



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale



**Allegato A** al Decreto n. **017** del **14-MAR 2013** pag. 1/15

**Progetto per la gestione in rete dei pazienti con melanoma metastatico sottoposti  
a trattamento con IPILIMUMAB (Yervoy) nella Regione Veneto**



## INTRODUZIONE

Ipilimumab è il primo farmaco con meccanismo d'azione innovativo ad aver prolungato la sopravvivenza dei pazienti con melanoma metastatico sia in prima che in seconda linea. Su queste basi è stato registrato da FDA in USA, EMA in Europa ed anche in Canada, in Australia e in Svizzera ed entro il 2012 il suo uso dovrebbe essere autorizzato anche in Italia per il trattamento dei pazienti con melanoma metastatico, che abbiano ricevuto almeno una linea di terapia.

Dal 2008 al 2012 nell'US Melanoma e Neoplasie Cutanee, afferente all'Oncologia Medica 2 dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV), grazie alla partecipazione a diversi studi clinici internazionali di fase II e III, in seconda e prima linea di trattamento, in fase adiuvante e ai due programmi di accesso compassionevole europeo, si è acquisita una certa confidenza nella gestione della molecola sia in ambito medico, che infermieristico e farmaceutico.

Il 27.06.2012 si è tenuta a Padova una Riunione del gruppo di lavoro per l'ipilimumab, nell'ambito del Ptorv, in cui è stato deciso di mettere a disposizione questa esperienza, centralizzando, per il Veneto, nell'US Melanoma dello IOV il trattamento con ipilimumab per il primo anno, ai fini di consentirne un utilizzo più sicuro e per ridurre i costi (ad esempio, la concentrazione dei pazienti da trattare in giorni stabiliti può ridurre lo spreco da scarto).

Va sottolineato che una minoranza (<30%) dei pazienti trattati beneficerà del farmaco, anche se in alcuni casi il trattamento può dare lunghe remissioni o stabilizzazioni (ci sono ancora molte informazioni da acquisire). E' pertanto fondamentale che i pazienti mantengano il contatto con l'oncologia territoriale di appartenenza, per evitare che perdano i punti di riferimento e per evitare di creare una concentrazione allo IOV che sarebbe di ostacolo ai nuovi pazienti.

I pazienti devono essere consapevoli che vengono inviati allo IOV all'interno di un programma regionale strutturato, per garantire l'accesso alle cure più moderne e complesse, in una rete di collaborazioni in cui gli oncologi inviati rimangono parte attiva e insostituibile. Il flusso deve essere regolato sia in entrata che in uscita per garantire pari opportunità a tutti e perché tutti gli oncologi coinvolti acquisiscano dimestichezza con la valutazione e gestione dell'ipilimumab.

**Allegato A al Decreto n. 017 del 14 MAR 2013 pag. 3/15**
**IL FARMACO**

	<b>FARMACO</b>
<b>NOME COMMERCIALE</b>	YERVOY®
<b>Principio Attivo</b>	ipilimumab
<b>Ditta Produttrice</b>	Bristol-Myers Squibb S.r.l.
<b>ATC</b>	L01XC08
<b>Formulazione:</b>	concentrato per soluzione per infusione
<b>Dosaggio</b>	50 – 200 mg
<b>Categoria Terapeutica</b>	Altri antineoplastici – Anticorpi monoclonali
<b>Indicazione in Esame in PTORV</b>	YERVOY® è indicato per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti che hanno ricevuto una precedente terapia.
<b>Classe</b>	H
<b>Prezzo SSR*</b>	1 fiala da 50 mg = €2.685 1 fiala da 200 mg = €10.740
<b>Condizioni ai fini della rimborsabilità</b>	Ai fini della prescrizione a carico SSN i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda informatizzata AIFA.
<b>Altre condizioni negoziali</b>	Payment by result, con rimborso del 100% per i pazienti che interrompono dopo la seconda dose per tossicità o fallimento terapeutico.

\* prezzo da listino ospedaliero al netto degli sconti obbligatorii.

L'ipilimumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 che si lega al recettore CTLA-4 dei linfociti-T attivati. Dal legame deriva un blocco del fisiologico spegnimento della risposta immune e di conseguenza un suo incremento e prolungamento nel tempo. In ambito oncologico, ne risulta un effetto antitumorale immunomediato, misurabile dall'aumento dei CTL specifici e della risposta umorale che rimane elevata per tempi prolungati, anche dopo una o due dosi, pur essendo il tempo di dimezzamento della molecola di 14 gg (Keler T et al J Immunol 171:6251-59,2003).

Coniugare risorse disponibili, aspettative degli utenti, efficacia e sicurezza nell'offerta e nell'utilizzo dei nuovi farmaci biologici è una sfida ardua per la maggior parte delle unità oncologiche.

Le difficoltà possono essere ancora maggiori in presenza di farmaci di tipo immunologico, come l'ipilimumab, caratterizzato da un meccanismo d'azione indiretto, usualmente differito o ritardato e da tossicità immuno-correlate peculiari, sfumate, a volte subdole, a volte repentine nel loro manifestarsi, a volte con quadri misti e difformi, a volte inusuali (encefaliti e neuriti).



## Tossicità

Gli effetti tossici più frequenti sono immunorelati e riguardano in primo luogo la cute ( 40% ) con diversi gradi di dermatite che variano dalla presenza di prurito più o meno persistente senza lesioni cutanee, eccetto eventuali lesioni da grattamento, agli eritemi diffusi o rash cutanei con aspetto maculo-papulare, fino a quadri tipo LES cutaneo.

