

The **BAROCCO** study (Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib): uno studio italiano multicentrico, randomizzato di fase II che confronta paclitaxel settimanale con Cediranib-Olaparib in regime continuo con Cediranib-Olaparib in regime intermittente nelle pazienti con carcinoma di alto grado- platino resistente dell'ovaio/tube di falloppio/peritoneo

Versione 2.0 del 21 Marzo 2018

ISTRUZIONI OPERATIVE*

Questi documenti devono essere presentati alla paziente prima di arruolarla nello studio:

- **foglio informativo per la paziente**
- **informativa e consenso al trattamento dei dati personali**
- **consenso informato scritto**

Tutti i documenti devono essere in *doppia copia, firmati e datati dalla paziente*, dal Medico e quando richiesto da un rappresentante legale e/o da un testimone.

La paziente (e quando richiesto il rappresentante legale e/o il testimone) deve compilare personalmente e in stampatello i seguenti campi:

- nome
- cognome
- data di compilazione

Il Medico che firma questi documenti, deve essere lo stesso che propone lo studio alla paziente.

Il Medico deve compilare personalmente e in stampatello i dati a lui/lei relativi (il solo timbro del Medico non è valido).

Si ricorda che le date all'interno di ogni singolo documento devono essere *uguali tra loro e precedenti* a quella dell'inclusione della paziente all'interno dello studio.

Una volta che questi documenti sono stati sottoscritti dalla paziente, dal Medico e quando richiesto da un rappresentante legale e/o da un testimone, *una copia* delle due originali deve essere conservata all'interno dell'Investigator Site File (ISF) della Struttura Ospedaliera (secondo direttiva AIFA) mentre *l'altra* deve essere consegnata alla paziente.

* (in accordo con la GCP/ICH e le direttive di AIFA)

The BAROCCO study (Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib): uno studio italiano multicentrico, randomizzato di fase II che confronta paclitaxel settimanale con Cediranib-Olaparib in regime continuo con Cediranib-Olaparib in regime intermittente nelle pazienti con carcinoma di alto grado- platino resistente dell'ovaio/tube di falloppio/peritoneo

Versione 2.0 del 21 Marzo 2018

INFORMATIVA PER LA PAZIENTE

Nome del centro _____

Medico _____

Indirizzo _____

Cognome paziente _____ Nome paziente _____

Gentile Signora,

con questo modulo intendiamo fornirLe tutte le informazioni necessarie affinché Lei possa comprendere lo studio clinico che Le stiamo proponendo e possa decidere liberamente se prenderne parte.

La invitiamo a prendersi tutto il tempo necessario per leggerlo con attenzione. Se desidera potrà discuterne con i Suoi familiari e con il Suo medico di famiglia. Chieda ai medici qualora qualcosa non Le sia chiaro o se desidera ulteriori informazioni.

Scopo dello studio

Lo scopo di questo studio è valutare se nelle donne con tumore all'ovaio avanzato che progredisce durante o entro 6 mesi dalla fine di una precedente terapia a base di farmaci contenenti platino, la combinazione di due farmaci, cediranib e olaparib, sia più attiva e sufficientemente sicura nel controllo della malattia *rispetto* al trattamento standard con taxolo somministrato settimanalmente.

Informazioni riguardanti lo studio

Questo studio è sponsorizzato da un gruppo italiano che studia i tumori ginecologici all'interno dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, denominato '*Mario Negri Gynecologic Oncology group*' (MaNGO), ed è supportato dall'azienda farmaceutica AstraZeneca che fornisce i farmaci cediranib (in commercio con il nome di Recentin) e olaparib (in commercio con il nome di Lynparza). Verranno coinvolte circa dieci strutture ospedaliere italiane e circa 100 pazienti. Lo studio ha una durata prevista di 30 mesi.

Perché Le è stato proposto lo studio

Di recente Le è stata diagnosticata una recidiva di tumore dell'ovaio. Per questa malattia Lei ha già subito un intervento chirurgico ed è stata sottoposta a uno o più trattamenti di chemioterapia. Attualmente, in considerazione della nuova progressione di malattia, si trova nella necessità di affrontare un altro trattamento.

The BAROCCO study (Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib): uno studio italiano multicentrico, randomizzato di fase II che confronta paclitaxel settimanale con Cediranib-Olaparib in regime continuo con Cediranib-Olaparib in regime intermittente nelle pazienti con carcinoma di alto grado- platino resistente dell'ovaio/tube di falloppio/peritoneo

Versione 2.0 del 21 Marzo 2018

Farmaci in studio

I farmaci che Le verranno somministrati, nel caso in cui Lei accetterà di partecipare, sono: taxolo con somministrazione settimanale (trattamento standard) oppure cediranib e olaparib (associazione sperimentale).

Il taxolo è approvato per il trattamento del carcinoma epiteliale dell'ovaio e, somministrato a cadenza settimanale, rappresenta attualmente lo standard di trattamento per situazioni cliniche come la Sua.

