

 IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II	Consenso informato per la somministrazione di trattamento combinato chemioterapico (platino- pemetrexed) con pembrolizumab	 SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica
	Allegato 2 Rev. 0	Pag 1/8

La/il sottoscritta/o _____

dichiara di essere stato informata/o in modo chiaro e comprensibile dal Dott. _____

che per la patologia riscontrata di carcinoma polmonare non a piccole cellule ad istologia non squamosa è opportuna l'effettuazione della terapia con il farmaco **pembrolizumab in combinazione con platino e pemetrexed**.

Dichiara inoltre di essere stato informato/a sul tipo di trattamento, sulle modalità della somministrazione e sui possibili benefici ed 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.

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a chemioterapia contenente platino e pemetrexed è stata studiata nel KEYNOTE-189, uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco. I principali criteri di eleggibilità sono stati NSCLC metastatico non squamoso e nessun precedente trattamento sistemico per NSCLC metastatico e assenza di aberrazioni genomiche tumorali di EGFR o per ALK. In tale studio non erano eleggibili i pazienti affetti da malattia autoimmune per cui era richiesta una terapia sistemica nei 2 anni precedenti; i pazienti con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori; o che avevano ricevuto radioterapia sul torace con più di 30 Gy nelle 26 settimane precedenti.

Indicazioni terapeutiche, posologia e modo di somministrazione

Pembrolizumab, in associazione a pemetrexed e chemioterapia contenente platino, è indicato per il trattamento di prima linea del NSCLC metastatico non squamoso negli adulti il cui tumore non è positivo per mutazioni di EGFR o per ALK, con PD-L1 Tumor Proportion Score (TPS) < 50%.

La dose raccomandata di pembrolizumab è di 200 mg, per via endovenosa in 30 minuti, ogni 21 giorni associata a chemioterapia contenente platino e pemetrexed.

Sono previsti quattro cicli di associazione chemioterapia-pembrolizumab, quindi un mantenimento con pemetrexed-pembrolizumab, per via endovenosa, ogni 21 giorni.

I pazienti devono/possono essere trattati per due anni o sino a quando la malattia non vada in progressione oppure compaia una tossicità ritenuta inaccettabile dal medico o dal paziente stesso.

Sono state osservate risposte atipiche (cioè un aumento transitorio iniziale delle dimensioni del tumore o la comparsa di nuove piccole lesioni nei primi mesi, cui fa seguito una riduzione della massa tumorale). In questi casi è

 IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II	Consenso informato per la somministrazione di trattamento combinato chemioterapico (platino-pemetrexed) con pembrolizumab	 SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica
	Allegato 2 Rev. 0	Pag 2/8

raccomandata la prosecuzione del trattamento con pembrolizumab, in presenza di condizioni cliniche stabili, fino a che la progressione di malattia venga confermata.

Effetti indesiderati riferiti alla combinazione con chemioterapia

Reazioni avverse molto comuni ($> 1/10$) sono: anemia, neutropenia, trombocitopenia, calo dell'appetito, capogiro, neuropatia periferica, disgeusia, cefalea, dispnea e tosse, diarrea, nausea, vomito, stipsi, dolore addominale, prurito, eruzione cutanea, alopecia.

Reazioni avverse comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): infezione polmonare, neutropenia febbrile, leucopenia, linfopenia, reazione correlata a infusione, ipotiroidismo, ipertiroidismo, iponatriemia, ipokaliemia, ipocalcemia, insonnia, letargia, occhio secco, aritmia cardiaca (compresa fibrillazione atriale), ipertensione arteriosa, polmonite, colite, bocca secca, epatite, reazioni cutanee severe, dermatite acneiforme, cute secca, eritema, miosite, artrite, dolore a un arto, nefrite, danno renale acuto, brividi, malattia simil-influenzale, incremento aspartato amino transferasi, fosfatasi alcalina, ipercalcemia.

Reazioni avverse non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): eosinofilia, ipofisite, insufficienza surrenalica, tiroidite, diabete mellito tipo 1, epilessia, versamento pericardico, pericardite, pancreatite, psoriasi, dermatite, eczema, cambiamento del colore dei capelli, cheratosi lichenide, papula, vitiligine, tenosinovite, incremento amilasi e bilirubina ematica.

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' importante che lei riferisca al suo medico curante se manifesta uno degli effetti collaterali riportati.

E' importante inoltre contattare immediatamente il suo medico curante in caso di nausea, vomito o diarrea persistenti, comparsa o peggioramento di disturbi respiratori (affanno, tosse), disturbi neurologici di nuova insorgenza o altri disturbi severi che turbano la sua vita quotidiana e ritiene siano causati dal farmaco

Interazioni farmacologiche

L'utilizzo di corticosteroidi o immunosoppressori per via sistemica prima dell'inizio della terapia con pembrolizumab deve essere evitato per via della loro possibile interferenza con l'attività farmacodinamica e l'efficacia di pembrolizumab. È tuttavia possibile utilizzare corticosteroidi o altri immunosoppressori per via sistemica dopo l'inizio della terapia con pembrolizumab per trattare reazioni avverse immuno-correlate.

