

Questo modulo di consenso informato è rivolto alle pazienti che afferiscono a questa struttura e che sono invitate a partecipare alla ricerca sul carcinoma dell'endometrio.

Il titolo del progetto è:

**STUDIO CLINICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO IN DOPPIO CIECO DI FASE III
CHE CONFRONTA ATEZOLIZUMAB VERSO PLACEBO IN AGGIUNTA A PACLITAXEL E
CARBOPLATINO IN DONNE CON CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO
IN FASE AVANZATA O RECIDIVANTE.**

Studio AtTEnd

Denominazione del centro _____

Nome e cognome del medico referente _____

Numero di telefono _____

Nome della paziente _____

Cognome della paziente _____

INFORMATIVA PER LA PAZIENTE

Gentile Signora,

con questo documento 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 leggere questo documento con attenzione e a fare domande al medico responsabile dello studio qualora qualcosa non Le fosse chiaro o se desiderasse ulteriori informazioni. Se desidera, inoltre, potrà discuterne con i Suoi familiari e con il Suo medico di famiglia.

Se deciderà di prender parte a questo progetto di ricerca, Le sarà richiesto di leggere e firmare il modulo di consenso per confermare di aver ricevuto tutte le informazioni necessarie e per acconsentire a partecipare al progetto.

Di questo documento Le verranno consegnati un originale firmato che le chiediamo di conservare e una fotocopia da dare al Suo medico di famiglia per informarlo della Sua partecipazione a questo progetto.

Il presente progetto 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) che, inoltre, collabora con altri gruppi internazionali coinvolti nella ricerca. L'Azienda farmaceutica F. Hoffmann-La Roche Ltd ha fornito un supporto economico per la conduzione dello studio e fornirà gratuitamente il farmaco sperimentale atezolizumab (in commercio con il nome di Tecentriq).

Quale è lo scopo dello studio?

Lo scopo di questo studio è valutare l'efficacia dell'aggiunta di atezolizumab alla chemioterapia standard con platino-taxolo nelle donne con diagnosi di carcinoma endometriale avanzato e non ancora trattato con farmaci antitumorali, o nelle donne con una recidiva di carcinoma dell'endometrio non ancora trattata.

Chi partecipa a questo studio?

Questo studio è proposto a tutte le pazienti di questa struttura ospedaliera affette da carcinoma dell'endometrio in fase avanzata o in fase recidivante e candidate a ricevere un trattamento con atezolizumab aggiunto alla chemioterapia standard.

Lo studio vedrà coinvolte circa cento strutture ospedaliere sia in Italia che all'estero. Lo studio includerà circa 550 donne e avrà una durata prevista di 4 anni.

Quali procedure saranno eseguite nel corso dello studio?

Se accetterà di partecipare allo studio, dopo che avrà firmato il modulo di consenso informato e l'informativa al trattamento dei dati personali, il medico esaminerà la Sua storia clinica per stabilire la Sua idoneità alla partecipazione.

Fase di screening

Durante questa fase il medico responsabile dello studio eseguirà un controllo generale del suo stato di salute tramite la valutazione della pressione sanguigna, peso corporeo, temperatura e frequenza cardiaca. In particolare verranno effettuati: esami emato-chimici e opportune indagini strumentali (TAC o risonanza magnetica).

In caso sia in età fertile e la sua fertilità non sia compromessa, Le sarà richiesto di eseguire un test di gravidanza tramite un prelievo di sangue per confermare che Lei non sia incinta. Tale test potrà essere ripetuto durante lo studio.

È indispensabile per la Sua stessa sicurezza che Lei riferisca tutto quanto concerne il Suo stato di salute ed i farmaci che eventualmente sta assumendo.

Durante questa fase il medico responsabile dello studio recupererà il Suo campione di tessuto tumorale che Le è stato precedentemente prelevato durante la chirurgia oppure, in assenza di intervento chirurgico, al momento della biopsia per la diagnosi di carcinoma dell'endometrio. Tale campione sarà interamente o in parte inviato al laboratorio centrale per l'analisi di alcune proteine associate al decorso della malattia e alla risposta ai trattamenti.

Prima di iniziare il trattamento

Una volta conclusa la procedura di screening, il medico dello studio stabilirà la Sua eventuale idoneità alla partecipazione allo studio. Il mancato soddisfacimento dei criteri di idoneità implica l'impossibilità di prendere parte alla sperimentazione. Il medico dello studio La metterà al corrente delle altre opzioni terapeutiche a Sua disposizione.