Olaparib è un inibitore di PARP (poli [adenosina difosfato-ribosio] polimerasi), vale a dire che blocca l'attività di un enzima presente nel corpo chiamato PARP. Nelle cellule normali, se il DNA è danneggiato, PARP contribuisce a riparare il DNA. Nelle cellule normali, anche le proteine BRCA1 e BRCA2 riparano il DNA, in modo che tali cellule normali possano continuare a vivere. Al contrario, le cellule tumorali con alterazioni delle proteine BRCA1 o BRCA2 non sono in grado di effettuare queste riparazioni. Pertanto, l'effetto combinato dell'eliminazione di entrambi i meccanismi di riparazione del DNA è così forte che la cellula cancerosa muore. Olaparib, tuttavia, si è dimostrato attivo anche in pazienti che non presentano una mutazione dei geni BRCA1 e/o BRCA2 probabilmente in virtù di anomalie presenti nelle cellule tumorali stesse che mimano un deficit dei geni BRCA1 e/o BRCA2

Nell'Unione europea l'EMA ha approvato olaparib per la terapia di mantenimento di pazienti adulti con cancro dell'ovaio ad alto grado sieroso epiteliale con mutazione BRCA e che hanno avuto una recidiva. Olaparib è quindi attualmente disponibile anche in Italia con l'indicazione approvata in Europa.

Il cediranib è un farmaco orale con un effetto anti-angiogenico: ciò significa che blocca lo sviluppo dei vasi sanguigni tumorali. Esso inattiva il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), una proteina che circola nel sangue e induce lo sviluppo dei vasi sanguigni. Le cellule tumorali non sono quindi più in grado di sviluppare la propria irrorazione sanguigna e muoiono per mancanza di ossigeno e nutrienti, con un conseguente rallentamento della crescita del tumore. Cediranib si è già dimostrato attivo nel trattamento di pazienti con recidiva platino-sensibile del tumore dell'ovaio ma non è ancora stato approvato dall'EMA. Ci sono inoltre dei dati che supportano la somministrazione dell'associazione di cediranib e olaparib suggerendo un potenziale effetto sinergico (possibile associazione vantaggiosa).

Trattamento

Se deciderà di partecipare a questo studio sarà sottoposta a uno dei tre diversi regimi terapeutici:

- gruppo A: taxolo con una infusione endovenosa ogni settimana
- gruppo B: olaparib e cediranib, tutti i giorni (somministrazione continua) assunti oralmente (per bocca)
- gruppo C: olaparib e cediranib, tutti i giorni, assunti oralmente, ma sospendendo l'assunzione di cediranib due giorni consecutivi a settimana (somministrazione intermittente)

The BAROCCO study (Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib): uno studio italiano multicentrico, randomizzato di fase II che confronta paclitaxel settimanale con Cediranib-Olaparib in regime continuo con Cediranib-Olaparib in regime intermittente nelle pazienti con carcinoma di alto grado- platino resistente dell'ovaio/tube di falloppio/peritoneo

Versione 2.0 del 21 Marzo 2018

Per il gruppo A (durata dei cicli 28 giorni)

Il taxolo sarà somministrato alla dose di 80 mg/m², un giorno alla settimana.

L'infusione con taxolo durerà circa 90 minuti (inclusa pre-medicazione con cortisonici, antiemetici, antistaminici e gastro-protettori) e non sarà necessario restare la notte in ospedale.

Per il gruppo B (durata dei cicli 28 giorni)

Cediranib sarà somministrato alla dose di 20 mg/giorno (una compressa al giorno) e olaparib alla dose di 600 mg/giorno (2 compresse da 150 mg due volte al giorno), entrambi per bocca, tutti i giorni.

Per il gruppo C (durata dei cicli 28 giorni)

Cediranib sarà somministrato alla dose di 20 mg/giorno per 5 giorni alla settimana (una compressa al giorno, sospendendo la somministrazione due giorni consecutivi a settimana) e olaparib alla dose di 600 mg/giorno (2 compresse da 150 mg due volte al giorno) tutti i giorni, entrambi per bocca.

In tutti i gruppi (A, B e C), i trattamenti saranno somministrati finché efficaci nel controllare la malattia, a meno che si presenti una tossicità inaccettabile oppure per Sua libera scelta o per decisione dello sperimentatore si decida di interrompere prima.

Non sarà né Lei né il Suo medico a scegliere il trattamento che le verrà somministrato ma il centro di coordinamento dello studio, che determinerà, in base al caso (randomizzazione), a quale trattamento sarà assegnata. Lei avrà un'uguale probabilità di ricevere uno qualsiasi dei tre trattamenti. Solo garantendo l'assegnazione casuale ai gruppi di trattamento in studio sarà possibile garantire al meglio la veridicità dei risultati ottenuti alla fine dello studio e valutare quale tra i tre trattamenti sia più efficace e sicuro.

Qualunque trattamento potrà essere ridotto nel dosaggio o sospeso per problematiche come la comparsa di effetti indesiderati o altre patologie.

Procedure dello studio

Prima di poter entrare a far parte di questo studio, il medico responsabile dello stesso esaminerà la Sua storia clinica, La sottoporrà ad un'accurata visita medica generale e ad opportuni esami emato-chimici; valuterà lo stato della Sua malattia tramite opportune indagini strumentali (TAC o risonanza magnetica). E' indispensabile per la Sua stessa sicurezza che Lei riferisca tutto quanto concerne il Suo stato di salute ed i farmaci che eventualmente sta assumendo.