In genere, l'insorgenza delle **dermatiti** è rapida, già dopo la prima o seconda dose, responsiva agli antiistamici per via sistemica e cortisonici topici nei casi più lievi, con necessità di trattamento steroideo sistemico nei casi più gravi. La risoluzione è completa in tempi variabili da 4 a 12 settimane, ma può richiedere la sospensione del trattamento. La dermatite può essere isolata o accompagnarsi ad altre tossicità sistemiche.

Le **ipofisiti** benchè segnalate con frequenza del 3% in letteratura, sono nella nostra esperienza le più frequenti fra le tossicità del sistema endocrino. Sono subdole e pericolose perché si presentano con quadri clinici molto variabili e, se non prontamente trattate, possono deteriorare la qualità di vita o arrivare a metterla in pericolo per comparsa di disonemie gravi, di ipotensione marcata, e di diabete. In genere non si manifestano con una alterazione globale della funzionalità ipofisaria, ma con alterazioni dell'asse ipofisi-surrene, o ipofisi-gonadi, più raramente ipofisi-tiroide.

I quadri più frequenti osservati sono di ipocortisolismo, con astenia marcata e calo pressorio, ma sono stati osservati anche quadri di ipercortisolismo da aumentata produzione di ACTH, con iperglicemia ed iperosmolarità, quadri di iperaldosteronismo con ipertensione resistente al trattamento farmacologico usuale, ma responsiva allo spironolattone.

Le **coliti** immunorelate (38%) rappresentano la tossicità più caratteristica conseguente all'ipilimumab. Si presentano con intensità ed estensione variabile, e sono caratterizzate dalla comparsa di diarrea associata a dolore e distensione addominale. Più subdole sono le forme che si accompagnano a stipsi (21%), perché rischiano di essere non riconosciute o di esserlo tardivamente e la tempestività di intervento è importante per la sicurezza dei pazienti e per una più pronta risoluzione. In alcuni casi l'effetto può essere esteso a tutta la mucosa gastroenterica con gastrite, stomatite, glossite, caratterizzate da vomito e necessità di nutrizione parenterale.

Con minor frequenza sono state riportate alterazioni epatiche (3%), renali (1%), pancreatiche (1%), tiroidee (2%), neurotossicità (0,4%) (sindrome di Guillain Barrè), alterazioni oculari (0,6%) e ancor più raramente anemie autoimmuni e refrattarie, piastrinopenie e sindromi mielodisplatiche. Sono state osservate a dosaggi maggiori di quelli registrati dall'FDA, e non sempre è stato possibile documentare la relazione col farmaco. E' preferibile comunque ricordarle e considerarle nella sorveglianza dei pazienti in trattamento (Hodi SF et al NEJM 363:711-23,2010).

Nel 20% dei casi può manifestarsi una **reazione flogistica** caratterizzata da febbre, più o meno persistente, e cefalea.

Complessivamente, gli eventi tossici importanti (CTC G3 e 4) sono stati osservati nel 17% dei pazienti trattati e sono stati fatali nel 2%. Sono, pertanto, di fondamentale importanza l'educazione dei pazienti e dei familiari a riportare subito sintomi nuovi o sospetti e la disponibilità di un accesso telefonico continuo ai fini di facilitare la possibilità di pronto intervento e quindi di ridurre o eliminare l'aggravamento delle tossicità.

## Trattamento delle tossicità immuno-relate

In caso di tossicità di grado 1, è sufficiente il trattamento sintomatico e l'attenta sorveglianza. In presenza di grado 2 con caratteristiche di progressività, è preferibile iniziare il trattamento cortisonico con prednisone (1mg/kg/die) o metilprednisolone a dosi piene (2mg/kg/die), frazionando le dosi. Il cortisone consente una pronta risoluzione dei sintomi, a volte nell'arco di 24-48 ore, va evitata l'interruzione brusca o troppo precoce che può comportare una ripresa in forma più prolungata. Nei casi di colite di grado 3 o 4, che non risponda entro 48-72 al cortisone, è da valutare la terapia immunosoppressiva con micofenolato o con

**Allegato A al Decreto n. 017 del 14 MAR 2013** pag. 5/15

infliximab, previo consulto con un gastroenterologo, o con immunoglobuline nel caso di neuropatie. In caso di necessità di terapia corticosteroidea prolungata oltre le 4 settimane, va considerata una profilassi antibiotica delle infezioni opportunistiche.

E' importante anche: valutare e riequilibrare il bilancio idroelettrolitico; non sottovalutare la possibile co-presenza di tossicità in organi diversi; associare un PPI (inibitore di pompa protonica) in presenza di trattamento cortisonico prolungato per più di 2 settimane. Inoltre, nella fase di riduzione del cortisone, si deve essere cauti e, alla minima ripresa di sintomi, ritornare al livello superiore. Un' interruzione prematura può ritardare la risoluzione in modo significativo.

Nei pazienti diabetici, vanno considerate le complicanze del trattamento cortisonico.

La risoluzione delle complicanze si verifica in genere entro 2-20 settimane, è più rapida per le coliti, più prolungata per le ipofisiti e tiroiditi.

Il personale medico- infermieristico ospedaliero deve essere educato sul riconoscimento dei sintomi, come pure il medico di base.

**Modalità di risposta e valutazione**

Il tempo medio alla risposta clinica, osservato e pubblicato, si aggira intorno ai 123 giorni ( Weber J et al JCO 26:5950-56,2008) e le risposte si possono osservare anche dopo pseudo-progressioni o progressioni vere.