Nel caso fosse risultata idonea, subito prima del primo ciclo di trattamento sarà sottoposta ad ulteriori esami di laboratorio e ad un'attenta visita medica generale. Inoltre Le verrà richiesto di compilare dei questionari di qualità di vita cartacei.

Durante il periodo di trattamento

Prima di ogni ciclo, circa ogni 21 giorni, dovrà sottoporsi nuovamente a esami del sangue, delle urine e all'elettrocardiogramma che aiuteranno a monitorare il Suo stato di salute.

La valutazione della Sua malattia tramite esame TAC o risonanza magnetica sarà effettuata ogni 9 settimane durante i primi 6-8 cicli di trattamento e successivamente ogni 12 settimane fino ad un possibile peggioramento della malattia, in tal caso il trattamento in studio sarà interrotto. Dopo l'eventuale peggioramento, la Sua malattia sarà comunque monitorata.

Il Suo medico sarà a disposizione per chiarire gli eventuali rischi associati alle indagini strumentali a cui verrà sottoposta durante lo studio.

Altri farmaci

Durante tutto il periodo di studio è importante consultarsi con il medico responsabile dello studio prima di assumere qualsiasi farmaco. Questo perché alcuni farmaci potrebbero interagire con i farmaci in studio ed eventualmente aumentarne gli effetti indesiderati.

Per lo stesso motivo Le chiediamo di informare il Suo medico di famiglia della Sua partecipazione allo studio, consegnandogli la lettera di informazione per il medico curante e una copia di questo modulo di consenso informato. Entrambi i documenti Le verranno consegnati dal medico responsabile dello studio.

Dopo il trattamento

All'interruzione del trattamento in studio il medico responsabile Le chiederà di ripetere alcuni esami necessari per valutare lo stato della Sua malattia e le Sue condizioni di salute.

Inoltre successivamente alla fine del trattamento sarà sottoposta a visite di controllo periodiche (ogni 12 settimane circa). Queste visite (chiamate di follow-up) saranno effettuate con cadenza programmata e hanno lo scopo di valutare la Sua salute dopo il trattamento. Dovrà inoltre avvisare il suo medico nel caso in cui abbia iniziato ad assumere un nuovo trattamento anti-tumorale.

All'interruzione del trattamento e successivamente Le sarà chiesto di compilare dei questionari sulla qualità della vita.

Invio e analisi del campione tissutale

Come già anticipato, durante la fase di screening, il medico dello studio invierà il Suo campione di tessuto tumorale all'Unità Clinica di Diagnostica Istopatologica e Molecolare dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano. Solamente una parte del campione sarà utilizzata per le analisi dello studio, e la restante parte verrà restituita all'ospedale dove Lei è in cura.

Dal campione ricevuto saranno ricavate delle sezioni di tessuto, alcune delle quali saranno utilizzate nell'immediato per la valutazione di proteine associate al decorso della malattia e alla risposta ai trattamenti (biomarcatori di instabilità microsatellitare), mentre le restanti sezioni saranno inviate all'Istituto Mario Negri di Milano per ulteriori analisi. L'instabilità microsatellitare è la predisposizione di un soggetto all'inabilità di correggere degli errori spontanei durante la replicazione del DNA e rappresenta un fattore influenzante la prognosi del carcinoma dell'endometrio e la risposta alla terapia. Sembra infatti che le pazienti che presentano uno stato di instabilità microsatellitare elevato abbiano una migliore risposta ad alcuni trattamenti rispetto alle pazienti con una instabilità nulla, che sono definite stabili. Indipendentemente dal risultato di queste analisi, potrà prendere parte allo studio. La conoscenza di tale stato è però una condizione da soddisfare per poter essere inclusa nello studio. L'analisi, nel suo caso, ci permetterà di studiare meglio l'associazione tra lo stato di instabilità microsatellitare e la risposta ai farmaci in studio e consentirà di orientare la Sua terapia medica, in seguito a quella prevista da questo studio, qualora fosse necessaria.

Le sezioni inviate all'Istituto Mario Negri di Milano saranno conservate per 10 anni oltre la fine dello studio, all'interno della biobanca "Pandora" e potranno essere utilizzate per ulteriori analisi di biomarcatori genetici, anch'essi collegati all'instabilità microsatellitare, ed altri geni associati al carcinoma dell'endometrio o alla risposta alla terapia.

Il campione di tessuto e le relative sezioni, così come i risultati delle analisi compiute non saranno commercializzati o utilizzati a scopo di lucro.

Quali sono i trattamenti previsti dallo studio?