Prima del primo ciclo di trattamento, sarà sottoposta a esami di laboratorio e ad un'attenta visita medica generale. Tali esami saranno ripetuti tra un ciclo e l'altro.

Ogni 8-12 settimane sarà sottoposta ad una rivalutazione della Sua malattia tramite esame TAC o risonanza magnetica. Anche dopo la fine del trattamento sarà sottoposta a visite periodiche secondo la normale pratica clinica e in accordo alle procedure in uso nella Sua struttura ospedaliera. Il Suo medico sarà a disposizione per chiarire gli eventuali rischi associati alle indagini strumentali a cui verrà sottoposta durante lo studio.

The BAROCCO study (Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib): uno studio italiano multicentrico, randomizzato di fase II che confronta paclitaxel settimanale con Cediranib-Olaparib in regime continuo con Cediranib-Olaparib in regime intermittente nelle pazienti con carcinoma di alto grado- platino resistente dell'ovaio/tube di falloppio/peritoneo

Versione 2.0 del 21 Marzo 2018

TEST BRCA1/BRCA2

Nel caso in cui la mutazione dei geni BRCA 1 e 2 non sia stata valutata in precedenza, sarà sottoposta ad un prelievo di sangue per effettuare la valutazione della mutazione. Il test genetico BRCA1/BRCA2 consiste in un semplice prelievo di sangue, dal quale viene estratto il DNA e sottoposto a indagini molecolari che permettono di individuare la presenza di mutazioni genetiche ereditarie sui geni BRCA1 e BRCA2. Un test positivo indica che mutazioni dei geni BRCA1 e/o BRCA 2 sono presenti e potrebbero aver contribuito all'insorgenza del Suo tumore ovarico. Tale informazione è importante anche perché tali anomalie genetiche potrebbero essere state ereditate dai suoi figli e potrebbero esporli ad un rischio maggiore di sviluppare tumore ovarico e mammario e altre neoplasie.

Indipendentemente dal risultato del test, potrà prendere parte allo studio. La conoscenza dello stato mutazionale di tale gene è però una condizione da soddisfare per poter essere inclusa nello studio. Il test, nel suo caso, ci permetterà di studiare meglio l'associazione tra tale mutazione e la risposta ai farmaci in studio e consentirà di orientare la terapia medica nel caso fossero necessarie ulteriori terapie in seguito a quelle previste da questa sperimentazione.

Il campione di sangue su cui effettuare l'analisi di tale mutazioni sarà inviato al laboratorio di Clinical Genomics dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano.

Il campione di sangue prelevato e i risultati delle analisi compiute non saranno commercializzati o utilizzati a scopo di lucro.

Rischi ed effetti indesiderati dei trattamenti in studio

TAXOLO SETTIMANALE

Gli effetti indesiderati più comuni di questo farmaco, definiti frequenti in quanto osservati almeno in 1 paziente su 10, sono: danni a carico dei nervi (es. intorpidimento e formicolio delle mani e dei piedi, che possono causare difficoltà nel camminare, nell'abbottonarsi i vestiti, ecc.); diarrea (raramente severa); nausea e vomito (di solito la nausea è d'intensità modesta, ed è sufficiente assumere un antiemetico, il vomito è raro); alopecia (perdita dei capelli); diarrea; diminuzione del numero di cellule ematiche in presenza o meno di febbre che potrebbe aumentare il rischio di infezione e emorragia e potrebbe comportare la necessità di ricorrere a trasfusioni di sangue; diminuzione della pressione sanguigna (ipotensione); dolori articolari.

Gli effetti collaterali meno frequenti sono: reazioni significative di ipersensibilità che richiedono trattamento (es. ipotensione, edema angioneurotico, distress respiratorio, orticaria generalizzata, brividi, mal di schiena, dolore toracico, tachicardia, dolore addominale, dolore alle estremità, sudorazione ed ipertensione); infarto miocardico, modificazioni dell'attività cardiaca (si possono accusare dolori al torace, difficoltà di respiro, gonfiore alle caviglie, come per ritenzione di liquidi); alterazioni transitorie e leggere delle unghie e della cute; reazioni nel sito di iniezione

The BAROCCO study (Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib): uno studio italiano multicentrico, randomizzato di fase II che confronta paclitaxel settimanale con Cediranib-Olaparib in regime continuo con Cediranib-Olaparib in regime intermittente nelle pazienti con carcinoma di alto grado- platino resistente dell'ovaio/tube di falloppio/peritoneo

Versione 2.0 del 21 Marzo 2018

(inclusi edema localizzato, dolore, eritema, indurimento, talvolta la fuoriuscita del farmaco dal vaso può causare infiammazione, fibrosi e necrosi della cute)

Gli effetti collaterali rari sono: sepsi, peritonite, polmonite, macchie, talvolta scintillanti, agli occhi, insufficienza del cuore, aumento della creatinina (indicatore di funzionalità renale) nel sangue.

