



**INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE
CONSENSO INFORMATO
TERAPIA CON IBRUTINIB NELLA 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**

Perché mi viene proposto il trattamento con ibrutinib?

In prima linea, la monoterapia con ibrutinib è la terapia di scelta nei pazienti di età inferiore a 65 anni con delezione del cromosoma 17 o mutazione del gene della p53, perché la chemioimmunoterapia non è efficace.

In prima linea, la terapia con ibrutinib può essere proposta a tutti i pazienti di età maggiore o uguale a 70 anni e nei pazienti di età compresa tra 65 e 69 anni con determinati parametri laboratoristici e clinici che valuterà l'ematologo.

A partire dalla seconda linea, l'ibrutinib potrà essere prescritto senza alcuna limitazione.

Viceversa, la chemioimmunoterapia viene prescritta per un periodo di tempo definito che dipende dal tipo di protocollo adottato.

Quanti cicli di terapia sono previsti?

L'ibrutinib è prescritto alla dose di 420 mg al giorno, ossia 3 compresse da 140 mg assunte alla stessa ora. Tale terapia è assunta in maniera continuativa tutti i giorni fino all'evidenza di una ripresa di malattia o a tossicità tale da richiedere la sospensione del trattamento.

Esistono terapie alternative?

La terapia con ibrutinib è considerata la prima scelta in tutti i pazienti in prima linea con delezione del cromosoma 17 o mutazione della p53. In caso di possibili controindicazioni all'uso dell'ibrutinib (assunzione di doppia antiaggregazione piastrinica, cardiopatia severa, malattie emorragiche), il medico può scegliere terapie alternative, comunque efficaci nelle forme di leucemia linfatica cronica con delezione del cromosoma 17 o mutazione della p53, come la combinazione di rituximab ed idelalisib o la monoterapia con venetoclax.

In tutti gli altri casi (in seconda linea o in prima linea nei pazienti di età maggiore o uguale ai 65 anni senza delezione del cromosoma 17 o mutazione della p53), la terapia con ibrutinib è considerata la scelta migliore, tranne che non sussistano comorbidità cardiologiche severe e malattie emorragiche o nel caso in cui il paziente preferisca un trattamento a termine piuttosto che quello continuativo con ibrutinib.

Quali sono gli effetti collaterali più comuni in corso di terapia con ibrutinib?

L'incidenza di tossicità cutanea è stata riscontrata nel 2-27% dei casi trattati. Generalmente è di scarsa rilevanza clinica e consiste nell'evidenza di sanguinamenti di lieve entità (petecchie e piccoli ematomi), che insorgono generalmente durante le prime settimane di trattamento e non richiedono una sospensione del trattamento in quanto tendono alla risoluzione spontanea.

Molto rara è l'insorgenza di un rash costituito da papule violacee pruriginose. Tale eruzione cutanea è generalmente di lieve entità, ha un inizio precoce e mostra una presentazione clinica variabile. Generalmente, i pazienti sono trattati con terapia corticosteroidica topica. L'uso degli antistaminici e degli steroidi sistemici è riservato alle forme di rash severo, in cui può essere utile la sospensione temporanea dell'ibrutinib.

La successiva riduzione di dose è necessaria solo in alcuni casi.

La tossicità a carico dei capelli e delle unghie è stata segnalata nel 26% e, rispettivamente, nel 66% dei pazienti. In corso di terapia con ibrutinib, i capelli tendono ad essere più morbidi e lisci, mentre le unghie sono più fragili e tendono a frammentarsi. Queste modifiche si osservano di solito dopo i primi sei mesi di trattamento.

Tornando ai sanguinamenti, è noto che sono riscontrati nel 20,8 % dei pazienti per anno di trattamento. Come detto, la maggior parte dei sanguinamenti è risultato di grado lieve (petecchie), mentre i sanguinamenti di maggiore entità sono riscontrati nel 3% dei casi ed è più facile che si manifestino nei pazienti che assumono antiaggreganti o anticoagulanti in associazione ad ibrutinib.

Il trattamento con ibrutinib inibisce i meccanismi di aggregazione piastrinica, per cui è indicata la sospensione della terapia nei 3-7 giorni prima di un intervento chirurgico programmato o di un approccio invasivo, compresa l'estrazione dentaria.

Nel corso della terapia con ibrutinib possono insorgere battiti cardiaci rapidi, battiti cardiaci irregolari, pulsazioni deboli o irregolari, vertigini, mancanza del respiro, fastidio al torace: tali disturbi sono spesso espressione dell'insorgenza della fibrillazione atriale, che si manifesta nel 6-10% dei pazienti trattati con ibrutinib.

