



**INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE
CONSENSO INFORMATO
TERAPIA OBINUTUZUMAB-CLORAMBUCILE
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**

1) Per quali motivi mi viene proposto il trattamento con Obinutuzumab e Clorambucile?

Prima di proporre lo schema obinutuzumab-clorambucile, 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, il clorambucile, con una immunoterapia, l'anticorpo monoclonale anti-CD20 obinutuzumab, le viene proposto nel caso in cui lei abbia più di 65 anni ed una leucemia linfatica cronica non precedentemente trattata, preferibilmente senza l'evidenza di delezione del cromosoma 11 e di stato mutazionale non mutato, ed abbia comorbidità tali da impedire di essere sottoposto alla terapia con ibrutinib o alla chemioterapia convenzionale con lo schema rituximab-bendamustina.

2) Quanti cicli di Obinutuzumab-Clorambucile saranno somministrati e con quale modalità?

Lo schema prevede l'infusione dei primi 100 mg di Obinutuzumab al giorno +1 e dei restanti 900 mg al giorno 2 del ciclo +2; a seguire si infondono 1.000 mg nei giorni 8 e 15 del ciclo 1 e al giorno 1 dei cicli 2-6.

Il Clorambucile viene assunto per os alla dose di 0,5 mg/kg giorni 1 e 15 di ogni ciclo.

La terapia è ripetuta ogni 28 giorni per 6 cicli complessivi.

3) Quali sono i benefici attesi dalla terapia?

Nello studio di confronto rispetto all'associazione rituximab-clorambucil, lo schema obinutuzumab-clorambucil ha mostrato una sopravvivenza libera da malattia mediana di 27 mesi a fronte degli 11 mesi dell'associazione rituximab-clorambucile.

4) Esistono terapie alternative?

Lo schema obinutuzumab-clorambucil non ha dimostrato la capacità di controllare le forme di leucemia linfatica cronica con mutazione della p53 o delezione del cromosoma del 17, per cui, quando sono espresse queste alterazioni biologiche, tale terapia non è indicata e vengono prescritti altri farmaci per via orale.

Nel caso in cui gli studi biologici non abbiano dimostrato la delezione del cromosoma 17 o la mutazione della p53 e lei abbia più di 65 anni ed un certo numero di comorbidità, il farmaco più efficace è l'ibrutinib che viene però assunto in maniera continua fino a progressione di malattia o a tossicità intollerabile. La terapia con rituximab-clorambucil, come detto, è meno efficace ma causa anche una minore incidenza di reazioni infusionali e leuconetropenie (riduzione dei globuli bianchi)

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

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 dell'Obinutuzumab:

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

Durante la somministrazione di Obinutuzumab 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. Talora possono insorgere reazioni infusionali tardive. Ogni qual volta che si infonde l'obinutuzumab 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 circa dopo 20-30 minuti dalla 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 dopo la risoluzione dei sintomi.

Dopo la somministrazione di obinutuzumab, possono comparire dolori articolari.

Possono comparire disturbi metabolici e la sindrome da lisi tumorale: in caso di una conta di globuli bianchi elevata o di grosse masse linfonodali, la terapia può causare, sia durante che dopo l'infusione della stessa, disturbi metabolici che possono manifestarsi, ad esempio, con innalzamento dei livelli di acido urico, fosfato, calcio e potassio, ed anche con insufficienza renale. Il suo ematologo potrebbe scegliere di infondere liquidi prima e dopo la terapia al fine di ridurre le conseguenze della rapida e massiva distruzione delle cellule neoplastiche. Le sarà prescritto anche un farmaco per ridurre l'uricemia: un eccesso di acidi urici può causare un'ostruzione delle vie escrettrici renali (con conseguente insorgenza di insufficienza renale) ed indurre la comparsa di attacchi di gotta.

Se in passato ha avuto un'infezione da epatite B attiva o latente, l'obinutuzumab 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 trattamento 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 terapia con obinutuzumab può insorgere una riduzione degli anticorpi che normalmente ci difendono dalle infezioni (ipogammaglobulinemia). In caso di infezioni anche lievi come il raffreddore, siccome l'obinutuzumab riduce ulteriormente la produzione di anticorpi, è necessario attendere che l'infezione sia guarita prima di riprendere le infusioni del farmaco.

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 dell'obinutuzumab.

Particolarmente grave, ma per fortuna solo aneddotica, 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 tali 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 obinutuzumab 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 del clorambucile:

- tossicità ematologica (frequente): riduzione del numero dei globuli bianchi e dei neutrofilii; anemia; piastrinopenia; la ridotta funzionalità del midollo osseo può manifestarsi circa sette giorni dopo la somministrazione del farmaco, raggiungendo usualmente i valori minimi 10-14 giorni dopo la chemioterapia. Quindi il conteggio delle cellule ematiche ricomincia a salire costantemente e di solito si normalizza entro 21-28 giorni.
- Febbre e infezioni (frequente): infezioni batteriche (sepsi, polmonite), infezioni opportunistiche come Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP), virus varicella zoster (VZV) e infezioni da cytomegalovirus (CMV)
- Stanchezza.
- Raramente possono insorgere nausea e vomito.
- Alterazioni della mucosa della bocca: durante il trattamento, potreste avvertire una sensazione di dolore alla bocca, che potrebbe essere particolarmente secca, e potreste notare la presenza di piccole ulcere. Per prevenire quest'effetto collaterale, è importante assumere molti liquidi ed eseguire una regolare pulizia dei denti con uno spazzolino morbido. Se avete uno di questi problemi, informate l'ematologo, che potrà prescrivere collutori speciali e farmaci per prevenire o curare eventuali infezioni del cavo orale. Possono insorgere anche eventuali alterazioni del gusto, che scompariranno al termine della chemioterapia.
- Diarrea: se si presenta, è in forma lieve (una-due scariche al giorno); raramente è severa. Può essere controllata facilmente con i comuni farmaci antidiarroici. Se si presentasse in forma severa, potrebbe

essere necessario sospendere il trattamento. In ogni caso, è necessario bere molto per reintegrare i liquidi persi.

- Tossicità cutanee ed allergie: rash e reazioni tossiche cutanee sono rare, ma comunque possibili.

Attraverso la circolazione, i farmaci chemioterapici si diffondono su tutti i tessuti, inclusa la pelle. Il contatto prolungato con le radiazioni solari può causare arrossamenti, anche severi, e scottature. Per tale motivo, durante la chemioterapia è sconsigliata l'esposizione diretta e prolungata al sole, ovvero è raccomandato l'impiego di creme solari ad alta protezione.

- Temporanea riduzione della funzione epatica: la terapia può alterare la funzionalità epatica, che si normalizzerà comunque alla conclusione del trattamento. Si verifica solo un modesto aumento dei valori delle transaminasi, ma senza che compaiano sintomi.

- Fertilità/contraccezione: non esistono dati sugli effetti della fludarabina sulla fertilità umana. Negli animali è stato dimostrato che la fludarabina causa eventi avversi sul sistema riproduttivo maschile. 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 _____