Effetti collaterali molto rari (si verificano in meno di un caso su 10.0000 pazienti): leucemia, shock anafilattico, stato confusionale, convulsioni epilettiche, perdita dell'udito, vertigini, fibrillazione atriale (alterazione del ritmo cardiaco); grave patologia della pelle (sindrome di Stevens-Johnson), ascite.

CEDIRANIB

Gli effetti indesiderati più comuni evidenziati negli studi precedenti con tale farmaco sono diarrea e ipertensione. La diarrea (aumentata frequenza del numero di evacuazioni fino a 4-6 volte al giorno) si presenta solitamente dopo la prima somministrazione ma in alcuni casi può comparire anche più tardivamente. Per riuscire a gestire tale effetto collaterale si possono effettuare delle sospensioni del trattamento per alcuni giorni o delle riduzioni del dosaggio. Solo poche pazienti hanno avuto una diarrea tale da dover interrompere il trattamento (11% delle pazienti che hanno assunto questo farmaco all'interno di studi di ricerca). Inoltre sono disponibili dei medicinali per contrastare tale effetto indesiderato che possono essere assunti già dopo il primo episodio di diarrea.

Il medico responsabile dello studio Le spiegherà che, se nonostante i trattamenti anti-diarroici, la diarrea persiste oltre le 48 ore oppure riscontra una forte diarrea (più di 7 evacuazioni al giorno rispetto alla norma), dovrà contattarlo poiché si dovrà prendere in considerazione di sospendere il trattamento con cediranib ed eventualmente ridurre il dosaggio.

La maggior parte delle pazienti trattate con cediranib ha sviluppato un aumento della pressione entro poche ore dall'inizio del trattamento. Quando la pressione arteriosa aumenta, si avvertono cefalea, vertigini, confusione mentale, sanguinamento dal naso, malessere. In questi casi è necessario avvisare subito il medico responsabile dello studio. Nella maggior parte delle situazioni si tratta di un innalzamento della pressione gestibile con l'assunzione di farmaci anti-ipertensivi. Solo raramente si deve ricorrere alla riduzione di dose o interruzione del trattamento con cediranib. Se Lei già assume dei trattamenti per controllare i valori della pressione sanguigna, potrebbe verificarsi la necessità di rivedere il suo trattamento anti-ipertensivo. La pressione deve essere ben controllata prima di iniziare il trattamento con cediranib e sarà monitorata durante tutto il trattamento con cediranib.

Altri effetti collaterali comuni sono spossatezza (per cui è importante assicurare una sufficiente alimentazione), sanguinamento delle mucose (due settimane prima di qualsiasi intervento chirurgico il trattamento con cediranib deve essere interrotto), alterazione della funzione renale (si potrebbe manifestare attraverso la perdita di proteine nelle urine, fenomeno detto proteinuria) e disfunzioni della tiroide (si può manifestare stanchezza, alterazione del peso, intolleranza al caldo

The BAROCCO study (Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib): uno studio italiano multicentrico, randomizzato di fase II che confronta paclitaxel settimanale con Cediranib-Olaparib in regime continuo con Cediranib-Olaparib in regime intermittente nelle pazienti con carcinoma di alto grado- platino resistente dell'ovaio/tube di falloppio/peritoneo

Versione 2.0 del 21 Marzo 2018

e freddo, i valori degli ormoni tiroidei saranno valutati all'inizio della terapia e durante il trattamento).

Eventi meno frequenti, ma comuni associati con l'assunzione di cediranib, sono episodi di perforazione intestinale (nell' 1.2% dei pazienti trattati); episodi trombo-embolici (attacchi ischemici transitori o TIA e attacchi ischemici); sanguinamenti gastrointestinali; sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (si presenta con mal di testa, confusione mentale, nausea, vomito, disturbi della vista e sintomi motori).

OLAPARIB

Effetti collaterali molto comuni (almeno in 1 paziente su 10) associati all'utilizzo di olaparib sono nausea o vomito. Se necessario, Le verranno offerti dei farmaci per controllare questi sintomi.

Anche l'olaparib potrebbe avere come effetto collaterale, come il cediranib, la diarrea: se necessario, come detto in precedenza, Le verranno prescritti dei farmaci per controllare questi sintomi. Altri effetti collaterali comuni associati alla somministrazione di olaparib sono: appetito ridotto; spossatezza (per cui è importante assicurare una sufficiente alimentazione); dispepsia (indigestione, difficoltà a digerire e bruciore allo stomaco) e disgeusia (variazioni nel senso del gusto che possono modificare il sapore normale del cibo): se necessario, Le verranno prescritti dei farmaci per controllare questi sintomi. Potrebbe anche notare capogiri e cefalea: anche in questo caso, se necessario, Le verranno prescritti dei farmaci per controllare questi sintomi.

Olaparib può causare riduzione nel numero di globuli rossi (anemia). Questo può causare respirazione difficoltosa e in alcuni casi potrebbe portare alla necessità di trasfusioni di sangue. Olaparib, inoltre, può causare la riduzione di altri due tipi di cellule presenti nel sangue: i neutrofili e i linfociti (globuli bianchi). Ciò può causare una riduzione nella capacità di combattere le infezioni. Benché ciò non significhi che Lei contragga necessariamente un'infezione, qualora non si sentisse bene o Le venisse la febbre è importante che Lei contatti il medico dello studio immediatamente. In caso di febbre o infezione, potrà essere ricoverata in ospedale per la cura.