Sono state osservate 4 diverse modalità di risposta clinica al trattamento:

1. la risposta classica, in cui tutte le lesioni, target e non target, si riducono di almeno il 50% od oltre nella somma del prodotto dei diametri maggiori, senza comparsa di nuove lesioni
2. la stabilità delle lesioni target e non target, senza comparsa di nuove lesioni, con progressiva riduzione, ma inferiore al 50 % nella somma del prodotto dei diametri maggiori di tutte le lesioni
3. l'incremento di oltre il 25 % del prodotto dei diametri maggiori delle lesioni target e/o non target, seguito più tardivamente da una risposta parziale o completa
4. la risposta delle lesioni target e non target, associata a comparsa di nuove lesioni, con successiva risposta in tutte le sede di malattia.

Le risposte di tipo 3 e 4, secondo i criteri classici, inizialmente sono state considerate progressioni e solo l'osservazione prolungata nel tempo ne ha permesso l'identificazione. Inoltre, dal punto di vista clinico, le stabilizzazioni lente e le risposte di tipo 3 e 4, osservabili dopo una progressione delle lesioni iniziali o comparsa di nuove lesioni, danno un beneficio di sopravvivenza analogo a quello delle risposte classiche.

Come si spiega questo risultato? Alcune progressioni possono riflettere un reale incremento ed evoluzione della malattia, che si attua nella finestra temporale necessaria all'instaurarsi della risposta immunologica, la quale porta alla successiva riduzione della malattia; altre possono risultare da un incremento volumetrico dovuto all'infiltrato linfocitario e alla flogosi e, quindi, non corrispondere ad un incremento reale della massa tumorale.

In quasi tutti gli studi, la percentuale di risposte globali classiche è stata all'incirca del 10%, aggiungendo le stabilizzazioni e le risposte si arriva ad un 30-40%.

Altro aspetto importante è rappresentato dal timing per la valutazione della risposta. Finora ci si è basati sulla regola di una prima valutazione a 12 settimane con conferma del dato ottenuto a 16 e 24 settimane. Probabilmente, un allungamento del periodo di osservazione fino a 16 settimane per il primo controllo e a 24 per il secondo potrebbe essere più utile sia ai pazienti che ai clinici. Lo spostare in avanti la valutazione della risposta può ridurre la frequenza delle pseudo-progressioni. La criticità del metodo sta infatti nel discriminare fra progressioni vere e progressioni che poi si mutano in risposte. Soprattutto nei pazienti con carico importante di malattia o con malattia sintomatica o con peggioramento clinico legato a fenomeni di tossicità, questa discriminazione non è semplice e può creare incertezze nel medico e nel paziente, specialmente nelle situazioni in cui siano disponibili ulteriori terapie.

**Allegato A al Decreto n. 017 del 14-MAR 2013** pag. 6/15

Nei pazienti che non sono in progressione certa alla 24 settimana, le valutazioni successive andrebbero ripetute ogni 12 settimane. Poiché molti pazienti sono preoccupati dall'esecuzione di troppe tac, si possono anche proporre e concordare valutazioni più dilazionate quando non pregiudichino le opportunità di cura. Per quanto riguarda l'esame più adeguato per la valutazione della risposta, è stabilito che sia la TAC (non la PET-TAC), anche se ci possono essere difficoltà di interpretazione nelle masse necrotiche e lesioni colliquate.

**LA CASISTICA**

Quando il trattamento sarà autorizzato, la numerosità dei pazienti candidabili a riceverlo, stimata sulla base della prevalenza, sarà superiore al numero dei casi (in IV stadio) incidenti. Tenendo conto dell'incidenza e della mortalità degli ultimi 3 anni, sono stati calcolati 190 pazienti potenzialmente candidabili durante il primo anno. Questo numero può essere ridotto del 30 % considerando i criteri di eleggibilità (v. sotto). Inoltre, scenderà ulteriormente negli anni successivi, escludendo dal computo i casi già trattati, per assestarsi intorno ai 70-80 casi/anno.

**Criteri di selezione**

I pazienti candidabili saranno quelli affetti da melanoma metastatico, in progressione dopo almeno una linea di terapia, o non in grado di proseguire il trattamento in corso per intolleranza documentata.

Negli studi finora eseguiti col farmaco sono stati esclusi i pazienti con:

- Performance Status (WHO) 2 o superiore
- pazienti in terapia cortisonica continuativa
- pazienti con malattie autoimmuni (eccezione per le tireopatie)
- pazienti con positività per HIV e con epatite HBV o HCV in fase attiva
- pazienti con aspettativa di vita < ai 3 mesi.

L'età non è considerata criterio di esclusione e non sembra pregiudicare né la tolleranza né la possibile efficacia del farmaco. Lo stesso vale per la tipologia di melanoma da trattare (cutaneo, mucose, oculare o a partenza sconosciuta), a meno che non intervengano disposizioni diverse dall'AIFA.

**ANALISI ECONOMICA**

Ipilimumab, alla luce del prezzo contrattato da AIFA (prezzo di 1 fiala da 50mg = €2.685; prezzo di 1 fiala da 200mg = €10.740) ha un costo per milligrammo di € 53,7, quindi anche qualora ne vengano sprecate piccole quantità ciò si traduce in un costo significativo. Si sottolinea che, con un dosaggio da scheda tecnica di 3 mg/kg ed un confezionamento che prevede solo fiale da 50 mg e da 200 mg, è possibile che si verifichino sprechi anche molto consistenti. Gli sprechi, che sono correlati al peso dei pazienti, diventano particolarmente rilevanti in quei pazienti con peso medio compreso tra 70 - 75 kg (che rappresentano la maggioranza degli eleggibili) e nel gruppo di pazienti con un peso compreso tra 85 - 90 kg.

