



**INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE**  
**CONSENSO INFORMATO**  
**TERAPIA IDELALISIB LINFOMA FOLLICOLARE**

Alle ore \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_ ha inizio un incontro tra Medico e il sottoscritto/a \_\_\_\_\_, nato/a a \_\_\_\_\_ il \_\_\_\_\_ il quale dichiara

- di non rifiutare di ricevere le informazioni inerenti la propria patologia e il trattamento indicato
- rifiutare in tutto o in parte di ricevere le informazioni inerenti la propria patologia e il trattamento indicato con riferimento alle seguenti informazioni \_\_\_\_\_
- indica i seguenti familiari o la persona di sua fiducia incaricati di ricevere le informazioni e di esprimere il consenso in sua vece: \_\_\_\_\_
- essere stata informata/o in modo chiaro e comprensibile dal Prof./Dott. \_\_\_\_\_; in particolare è stata fornita un'informazione dettagliata riguardo alla patologia da cui sono affetto/a ossia **Linfoma Follicolare refrattario a 2 precedenti linee di trattamento.**

**Per quali motivi mi viene proposto il trattamento con Idelalisib (Zydelig) in monoterapia?**

Il linfoma follicolare costituisce il 20-25% dei linfomi non Hodgkin ed è secondo più frequente linfoma nei paesi occidentali. In genere, tale linfoma ha una lenta crescita e risponde bene alle terapie, ma ha la tendenza a recidivare. In rari casi, il linfoma follicolare manifesta refrattarietà a più linee di terapia.

Se Lei è stato già trattato con due schemi diversi di chemioterapia ed entrambi sono risultati inefficaci, può essere trattato con un farmaco che agisce con un meccanismo d'azione diverso dai comuni chemioterapici, ossia l'idelalisib (nome commerciale Zydelig). L'idelalisib è un farmaco, introdotto in commercio nel corso degli ultimi anni, capace di bloccare l'attività della proteina PI3K (fosfatidilinositolo-3-chinasi), avente la funzione di enzima (ossia una proteina capace di provocare una reazione biochimica). Un primo effetto indotto da questo farmaco è rappresentato dal distacco del linfocita patologico dal linfonodo e dalle altre sedi di malattia. Di conseguenza, dopo l'inizio della terapia con idelalisib, si assiste ad una riduzione di volume dei linfonodi e della milza e ad un incremento nel sangue della conta dei globuli bianchi e, in particolare, dei linfociti (si parla di **linfocitosi**). Nella fase iniziale, ciò rappresenta paradossalmente una risposta alla terapia. Anche se gli emocromi ripetuti nel tempo dimostrano un iniziale e progressivo incremento dei linfociti, la terapia non va sospesa. In questi casi, l'ematologo consiglia di assumere liquidi per ridurre la densità del sangue e di assumere farmaci (come l'allopurinolo) per ridurre la concentrazione di un prodotto di scarto dell'organismo, noto come acido urico.

L'idelalisib induce anche la morte cellulare delle cellule linfomatose circolanti, per cui, progressivamente si assiste alla riduzione della linfocitosi.

### **Quali sono i benefici attesi dalla terapia?**

La monoterapia con idelalisib nei pazienti con linfoma follicolare refrattario a 2 precedenti linee di terapia ha consentito di ottenere delle risposte complessive del 57%, a fronte di un 6% di remissioni complete. La sopravvivenza libera da progressione di malattia mediana è di circa 11 mesi.

### **Esistono terapie alternative?**

Se Lei è stato proposto il trattamento in monoterapia con idelalisib, è perché sono fallite 2 precedenti linee di chemioimmunoterapia. In queste circostanze, si preferisce cambiare strategia terapeutica, evitando di impiegare altri schemi di chemioimmunoterapia. Si utilizza un "nuovo" farmaco con meccanismo d'azione diverso da quelli impiegati in precedenza. Tra i "nuovi" farmaci, non ve ne sono altri efficaci come idelalisib ed indicati nel trattamento dei linfomi follicolari.

### **Come si assume l'idelalisib e per quanto tempo? Quali interazioni farmacologiche e con quali cibi?**

Il dosaggio di idelalisib è di 1 cp da 150 mg per 2 volte al giorno fino a progressione di malattia o all'insorgenza di tossicità. In caso di insorgenza di tossicità, può essere prevista una riduzione del dosaggio a 100 mg per 2 volte al dì. Se la tossicità non viene evidenziata dopo un periodo di terapia alla dose di 100 mg per due volte al giorno, l'Ematologo potrebbe prevedere di ripristinare la dose di 150 mg per due volte al giorno.