Potrebbero verificarsi anche: un aumento della dimensione dei globuli rossi (questo aspetto verrà monitorato dai test di laboratorio); un aumento della creatinina nel sangue (saranno effettuati degli esami per misurare il funzionamento dei reni). Recentemente, è stata identificata anche la tosse come effetto collaterale associato al trattamento con olaparib.

Effetti collaterali comuni (si verificano nell'1% fino a meno del 10% dei pazienti) sono: dolore addominale alla zona dello stomaco; stomatite (infiammazione della bocca); diminuzione del numero delle piastrine, cosa che può causare la formazione di ematomi più grandi in caso di contusioni, oppure, raramente, sanguinamento. Questo aspetto sarà monitorato con esami di laboratorio. Tuttavia, se nota segni o sintomi di contusioni o emorragia, contatti il medico dello studio. Raramente, in caso di piastrine troppo basse, potrà essere necessaria una trasfusione di piastrine.

Effetti collaterali non comuni (si verificano in meno dell'1% dei pazienti) sono: polmonite, effetto collaterale che in altri studi è stato riportato in un piccolo numero di pazienti. Tuttavia non è noto se l'olaparib abbia causato la polmonite in queste pazienti in quanto esse avevano anche altre

The BAROCCO study (Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib): uno studio italiano multicentrico, randomizzato di fase II che confronta paclitaxel settimanale con Cediranib-Olaparib in regime continuo con Cediranib-Olaparib in regime intermittente nelle pazienti con carcinoma di alto grado- platino resistente dell'ovaio/tube di falloppio/peritoneo

Versione 2.0 del 21 Marzo 2018

cause possibili, quali un cancro ai polmoni e/o metastasi nei polmoni, malattia polmonare pre-esistente, erano fumatrici oppure erano state trattate in precedenza con chemioterapia o radioterapia. Se nota sintomi nuovi o di peggioramento di dispnea (respirazione affannosa), tosse e febbre, contatti al più presto il medico dello studio.

Altri possibili effetti collaterali ma non comuni (<1%) potrebbero essere: sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta. La sindrome mielodisplastica è una condizione pre-cancerosa in cui il midollo osseo non riesce a produrre la stessa quantità di cellule ematiche (globuli rossi e/o globuli bianchi e/o piastrine) prodotta in precedenza.

La leucemia mieloide acuta è un cancro del midollo osseo, in cui questo organo genera numerosi globuli bianchi anomali e immaturi (cellule blastiche) mentre non genera le cellule ematiche normali. Questi effetti collaterali sono stati segnalati in alcune pazienti trattate con olaparib in studi precedenti. Non è noto se l'olaparib abbia causato la sindrome mielodisplastica e/o la leucemia mieloide acuta in queste pazienti, poiché esse avevano anche altre cause possibili, in particolare avevano ricevuto una lunga chemioterapia in precedenza. Il medico dello studio monitorerà i Suoi livelli di cellule ematiche durante lo studio e potrà valutare la necessità di ulteriori esami, che potranno anche comprendere il prelievo di un campione di midollo osseo o di un campione ematico.

Possibili benefici legati alla partecipazione a questo studio

La partecipazione allo studio non Le garantisce con certezza un personale effetto benefico ma potrebbe permetterci di dimostrare che l'associazione cediranib e olaparib è più efficace, la quale potrebbe, dopo studi successivi, diventare una nuova opzione terapeutica per pazienti affette dalla Sua stessa patologia. I dati raccolti potranno quindi essere molto utili per il futuro trattamento del carcinoma ovarico.

Gravidanza

Non si conoscono gli effetti dei farmaci in studio sull'embrione e sul feto ma si presuppone possano avere un effetto nocivo e non consentirne il normale sviluppo.

Per tale motivo se Lei è una donna fertile dovrà evitare per tutta la durata del trattamento di rimanere incinta. Il Suo medico può informarLa sulle possibili misure contraccettive.

Alternative per il trattamento

In caso di esiti non soddisfacenti o di interruzione del trattamento per qualsiasi altra causa prima del previsto, verrà sottoposta ad ulteriori terapie a discrezione del Suo medico. Se non accetta di partecipare a questo studio sarà sottoposta ad una terapia a discrezione del medico. Tra le terapie possibili vi è comunque il taxolo con somministrazione settimanale.

Volontarietà della partecipazione

La partecipazione a questo studio è volontaria, sta a Lei decidere se prendervi parte oppure no. Se accetterà di partecipare Le sarà chiesto di firmare il modulo di consenso informato.

