	DIPARTIMENTO CLINICA E RICERCA ONCOLOGICA MODULO INFORMATIVO ALLA PRESTAZIONE SANITARIA PER IMMUNOTERAPIA CON IPILIMUMAB + NIVOLUMAB	UOC DM – UOSD SARCOMI E TUMORI RARI MOD 32-2023 Rev. 00 18.10.2023 PAG 1 DI 4
---	---	--

Gentile Signora,
Egregio Signore,

La **informiamo** che, in base alla Sua patologia:

MELANOMA METASTATICO

Le è stato proposto il **trattamento sanitario**:

IMMUNOTERAPIA CON LA COMBINAZIONE DI IPILIMUMAB E NIVOLUMAB

La **informiamo** che la somministrazione di entrambi farmaci sarà effettuata per via endovenosa.

Le dosi degli agenti immunoterapici è la seguente:

Ipilimumab 3 mg/kg + Nivolumab 1 mg/kg ogni 3 settimane per 4 cicli, seguiti da Nivolumab 240 mg totali ogni 2 settimane o 480 mg totali ogni 4 settimane.


Prima di ogni somministrazione, o in caso di necessità, verrà effettuato un prelievo di sangue per controllare i parametri ematologici e per valutare eventuali effetti tossici.

La **informiamo** che gli effetti collaterali associati a questa terapia sono associati ad un'iperattivazione del sistema immunitario (immuno-relati). Tra i più frequenti troviamo: endocrinopatie (ghiandole più colpite la tiroide, i surreni, l'ipofisi), polmonite, epatite, gastroenterite, tossicità cutanea anche associata a prurito, nefrite.


La **informiamo** che la terapia con la combinazione di IPILIMUMAB E NIVOLUMAB è una terapia che può essere associata a tossicità severa in oltre il 50% dei pazienti. La **informiamo** che in caso di tossicità il trattamento può essere interrotto temporaneamente o definitivamente a seconda della severità e potrebbe essere necessario effettuare una terapia con cortisone ad alte dosi o, in caso di necessità, anche con altri farmaci ad attività immuno-soppressoria.

In particolare, i possibili effetti indesiderati più frequenti derivati da questo trattamento sono:

- **Polmonite immuno-correlata:** In pazienti trattati con questo farmaco sono stati osservati casi di polmonite immuno-correlata, definita in base alla necessità di somministrare corticosteroidi senza evidente eziologia alternativa, in alcuni casi con esito fatale. I pazienti vengono monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di polmonite e devono essere escluse cause diverse dalla polmonite immuno-correlata. I pazienti con sospetta polmonite verranno valutati con esami diagnostici per immagini se indicato in base alla valutazione clinica e gestiti con modifiche posologiche di questo farmaco e somministrazione di corticosteroidi.

	DIPARTIMENTO CLINICA E RICERCA ONCOLOGICA MODULO INFORMATIVO ALLA PRESTAZIONE SANITARIA PER IMMUNOTERAPIA CON IPILIMUMAB + NIVOLUMAB	UOC DM – UOSD SARCOMI E TUMORI RARI MOD 32-2023 Rev. 00 18.10.2023 PAG 2 DI 4
---	---	--

- Colite immuno-correlata In pazienti trattati con questo farmaco sono state osservate coliti immuno-correlate o diarrea, definite in base alla necessità di somministrare corticosteroidi senza evidente eziologia alternativa. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di diarrea o colite e gestiti con modifiche alla posologia di questo farmaco, con agenti antidiarroici e corticosteroidi;
- Epatite immuno-correlata In pazienti trattati con questo farmaco sono stati osservati casi, alcuni dei quali fatali, di epatite immunocorrelata, definita dalla necessità di usare corticosteroidi senza alcuna evidente eziologia alternativa. I pazienti devono essere monitorati per alterazioni degli esami epatici prima dell’inizio del trattamento e periodicamente durante il trattamento se indicato in base alla valutazione clinica e gestiti con modifiche alla posologia di questo farmaco e con corticosteroidi;
- Endocrinopatie immuno-correlate In pazienti trattati con questo farmaco sono stati osservati casi di endocrinopatie immuno-correlate, definite come endocrinopatie verificatisi durante il trattamento senza alcuna evidente eziologia alternativa.
- ✓ Disturbi della tiroide (ipotiroidismo/ipertiroidismo/tiroidite) In pazienti trattati con questo farmaco sono stati osservati casi di disturbi della tiroide immuno-correlati. La tiroidite può manifestarsi con o senza un’alterazione dei test di funzionalità tiroidea. L’ipotiroidismo può comparire dopo l’ipertiroidismo. I disturbi della tiroide possono manifestarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali alterazioni nella funzione tiroidea all’inizio del trattamento e periodicamente durante il trattamento se indicato in base alla valutazione clinica. I pazienti devono essere gestiti con una terapia ormonale sostitutiva (se indicata) e apportando modifiche alla posologia di questo farmaco. L’ipertiroidismo deve essere gestito secondo la terapia medica standard.
- ✓ Ipofisite: in pazienti trattati con questo farmaco sono stati osservati casi di ipofisite immuno-correlata. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di ipofisite e gestiti con modifiche alla posologia di questo farmaco, corticosteroidi e terapia ormonale sostitutiva, come clinicamente indicato.
- ✓ Insufficienza surrenalica: In pazienti trattati con questo farmaco sono stati osservati casi di insufficienza surrenalica. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di insufficienza surrenalica durante e dopo il trattamento e gestiti con corticosteroidi e terapia ormonale sostitutiva, come clinicamente indicato.
- ✓ Diabete mellito di tipo 1 In pazienti trattati con questo farmaco sono stati osservati casi di diabete mellito di tipo 1 immuno-correlato, compresi casi di chetoacidosi diabetica. I pazienti devono

