

 <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center">Consenso informato per la somministrazione di trattamento con larotrectinib</p> <p align="center">Allegato 25 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 1/7</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 con il farmaco **larotrectinib**.

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

Larotrectinib in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti affetti da tumori solidi che presentino una fusione di geni del Recettore Tirosin-Chinasico Neurotrofico (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK), compreso il carcinoma del polmone non a piccole cellule, che abbiano una malattia localmente avanzata, metastatica oppure nel caso in cui la resezione chirurgica possa determinare una severa morbidità, e che non dispongano di opzioni terapeutiche soddisfacenti.

La dose raccomandata negli adulti è di 100 mg di larotrectinib, due volte al giorno, fino a progressione della malattia o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile.

In caso di dimenticanza di una dose, il paziente non deve assumere due dosi contemporaneamente per compensare la dose dimenticata. I pazienti devono assumere la dose successiva all'ora prevista. Se il paziente vomita dopo aver assunto una dose, non deve assumere un'altra dose di farmaco.

Sono possibili delle riduzioni di dose in base alla tollerabilità, a discrezione del medico oncologo prescrittore.

Larotrectinib è disponibile sotto forma di capsula o soluzione orale; le formulazioni hanno biodisponibilità orale equivalente e possono essere usate in modo intercambiabile.

La capsula deve essere deglutita intera con un bicchiere d'acqua. A causa del suo gusto amaro, la capsula non deve essere aperta, masticata o frantumata.

 <p>IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center">Consenso informato per la somministrazione di trattamento con larotrectinib</p> <p align="center">Allegato 25 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 2/7</p>
---	---	--

Le capsule possono essere assunte indipendentemente dai pasti, ma non devono essere assunte con pompelmo o succo di pompelmo.

Effetti indesiderati

Reazioni avverse molto comuni ($\geq 1/10$): anemia, leucopenia, neutropenia, capogiro, alterazione dell'andatura, parestesia, nausea, vomito, stipsi, disgeusia, mialgia, debolezza muscolare, stanchezza, aumento di peso, AST aumentate, ALT aumentate.

Reazioni avverse comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$): fosfatasi alcalina ematica aumentata, reazioni di grado 3-4 (anemia, neutropenia, capogiro, parestesia, alterazione dell'andatura, vomito, mialgia, debolezza muscolare, stanchezza, AST aumentate, ALT aumentate, aumento di peso).

Reazioni avverse non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$): , reazioni di grado 3-4 (leucopenia, nausea, fosfatasi alcalina ematica aumentata).

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

Larotrectinib è un substrato del citocromo P450 (CYP) 3A, della glicoproteina-P (P-gp) e della proteina di resistenza del carcinoma mammario (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

La co-somministrazione di larotrectinib con potenti inibitori di CYP3A e inibitori di P-gp e BCRP (ad es. atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazolo o pompelmo) può aumentare le concentrazioni plasmatiche di larotrectinib.

La co-somministrazione di VITRAKVI con potenti o moderati induttori di CYP3A e di P-gp (ad es. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina o Erba di San Giovanni) può ridurre le concentrazioni plasmatiche di larotrectinib e deve essere evitata.

Non sono disponibili dati clinici sull'effetto di un induttore moderato, ma si prevede una diminuzione dell'esposizione di larotrectinib.

Effetti di larotrectinib sui substrati di CYP3A: procedere con cautela in caso di uso concomitante di substrati di CYP3A con intervallo terapeutico ristretto (ad es. alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, pimozide, chinidina, sirolimus o tacrolimus) nei pazienti che assumono VITRAKVI. Se nei pazienti che assumono è richiesto l'uso concomitante di questi substrati di CYP3A con intervallo terapeutico ristretto, può essere necessario ridurre la dose dei substrati di CYP3A a causa delle reazioni avverse.

 <p>IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center">Consenso informato per la somministrazione di trattamento con larotrectinib</p> <p align="center">Allegato 25 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 3/7</p>
---	---	--

Effetti di larotrectinib sui substrati di CYP2B6: larotrectinib induce CYP2B6. La co-somministrazione di larotrectinib con i substrati di CYP2B6 (ad es. bupropione, efavirenz) può ridurre l'esposizione.

Effetti di larotrectinib su altri substrati di trasportatori: gli studi in vitro dimostrano che larotrectinib è un inibitore di OATP1B1. Non sono stati condotti studi clinici per valutare le interazioni con i substrati di OATP1B1. Non si può quindi escludere che la co-somministrazione di larotrectinib con i substrati di OATP1B1 (ad es.: valsartan, statine) possa aumentarne l'esposizione.

Effetti di larotrectinib sui substrati degli enzimi regolati da PXR: studi in vitro indicano che larotrectinib è un debole induttore degli enzimi regolati da PXR (ad es.: la famiglia CYP2C e UGT). La co-somministrazione di larotrectinib con i substrati di CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19 (ad es.: repaglinide, warfarin, tolbutamide od omeprazolo) può ridurre la loro esposizione.

Contraccettivi ormonali: attualmente non è noto se larotrectinib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica. Pertanto, informare le donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica di adottare anche un metodo barriera.

Gravidanza, fertilità ed allattamento.

Sulla base del suo meccanismo d'azione, quando larotrectinib viene somministrato a donne in gravidanza non può essere escluso il rischio di danni fetali. Effettuare un test di gravidanza nelle donne in età fertile prima di iniziare il trattamento con larotrectinib.

Informare le donne potenzialmente fertili di adottare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento e per almeno un mese dopo l'ultima dose. Poiché non è attualmente noto se larotrectinib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica, informare le donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica di adottare anche un metodo barriera.

Informare gli uomini potenzialmente fertili, con una partner in età fertile non in gravidanza, di adottare delle misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento e per almeno un mese dopo l'ultima dose.

I dati relativi all'uso di larotrectinib in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di larotrectinib durante la gravidanza.

Non è noto se larotrectinib/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento e nei 3 giorni successivi all'ultima dose.

Non esistono dati clinici sugli effetti di larotrectinib sulla fertilità. Negli studi di tossicità a dosi ripetute non sono stati osservati effetti rilevanti sulla fertilità.

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

 <p>IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p>Consenso informato per la somministrazione di trattamento con larotrectinib</p> <p>Allegato 25 Rev. 0</p>	 <p>SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p>Pag 4/7</p>
---	---	--

Larotrectinib altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Nei pazienti che ricevevano larotrectinib sono stati segnalati capogiri e stanchezza, soprattutto di Grado 1 e 2 durante i primi 3 mesi di trattamento. Questi effetti possono alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari durante questo periodo. E' pertanto indicato non guidare veicoli e usare macchinari fino a quando non siano ragionevolmente certi che la terapia con larotrectinib non abbia effetti negativi.

 <p>IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center">Consenso informato per la somministrazione di trattamento con larotrectinib</p> <p align="center">Allegato 25 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 5/7</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 "Giovanni Paolo II" PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center">Consenso informato per la somministrazione di trattamento con larotrectinib</p> <p align="center">Allegato 25 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 6/7</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 "Giovanni Paolo II" PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center">Consenso informato per la somministrazione di trattamento con larotrectinib</p> <p align="center">Allegato 25 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 7/7</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 _____