Anche se deciderà di partecipare sarà libera, in qualsiasi momento e senza dover dare alcuna spiegazione, d'interrompere il trattamento o di non partecipare più allo studio. Il ritiro dallo studio non pregiudicherà in alcun modo il Suo rapporto con i medici e la struttura sanitaria. In tale caso, non saranno raccolti, ai fini della sperimentazione, ulteriori dati che La riguardano,

The BAROCCO study (Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib): uno studio italiano multicentrico, randomizzato di fase II che confronta paclitaxel settimanale con Cediranib-Olaparib in regime continuo con Cediranib-Olaparib in regime intermittente nelle pazienti con carcinoma di alto grado- platino resistente dell'ovaio/tube di falloppio/peritoneo

Versione 2.0 del 21 Marzo 2018

fermo restando l'utilizzo di quelli eventualmente già raccolti per determinare, senza alterarli, i risultati della ricerca. In questo caso il medico responsabile dello studio discuterà con Lei i possibili trattamenti alternativi.

Una volta che il trattamento sarà finito Lei continuerà a vedere il medico dello studio a scadenze programmate. Il medico, al termine del trattamento continuerà a raccogliere alcune informazioni per lo studio fino alla chiusura della sperimentazione. Ciò avverrà indipendentemente dal motivo della fine del trattamento.

Terminato il trattamento in studio, a seconda dello stato della Sua malattia potrà ricevere altri trattamenti antitumorali diversi da quelli finora a Lei somministrati.

Come avere ulteriori informazioni

La incoraggiamo a fare domande in qualsiasi momento, prima o durante la partecipazione allo studio. Se dovesse avere un problema o domande riguardanti lo studio o i Suoi diritti di paziente, La preghiamo di contattare il medico dello studio,

Dottor _____, telefono _____.

Inoltre anche il Suo medico di famiglia potrà contattare per maggiori informazioni il medico sopra indicato.

Il Suo medico La informerà sull'andamento della ricerca, sulle eventuali modifiche al protocollo dello studio e sugli eventuali nuovi trattamenti emersi in itinere.

Principi etici

Il protocollo dello studio che Le è stato proposto è stato approvato da un Comitato Etico Indipendente che ha verificato la validità etica e scientifica della ricerca.

Questo studio è stato disegnato e sarà condotto in conformità alle Norme di Buona Pratica Clinica dell'Unione Europea ed in accordo ai principi etici espressi nelle Dichiarazione di Helsinki.

Riservatezza delle informazioni

Tutti i dati raccolti durante lo studio relativi alla Sua persona saranno trattati in maniera confidenziale. I medici incaricati dello studio, il personale qualificato delle Autorità sanitarie, i Comitati Etici potranno avere accesso ai Suoi dati nel totale rispetto dei Suoi diritti e senza violare la confidenzialità dei dati.

La Sua documentazione medica non sarà comunque resa pubblica e in caso di pubblicazione dei risultati, la Sua identità non sarà rivelata.

Il medico che La seguirà nello studio La identificherà con un codice. I Suoi dati personali e le informazioni riguardanti le Sue condizioni di salute generali, eventuali effetti collaterali e i risultati di eventuali esami verranno trasmessi ad un centro di elaborazione in forma anonima usando soltanto il codice di studio. Tutti i dati raccolti per questo studio resteranno comunque anonimi e verranno trattati in via confidenziale.

The BAROCCO study (Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib): uno studio italiano multicentrico, randomizzato di fase II che confronta paclitaxel settimanale con Cediranib-Olaparib in regime continuo con Cediranib-Olaparib in regime intermittente nelle pazienti con carcinoma di alto grado- platino resistente dell'ovaio/tube di falloppio/peritoneo

Versione 2.0 del 21 Marzo 2018

Sui Suoi dati, insieme a quelli di altri partecipanti, saranno effettuate analisi statistiche per valutare gli effetti del trattamento in studio sull'intero gruppo di pazienti.

In qualsiasi momento, durante o dopo la conduzione dello studio, i rappresentanti del Comitato Etico locale e delle Autorità Regolatorie saranno autorizzati ad accedere direttamente alle Sue cartelle cliniche. In queste circostanze queste persone potrebbero venire a conoscenza della Sua identità che verrà comunque trattata in via confidenziale. La revisione delle cartelle ha solamente lo scopo di verificare la correttezza delle procedure adottate e delle informazioni raccolte durante la ricerca.

Costi legati alla partecipazione

La partecipazione alla ricerca non comporta per Lei alcuna spesa e tutti i costi relativi allo studio saranno a carico della struttura ospedaliera.

Nessun medico dello staff dello studio sarà pagato per inserire pazienti nello studio, solo la struttura ospedaliera riceverà un rimborso per i costi aggiuntivi della sperimentazione.

Copertura assicurativa

Ai sensi di quanto previsto dal D.M. 14/07/2009, il Promotore ha stipulato una polizza assicurativa adeguata a copertura dei danni derivanti direttamente dallo studio clinico.

La polizza n. 390-01583049-14559, è stata stipulata con la compagnia HDI Gerling, scadenza alle ore 24 del 06/08/2019. L'assicurazione prevede un risarcimento danni per persona fino a un massimo di € 1.000.000,00, con un massimale per il protocollo di € 7.500.0000,00. La polizza non copre il valore eccedente tali massimali. La polizza è operante per danni che si siano manifestati entro 24 mesi dalla data di conclusione della sperimentazione e la cui richiesta di risarcimento sia stata presentata entro 36 mesi dal termine della sperimentazione stessa. Tale limitazione non inficia comunque il diritto del soggetto danneggiato ad ottenere il risarcimento da parte del responsabile dell'eventuale danno. La copertura assicurativa è garantita per tutta la durata dello studio clinico. La garanzia è operante purché la sperimentazione avvenga in conformità alle leggi vigenti in Italia e nel rispetto delle indicazioni fornite dal Promotore dello studio.