Un metodo che consente di limitare il possibile spreco di farmaco è la centralizzazione della terapia, attraverso il *Drug Day*, centralizzando quindi tutti i pazienti eleggibili in un'unica sede ed organizzando delle giornate per la somministrazione del farmaco. È importante sottolineare che, somministrando il trattamento a gruppi 4 - 5 pazienti (e suoi multipli), è possibile, se non eliminare completamente lo spreco, quanto meno limitarne l'impatto finanziario.

In tabella 1 vengono illustrati i costi del trattamento, considerando un paziente con peso medio di 70 kg, nello scenario in cui, attraverso il *Drug Day*, si riesca a eliminare completamente lo spreco verso lo scenario in cui questo non si realizzi. La tabella mostra che, nello scenario con il *Drug Day*, si ha un costo per


**Allegato A al Decreto n. 017 del 14-MAR 2013** pag. 7/15

paziente di circa €50.000; viceversa il costo per paziente può raggiungere quasi i €60.000, traducendosi in uno spreco di €10.000 per paziente.

**Tabella 1. Costo del Farmaco in funzione dello Spreco**

Specialità / Principio Attivo	Schedula	Scenario	N settimane	Costo ciclo* (Consumo)	Costo totale
YERVOY® / ipilimumab	3 mg/kg endovena, 1 volta ogni 3 settimane per 4 settimane	Centralizzazione della terapia – No spreco farmaco	4	€11.277 (210 mg)	€45.108
		Nessuna centralizzazione – Spreco farmaco		€13.425 (250 mg)	€53.700
Delta (Scenario con Spreco – Scenario senza Spreco)				+ €2.148 (+ 40 mg)	+ €8.592

\*Considerando un paziente con peso medio di 70 kg

Nell'ipotesi che vengano trattati mediamente 80 pazienti all'anno e che questi abbiano un peso compreso tra 70 –75 kg, nello scenario con il *Drug Day* si stima una spesa complessiva di circa 3,6 - 3,9 milioni di euro, con un risparmio complessivo stimabile tra € 430.000 e € 690.000/anno.

**LA RETE ONCOLOGICA VENETA PER IL MELANOMA ED IL PERCORSO ASSISTENZIALE**

L'esperienza maturata finora nell'uso dell' ipilimumab si è avvalsa di una rete di collaborazione fra gli oncologi della Regione Veneto e l' Unità Melanoma dello IOV efficiente ed efficace nella gestione di questa patologia, pur finalizzata alla realizzazione di studi clinici controllati.

Questa rete deriva dall'esperienza del Gru.Ve.Me. C. (Gruppo Veneto Melanoma Cutaneo), nato negli anni 80 e che ha rappresentato un laboratorio di interdisciplinarietà fra dermatologi, oncologi, chirurghi, patologi, biologi ed epidemiologi. Grazie a questo modello organizzativo sono stati garantiti i pazienti ed è stato permesso allo IOV e al Veneto di essere competitivi a livello nazionale e internazionale.

Alle oncologie del Veneto spetta la selezione e riferimento dei pazienti, l'informazione, il trattamento, la valutazione dell'efficacia e la raccolta dei dati sarà compito dello IOV ( Unità Dipartimentale Melanoma), che si farà carico di trasmetterla agli oncologi inviati.

**Riferimento di un nuovo paziente**

Gli oncologi del Veneto avranno il compito di selezionare i pazienti, in rapporto ai criteri di selezione riportati, e di riferirli all' Unità Dipartimentale melanoma dello IOV utilizzando, secondo la convenienza, le seguenti modalità:

- e-mail: [vanna.chiarion@ioveneto.it](mailto:vanna.chiarion@ioveneto.it), [jacopopigozzo@yahoo.it](mailto:jacopopigozzo@yahoo.it), [oncologia2@ioveneto.it](mailto:oncologia2@ioveneto.it) (segreteria oncologia medica 2) [melanoma.sarcomi@ioveneto.it](mailto:melanoma.sarcomi@ioveneto.it) (segreteria del Centro Regionale Melanoma prof CR Rossi)
- fax: 049 8215932 ( indicare numero di telefono o cellulare a cui si desidera essere richiamati)
- cellulare: 335 6929528 ( personale Vanna Chiarion Sileni)

I pazienti saranno visitati entro 7-10 gg con:

- la documentazione istologica e radiologica (TAC TB)



- esami ematochimici, comprensivi di emocromo con formula
- funzionalità epatica, renale e tiroidea

Per i pazienti che si presentassero spontaneamente, va fatta segnalazione all'oncologo di riferimento territoriale della richiesta ricevuta e della possibilità o meno del trattamento.

Durante la **prima visita**, sarà compilata la cartella oncologica elettronica. Una volta verificati tutti i possibili fattori di esclusione o di rischio, la decisione può esitare sia nella programmazione della terapia con ipilimumab, che nella richiesta di ulteriori indagini, o nella proposta di trattamenti sperimentali diversi se potenzialmente più vantaggiosi per il paziente e da questo accettati. Questi aspetti saranno comunicati a/discussi con l'oncologo inviante.