Il farmaco viene assunto per bocca con o senza assunzione contemporanea di cibo, va inghiottita intera e non masticata. Per tutto il periodo in cui assume idelalisib, si deve **evitare l'assunzione di arance di Siviglia ed i pompelmi.**

Importante è il capitolo delle **interazioni farmacologiche**, per cui l'assunzione di idelalisib con altri farmaci che il medico le indicherà, può aumentare o diminuire la concentrazione del sangue di idelalisib e/o degli altri farmaci. Ciò può indurre l'insorgenza anche di severi effetti collaterali. Per tale motivo, l'Ematologo, prima di prescriberle l'idelalisib, valuterà le potenziali interazioni con farmaci da Lei già assunti e, nel caso sia possibile, le consiglierà terapie alternative.

Nel caso dovesse assumere farmaci per altre necessità, Lei consigliamo sin da ora di mostrare ai medici prescrittori di nuove terapie il foglietto illustrativo (o "bugiardino") del farmaco, specie nella parte dove sono previste le possibili interazioni. Tra le altre interazioni si ricordano quelle con amiodarone, simvastatina ed altri farmaci per il colesterolo, alcuni antibiotici come ciprofloxacina e claritromicina, alcuni antiipertensivi, antidepressivi ed antipsicotici, il sildenafil o VIAGRA®, alcuni farmaci assunti per l'asma bronchiale, gli anticoncezionali orali ed altri (si rimanda al foglietto illustrativo del farmaco)

E' sempre preferibile che Lei assuma nuovi farmaci o integratori dopo il parere favorevole dell'Ematologo che la tiene in cura.

### **Quando si effettuano i controlli radiologici e/o strumentali?**

Nel corso della terapia con idelalisib, Lei sarà sottoposto ad un attento monitoraggio clinico-laboratoristico al fine di valutare la tossicità al farmaco e l'eventuale risposta clinica. L'Ematologo che la tiene in cura potrebbe prevedere un periodico controllo con TAC e/o con PET al fine di confermare l'eventuale risposta clinica o la perdita della stessa per progressione o recidiva di malattia.

### **Quali sono gli effetti collaterali più comuni in corso di terapia con idelalisib?**

Gli effetti collaterali più frequenti che è possibile manifestare in corso di terapia con idelalisib sono riportati di seguito.

Tra gli effetti collaterali più frequentemente riscontrati in caso di terapia con idelalisib, si ricordano tra gli altri la **febbre** (28%), **l'incremento dei trigliceridi** (molto comune), **tosse** (circa 30%) e le **infezioni** (molto comune), **nausea** ed **astenia**.

In caso di sviluppo di segni o sintomi di **infezione** (per es. febbre, brividi, tosse, bruciore ad urinare), Lei deve contattare il Medico: in questi casi, spesso la terapia va sospesa anche solo temporaneamente per consentire la guarigione dell'infezione. In alcuni studi clinici dove l'idelalisib è stato impiegato in associazione ad altri farmaci, si è assistito al riscontro di riattivazione di citomegalovirus ed infezioni da pneumocystis jejuni. Tali infezioni sono risultate mortali solo raramente. Per questo motivo, si effettua un monitoraggio periodico del citomegalovirus mediante metodiche di biologia molecolare (PCR) ed è obbligatoria la profilassi con sulfametossazolo-trimetoprim (Bactrim®) per evitare le gravi infezioni da pneumocystis.

Molti degli affetti collaterali da idelalisib sono presumibilmente dovuti al fatto che il farmaco, con meccanismo non del tutto noto, stimola una sorta di reazione di tipo immune contro tessuti sani dell'organismo (**meccanismo immuno-mediato**). Siccome il sistema immune viene in genere depresso dalle chemioimmunoterapie, le tossicità immuno-mediate sono più frequenti nei pazienti che hanno ricevuto poche linee di terapia prima di iniziare l'idelalisib e che, quindi, hanno un sistema immune più attivo. La terapia degli eventi avversi da idelalisib, che riportiamo di seguito, sono spesso a base di cortisone. Il cortisone ha un effetto "linfocitico-litico", ossia danneggia i linfociti che sono alla base delle risposte immuno-mediate.

Un evento avverso comune in corso di terapia con idelalisib, è rappresentato dall'**arrossamento della cute o rush**, spesso limitato ad alcune zone e talora pruriginoso. Generalmente, tende ad autolimitarsi. In casi rari, il rush può estendersi in maniera generalizzata o comportare anche l'esfoliazione della cute (**dermatite esfoliativa**)

Dopo terapia con idelalisib, si può assistere a riesacerbazioni di malattie cutanee su base autoimmuni come la psoriasi.

