

 IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II	Consenso informato per la somministrazione di trattamento con entrectinib	 SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica
	Allegato 26 Rev. 0	Pag 1/7

La/il sottoscritta/o _____

nato a _____ il _____

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 è opportuna l'effettuazione della terapia con il farmaco **entrectinib**.

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

Entrectinib in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con tumori solidi, compreso il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), che esprimono una fusione dei geni del recettore tirosin-chinasico neurotrofico (NTRK), affetti da malattia localmente avanzata, metastatica o la cui resezione chirurgica potrebbe comportare una severa morbidità, che non sono stati trattati in precedenza con un inibitore di NTRK e che non dispongono di opzioni terapeutiche soddisfacenti.

Entrectinib in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con NSCLC in stadio avanzato ROS1-positivo non precedentemente trattati con inibitori di ROS1.

La dose di entrectinib raccomandata è di 600 mg una volta al giorno.

Le capsule rigide devono essere ingerite intere, senza essere aperte né dissolte, in quanto il loro contenuto è estremamente amaro. Entrectinib può essere assunto in corrispondenza o lontano dai pasti, ma non con pompelmo o succo di pompelmo.

Se viene dimenticata una dose programmata, i pazienti possono assumere la dose dimenticata, a meno che quella successiva non debba essere assunta entro 12 ore. In caso di vomito che insorge subito dopo aver assunto una dose di entrectinib, i pazienti possono ripetere l'assunzione della dose.

Il trattamento deve essere continuato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

 IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II	Consenso informato per la somministrazione di trattamento con entrectinib	 SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica
	Allegato 26 Rev. 0	Pag 2/7

La gestione di alcune reazioni avverse può richiedere l'interruzione e/o la riduzione della dose a giudizio del medico oncologo prescrittore.

Effetti indesiderati

Reazioni avverse molto comuni ($\geq 1/10$): infezione ai polmoni, infezione delle vie urinarie, anemia, neutropenia, peso aumentato, appetito ridotto, disgeusia, capogiri, disestesia (parestesia, iperestesia, ipoestesia, disestesia), disturbi cognitivi (disturbo cognitivo, stato confusionale, alterazione dell'attenzione, compromissione della memoria, amnesia, alterazioni dello stato mentale, allucinazioni, delirio, "allucinazioni visive" e disturbo mentale), cefalea, neuropatia sensoriale periferica, atassia (atassia, disturbo dell'equilibrio, disturbi dell'andatura), disturbi del sonno (ipersonnia, insonnia, problemi del sonno, sonnolenza), visione offuscata (diplopia, visione offuscata, compromissione della vista), ipotensione, dispnea, tosse, costipazione, diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, disfagia, AST aumentate, ALT aumentate, eruzione cutanea (eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulosa, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea papulare), mialgia, artralgia, debolezza muscolare, creatinina ematica aumentata, ritenzione urinaria, affaticamento, edema (edema della faccia, ritenzione di liquidi, edema generalizzato, edema localizzato, edema, edema periferico, tumefazione periferica), dolore (dolore dorsale, dolore al collo, dolore toracico muscolo-scheletrico, dolore muscolo-scheletrico, dolore a un arto), piressia.

Reazioni avverse comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$): iperuricemia, disidratazione, disturbi dell'umore (ansia, labilità affettiva, disturbo affettivo, agitazione, umore depresso, umore euforico, alterazione dell'umore, sbalzi d'umore, irritabilità, depressione, disturbo depressivo persistente, ritardo psicomotorio), sincope, insufficienza cardiaca congestizia, intervallo QTc dell'elettrocardiogramma prolungato, reazione di fotosensibilità, fratture (frattura della caviglia, frattura del collo del femore, frattura del femore, frattura della fibula, frattura del piede, frattura, frattura dell'omero, frattura mascellare, frattura degli arti inferiori, frattura patologica, frattura costale, frattura vertebrale da compressione, frattura spinale, frattura da stress, frattura della tibia, frattura del polso).

Reazioni avverse non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$): Sindrome da lisi tumorale.

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

Entrectinib è un inibitore debole del CYP3A4. Si consiglia di prestare cautela quando entrectinib viene somministrato insieme a substrati sensibili del CYP3A4 con un indice terapeutico stretto (per es. cisapride, ciclosporina, ergotamina,

 IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II	Consenso informato per la somministrazione di trattamento con entrectinib Allegato 26 Rev. 0	 SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica Pag 3/7
--	---	--

fentanyl, pimozide, chinidina, tacrolimus, alfentanil e sirolimus) a causa del maggior rischio di reazioni avverse al farmaco.

I dati in vitro suggeriscono che entrectinib è un potenziale inibitore della glicoproteina P (P-gp). La clearance renale della digossina è risultata simile tra il trattamento con digossina in monoterapia e la co-somministrazione di digossina con entrectinib, indicando un effetto minimo di entrectinib sulla clearance renale della digossina. L'effetto di entrectinib sull'assorbimento della digossina non è considerato clinicamente rilevante, ma non è noto se l'effetto di entrectinib possa essere più marcato su substrati della P-gp somministrati per via orale maggiormente sensibili come dabigatran etexilato.