I farmaci che Le verranno somministrati, nel caso in cui Lei accetterà di partecipare, sono una combinazione di chemioterapici a base di platino-taxolo a cui sarà aggiunto il farmaco sperimentale atezolizumab oppure il placebo, ossia una formulazione priva di sostanze attive con aspetto non distinguibile dal farmaco sperimentale, secondo un procedimento di assegnazione casuale simile al lancio di una moneta.

Né Lei né il medico dello studio potrete scegliere tra placebo ed atezolizumab ma l'assegnazione verrà effettuata tramite un sistema computerizzato. La probabilità di ciascuna paziente di essere assegnata al gruppo che riceverà atezolizumab sarà doppia rispetto a quella del gruppo placebo. Solo con l'assegnazione casuale ai gruppi di trattamento (atezolizumab o placebo) sarà assicurata la suddivisione delle pazienti in due gruppi confrontabili e in modo da garantire la veridicità dei risultati ottenuti nella valutazione del nuovo trattamento rispetto al controllo. Né Lei né il medico dello studio sarete a conoscenza del trattamento assegnato finché lo studio non sarà chiuso, tuttavia, in caso si presenti un rischio per la Sua sicurezza, il medico dello studio potrà risalire al farmaco ricevuto.

Indipendentemente dall'assegnazione al gruppo trattato con atezolizumab o placebo, Lei sarà anche sottoposta al trattamento con paclitaxel e carboplatino. Questa combinazione è considerata al momento il trattamento standard nel carcinoma dell'endometrio.

In particolare le pazienti potranno essere assegnate ad uno dei due seguenti gruppi:

Gruppo A - controllo: paclitaxel e carboplatino saranno somministrati per via endovenosa ogni 21 giorni per 6-8 cicli o finché efficaci nel controllare la malattia. Il paclitaxel sarà somministrato alla dose di 175 mg, il dosaggio del carboplatino sarà calcolato sulla base della Sua età, del Suo peso e del valore di laboratorio della creatinina. Il placebo sarà somministrato per via endovenosa ogni 21 giorni.

Gruppo B – sperimentale: paclitaxel e carboplatino saranno somministrati per via endovenosa ogni 21 giorni per 6-8 cicli o finché efficaci nel controllare la malattia. Il paclitaxel sarà somministrato alla dose di 175 mg/m², il dosaggio del carboplatino sarà calcolato sulla base della Sua età, del Suo peso e del valore di laboratorio della creatinina. Atezolizumab sarà somministrato per via endovenosa a una dose fissa di 1200 mg, ogni 21 giorni.

In entrambi i gruppi, 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.

In caso di peggioramento di malattia, il trattamento potrà essere continuato fino alla successiva valutazione radiologica che ha lo scopo di confermare l'eventuale progressione di malattia. Tale valutazione radiologica sarà effettuata in un intervallo di 4-8 settimane dopo il primo peggioramento.

In caso di comparsa di effetti collaterali o altre problematiche relative al Suo stato di salute, i trattamenti potranno essere sospesi ed eventualmente il dosaggio di carboplatino e paclitaxel potrà essere ridotto.

Quanto durerà il trattamento in studio e il successivo periodo di follow-up?

Lei riceverà il trattamento finché efficace nel controllare la Sua malattia e sarà interrotto nel caso in cui dovesse causare effetti indesiderati gravi, per Sua decisione o quando a parere del Suo medico non sia più indicato per Lei. In questo caso, discuterà con il Suo medico altre alternative per la Sua cura. In media la durata del trattamento per ogni paziente sarà approssimativamente di circa un anno.

Anche dopo la fine del trattamento continuerà ad effettuare controlli periodici dal Suo medico in una fase definita di follow-up che durerà circa 2 anni. Questo non Le impedirà di ricevere ulteriori trattamenti contro la Sua malattia, sempre sotto controllo medico, sia in questo ospedale che in altri.

Bisogna pagare per prendere parte a questo studio?

Per partecipare alla ricerca non Le sarà richiesto alcun pagamento e tutti i costi per esami specifici previsti dallo studio saranno sostenuti dalla struttura ospedaliera grazie ad un contributo economico dello Sponsor.

Qual è il trattamento sperimentale?

Come spiegato in precedenza, il trattamento sperimentale prevede l'aggiunta di atezolizumab alla terapia standard. Atezolizumab è un anticorpo monoclonale che si lega selettivamente alla proteina PD-L1 e ne impedisce l'interazione con il suo recettore (PD-1) mantenendo l'attività dei linfociti T (definiti killer) attive. In condizioni normali, le cellule tumorali mutate sarebbero attaccate dal sistema immunitario, che le riconoscerebbe come estranee all'organismo. L'espressione della proteina PD-L1 (ligando della proteina PD-1) sulla superficie delle cellule tumorali consente ai tumori di sfuggire all'identificazione e al successivo attacco del sistema immunitario, e quindi di continuare a crescere e proliferare.