Per qualsiasi domanda riguardante la garanzia di risarcimento e le cure mediche e per qualunque disturbo o danno Lei dovesse ritenere correlato alla sperimentazione, La preghiamo di contattare il medico dello studio.

The BAROCCO study (Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib): uno studio italiano multicentrico, randomizzato di fase II che confronta paclitaxel settimanale con Cediranib-Olaparib in regime continuo con Cediranib-Olaparib in regime intermittente nelle pazienti con carcinoma di alto grado- platino resistente dell'ovaio/tube di falloppio/peritoneo

Versione 2.0 del 21 Marzo 2018

INFORMATIVA E CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

INFORMATIVA

Ai sensi delle norme di legge in materia di protezione dei dati personali (Decreto Legislativo 30/6/2003 n. 196¹ e successive modificazioni e integrazioni), La informiamo che i Suoi dati personali raccolti per scopi di ricerca scientifica saranno trattati nel pieno rispetto delle disposizioni sopra indicate, al fine di garantire il rispetto dei diritti, delle libertà fondamentali, nonché della dignità delle persone fisiche, con particolare riferimento alla riservatezza e all'identità personale.

Il medico che La seguirà nello studio La identificherà con un codice. I dati che La riguardano, raccolti nel corso dello studio, ad eccezione del Suo nominativo, saranno trasmessi al Centro di Coordinamento Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" Laboratorio di Metodologia per la Ricerca Clinica, registrati, elaborati e conservati unitamente a tale codice. Soltanto il medico e i soggetti autorizzati potranno collegare questo codice al Suo nominativo.

Il medesimo D. Lgs. 30/06/2003 n. 196² prevede inoltre che, per finalità di ricerca medica, biomedica ed epidemiologica, salvo casi particolari, il soggetto interessato presti un esplicito consenso al trattamento dei dati che lo riguardano.

Pertanto, la Sua documentazione medica potrebbe essere esaminata sia durante che dopo la conduzione dello studio, oltre che dal medico, anche da persone autorizzate (personale del Centro di Coordinamento e Analisi Dati, membri del Comitato Etico Locale, Autorità Sanitarie, Agenzia Italiana del Farmaco e persone da loro incaricate) senza che venga violata la riservatezza delle informazioni che La riguardano.

Per la natura scientifica dello Studio è necessaria la registrazione della Sua storia clinica, anche attraverso l'accesso a documentazione clinica ed ambulatoriale (cartella clinica, cartella infermieristica, reperti specialistici e diagnostici, relazioni sanitarie e quant'altro). Questi dati verranno raccolti dal Suo medico e trasmessi al Centro di Coordinamento e Analisi Dati per essere analizzati. Tutti questi dati resteranno comunque anonimi e verranno trattati in via confidenziale, anche con l'ausilio di strumenti informatici, secondo i requisiti individuati dal Documento Programmatico sulla Sicurezza aziendale³.

1 D.lgs. 196/2003, art.13.

2 D.lgs. 196/2003, art.110. "Il consenso dell'interessato per il trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute, finalizzato a scopi di ricerca scientifica in campo Medico, bioMedico o epidemiologico, non è necessario quando la ricerca è prevista da un'espressa disposizione di legge che prevede specificamente il trattamento, ovvero rientra in un programma di ricerca biomedica o sanitaria previsto ai sensi dell'articolo 12-bis del decreto legislativo 30/12/1992, n. 502, e successive modificazioni, e per il quale sono decorsi quarantacinque giorni dalla comunicazione al Garante ai sensi dell'articolo 39. Il consenso non è inoltre necessario quando a causa di particolari ragioni non è possibile informare gli interessati e il programma di ricerca è oggetto di motivato parere favorevole del competente comitato etico a livello territoriale ed è autorizzato dal Garante anche ai sensi dell'articolo 40".

3 La redazione e l'aggiornamento di tale documento sono previsti dall'art. 34 del D. Lgs. 196/2003.

4 D.lgs. 200/2007, art.18.

The BAROCCO study (Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib): uno studio italiano multicentrico, randomizzato di fase II che confronta paclitaxel settimanale con Cediranib-Olaparib in regime continuo con Cediranib-Olaparib in regime intermittente nelle pazienti con carcinoma di alto grado- platino resistente dell'ovaio/tube di falloppio/peritoneo

Versione 2.0 del 21 Marzo 2018

Tali dati saranno conservati secondo il tempo prescritto dalla legge D.Lgs. 06/11/2007 n. 2004, ovvero per almeno 7 anni.

Lei ha il diritto di conoscere quali informazioni saranno memorizzate e di modificare dati erronei mediante il Suo medico. Inoltre avrà diritto di ottenere la cancellazione dei dati trattati in violazione di legge.