Effetto di entrectinib sui substrati della proteina BCRP (breast cancer resistance protein) Negli studi in vitro è stata osservata l'inibizione della BCRP. La rilevanza clinica di questa inibizione non è nota. Tuttavia, si consiglia di prestare cautela quando substrati sensibili della BCRP (per es. metotrexato, mitoxantrone, topotecan, lapatinib) per via orale vengono somministrati in concomitanza a entrectinib, a causa del rischio di maggiore assorbimento di tali substrati.

I dati in vitro indicano che entrectinib è potenzialmente un debole inibitore del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP)1B1. La rilevanza clinica di questa inibizione non è nota. Tuttavia, si consiglia di prestare cautela quando substrati sensibili di OATP1B1 (per es. atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina, repaglinide, bosentan) per via orale vengono somministrati in concomitanza a entrectinib, a causa del rischio di maggiore assorbimento di tali substrati.

Gli studi in vitro indicano che entrectinib può indurre gli enzimi regolati dal recettore X del pregnano (PXR) (per es. la famiglia CYP2C e UGT).

La co-somministrazione di entrectinib con substrati di CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19 (per es. repaglinide, warfarin, tolbutamide od omeprazolo) può ridurre l'esposizione a questi farmaci.

Attualmente non è noto se entrectinib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica. Si consiglia pertanto alle donne che fanno uso di contraccettivi ormonali ad azione sistemica di utilizzarli insieme a un metodo di barriera.

In base ai dati in vitro, il CYP3A4 è l'enzima predominante che media il metabolismo di entrectinib e la formazione di M5, suo principale metabolita attivo. La co-somministrazione di entrectinib con induttori del CYP3A4/della P-gp (compresi, a titolo esemplificativo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina, erba di San Giovanni -Hypericum perforatum, apalutamide, ritonavir) deve essere evitata.

La co-somministrazione di inibitori potenti e moderati del CYP3A4 (compresi, a titolo esemplificativo, ritonavir, saquinavir, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, pompelmo o arance amare) deve essere evitata. Se l'uso concomitante di inibitori del CYP3A4 potenti o moderati è inevitabile, è necessario un aggiustamento della dose di entrectinib.

Anche se non si prevede che i farmaci inibitori della P-gp abbiano un effetto marcato sulla farmacocinetica di entrectinib, si consiglia di prestare cautela in caso di co-somministrazione di inibitori della P-gp potenti o moderati (per es. verapamil, nifedipina, felodipina, fluvoxamina, paroxetina) con entrectinib, in quanto sussiste il rischio di un aumento dell'esposizione a entrectinib.

 IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II	Consenso informato per la somministrazione di trattamento con entrectinib	 SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica
	Allegato 26 Rev. 0	Pag 4/7

Quando entrectinib viene co-somministrato con PPI o altri farmaci che aumentano il pH gastrico (per es. antagonisti dei recettori H2 o antiacidi), non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Gravidanza, fertilità ed allattamento.

Prima di iniziare la terapia con entrectinib, le pazienti in età fertile devono sottoporsi a un test di gravidanza sotto supervisione medica. Durante il trattamento e per almeno 5 settimane dopo la somministrazione dell'ultima dose di entrectinib, le pazienti in età fertile devono usare metodi contraccettivi altamente efficaci. Attualmente non è noto se entrectinib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica. Si consiglia pertanto alle donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica di aggiungere un metodo di barriera.

Durante il trattamento con entrectinib e per almeno 3 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose, gli uomini in trattamento con Rozlytrek che hanno un partner di sesso femminile in età fertile devono usare metodi contraccettivi altamente efficaci.

Non ci sono dati disponibili relativi all'uso di entrectinib nelle donne in gravidanza. In base agli studi sugli animali e al meccanismo d'azione, entrectinib può causare danno al feto se somministrato a donne in gravidanza. Entrectinib non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Le pazienti trattate devono essere informate del potenziale danno al feto. Alle pazienti occorre indicare di rivolgersi al medico in caso di gravidanza.

Non è noto se entrectinib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento.

Non sono stati condotti studi di fertilità sugli animali per valutare l'effetto di entrectinib.

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

Entrectinib altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Ai pazienti che manifestano reazioni avverse cognitive, sincope, visione offuscata o capogiri durante il trattamento con entrectinib occorre indicare di non guidare veicoli o usare macchinari fino alla risoluzione dei sintomi.

 IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II	Consenso informato per la somministrazione di trattamento con entrectinib	 SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica
	Allegato 26 Rev. 0	Pag 5/7

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 con entrectinib	 SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica
	Allegato 26 Rev. 0	Pag 6/7

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 con entrectinib Allegato 26 Rev. 0	 SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica Pag 7/7
--	---	--

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 _____