Prima dell'inizio della terapia con ibrutinib, l'ematologo richiede una valutazione cardiologica per definire il ritmo cardiaco e per valutare se sussistono fattori predisponenti l'insorgenza di aritmie.

La fibrillazione atriale è spesso la principale causa di discontinuazione dell'ibrutinib, ma l'insorgenza di tale evento avverso non impone l'interruzione del trattamento così come la preesistente fibrillazione atriale non è una controindicazione assoluta all'uso dell'ibrutinib. In caso di insorgenza di fibrillazione atriale, l'ematologo richiederà la valutazione cardiologica affinché sia stabilito il rischio di insorgenza di eventi tromboembolici o emorragici e, quindi, definito il tipo di terapia anticoagulante da assumere in rapporto a tali rischi, all'età e ad altre comorbidità (per esempio, insufficienza renale).

Molto comune nel corso della terapia con ibrutinib è l'insorgenza di crisi ipertensive (il sintomo più frequente è rappresentato dalla cefalea): pertanto, in corso di terapia con ibrutinib è indicato un monitoraggio della pressione arteriosa e, in caso di ipertensione, è opportuno consultare il medico di medicina generale o il cardiologo per modificare o impostare un'adeguata terapia antipertensiva.

Molto comuni sono i dolori osteoarticolomuscolari, i formicolii alle mani ed ai piedi, la sensazione di stanchezza, i brividi, la febbre o la sensazione di freddo, i sintomi di influenza o i segni di una infezione (virale, batterica o fungina), specie delle vie aeree superiori (naso, seni nasali o gola). Talvolta possono insorgere anche tosse e sintomi riconducibili ad infezioni delle basse vie respiratorie e dei polmoni.

Nel corso della terapia con ibrutinib, si può assistere ad un incremento dell'uricemia e della creatinina o ad alterazioni dell'emocromo, per cui l'ematologo prescrive periodici controlli ematici.

Molto frequente è il riscontro nelle prime settimane di trattamento di un aumento dei linfociti presenti nel sangue circolante (o linfocitosi): non rappresenta un effetto collaterale, ma una manifestazione tipica del trattamento con ibrutinib; tende ad autolimitarsi nel corso del trattamento, per cui non richiede la sospensione del farmaco.

I pazienti che vengono avviati a terapia con ibrutinib vengono sottoposti ad uno screening per la valutazione dei marcatori virali: alla luce di tali dati si potrà ricorrere alla visita infettivologica ed all'avvio di una profilassi della riattivazione del virus dell'epatite B o al trattamento delle forme di epatite cronica.

Ci sono interazioni farmacologiche pericolose quando si assume ibrutinib?

Si deve prestare attenzione ai farmaci che si assumono in concomitanza con ibrutinib; la biodisponibilità del farmaco può essere influenzata da farmaci che interagiscono con il citocromo CYP3A tra cui quelli di seguito indicati:

- medicinali per le infezioni micotiche (funghi) come chetoconazolo, itraconazolo, fluconazolo, posaconazolo o voriconazolo
- antibiotici per trattare le infezioni batteriche quali claritromicina, ciprofloxacina, eritromicina, rifampicina
- medicinali per prevenire le convulsioni o per trattare l'epilessia quali carbamazepina, fenitoina
- medicinali per l'infezione da HIV come ritonavir, cobicistat, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir o fosamprenavir
- medicinali per trattare la pressione sanguigna alta o l'angina quali verapamil, diltiazem
- medicinali per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue: rosuvastatina
- medicinali per le aritmie: amiodarone o dronedarone
- medicinali per prevenire nausea e vomito associati alla chemioterapia: aprepitant
- medicinali chiamati inibitori delle chinasi per il trattamento di altri tumori: crizotinib o imatinib
- un medicinale a base di erbe chiamato erba di S. Giovanni utilizzato per la cura della depressione lieve.

Nel corso della terapia con ibrutinib occorre evitare di assumere arance rosse di Sicilia e pompelmi, nonché integratori alimentari che possono aumentare il rischio di sanguinamento come olio di pesce, vitamina E o semi di lino.

In caso di assunzione della digossina, un medicinale usato per i problemi cardiaci, o metotressato, un medicinale usato per trattare altri tumori e per ridurre l'attività del sistema immunitario (ad es. per l'artrite reumatoide o la psoriasi), questi devono essere assunti almeno 6 ore prima o dopo l'ibrutinib. Si consiglia comunque di contattare il medico che la tiene in cura o un altro ematologo del Nostro Istituto in Sua assenza al fine di comunicare tutti i possibili eventi avversi o prima di iniziare ad assumere nuovi farmaci in concomitanza con ibrutinib.

Il/La paziente è stato/a 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 _____

Dichiaro 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.

Dichiaro 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

Dichiaro, 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

Acconsento ☐

Non acconsento ☐

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 _____