### **Consenso Informato**

I pazienti che inizieranno il trattamento devono firmare il consenso informato (v. sottostante modello) di cui devono ricevere 3 copie (una per il paziente, una per il medico di MG. e una per l'oncologo inviante). Prima di **iniziare il trattamento** bisogna assicurarsi che il paziente abbia compreso la necessità di segnalare prontamente eventuali disturbi e che abbia dei riferimenti telefonici a cui farlo, compreso quello del centro inviante.

### **Modalità di somministrazione della terapia**

Il trattamento consiste in 4 somministrazioni ev di 90' ogni 21 giorni, con controllo dei parametri vitali prima e 30' dopo la fine dell'infusione.

### **Valutazioni congiunte**

La tossicità, la risposta e l'eventuale modifica dell'iter terapeutico saranno valutati centralmente e discussi con l'oncologo inviante e sarà deciso congiuntamente presso quale sede (centro di provenienza o IOV) eseguire gli accertamenti e/o intraprendere i trattamenti necessari. "Lo IOV è disponibile alla presa in carico del paziente in caso di tossicità da Ipilimumab, nel rispetto della volontà dello stesso e in rapporto alla possibilità di accesso e chiederà l'intervento e la collaborazione dell'oncologo inviante e/o del medico di base, quando ciò non sia possibile.

### **Tossicità**

Nell'eventualità di disturbi insorti dopo l'inizio del trattamento, il paziente dovrà seguire le istruzioni riportate nel Consenso Informato.

In caso di tossicità di grado lieve 1-2 e reversibile, il trattamento si potrà procrastinare fino ad un massimo di 7 settimane, a meno che non ci siano diverse disposizioni AIFA.

Gli esami per il monitoraggio della tolleranza al trattamento potranno essere eseguiti allo IOV nella stessa giornata del riciclo (con un tempo di attesa di 2-3 ore) o 1-2 giorni prima.

### **Risposta e Iter Terapeutico successivo**

Il paziente sarà sottoposto, presso il centro IOV, ad una prima valutazione con TAC TB dopo 12-16 settimane dall'inizio trattamento e a rivalutazione successiva dopo 24 settimane ed il risultato degli esami sarà discusso con l'oncologo inviante ai fini di condividere le successive decisioni terapeutiche.

Nei pazienti non in progressione certa alla 24 settimana le TAC successive saranno eseguite ogni 12-16 settimane. Il timing di valutazione potrebbe essere comunque modificato se diversamente richiesto da AIFA.

### **Archiviazione dei dati**

Allo scopo di valutare congiuntamente l'outcome di questa casistica, i dati relativi alla storia di malattia, al trattamento, alla sua tolleranza ed efficacia saranno inseriti in un apposito database. Periodici report saranno presentati e discussi in riunioni congiunte con gli oncologi di riferimento.

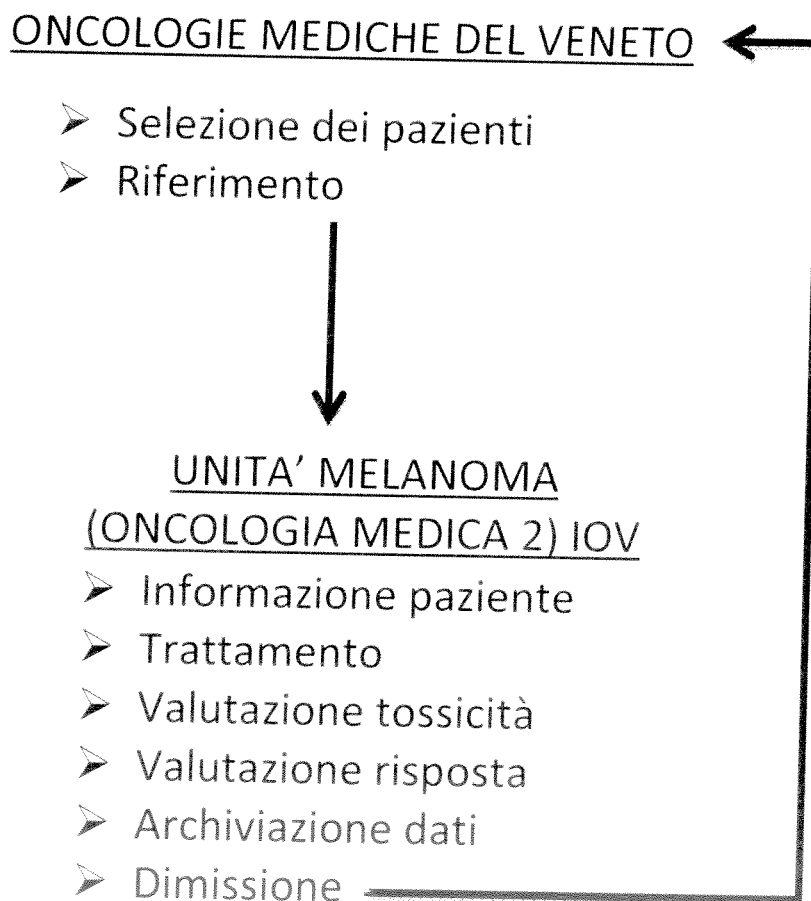




**Dimissione**

Ad ogni accesso allo IOV, il paziente deve essere dimesso con la lettera elettronica prodotta dalla cartella informatica. Tale lettera sarà inviata all'oncologo inviante ed al medico di base.

**MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA RETE ONCOLOGICA VENETA MELANOMA**





### INFORMATIVA AL PAZIENTE

Programma di trattamento con ipilimumab somministrato in pazienti affetti da melanoma avanzato pretrattati con almeno un trattamento sistemico.

