



**INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE
CONSENSO INFORMATO
TERAPIA R-BENDAMUSTINA LLC**

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 la **leucemia linfatica cronica**

1) Per quali motivi mi viene proposto il trattamento con rituximab-bendamustina?

Prima di proporre lo schema Rituximab-Bendamustina, il medico che la tiene in cura ha già escluso delle alterazioni biologiche come la mutazione della p53 o la delezione del cromosoma 17, che conferiscono una peggiore prognosi ed una resistenza a tutte le chemioterapie convenzionali.

Tale combinazione di un chemioterapico, la bendamustina, con una immunoterapia, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 rituximab, le viene proposto nel caso in cui lei abbia meno di 65 anni, ma non sia ritenuto idoneo a tollerare una terapia con rituximab, fludarabina e ciclofosfamide. Nel caso in cui lei abbia più di 65 anni e non presenti particolari comorbidità (o malattie associate), lo schema rituximab-bendamustina viene proposto generalmente se la sua malattia non esprime determinati parametri biologici come la delezione del cromosoma 11 e/o uno stato mutazionale non mutato.

2) Quanti cicli di rituximab-bendamustina saranno somministrati e con quale modalità?

Lo schema rituximab-bendamustina prevede la somministrazione per via endovenosa di rituximab alla dose di 375 mg/mq al giorno 1 del primo ciclo ed alla dose di 500 mg/mq al giorno 1 dei

cicli successivi e la somministrazione di bendamustina alla dose di 90 mg/mq ai giorni 1 e 2 di ogni. La terapia è ripetuta ogni 28 giorni per 6 cicli.

Talora, nella pratica clinica, al fine di ridurre i rischi di sindrome da lisi tumorale (vedi oltre) e le reazioni allergiche al rituximab (che correlano con la massa di cellule leucemiche), si sceglie di ritardare la prima infusione di rituximab all'ottavo giorno del primo ciclo di terapia.

3) Quali sono i benefici attesi dalla terapia?

Lo schema di rituximab-bendamustina le potrà consentire di far ridurre o scomparire i sintomi o i segni di malattia che impongono il trattamento. In studi pubblicati in letteratura, dopo trattamento con questo schema nei pazienti non precedentemente trattati, la percentuale di risposte complete e parziali è pari all'81%. Nel 26% dei casi lei potrà raggiungere la remissione completa, che non si traduce comunque nella guarigione definitiva. La leucemia linfatica cronica è appunto una "malattia cronica" e tende a recidivare: nel caso in cui ciò dovesse verificarsi, oggi sono disponibili molti altri farmaci efficaci per trattare le recidive di malattia.

4) Esistono terapie alternative?

In uno studio di confronto, l'ibrutinib ha dimostrato la capacità di controllare meglio le forme di leucemia linfatica cronica con mutazione della p53 o delezione del cromosoma del 17, con delezione del cromosoma 11 o stato mutazionale non mutato. Nei casi di stato mutazionale mutato e di assenza della delezione del cromosoma 11, il vantaggio della terapia con ibrutinib è meno evidente. Inoltre, la terapia con rituximab-bendamustina è a tempo (durata massimo di 6 cicli che coincidono con i 6 mesi di trattamento), mentre l'ibrutinib viene assunto in maniera continuativa fino a progressione di malattia o a tossicità intollerabile. La scelta di intraprendere la terapia con ibrutinib o con rituximab-bendamustina la condividerà con il medico in rapporto alle sue esigenze personali o le sue aspettative.

5) Quali sono gli effetti collaterali più comuni in corso di terapia con R-bendamustina?

Alcuni effetti collaterali si manifestano durante o subito dopo la chemioterapia, altri possono verificarsi a distanza di tempo. Per limitare il più possibile gli effetti collaterali saranno utilizzate tutte le procedure a nostra disposizione e Le potranno essere prescritte terapie di supporto, quali antiemetici, fattori di crescita per i globuli bianchi e i globuli rossi, antistaminici, antibiotici, antivirali, antifungini, trasfusioni di globuli rossi e piastrine, supporto nutrizionale.

1) Effetti collaterali del rituximab:

La terapia con rituximab riduce le difese immunitarie (frequente) con conseguente rischio infettivo (da batteri, virus, nuovi patogeni emergenti: *Human Coronavirus*, ecc).

Durante o dopo la somministrazione di Rituximab, possono comparire degli effetti simil-influenzali o reazioni allergiche che comprendono febbre, senso di costrizione a livello del giugulo, prurito, riduzione della pressione sanguigna, brividi, rossore localizzato al volto, senso di vertigini, cefalea, mancanza di respiro, ansia. Molto più rare sono le reazioni infusionali tardive. Ogni qual volta che si infonde il Rituximab per la prima volta, si procede con un'infusione lenta preceduta dalla somministrazione di paracetamolo, cortisonici ed antistaminici. E' previsto un attento monitoraggio infermieristico durante e dopo circa 20-30 minuti dopo la fine dell'infusione. In caso di reazione lieve, l'infusione deve essere interrotta e deve essere predisposto un appropriato intervento medico. L'infusione può essere ripresa a una velocità ridotta, successivamente alla risoluzione dei sintomi. Più raramente, dopo la somministrazione di Rituximab, possono comparire dolori articolari.