La terapia con idelalisib può causare un **incremento delle transaminasi** (definita anche con il termine di **transaminite**). E' un evento che si manifesta in circa il 50% dei casi. Ciò avviene specie nel corso dei primi 3 mesi. La transaminite severa si riscontra nel 8% dei casi, ma generalmente è asintomatica e reversibile. Rarissimi sono i casi di transaminite con esito fatale (0,01% dei casi). Il dosaggio delle transaminasi (ALT, AST) e della bilirubina totale devono essere monitorate in tutti i pazienti ogni 2 settimane per i primi 3 mesi di trattamento. Se si osservano aumenti delle transaminasi di due volte la norma, i controlli saranno effettuati settimanalmente. La maggior parte dei pazienti che ha sviluppato una transaminite riprende il trattamento con una dose inferiore (100 mg per 2 volte al giorno) senza che l'evento si ripeta.

Per via di tale effetto collaterale, la terapia con idelalisib è presa in considerazione con molta cautela (e spesso non effettuata) nei pazienti con epatiti croniche attive.

La terapia con idelalisib può indurre una temporanea riduzione della produzione di cellule ematiche da parte del midollo osseo. La diminuzione dell'emoglobina, detta **anemia** (circa il 25% dei casi), si manifesta principalmente con sensazione di spossatezza fisica e di palpitazioni. La piastrinopenia, ossia la **diminuzione delle piastrine** (circa il 17% dei casi), può risultare asintomatica o indurre la comparsa di ecchimosi, ossia di lividi, ed emorragie in genere. La leucopenia, ossia la **diminuzione dei globuli bianchi** in genere, e la neutropenia, ossia la **riduzione della quota di globuli bianchi nota con il termine di neutrofili**, avviene nel 50% dei casi. La diminuzione dei neutrofili può essere causa di **infezioni**, il cui segno è la febbre, di solito con brivido.

La **neutropenia** di grado più elevato (grado 3 o 4) è stata riportata nel 31% dei pazienti trattati con idelalisib nel contesto degli studi clinici. In caso di neutropenia di grado 3 o 4 è prevista la sospensione del trattamento, l'impiego del fattore di crescita per i globuli bianchi (G-CSF) e il ripristino della terapia ad una dose ridotta.

Al fine di monitorare adeguatamente i globuli bianchi, è previsto un controllo dell'emocromo ogni 2 settimane per i primi 3 mesi e, settimanalmente, nel caso in cui siano riscontrati valori di neutrofili inferiori a 1000 microlitro.

Nel 20% circa dei casi di trattamento con idelalisib può insorgere la **diarrea**. Si distinguono due forme diverse di diarrea: la prima insorge nel corso delle prime 8 settimane di trattamento, è di grado lieve-moderato, tende ad autolimitarsi ed è responsiva al trattamento con gli antidiarroici.

Il secondo tipo di diarrea è generalmente più tardiva, di maggiore intensità e risponde meno agli antidiarroici ed alla terapia antimicrobica. Rarissimi sono i casi riportati in letteratura di **perforazione intestinale**, che si manifesta con dolori addominali intensi e spesso con sensazione di gonfiore e tensione addominale.

Nel caso di diarrea, Lei dovrà avvisare prontamente l'Ematologo, che valuterà in rapporto al numero di scariche, all'età ed alle condizioni generali se sospendere o meno il trattamento con idelalisib, le saranno prescritti antidiarroici e disinfettanti intestinali, una dieta adeguata e l'assunzione di liquidi per evitare la disidratazione. In caso di forme più severe, le sarà consigliato di assumere un trattamento con cortisone per bocca o per via endovenosa e l'Ematologo potrà scegliere di farle eseguire delle indagini microbiologiche, nonché la colonscopia con biopsia della parete. Queste ultime indagini, in genere, consentono di escludere una causa infettiva e di evidenziare l'origine farmacologica della diarrea. Le possibili **coliti** o **enteriti immuno-correlate** controindicano il trattamento nei pazienti con malattie infiammatorie croniche dell'intestino note (per es. rettocolite ulcerosa o morbo di Crohn).