#### **SCOPO DEL MODULO DI INFORMAZIONE PER IL PAZIENTE E DEL MODULO DI CONSENSO**

Gentile Signore/a,

il Modulo di Informazione e di Consenso potrebbero contenere delle parole che Lei non comprende. Chieda qualsiasi spiegazione al medico su tutto quello che non Le sembra chiaro.

Lo scopo di questo modulo è di fornire informazioni sull'uso dell'ipilimumab, se firmato da Lei, di confermare la Sua volontà di ricevere il farmaco. Il modulo descrive lo scopo, le procedure, i rischi, i benefici, e le precauzioni inerenti l'utilizzo dell'ipilimumab.

Nessuna garanzia o assicurazione può essere fornita riguardo i risultati terapeutici.

Legga attentamente il Modulo di Informazioni e di Consenso e faccia tutte le domande che ritiene necessarie. Lei non deve firmare questo modulo se tutte le Sue domande non hanno ricevuto una risposta esauriente.

#### **USO DI IPILIMUMAB NEL MELANOMA**

L'ipilimumab, è un anticorpo attivo contro la molecola CTLA-4.

Gli anticorpi sono proteine prodotte e utilizzate dal Suo sistema immunitario per individuare e distruggere molecole estranee, quali batteri e virus. Inoltre gli anticorpi possono essere prodotti in laboratorio per trattare i pazienti. Attualmente esistono diversi anticorpi approvati per il trattamento dei tumori e di altre patologie.

CTLA-4 è una molecola che controlla una parte del suo sistema immunitario disattivandolo. Secondo i ricercatori, uno dei modi in cui il tumore può sfuggire al sistema immunitario consiste nel bloccare le reazioni immunitarie.

Ipilimumab è un nuovo farmaco da poco registrato in Italia e il suo utilizzo necessita pertanto di essere sorvegliato per garantire la sicurezza.

#### **FARMACI UTILIZZATI**

Nella fase di induzione l'ipilimumab sarà somministrato alla dose di 3mg/Kg ogni tre settimane per 4 dosi con una infusione intravenosa di 90 minuti. Il trattamento sarà somministrato alla 1° 4° 7° e 10° settimana.

#### **PROCEDURE DEL TRATTAMENTO**

Se lei deciderà di accettare il trattamento, Le sarà chiesto di firmare questo modulo di consenso che la impegna a riferire immediatamente al suo medico qualsiasi effetto collaterale, sintomo o disturbo dovesse presentarsi, e di informarlo di eventuali trattamenti concomitanti.

#### **RISCHI/POSSIBILI REAZIONI AVVERSE**

**In caso di effetti collaterali, contatti immediatamente il medico che la segue in questo Programma.**

Sulla base di quanto fino ad ora appreso, il trattamento con ipilimumab può essere associato a diversi eventi avversi.

L'ipilimumab, agendo sul suo sistema immunitario, potrebbe causare delle reazioni infiammatorie. L'infiammazione a sua volta può causare seri danni al suo corpo che, in alcuni casi, possono mettere in pericolo di vita.

È possibile che si verifichi la comparsa di effetti collaterali durante o subito dopo l'infusione (entro 24 ore) o diverso tempo dopo il termine dell'infusione e, in casi molto rari, anche a distanza di mesi dall'ultima somministrazione.

**Allegato A al Decreto n. 017 del 14 MAR 2013 pag. 11/15**

È di fondamentale importanza comunicare immediatamente con il medico che la segue in questo programma (Dott.ssa Vanna Chiarion Sileni, cell: 335 6929528) o con il suo oncologo qualora riscontrasse uno dei sintomi che sono elencati più avanti. Il suo medico potrà infatti aiutarla a prevenire gravi complicazioni e potrebbe prescrivere altri farmaci al fine di ridurre i sintomi, decidere di saltare la successiva somministrazione di ipilimumab, oppure anche interrompere il trattamento.

**L'infiammazione intestinale o dello stomaco possono causare sanguinamento anche con rischio di perforazione intestinale se trascurate.**

- diarrea (feci acquose o morbide)
- aumento del numero delle evacuazioni intestinali (aumento di due o più al giorno)
- costipazione
- sangue nelle feci, oppure feci scure
- dolore o dolenzia a livello dello stomaco

**Danni epatici o epatite**

- ingiallimento degli occhi o della pelle (ittero)
- dolore a livello sottodiaframmatico destro
- sonnolenza eccessiva o spossatezza

**Rash cutanei o prurito**

- arrossamento o rash pruriginosi
- desquamazione
- secchezza della cute

**Danni neurologici**

- debolezza muscolare o riduzione della forza
- intorpidimento o formicolio delle mani o dei piedi
- perdita di coscienza o difficoltà a svegliarsi

**Danno o infiammazione delle ghiandole che producono ormoni (endocrine)**

- mal di testa
- vista offuscata o visione doppia
- affaticamento
- riduzione del desiderio sessuale
- cambiamenti del comportamento

**Infiammazione oculare**

- arrossamento oculare
- dolore oculare
- cambiamenti della visione o vista offuscata

Tali sintomi **possono essere ritardati** e possono presentarsi settimane o mesi dopo l'ultima somministrazione di ipilimumab. Prima del trattamento, il medico valuterà il suo stato di salute generale. Durante il periodo di trattamento lei dovrà sottoporsi ad **analisi del sangue**.