I dati relativi all'uso di pembrolizumab in donne in gravidanza non esistono. Non sono stati condotti con pembrolizumab studi sulla riproduzione negli animali; tuttavia, in modelli murini di gravidanza è stato dimostrato che può essere compromessa la tolleranza nei confronti del feto con aumento di perdite fetali. Questi risultati indicano un potenziale rischio, ovvero, che la somministrazione di pembrolizumab durante la gravidanza, in base al suo meccanismo di azione, possa causare danni fetali.

 IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II	Consenso informato per la somministrazione di trattamento combinato chemioterapico (platino- pemetrexed) con pembrolizumab	 SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica
	Allegato 2 Rev. 0	Pag 3/8

Non è noto se pembrolizumab sia escreto nel latte materno. Poiché molti medicinali, inclusi gli anticorpi, possono essere escreti nel latte umano, un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Pertanto, le pazienti di sesso femminile dovranno evitare la gravidanza o l'allattamento durante il trattamento, per cui, qualora in età fertile, si consiglia il ricorso a metodi contraccettivi adeguati.

Pembrolizumab può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Nei pazienti in terapia con Pembrolizumab è stato riportato affaticamento.

Il pemetrexed è principalmente eliminato immodificato a livello renale per secrezione tubulare e in misura minore per filtrazione glomerulare. La somministrazione contemporanea di farmaci nefrotossici (per es. aminoglicosidi, diuretici dell'ansa, composti con platino, ciclosporina) potrebbero potenzialmente determinare una clearance ritardata del pemetrexed. Questa associazione deve essere usata con cautela. Se necessario, la clearance della creatinina deve essere monitorata attentamente. La somministrazione contemporanea di sostanze che sono secrete anche a livello tubulare (per es. probenecid, penicillina) potrebbero potenzialmente determinare una clearance ritardata del pemetrexed. E' consigliata cautela nell'impiego di questi farmaci in associazione con pemetrexed. Se necessario, la clearance della creatinina deve essere monitorata attentamente.

Si consiglia cautela nel somministrare dosi più elevate di FANS o acido acetilsalicilico ad alte dosi contemporaneamente a pemetrexed a pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina ≥ 80 ml/min).

In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina da 45 a 79 ml/min) la somministrazione contemporanea di pemetrexed con FANS (per es. ibuprofene) o acido acetilsalicilico a dosi più alte deve essere evitata nei 2 giorni precedenti, il giorno stesso e nei 2 giorni successivi alla somministrazione di pemetrexed (vedere paragrafo 4.4). In assenza di dati relativi alla potenziale interazione con i FANS ad emivita più lunga, come piroxicam o rofecoxib, la somministrazione contemporanea con pemetrexed in pazienti con compromissione renale da moderata a grave deve essere interrotta almeno nei 5 giorni precedenti, il giorno stesso e almeno nei 2 giorni successivi alla somministrazione di pemetrexed.

Il carboplatino è per lo più utilizzato in combinazione con farmaci antineoplastici aventi effetti citotossici simili. In queste circostanze si può manifestare tossicità additiva. L'uso concomitante di carboplatino e di altri agenti mielosoppressivi o di radioterapia può potenziare la tossicità ematologica. Un'aumentata incidenza di emesi è stata segnalata quando il carboplatino è stato somministrato contemporaneamente ad altri farmaci che inducono emesi, o in pazienti che hanno ricevuto precedentemente una terapia emetogena. La somministrazione concomitante di carboplatino e aminoglicosidi comporta un aumentato rischio di nefrotossicità e/o di ototossicità, per cui tali farmaci devono essere usati in concomitanza con cautela. L'uso di altri farmaci nefrotossici determina un potenziamento degli effetti renali da carboplatino.

Uso concomitante da prendere in considerazione - ciclosporina (e per estrapolazione tacrolimus e sirolimus): eccessiva immunosoppressione con rischio di linfoproliferazione. Aminoglicosidi: l'uso concomitante di carboplatino

 IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II	Consenso informato per la somministrazione di trattamento combinato chemioterapico (platino- pemetrexed) con pembrolizumab	 SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica
	Allegato 2 Rev. 0	Pag 4/8

con antibiotici aminoglicosidici dovrebbe essere presa in considerazione a causa della nefrotossicità cumulativa e della otossicità, in particolare in pazienti con insufficienza renale. - Diuretici dell'ansa: l'uso concomitante di carboplatino con un diuretico dell'ansa dovrebbe essere preso in considerazione a causa della nefrotossicità cumulativa e della ototossicità.

Il carboplatino può causare danni al feto quando somministrato in donne in gravidanza. Il farmaco deve essere utilizzato in gravidanza soltanto in caso di pericolo di vita oppure per malattie per le quali farmaci più sicuri non possono essere usati o sono inefficaci.