Atezolizumab è stato già approvato per pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico e per pazienti con carcinoma polmonare metastatico non a piccole cellule. Gli eventi avversi di una combinazione tra atezolizumab e chemioterapia seppur in patologie differenti dal carcinoma endometriale, sono risultati coerenti con i profili di tossicità dello stesso farmaco e della chemioterapia quando somministrati singolarmente.

Atezolizumab appare essere un trattamento promettente nel carcinoma endometriale avanzato da studi preliminari ed in considerazione del suo meccanismo di azione, ma la conferma della sua efficacia e la sua precisa collocazione clinica attende ulteriori studi.

Quali sono i possibili benefici legati alla partecipazione allo studio?

I trattamenti in studio potrebbero migliorare o stabilizzare le Sue condizioni di salute, rallentando la progressione della malattia. Tuttavia, non esistono certezze che Lei abbia questi benefici.

La Sua partecipazione allo studio potrebbe permettere di raccogliere informazioni utili per migliorare le conoscenze sulla Sua malattia e sulle possibilità terapeutiche per le pazienti affette da carcinoma dell'endometrio.

Quali sono i possibili rischi legati alla partecipazione allo studio?

I rischi connessi allo studio sono legati soprattutto ai noti effetti tossici dei farmaci che assumerà e che trova elencati in seguito. Tuttavia, se dovesse riscontrare qualsiasi disturbo durante il trattamento in studio, anche se non lo ritenesse causato dal trattamento che sta assumendo, è importante che contatti immediatamente il medico responsabile dello studio. È possibile che il disturbo sia un effetto non noto dei farmaci.

Il medico responsabile e i medici che La assistono valuteranno con Lei se è il caso di continuare il trattamento e Le proporranno possibili soluzioni per i disturbi.

Effetti indesiderati noti di atezolizumab

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10): febbre; nausea; vomito; senso di estrema stanchezza e mancanza di energie (fatigue); mancanza di energie; prurito della pelle; diarrea; dolore alle articolazioni; eruzione cutanea; perdita di appetito; respiro corto; infezioni del tratto urinario; dolore ai muscoli e alle ossa.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10): infiammazione dei polmoni; bassi livelli di ossigeno che possono causare respiro corto causati da un'infiammazione dei polmoni (polmonite); mal di stomaco; aumento dei livelli degli enzimi del fegato (come evidenziato dagli esami) e infiammazione del fegato; difficoltà a deglutire; esami del sangue che evidenziano bassi livelli di potassio (ipokaliemia) o sodio (iponatriemia); pressione del sangue bassa (ipotensione); ipoattività della tiroide (ipotiroidismo); reazione allergica (reazione correlata all'infusione o ipersensibilità); malattia simil-influenzale brividi; infiammazione dell'intestino; basso numero di piastrine che potrebbe comportare maggiore propensione alla formazione di lividi o al sanguinamento; naso chiuso (congestione nasale).

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100): infiammazione del pancreas; intorpidimento o paralisi - possono essere segni della sindrome di Guillain-Barré; infiammazione delle membrane che rivestono il cervello e il midollo spinale; iperattività della tiroide (ipertiroidismo); bassi livelli di ormoni surrenalici; diabete di tipo 1; alti livelli di lipasi - possono essere un segno di infiammazione del pancreas (come evidenziato dagli esami del sangue). Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000): infiammazione del cervello; miastenia grave - una malattia che può causare debolezza muscolare; infiammazione dell'ipofisi, una ghiandola situata alla base del cervello; alti livelli di amilasi - possono essere un segno di infiammazione del pancreas (come evidenziato dagli esami del sangue); lesione muscolare di origine infiammatoria.

Effetti indesiderati noti di paclitaxel

Molto comuni (possono interessare più di 10 persone su 100): reazioni allergiche minori quali vampate, eruzioni cutanee, prurito; infezioni: per lo più a carico del tratto respiratorio superiore e del tratto urinario; respiro corto; mal di gola o ulcere orali, arrossamento e ulcerazioni orali, diarrea, nausea o vomito; perdita dei capelli; dolori muscolari, crampi, dolori articolari; febbre, brividi gravi, mal di testa, capogiri, stanchezza, pallore, sanguinamenti o lividi più frequenti del solito; intorpidimento, formicolio o debolezza alle braccia e alle gambe (tutti sintomi di neuropatia periferica); gli esami possono evidenziare una riduzione del numero di piastrine, globuli bianchi o globuli rossi, nonché ipotensione arteriosa.

