

 <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 selpercatinib</p> <p align="center">Allegato 27 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 1/6</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 **selpercatinib**.

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

Selpercatinib in monoterapia è indicato nel trattamento di adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato RET fusione-positivo che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino.

La dose raccomandata di Retsevmo in base al peso corporeo è di 120 mg due volte al giorno per pazienti con peso inferiore a 50 kg; 160 mg due volte al giorno per pazienti con peso pari o superiore a 50 kg.

Le capsule devono essere deglutite intere (i pazienti non devono aprirle, schiacciarle o masticarle prima di deglutirle) e possono essere assunte con o senza cibo. I pazienti devono assumere le dosi approssimativamente alla stessa ora ogni giorno.

Retsevmo deve essere accompagnato da un pasto se si usa un inibitore della pompa protonica.

Retsevmo deve essere somministrato 2 ore prima o 10 ore dopo l'assunzione di antagonisti del recettore H2.

Se una dose viene saltata, deve essere assunta la dose successiva all'orario programmato; non deve essere assunta una dose aggiuntiva.

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

 <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 selpercatinib</p> <p align="center">Allegato 27 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 2/6</p>
---	---	--

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

La dose attuale di selpercatinib deve essere ridotta del 50% se co-somministrata con un forte inibitore del CYP3A. Se viene sospeso l'inibitore del CYP3A, la dose di selpercatinib deve essere aumentata (dopo 3-5 emivite dell'inibitore) alla dose che era utilizzata prima di iniziare l'inibitore.

Effetti indesiderati

Reazioni avverse molto comuni ($\geq 1/10$): appetito ridotto, cefalea, capogiri, prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma, ipertensione, dolore addominale, diarrea, nausea, vomito, stipsi, bocca secca, eruzione cutanea, piressia, stanchezza edema, AST aumentata, ALT aumentata, piastrine diminuite, conta linfocitaria diminuita, magnesio diminuito, creatinina aumentata, emorragia.

Reazioni avverse comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$): ipersensibilità, appetito ridotto.

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

Il metabolismo di selpercatinib avviene attraverso il CYP3A4. Perciò, i medicinali in grado di influenzare l'attività dell'enzima CYP3A4 possono alterare la farmacocinetica di selpercatinib.

In vitro selpercatinib è un substrato per la glicoproteina P (P-gp) e per la proteina di resistenza del cancro della mammella (BCRP). Tuttavia, questi trasportatori non sembrano limitare l'assorbimento orale di selpercatinib, poiché la sua biodisponibilità è del 73% e la sua esposizione è aumentata in maniera minima dalla co-somministrazione dell'inibitore della P-gp rifampicina.

Agenti che possono aumentare la concentrazione plasmatica di selpercatinib: se devono essere co-somministrati forti inibitori del CYP3A e/o P-gp, inclusi a titolo esemplificativo, chetoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, posaconazolo e nefazodone, la dose di selpercatinib deve essere ridotta.

Agenti che possono diminuire la concentrazione plasmatica di selpercatinib: l'uso concomitante di un forte induttore del CYP3A4, inclusi a titolo esemplificativo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina ed Erba di San Giovanni (Iperico perforato), deve essere evitato.

Effetti di selpercatinib sulla farmacocinetica di altri medicinali (aumenti nella concentrazione plasmatica). Substrati sensibili del CYP2C8: la co-somministrazione con substrati sensibili del CYP2C8 (per es. odiaquina, cerivastatina, enzalutamide, paclitaxel, repaglinide, torasemide, sorafenib, rosiglitazone, buprenorfina, selexipag, dasabuvir e

 <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center">Consenso informato per la somministrazione di trattamento con selpercatinib</p> <p align="center">Allegato 27 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 3/6</p>
--	---	--

montelukast) deve essere evitata. Substrati sensibili del CYP3A4: l'uso concomitante di substrati sensibili al CYP3A4 (per es. alfentanil, avanafil, buspirone, conivaptan, darifenacin, darunavir, ebastina, lomitapide, lovastatina, midazolam, naloxegol, nislopidina, saquinavir, simvastatina, tipranavir, triazolam, vardenafil) deve essere evitato.

Selpercatinib ha una solubilità pH-dipendente, con una ridotta solubilità a valori di pH più alti. Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di selpercatinib quando co-somministrato con dosi giornaliere multiple di ranitidina (antagonista del recettore H2) assunte 2 ore dopo la dose di selpercatinib. La co-somministrazione con dosi giornaliere multiple di omeprazolo (un inibitore della pompa protonica) ha diminuito l'AUC_{0-INF} e la C_{max} di selpercatinib, quando selpercatinib è stato somministrato a digiuno. La co-somministrazione con dosi giornaliere multiple di omeprazolo non ha cambiato in maniera significativa l'AUC_{0-INF} e C_{max} di selpercatinib, quando Retsevmo è stato somministrato insieme al cibo.

Selpercatinib inibisce la proteina renale di estrusione multifarmaco e di tossine 1 (MATE1). In vivo, può avvenire l'interazione di selpercatinib con substrati clinicamente rilevanti di MATE1, come la creatinina.

Selpercatinib è un inibitore in vitro di P-gp e BCRP. Bisogna prestare attenzione quando si assume un substrato di P-gp (per es. fexofenadina, dabigatran etessilato, digossina, colchicina, saxagliptin).

Gravidanza, fertilità ed allattamento.

Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento e per almeno una settimana dopo l'ultima dose di selpercatinib. Uomini con compagne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno una settimana dopo l'ultima dose di selpercatinib.

I dati relativi all'uso di selpercatinib in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Selpercatinib non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Deve essere usato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio sul feto.

Non è noto se selpercatinib sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti allattati al seno non può essere escluso. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con selpercatinib e per almeno una settimana dopo l'ultima dose.

Non sono disponibili dati sugli effetti di selpercatinib sulla fertilità negli esseri umani. Sulla base di studi sugli animali è probabile che la fertilità femminile e maschile sia compromessa dal trattamento. Uomini e donne devono chiedere consiglio sulle modalità per preservare la fertilità prima del trattamento.

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

Retsevmo può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti di prestare attenzione mentre guidano o usano macchinari nel caso manifestino stanchezza o capogiri durante il trattamento con selpercatinib.

 <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center">Consenso informato per la somministrazione di trattamento con selpercatinib</p> <p align="center">Allegato 27 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 4/6</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 selpercatinib</p> <p align="center">Allegato 27 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 5/6</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 align="center">Consenso informato per la somministrazione di trattamento con selpercatinib</p> <p align="center">Allegato 27 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 6/6</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 _____