Se in passato ha avuto un'infezione da epatite B attiva o latente, il Rituximab potrebbe causare la riattivazione del virus, con conseguente epatite potenzialmente letale. Per tale motivo, il medico che la tiene in cura Le prescriverà una profilassi con lamivudina in caso infezione solo latente (positività di Hbc anticorpo o anti-core) e non attiva. La profilassi con la lamivudina dovrà proseguire fino a 12-18 mesi dalla fine del mantenimento e Lei dovrà programmare assieme al medico curante periodici controlli dell'attività virale (HBs antigene e/o HBV-DNA) anche dopo la sospensione della profilassi con lamivudina.

In caso di epatite B attiva, l'ematologo la invierà da un infettivologo per l'assunzione di antivirali specifici.

In corso di mantenimento con Rituximab non è raro manifestare una riduzione degli anticorpi che normalmente ci difendono dalle infezioni (ipogammaglobulinemia). In caso di infezioni anche lievi come il raffreddore, siccome il Rituximab riduce ulteriormente la produzione di anticorpi, è necessario attendere che l'infezione sia guarita prima di riprendere le infusioni di Rituximab.

Nel caso dovesse praticare delle vaccinazioni stagionali o per viaggi all'estero, è opportuno contattare il medico che la tiene in cura o i Centri per le vaccinazioni, in quanto alcuni vaccini non devono essere somministrati contemporaneamente o nei mesi successivi all'infusione del Rituximab.

Particolarmente grave, ma per fortuna solo aneddotica (circa 70 casi dimostrati su 1,5 milioni di pazienti trattati con Rituximab nel mondo), è la Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva, malattia demielinizzante causata dalla riattivazione di un virus latente (JC, un poliomavirus). I segni e sintomi indicativi di Leucoencefalopatia sono i disturbi del visus, disfunzioni motorie e compromissione cognitiva generalmente associata a disturbi della coordinazione motoria, cecità, forte debolezza simile a

emiparesi e cambiamenti del comportamento. Ulteriori segni sono dati da deficit sensoriali, vertigini e crisi convulsive. In caso di sospetto di insorgenza di tale problematiche, l'ematologo richiederà ulteriori indagini che possono includere Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), puntura lombare per valutare la presenza di DNA del virus JC nel liquido cerebrospinale e ripetuti esami neurologici. Nei pazienti che sviluppano Leucoencefalopatia il trattamento con Rituximab deve essere interrotto e si deve prendere in considerazione una riduzione o interruzione della terapia immunosoppressiva concomitante. Non si conoscono interventi che possano prevenire la Leucoencefalopatia.

2) Effetti collaterali della bendamustina:

- tossicità ematologica (frequente): riduzione del numero dei globuli bianchi e dei neutrofilii; anemia; piastrinopenia;
- febbre e infezioni (frequente): infezioni batteriche (sepsi, polmonite), infezioni opportunistiche come Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP), virus varicella zoster (VZV) e infezioni da cytomegalovirus (CMV); riattivazione del virus dell'epatite B in pazienti portatori cronici del virus in caso di non aderenza alla profilassi;
- stanchezza (frequente);
- disturbi gastroenterici (frequenti): mucosite, stipsi, diarrea, diminuzione dell'appetito, dolori addominali, alterazioni del gusto;
- tossicità cutanea (possibile): rash, reazioni tossiche cutanee ed esantema bolloso; raramente sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica; fotosensibilità; è vietata l'assunzione dell'allopurinolo nei giorni delle infusioni di bendamustina;
- alterazioni della funzionalità epatica o renale (possibile);
- sindrome da lisi tumorale (possibile);
- reazioni infusionali o allergiche fino all'anafilassi (possibile);
- tossicità cardiaca, ipotensione, ipertensione (possibile);
- stravasamento del farmaco dalla vena durante l'infusione con possibile arrossamento, irritazione e in rari casi ulcerazione;
- fertilità/contraccezione (possibile): alterazione della regolarità o scomparsa del ciclo mestruale nelle donne; infertilità nell'uomo; potenziali danni (teratogenicità e mutagenicità) al feto per cui va impiegata la contraccezione e discussa con esperti della riproduzione l'eventualità del concepimento al termine del trattamento.

In alcuni casi gli effetti collaterali non sono prevedibili e in parte possono essere condizionati dall'età, dalle patologie concomitanti e dalle precedenti terapie. In casi molto rari alcuni effetti collaterali possono essere molto gravi con pericolo di vita.

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

DICHIARAZIONE DI CONSENSO

Sulla scorta dell'informativa letta e delle informazioni ricevute, il Sig. _____

alle ore _____ del giorno _____

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 stessa

Acconsente **Non acconsente** al trattamento proposto

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 _____