**Riferisca immediatamente al suo medico** se presenta dei sintomi o se tali sintomi peggiorano. **Non cerchi di trattare tali sintomi con altri farmaci.**



I seguenti effetti collaterali sono stati riscontrati durante gli studi clinici:

**Effetti collaterali molto comuni (frequenza maggiore di 1 su 10)**

- Riduzione di appetito
- Diarrea
- Sensazione di malessere (nausea) o vomito
- Dolenzia dello stomaco
- Prurito, rash cutaneo
- Sensazione di stanchezza o di debolezza

**Riferisca immediatamente al suo medico se accusa uno di questi effetti collaterali. Non cerchi di trattare tali sintomi con altri farmaci.**

**Effetti collaterali comuni (frequenza da 1 a 10 su 100)**

- Grave infezione batterica del sangue (sepsi)
- Dolenzia nella zona del tumore
- Ridotta funzionalità della ghiandola pituitaria, delle ghiandole adrenergiche oppure della tiroide che può causare stanchezza o aumento di peso
- Aumentata funzionalità della ghiandola tiroidea, che può causare tachicardia, aumento della sudorazione e perdita di peso
- Disidratazione
- Mal di testa
- Infiammazione oculare che può causare arrossamento o dolore, vista offuscata
- Abbassamento della pressione sanguigna, temporaneo arrossamento del viso e del collo
- Respiro corto, tosse
- Emorragia dello stomaco o dell'intestino, infiammazione del colon, costipazione
- Perdita di peso
- Anormalità della funzionalità epatica
- Infiammazione e arrossamento della pelle, cambiamento a chiazze del colore della pelle (vitiligine)
- Perdita o diradamento dei capelli
- Sudorazione eccessiva durante la notte
- Dolore muscolare e alle articolazioni
- Insufficienza renale
- Febbre, brividi, perdita di energie
- Gonfiore, dolore, reazione a livello del sito di iniezione

**Riferisca immediatamente al suo medico se accusa uno di questi effetti collaterali. Non cerchi di trattare tali sintomi con altri farmaci.**

**Effetti collaterali non comuni (frequenza da 1 a 10 su 1000)**

- Grave infezione batterica del sangue (shock settico)
- Infezione del tratto urinario, malattia renale
- Infiammazione dello stomaco e dell'intestino
- Depressione, riduzione del desiderio sessuale, stato di confusione
- Infiammazione dei capillari della cute, orticaria (rash pruriginoso)
- Spasmi muscolari, articolazioni doloranti
- Variazione o assenza del ciclo mestruale

**Allegato A al Decreto n. 0177 del 14-MAR 2013 pag. 13/15**

- Dolore oculare, vista ridotta, sanguinamento oculare, sensazione di corpo estraneo negli occhi
- Anormalità del battito cardiaco
- Grave difficoltà respiratoria, infiammazione polmonare, acqua nei polmoni, raffreddore da fieno
- Malattia dei vasi sanguigni, abbassamento della pressione sanguigna, sensazione di battito accelerato con sudorazione e tachicardia
- Danno neurologico (con conseguente dolore, debolezza e crampi), vertigini, brevi contrazioni muscolari involontarie, tremore, eccessivo accumulo di liquidi nel cervello, malattia dei nervi cranici, difficoltà nel parlare, difficoltà di coordinazione dei movimenti (atassia)
- Perforazione intestinale, infiammazione della membrana dello stomaco, infiammazione del duodeno, dell'intestino o del pancreas, mal di stomaco
- Complicanze metaboliche
- Insufficienza epatica, fegato ingrossato, infiammazione epatica, ingiallimento della pelle e degli occhi (ittero)
- Reazioni correlate all'infusione, disfunzione a carico di diversi organi

**Riferisca immediatamente al suo medico se accusa uno di questi effetti collaterali. Non cerchi di trattare tali sintomi con altri farmaci.**

**Effetti collaterali rari (frequenza da 1 a 10 su 10.000)**

- Infezione delle vie respiratorie o del tratto respiratorio alto
- Infezioni cerebrali o del midollo spinale
- Reazioni allergiche
- Ridotta funzionalità delle ghiandole surrenali causata da un'ipoattività dell'ipotalamo (una parte del cervello) o da un'iperattività della ghiandola pituitaria (una piccola ghiandola che si trova alla base del cervello), anomala funzione delle ghiandole che producono ormoni sessuali
- Formazione di anticorpi diretti contro alcune parti del suo organismo che possono causare danno alla ghiandola tiroidea o infiammazione dei reni
- Variazione della salute mentale
- Infiammazione dei nervi (che causa dolore, debolezza o paralisi delle estremità), sonnolenza o mancanza di energia
- Sintomi di meningismo: rigidità nucale, intolleranza alla luce (fotofobia) e mal di testa
- Infiammazione dell'occhio, con gonfiore e lacrimazione, infiammazione della parte colorata dell'occhio
- Infiammazione del muscolo cardiaco, malattia del muscolo cardiaco, irregolarità del battito cardiaco
- Riduzione dell'apporto di sangue alle estremità, distruzione infiammatoria dei vasi sanguigni, malattia infiammatoria dei vasi sanguigni (soprattutto delle arterie della testa), circolazione sanguigna debole che rende intorpidite e pallide le dita dei piedi e delle mani
- Insufficienza respiratoria causata da presenza di liquidi nei polmoni
- Malattia infiammatoria dell'intestino (che causa dolore addominale, diarrea che può presentare sangue, vomito o perdita di peso)
- Desquamazione della pelle
- Infiammazione dei muscoli, che provoca dolore o rigidità dell'anca e delle spalle

**Riferisca immediatamente al suo medico se accusa uno di questi effetti collaterali. Non cerchi di trattare tali sintomi con altri farmaci.**