Potrà interrompere in ogni momento e senza fornire alcuna giustificazione la Sua partecipazione allo studio. In tal caso non saranno raccolti ulteriori dati che La riguardano, fermo restando l'utilizzo di quelli eventualmente già raccolti.

Saranno effettuate analisi statistiche, come da protocollo di studio, sui Suoi dati assieme a quelli raccolti dalle altre pazienti partecipanti e i risultati saranno utilizzati per presentazioni o pubblicazioni scientifiche. I risultati dello studio a cui Lei partecipa saranno pubblicati, ma la Sua identità rimarrà sempre segreta.

The **BAROCCO** study (**Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib**): uno studio italiano multicentrico, randomizzato di fase II che confronta paclitaxel settimanale con Cediranib-Olaparib in regime continuo con Cediranib-Olaparib in regime intermittente nelle pazienti con carcinoma di alto grado- platino resistente dell'ovaio/tube di falloppio/peritoneo

Versione 2.0 del 21 Marzo 2018

CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

Sottoscrivendo tale modulo acconsento al trattamento dei miei dati per gli scopi della ricerca nei limiti e con le modalità indicate nell'informativa fornitami con il presente documento.

Nome e cognome della paziente _____
(in stampatello)

Firma della paziente _____ data _____

Nome e cognome del medico _____
(in stampatello)

Firma del medico _____ data _____

Nome e cognome del rappresentate legale _____
(se richiesto) (in stampatello)

Firma del rappresentate legale _____ data _____

Nome e cognome del testimone _____
(se richiesto) (in stampatello)

Firma del testimone _____ data _____

The **BAROCCO** study (Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib): uno studio italiano multicentrico, randomizzato di fase II che confronta paclitaxel settimanale con Cediranib-Olaparib in regime continuo con Cediranib-Olaparib in regime intermittente nelle pazienti con carcinoma di alto grado- platino resistente dell'ovaio/tube di falloppio/peritoneo

Versione 2.0 del 21 Marzo 2018

CONSENSO INFORMATO SCRITTO

Gli scopi e le procedure dello studio clinico al quale è stata richiesta la mia partecipazione mi sono stati spiegati dal Dr. _____

Mi è stata data l'opportunità di leggere quanto contenuto nel foglio informativo per il paziente, di porre le necessarie domande e di poter valutare le relative risposte fornitemi. In particolare:

- 1) Mi sono stati spiegati gli obiettivi dello studio e il significato dei principali effetti collaterali potenzialmente correlati al trattamento.
- 2) La mia partecipazione a questo studio è del tutto volontaria e sarò libera di accettare o rifiutare di prendervi parte, senza la necessità di motivare tale decisione e non influenzando, per questo, la qualità e l'adeguatezza delle successive decisioni terapeutiche sulla mia persona.
- 3) Posso sospendere la partecipazione allo studio in qualsiasi momento senza che ciò possa in alcun modo pregiudicare le future cure ed attenzioni da parte dei medici alla mia persona.
- 4) In qualsiasi momento dello studio il mio medico può interrompere il trattamento per peggioramento della malattia o perché ritenga che non sia di giovamento.
- 5) Mi verranno fatti controlli ematologici e strumentali per valutare la tossicità e l'efficacia del trattamento e per tali controlli dovrò garantire la massima collaborazione.
- 6) Mi sono stati spiegati e ho compreso i contenuti dell'Informativa al trattamento dei dati personali.
- 7) Devo evitare di concepire un figlio nel periodo di studio.
- 8) Acconsento che il mio medico di famiglia sia informato della mia partecipazione allo studio.
- 9) Dichiaro di aver compreso le informazioni riportate nella sezione "TEST BRCA1 e BRCA2" e di acconsentire all'esecuzione dell'analisi presso il laboratorio di Clinical Genomics dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano.

Acconsento a rendere partecipi dei risultati i miei familiari, qualora ne facciano richiesta:

SI

NO

The **BAROCCO** study (**Best Approach in Resistant-Ovarian-Cancer with-Cediranib-Olaparib**): uno studio italiano multicentrico, randomizzato di fase II che confronta paclitaxel settimanale con Cediranib-Olaparib in regime continuo con Cediranib-Olaparib in regime intermittente nelle pazienti con carcinoma di alto grado- platino resistente dell'ovaio/tube di falloppio/peritoneo

Versione 2.0 del 21 Marzo 2018

Ritengo che mi sia stata fornita un'adeguata informazione riguardo allo studio e pertanto sottoscrivo la mia libera e volontaria scelta di prendervi parte.

Nome e Cognome della paziente _____
(in stampatello)

Firma della paziente _____ **Data** __|__/_|__/_|__|__|__

Nome e Cognome del medico _____
(in stampatello)

Firma del medico _____ **Data** __|__/_|__/_|__|__|__

Nome e Cognome del rappresentante legale _____
(se richiesto) (in stampatello)

Firma del rappresentante legale _____ **Data** __|__/_|__/_|__|__|__

Nome e Cognome del testimone _____
(se richiesto) (in stampatello)

Firma del testimone _____ **Data** __|__/_|__/_|__|__|__