Le **polmoniti da farmaco** (anche note con il termine di **Pneumonitis**) occorrono in corso di terapia con idelalisib nel 3% dei pazienti. Queste possono causare la morte del paziente in una percentuale molto bassa (0.5%). In caso di tosse e/o affanno, occorre avvisare prontamente il medico che la tiene in cura, che provvederà a farle eseguire indagini radiologiche (radiografia e/o TAC del torace) ed eventuale emogasanalisi, per valutare se sussistono condizioni di bassa percentuale di ossigeno nel sangue. Nel

caso di polmonite, la terapia con idelalisib va sospesa e vanno escluse cause infettive della stessa. La polmonite da farmaco va trattata con cortisone. Generalmente si aggiunge la terapia antibiotica, specie nelle fasi iniziali, quando è in corso la diagnostica radiologica e strumentale o in caso di peggioramento del quadro clinico.

Sulla base dei dati sugli animali, idelalisib può causare **danni al feto**. Le donne in età fertile devono usare **misure contraccettive efficaci** durante l'assunzione di idelalisib e per 1 mese dopo l'interruzione del trattamento. Le donne che usano contraccettivi ormonali devono aggiungere un metodo di barriera come seconda misura contraccettiva, in quanto non è attualmente noto se idelalisib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Gli studi sugli animali indicano un possibile **effetto nocivo** di idelalisib sulla fertilità.

*Il/La paziente è stato/a altresì informato/a che in questo Istituto non esiste una UTIC (Unità di Terapia Intensiva Coronarica), pertanto in caso di tale necessità ci potrebbe essere un trasferimento in altra struttura ospedaliera*

---

---

---

Ciò premesso, il/la Paziente alle ore \_\_\_\_\_

**Dichiara** che quanto sopra descritto

era /  NON era stato già oggetto di informativa resa in occasione di altri/o incontri/o con lo stesso o con altri sanitari della medesima U.O.

**Dichiara** di

essere stato/a invitato/a a leggere con molta attenzione quanto riportato in questo scritto che corrisponde, peraltro, a quanto ampiamente spiegatomi oralmente

non esserlo stato

**Dichiara**, altresì, di

avere ben compreso il significato di quanto mi è stato esposto

non avere ulteriori chiarimenti da avanzare oltre a quelli che gli/le sono stati già forniti

di porre le seguenti domande:

---

---

a cui  viene fornita esauriente risposta  NON viene fornita esauriente risposta

Quindi, consapevolmente lo/la stesso/a

**Acconsente**  **Non acconsente**  al trattamento chirurgico e/o trattamento medico proposto.

**Autorizza**  **Non autorizza**  inoltre i sanitari, ove durante l'intervento chirurgico evidenziassero altre patologie non precedentemente diagnosticate, a provvedere, secondo scienza e coscienza, alla cura di tali patologie, anche modificando il programma terapeutico prospettato e preventivamente concordato.

**Autorizza**  **Non autorizza**  l'utilizzo dei tessuti e/o organi eventualmente asportati durante il trattamento al fine di formulare una diagnosi isto-patologica, ma anche per procedure finalizzate al miglioramento delle conoscenze in campo scientifico.

Inoltre, **Acconsente**  **Non acconsente**  che nel corso di procedure diagnostiche e/o terapeutiche vengano eseguite riprese filmate e/o fotografiche e che queste vengano utilizzate in ambito medico per migliorare le conoscenze scientifiche, nel completo rispetto della mia privacy e con adeguate garanzie per i diritti e le libertà del sottoscritto.

**DICHIARO DI AVER LETTO E COMPRESO** le informazioni sul trattamento dei dati personali rese dall'Istituto Tumori Giovanni Paolo II di Bari. Per informazioni dettagliate circa il trattamento dei dati personali si rinvia al sito internet: <https://www.sanita.puglia.it/web/irccs> nell'apposita sezione "Privacy"

Il colloquio termina alle ore \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_

Firma del Medico

Firma del/della paziente

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## REVOCA del Consenso

In data \_\_\_\_\_ alle ore \_\_\_\_\_ il/la paziente manifesta la propria intenzione di revocare il consenso sopra espresso.

il Medico \_\_\_\_\_ prospetta al paziente (e ai suoi familiari poiché vi ha consentito) le conseguenze di tale decisione sintetizzabili come segue: \_\_\_\_\_

il Medico descrive le possibili alternative sintetizzabili come segue: \_\_\_\_\_

Il Medico propone di intraprendere le seguenti azioni (anche avvalendosi dei servizi di assistenza psicologica): \_\_\_\_\_

Il Paziente, avendo ben compreso quanto descritto dal Medico pone le seguenti domande: \_\_\_\_\_

a cui  viene fornita esauriente risposta  NON viene fornita esauriente risposta

alle ore \_\_\_\_\_

il paziente

Revoca il consenso precedentemente manifestato

NON lo revoca

Firma Paziente \_\_\_\_\_

Firma Medico \_\_\_\_\_