



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

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

Nei pazienti con leucemia linfatica cronica precedentemente non trattati, la monoterapia con idelalisib può essere proposta solo in caso di evidenza di delezione del cromosoma 17 o mutazione del gene della p53 e in caso di non idoneità alla terapia con ibrutinib.

Non ci sono limitazioni all'impiego della terapia di associazione di rituximab e idelalisib nei casi di malattia recidivata. In rapporto ai dati della letteratura, tale associazione viene consigliata ai pazienti che abbiano fallito i trattamenti con ibrutinib e con l'associazione di rituximab e venetoclax o, in alternativa, che siano risultati intolleranti o considerati non idonei a tali terapie.

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

La terapia di associazione di rituximab e idelalisib nei pazienti con leucemia linfatica cronica non precedentemente trattati consente di ottenere una risposta in circa il 97% dei pazienti. Il 14% dei pazienti ottengono una remissione completa di malattia. A due anni dall'inizio del trattamento, poco più dell'80% dei pazienti non manifesta la progressione di malattia.

Nei pazienti precedentemente trattati, la terapia di associazione con rituximab e idelalisib consente di ottenere circa l'80% di remissioni parziali. A due anni dall'inizio del trattamento, poco più del 90% dei pazienti non manifesta la progressione di malattia.

### **Esistono terapie alternative?**

In prima linea, nei pazienti con la mutazione della p53 o la delezione del cromosoma, la terapia che consente di raggiungere i migliori risultati e per un periodo di tempo duraturo, è quella con ibrutinib. Pertanto, le verrà proposta la terapia di combinazione con rituximab e idelalisib solo nel caso lei non sia elegibile alla terapia con ibrutinib.

Dalla seconda linea in poi, lo schema di associazione con rituximab e venetoclax o in monoterapia con nei pazienti già trattati con ibrutinib, consente di ottenere ottime risposte a fronte di una tossicità meno rilevante di quelle riscontrate con l'associazione con rituximab e idelalisib.

### **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**, in quanto l'idelalisib interagisce con il citocromo CYP3A4 ed aumenta o diminuisce in maniera pericolosa la biodisponibilità di altri farmaci substrati dello stesso citocromo. Per tale motivo, l'Ematologo, prima di prescrivere l'idelalisib, valuterà le potenziali interazioni farmacologiche con farmaci da Lei già assunti e, nel caso sia possibile, le consiglierà terapie alternative con farmaci non interagenti con il citocromo CYP3A4.

Nel caso dovesse assumere farmaci per altre necessità, le 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 di riferimento.

### **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**, 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 jejni. Tali infezioni sono risultate mortali solo raramente. Per questo motivo, si effettua un monitoraggio periodico del citomegalovirus mediante metodiche di biologia molecolare ed è mandatoria 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 sono stati poco trattati 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'essfoliazione 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 o **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*

---

---

#### 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 \_\_\_\_\_