

 <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center">Consenso informato per la somministrazione di trattamento con tepotinib</p> <p align="center">Allegato 24 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 **tepotinib**.

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

Tepotinib in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, con alterazioni genetiche associate a skipping dell'esone 14 (METex14) del fattore di transizione mesenchimale-epiteliale, in progressione dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino.

La dose raccomandata è di 450 mg di tepotinib (2 compresse) da assumere una volta al giorno. Il trattamento deve essere continuato finché si osserva un beneficio clinico.

Se viene saltata una dose giornaliera, il paziente può assumerla il giorno stesso non appena se ne ricorda, a meno che la dose successiva non sia prevista entro 8 ore.

Sono previste riduzioni di dose in base alle tossicità riportate, a giudizio del medico oncologo.

Il trattamento prosegue fino alla evidenza di progressione o fino a tossicità inaccettabile.

Effetti indesiderati

Reazioni avverse molto comuni ($\geq 1/10$), riduzione dell'albumina, nausea, diarrea, vomito, aumento della lipasi, aumento della amilasi, aumento della fosfatasi alcalina, aumento dei AST, aumento di ALT, aumento della

 <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 tepotinib</p> <p align="center">Allegato 24 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 2/6</p>
---	---	--

creatinina, edema (edema periferico, edema, edema generalizzato, edema genitale, edema facciale, edema localizzato, edema periorbitale, tumefazione periferica, edema scrotale).

Reazioni avverse comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$): prolungamento del QT, reazioni ILD-simili (malattia polmonare interstiziale, polmonite, insufficienza respiratoria acuta).

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

Tepotinib è un substrato della glicoproteina P (P-gp). I forti induttori di P-gp potrebbero avere il potenziale di ridurre l'esposizione a tepotinib. Anche i forti induttori di CYP potrebbero ridurre l'esposizione a tepotinib. L'uso concomitante di forti induttori di CYP e P-gp (ad es. carbamazepina, fenitoina, rifampicina, erba di San Giovanni) deve essere evitato.

L'effetto di forti inibitori di CYP3A o P-gp su tepotinib non è stato clinicamente studiato. Tuttavia, i dati sul metabolismo ed in vitro suggeriscono che l'uso concomitante di medicinali che siano forti inibitori di CYP3A e inibitori di P-gp possono aumentare l'esposizione a tepotinib, determinando un possibile aumento dell'incidenza e della severità delle reazioni avverse a tepotinib. L'uso concomitante di tepotinib con duplici inibitori forti di CYP3A e P-gp (ad es. itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir, saquinavir, nelfinavir) deve essere evitato. Anche con inibitori di P-gp che non siano forti inibitori di CYP3A (ad es. chinidina, verapamil) non è possibile escludere un aumento dell'esposizione a tepotinib. Pertanto, in caso di uso concomitante, si raccomanda cautela e il monitoraggio di eventuali reazioni avverse.

La somministrazione concomitante di omeprazolo a stomaco pieno non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sul profilo farmacocinetico di tepotinib, somministrato in dose singola da 450 mg, e dei suoi metaboliti.

Tepotinib è un inibitore della P-gp. In caso di somministrazione concomitante, potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di dabigatran etexilato. Si raccomanda cautela e il monitoraggio di eventuali reazioni avverse ad altre sostanze dipendenti da P-gp con indice terapeutico ristretto (ad es. digossina, aliskiren, everolimus, sirolimus) qualora somministrate in concomitanza a tepotinib.

Tepotinib può inibire il trasporto dei substrati della proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP). Si raccomanda il monitoraggio di eventuali reazioni avverse ai substrati sensibili di BCRP (ad es. rosuvastatina, metotrexato, topotecan) qualora somministrati in concomitanza.

Sulla base dei dati in vitro, tepotinib o il suo metabolita potrebbero avere il potenziale di alterare l'esposizione dei substrati dei trasportatori OCT1 e 2 e MATE1 e 2. La metformina è l'esempio clinicamente più rilevante di substrato

 <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 tepotinib</p> <p align="center">Allegato 24 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 3/6</p>
---	---	--

di questi trasportatori. Si raccomanda il monitoraggio degli effetti clinici della metformina qualora somministrata in concomitanza a tepotinib.

In seguito a somministrazioni multiple di 450 mg di tepotinib per via orale una volta al giorno non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di midazolam, substrato sensibile del CYP3A4.

Attualmente non è noto se tepotinib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica. Pertanto, le donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica devono aggiungere un metodo di barriera durante il trattamento con tepotinib e per almeno 1 settimana dopo l'ultima

dose.

Gravidanza, fertilità ed allattamento.

Nelle donne in età fertile si raccomanda l'esecuzione di un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con tepotinib. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose. Le donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica devono aggiungere un metodo di barriera durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose. I pazienti di sesso maschile la cui partner sia in età fertile devono usare metodi contraccettivi di barriera durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose.

Non esistono dati clinici relativi all'uso di tepotinib in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti teratogeni. Sulla base del meccanismo d'azione e dei risultati negli animali, tepotinib può causare danni al feto se somministrato a donne in gravidanza. Tepotinib non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con tepotinib. Le donne in età fertile e gli uomini la cui partner sia in età fertile devono essere informati del rischio potenziale per il feto.

Non esistono dati riguardanti l'escrezione di tepotinib o dei suoi metaboliti nel latte materno, né gli effetti sul lattante o sulla lattazione. L'allattamento deve essere interrotto durante la terapia e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose.

Non sono disponibili dati sull'uomo relativamente agli effetti di tepotinib sulla fertilità. Gli studi di tossicità a dosi ripetute condotti in ratti e cani non hanno evidenziato alterazioni morfologiche degli organi riproduttivi maschili e femminili, a eccezione di una riduzione secretoria delle vescicole seminali nei ratti maschi esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica nell'uomo.

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

Tepotinib non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

 <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center">Consenso informato per la somministrazione di trattamento con tepotinib</p> <p align="center">Allegato 24 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 Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center">Consenso informato per la somministrazione di trattamento con tepotinib</p> <p align="center">Allegato 24 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 tepotinib</p> <p align="center">Allegato 24 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 _____