L'inibizione delle gonadi con conseguente amenorrea o azospermia può verificarsi nei pazienti che ricevono terapia antineoplastica. Questi effetti sembrano essere correlati alla dose e alla durata della terapia e possono essere irreversibili. Valutare gli effetti dei singoli agenti sul grado della funzione testicolare o dell'insufficienza ovarica è complicato a causa dell'uso comune di combinazioni di diversi farmaci antineoplastici. Agli uomini di età sessualmente matura trattati con carboplatino si raccomanda di non concepire un figlio durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la cura e di chiedere consigli prima dell'inizio della terapia sulla conservazione dello sperma a causa della possibilità di infertilità irreversibile causata dal trattamento con il carboplatino. Allattamento Non è stato accertato se il carboplatino o i suoi metaboliti contenenti platino vengano escreti nel latte materno. Tuttavia, a causa del rischio di eventi avversi che possono manifestarsi nei lattanti a seguito del passaggio del farmaco nel latte materno, se il trattamento diventa necessario durante l'allattamento al seno, questo deve essere interrotto.

Il carboplatino altera lievemente la capacità di guidare o di usare macchinari poiché il carboplatino può causare nausea, vomito, alterazioni della vista, ototossicità, quindi i pazienti devono essere avvertiti sul potenziale effetto di tali eventi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari

La somministrazione di cisplatino è controindicata in pazienti – con ipersensibilità al cisplatino o ad altri composti a base di platino o a uno qualsiasi degli eccipienti; – con disfunzione renale (clearance della creatinina < 60 ml/min), poiché il cisplatino è nefrotossico; – in condizioni di disidratazione (è necessaria un'idratazione pre- e post-trattamento allo scopo di prevenire gravi disfunzioni renali); – affetti da mielosoppressione; – con deficit uditivo, poiché il cisplatino è neurotossico (nello specifico, ototossico); – con neuropatia provocata da cisplatino; – in allattamento; – in associazione a vaccini vivi, compreso il vaccino contro la febbre gialla; – in associazione alla fenitoina usata nella profilassi.

Anticoagulanti orali: In caso di assunzione concomitante di anticoagulanti orali, si consiglia di monitorare regolarmente il valore INR Antistaminici, fenotiazine e altro: L'uso concomitante di antistaminici, buclizina, ciclizina, loxapina, meclozina, fenotiazina, tioxantene o trimetobenzamide potrebbe mascherare i sintomi di ototossicità (ad esempio, vertigini e tinnito). Sostanze anticonvulsive: Le concentrazioni sieriche dei medicinali anticonvulsivi potrebbero rimanere a livelli subterapeutici nel corso del trattamento a base di cisplatino. Il cisplatino potrebbe ridurre l'assorbimento di fenitoina avendo come risultato la diminuzione dell'effetto antiepilettico durante la somministrazione della stessa. La somministrazione di un nuovo trattamento anticonvulsivante a base di fenitoina durante la terapia a base di cisplatino è severamente controindicata. Somministrazione combinata di pirossidina e altretamina: In uno studio clinico randomizzato su pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato, si è osservato che la risposta alla terapia è stata influenzata negativamente dalla somministrazione combinata di pirossidina e altretamina (esametilmelamina) con cisplatino.

 IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II	Consenso informato per la somministrazione di trattamento combinato chemioterapico (platino- pemetrexed) con pembrolizumab	 SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica
	Allegato 2 Rev. 0	Pag 5/8

Le donne in età fertile e i pazienti di sesso maschile sono tenuti ad assumere sostanze contraccettive durante il trattamento e nei 6 mesi successivi.

Gravidanza: non sono disponibili dati sufficienti a valutare gli effetti della somministrazione di cisplatino sulle donne in stato di gravidanza. Tuttavia, sulla base delle proprietà farmacologiche riscontrate, il cisplatino è sospettato di essere tossico per il feto. I risultati degli studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva e carcinogenità transplacentale. Il cisplatino non deve essere usato in gravidanza, a meno che la sua assunzione non sia strettamente necessaria. **Allattamento** Il cisplatino è escreto nel latte materno. Pertanto, l'allattamento è controindicato durante la sottoposizione a un trattamento a base di cisplatino. Non è stato condotto alcuno studio sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tuttavia, non si esclude che i profili degli effetti indesiderati (quali la nefrotossicità) potrebbero influire sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. I pazienti che manifestano questi effetti (ad esempio, sonnolenza o vomito) devono evitare di guidare veicoli e azionare macchinari

 IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II	Consenso informato per la somministrazione di trattamento combinato chemioterapico (platino- pemetrexed) con pembrolizumab	 SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica
	Allegato 2 Rev. 0	Pag 6/8

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 (provv. 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.

 IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II	Consenso informato per la somministrazione di trattamento combinato chemioterapico (platino- pemetrexed) con pembrolizumab	 SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica
	Allegato 2 Rev. 0	Pag 7/8

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.

 IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II	Consenso informato per la somministrazione di trattamento combinato chemioterapico (platino- pemetrexed) con pembrolizumab	 SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica
	Allegato 2 Rev. 0	Pag 8/8

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 _____