ore. Ho avuto il tempo per riflettere e la possibilità di porre in proposito tutte le domande che ho ritenuto opportune, ed ho ottenuto in merito risposte che ho compreso appieno e che mi hanno soddisfatto.
4. La presente dichiarazione vale per l'intero ciclo terapeutico, ma so che posso decidere liberamente, in qualsiasi momento, di interrompere il trattamento. Il medico oncologo che mi ha in cura potrà allora informarmi su eventuali altri trattamenti che dovessero prospettarsi in relazione alla mia condizione. Allo stesso modo, qualora nel corso della terapia il medico oncologo ritenesse opportuno interrompere o modificare il trattamento intrapreso in base alle mie mutate condizioni, o alla disponibilità di nuovi risultati, ne sarò tempestivamente informata/o.
5. Sono stata/o informata/o che, nel caso di rifiuto al trattamento considerato ottimale propostomi dal medico, sarà valutato un trattamento antitumorale alternativo (se disponibile), e mi sarà sempre assicurata la continuità dell'assistenza e delle cure di tipo palliativo, con il massimo dell'impegno e professionalità da parte dei medici della struttura che mi ha preso in carico, o affidandomi a centri ad esse dedicate.
6. Sono stata/o informata/o che tutte le informazioni ed i dati che saranno raccolti, in relazione alla mia persona saranno tenute riservate e trattate in conformità al Codice in materia di protezione dei dati personali (D.lgs 196/03, così come modificato dal D.lgs 101/18), in osservanza del Regolamento (U.E.) 2016/679, dei Provvedimenti prescrittivi del Garante (prov. n. 146 del 5 giugno 2019 recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati) nonché alle norme dettate dai Codici di deontologia medica.

 <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p>Consenso informato per la terapia di associazione con dabrafenib e trametinib</p> <p>Allegato 28 Rev. 0</p>	 <p>SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p>Pag 8/9</p>
--	---	--

Sulla base delle informazioni che mi sono state fornite:

acconsento

non acconsento

ad eseguire il trattamento propostomi.

Luogo e data _____

Nome e cognome della/del paziente (a stampatello) _____

Firma della/del paziente _____

Nome e cognome del medico (a stampatello) _____

Firma del Medico _____

Firma di un eventuale testimone che ha parimenti ben compreso quanto spiegato dal medico (solo se richiesto dalla/dal paziente) _____

Copia da consegnare al paziente, originale in cartella.

 <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p>Consenso informato per la terapia di associazione con dabrafenib e trametinib</p> <p>Allegato 28 Rev. 0</p>	 <p>SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p>Pag 9/9</p>
--	---	--

REVOCA del Consenso

In data _____ alle ore _____ la/il paziente manifesta la propria intenzione di revocare il consenso sopra espresso.

il Medico _____ prospetta al paziente (ed ai suoi familiari poiché vi ha consentito) le conseguenze di tale decisione: _____

Alle ore _____

Il/la paziente

Revoca il consenso precedentemente manifestato

NON lo revoca

Firma del Paziente _____

Firma del Medico _____