	DIPARTIMENTO CLINICA E RICERCA ONCOLOGICA MODULO INFORMATIVO ALLA PRESTAZIONE SANITARIA PER IMMUNOTERAPIA CON IPILIMUMAB + NIVOLUMAB	UOC DM – UOSD SARCOMI E TUMORI RARI MOD 32-2023 Rev. 00 18.10.2023 PAG 3 DI 4
---	---	--

essere monitorati per iperglicemia e segni e sintomi di diabete se indicato in base alla valutazione clinica e gestiti con anti-iperglicemici orali o insulina.



- **Reazioni cutanee avverse immuno-correlate:** in associazione con il trattamento con questo farmaco, sono stati osservati casi di reazioni avverse cutanee immuno-correlate, definite in base alla necessità di usare corticosteroidi sistemici senza alcuna evidente eziologia alternativa, compresi eruzione cutanea avversa severa (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR), come sindrome di Stevens-Johnson (Stevens-Johnson Syndrome, SJS) e necrolisi epidermica tossica (NET). Alcuni casi hanno avuto esito fatale. Altre reazioni cutanee che si possono manifestare: eritema multiforme e pemfigoide. I pazienti devono essere monitorati per evidenza di reazioni cutanee gravi sospette e per escludere altre cause. I pazienti devono essere gestiti con modifiche della posologia di questo farmaco e con corticosteroidi. In caso di segni o sintomi di SJS o NET, il paziente dovrà essere inviato a strutture specialistiche per la valutazione e gestione del trattamento specifico.
- **Nefrite immuno-correlata:** In pazienti trattati con questo farmaco sono stati osservati casi di nefrite immuno-correlata, definita in base alla necessità di usare corticosteroidi senza alcuna evidente eziologia alternativa. Monitorare i pazienti per cambiamenti nella funzionalità renale.
- **Altre reazioni avverse immuno-mediate:** pancreatite, encefalomielite paraneoplastica, meningite e miosite.

Reazioni allergiche. Ipilimumab e Nivolumab, come qualsiasi altro farmaco, possono provocare entrambi reazioni allergiche, come lo sviluppo di un'eruzione cutanea accompagnata da prurito, rialzo termico, brividi, rossore localizzato al volto, senso di vertigini, cefalea, mancanza di respiro, ansia e aumento della minzione. Questi disturbi possono venire in forma lieve o in forma severa, ed in questo caso richiedono un trattamento appropriato.

Nausea e vomito. Nonostante Ipilimumab e Nivolumab non siano farmaci chemioterapici, questi sintomi possono insorgere ugualmente, e durare anche per alcuni giorni. Di solito la nausea è di intensità modesta ed è sufficiente assumere un antiemetico; il vomito è raro.

Riduzione del numero di globuli bianchi. Poiché i globuli bianchi sani aiutano l'organismo a combattere le infezioni, se il loro numero cala, aumenta il rischio. Questo raggiunge il livello massimo durante il trattamento e nei mesi successivi. In alcuni pazienti, la riduzione dei globuli bianchi prodotti dal midollo osseo può essere di durata maggiore.

Problemi di coagulazione sanguigna. Sono dovuti alla ridotta produzione di piastrine. Di conseguenza, aumenta il rischio di sanguinamento, sebbene l'effetto non duri a lungo.

 	DIPARTIMENTO CLINICA E RICERCA ONCOLOGICA MODULO INFORMATIVO ALLA PRESTAZIONE SANITARIA PER IMMUNOTERAPIA CON IPILIMUMAB + NIVOLUMAB	UOC DM – UOSD SARCOMI E TUMORI RARI MOD 32-2023 Rev. 00 18.10.2023 PAG 4 DI 4
---	---	--

Alcuni farmaci potrebbero interferire con la terapia. Per questo motivo, comunicate all'oncologo quali farmaci assumete prima di cominciare il trattamento e consultatelo prima di assumere altri farmaci.

Gravidanza e fertilità. Non vi sono dati sufficienti sugli effetti dei due farmaci a lungo termine, per cui sono sconsigliate in modo assoluto le gravidanze durante la terapia e nei mesi successivi. Le possibili endocrinopatie legate al trattamento potrebbero comportare una infertilità/riduzione della fertilità. Dopo il trattamento è opportuno consultare il ginecologo e l'oncologo prima di programmare una gravidanza.

Più raramente si possono verificare altri effetti collaterali non elencati sopra. In rari ed imprevedibili casi come con ogni farmaco antitumorale, possono accadere tossicità di alto grado e talvolta letali.

La **informiamo** che gli studenti in Medicina o delle Professioni Sanitarie e/o tirocinanti possono partecipare al percorso di cura in maniera proporzionale alle competenze acquisite ed essere coinvolti anche nel processo di acquisizione del Consenso Informato.

Roma lì ___/___/_____