**Alterazione dei risultati dei test di laboratorio**

Ipilimumab potrebbe causare delle alterazioni dei risultati dei test di laboratorio:

- Variazione del numero dei globuli rossi (responsabili del trasporto di ossigeno), dei globuli bianchi (importanti per combattere le infezioni) o delle piastrine (cellule che aiutano il sangue a coagulare)



- Variazione anormale degli ormoni e dei livelli ematici degli enzimi epatici
- Bassi livelli di sodio, di fosfato o di potassio nel sangue
- Presenza di sangue o proteine nelle urine
- Aumentato livello del fattore reumatoide
- Incapacità dei reni di eliminare gli acidi dal sangue
- Anormale elevata alcalinità del sangue o di altri tessuti dell'organismo

### RISCHI PER LE DONNE FERTILI

Lei non può ricevere il trattamento se è in stato di gravidanza o se sta allattando e non dovrebbe rimanere incinta o allattare durante il periodo in cui è trattata con il farmaco e fino a 12 settimane dopo l'ultima somministrazione di farmaco. Lei deve utilizzare un adeguato metodo per evitare una gravidanza durante il periodo di trattamento. Potrebbero verificarsi rischi sconosciuti per lei, per il feto o per il neonato se resta incinta o se allatta durante lo studio.

### BENEFICI

Non è possibile assicurare che trarrà benefici dal trattamento con ipilimumab.

### PARTECIPAZIONE VOLONTARIA/ DIRITTO A RITIRARSI DAL PROGRAMMA

La Sua partecipazione a questo trattamento è del tutto volontaria. Qualora decidesse di accettare sarà libero di ritirarsi in qualsiasi momento senza fornire spiegazioni e senza pregiudicare la successiva assistenza medica.

Il medico potrà decidere di interrompere il trattamento con ipilimumab se lo riterrà necessario per la Sua salute.

### DOMANDE E INFORMAZIONI

Per domande relative al trattamento potete contattare direttamente il medico responsabile dello stesso o un membro dello staff Dott. \_\_\_\_\_ Il numero di telefono per le emergenze è il seguente \_\_\_\_\_.

In caso di disturbi insorti dopo l'inizio del trattamento, contattare il numero indicato sopra, altrimenti quello dell'Oncologo inviante (Dr. \_\_\_\_\_ nr. \_\_\_\_\_)

Se dovesse essere ricoverato/a in un pronto soccorso o comunque ospedalizzato/a, informi il medico che lo/a prende in cura che Lei sta effettuando questo trattamento e mostri questo consenso.

### INFORMATIVA EX DLGS N 196/2003

In conformità al D.Lgs n. 196/2003 i dati che La riguardano saranno trattati nel rispetto dei principi di laicità e correttezza garantendo la riservatezza degli stessi ed il rispetto dei Suoi diritti fondamentali.

Il Titolare del trattamento dei Suoi dati personali e sensibili è \_\_\_\_\_ con sede in \_\_\_\_\_ via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_.)

Il Responsabile del trattamento è il medico che la tiene in cura nella persona del Dr \_\_\_\_\_

Il Medico che condurrà il Programma, nonché il personale delegato, raccoglierà le informazioni che La riguardano e le riporterà - senza specificare il Suo nome - su una "Scheda Raccolta Dati" su cui verrà indicato il Suo codice di identificazione.

Il Medico ed il personale delegato sono gli unici soggetti in grado di mettere in relazione il Suo nome con tale codice di identificazione in modo da mantenere riservate le informazioni che la riguardano.

I dati raccolti saranno usati esclusivamente a fini medici e in forma anonima, quindi senza l'indicazione del Suo nome.

Inoltre, tali dati potranno essere utilizzati nelle pubblicazioni o relazioni relative al farmaco. In ogni caso, il Suo nome non comparirà.

**Allegato A al Decreto n. 017 del 14 MAR 2013 pag. 15/15**

Ai sensi dell'art. 7 del D.Lgs n. 196/2003 (Diritto di accesso ai dati personali e altri diritti), Lei ha diritto di accedere ai Suoi dati, ottenere informazioni in merito agli stessi, nonché esercitare tutti i diritti a Lei riconosciuti dal citato articolo 7.

**CONSENSO INFORMATO DEL PAZIENTE**

**Titolo: Programma di Uso di ipilimumab**

Dati identificativi del Paziente: <.....>

Il Dottor \_\_\_\_\_ mi ha proposto di essere trattato con ipilimumab

Mi ha spiegato che sono libero/a di accettare o rifiutare e che sarò libero/a di ritirarmi in qualsiasi momento senza fornire alcuna motivazione.

Ho letto e compreso il Modulo di Informazione per il Paziente. Mi è stata data l'opportunità di porre le domande ed a tutte le domande è stata data una risposta.

Mi verrà data una copia del Modulo di Informazione e Consenso Informato.

Il medico mi ha fornito le informazioni relative ai rischi connessi all'instaurarsi di una gravidanza.

**IO (Nome e Cognome del paziente in stampatello) \_\_\_\_\_**

**ACCETTO LIBERAMENTE DI PARTECIPARE A QUESTO PROGRAMMA**

FIRMA DEL PAZIENTE

DATA

FIRMA DEL LEGALE RAPPRESENTANTE  
(indicare il nome e grado di parentela con il  
Paziente)

DATA

FIRMA DEL MEDICO CHE CONDUCE LA  
DISCUSSIONE SUL CONSENSO INFORMATO

DATA

Oncologo inviante

Telefono