Comuni (possono interessare fino a 10 persone su 100): alterazioni lievi e temporanee delle unghie e della cute, reazioni nel punto di iniezione (gonfiore, dolore ed eritema cutaneo localizzati); gli esami possono evidenziare rallentamento del battito cardiaco, grave aumento dei livelli degli enzimi epatici (fosfatasi alcalina e AST – SGOT).

Non comuni (possono interessare fino a 10 persone su 1.000): shock dovuto alle infezioni (noto come “shock settico”); palpitazioni, disfunzione cardiaca (blocco AV), battito cardiaco accelerato, attacco cardiaco, difficoltà respiratorie; affaticamento, sudorazione, svenimento (sincope), reazioni allergiche significative, flebiti (infiammazioni delle vene), gonfiore al viso, alle labbra, alla bocca, alla lingua o alla gola; mal di schiena, dolore toracico, dolore alle mani e ai piedi, brividi, dolore addominale (mal di pancia); gli esami possono evidenziare un aumento grave della bilirubina (ittero), ipertensione arteriosa e coaguli di sangue.

Rari (possono interessare fino a 10 persone su 10.000): riduzione del numero di globuli bianchi con febbre e aumento del rischio di infezioni (neutropenia febbrile); affezioni ai nervi con sensazione di debolezza ai muscoli delle braccia e delle gambe (neuropatia motoria); respiro corto, embolia polmonare, fibrosi polmonare, polmonite interstiziale, dispnea, versamento pleurico; ostruzione intestinale, perforazione intestinale, infiammazione del colon (colite ischemica), infiammazione del pancreas (pancreatite); prurito, eruzioni cutanee, arrossamento cutaneo (eritema); avvelenamento del sangue (sepsi), peritonite; piressia, disidratazione, astenia, edema, sensazione generale di malessere; reazioni di ipersensibilità gravi e potenzialmente fatali (reazioni anafilattiche); gli esami possono evidenziare un aumento della creatinina ematica, che indica una disfunzione renale.

Molto rari (possono interessare fino a 10 persone su 100.000): ritmo cardiaco irregolare e accelerato (fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare); improvviso disturbo nel processo di formazione delle cellule del sangue (leucemia mieloide acuta, sindrome mielodisplasica); disturbi del nervo ottico e/o della

vista (scotomi scintillanti); perdita o riduzione dell'udito (ototossicità), ronzii nelle orecchie (tinnito), vertigini; tosse; coagulo di sangue in un vaso sanguigno dell'addome e dell'intestino (trombosi mesenterica), infiammazione del colon talvolta con diarrea grave persistente (colite pseudomembranosa, colite neutropenica), acqua nell'addome (ascite), esofagite, stipsi; reazioni di ipersensibilità gravi che includono febbre, eritema cutaneo, dolore alle articolazioni e/o infiammazione degli occhi (sindrome di Stevens-Johnson), esfoliazione della cute (necrolisi epidermica), eritema con macchie rosse (essudative) irregolari (eritema multiforme), infiammazione della cute con formazione di bolle ed esfoliazione (dermatite esfoliativa), orticaria, perdita delle unghie (i pazienti in terapia devono proteggere mani e piedi dalla radiazione solare); perdita di appetito (anoressia); reazioni di ipersensibilità gravi e potenzialmente fatali con shock (shock anafilattico); alterazione della funzione epatica (necrosi epatica ed encefalopatia epatica, entrambe con casi documentati di esiti fatali); stato confusionale.

Effetti indesiderati noti di carboplatino

Molto comuni (si verificano in meno di 1 su 10 pazienti): cambiamenti nei globuli rossi e bianchi e nelle piastrine (mielosoppressione); leggera perdita di udito; sensazione di nausea o vomito; anemia (una condizione in cui è presente un numero ridotto di globuli rossi che causano stanchezza); livelli anormali degli enzimi epatici; dolore e crampi addominali; aumento del livello di creatinina e urea nel sangue; maggiori livelli di acido urico nel sangue che possono causare gotta; sensazioni insolite di stanchezza o debolezza; riduzione del livello dei sali nel sangue; danno ai reni (tossicità renale); nausea e vomito.

Comuni (si verificano in più di 1 su 100 e meno di 1 su 10 pazienti): lividi o sanguinamento insoliti (complicanze emorragiche); reazione allergica, inclusa reazione cutanea, orticaria, arrossamento cutaneo, prurito, temperatura alta; perdita di capelli; sindrome simil-influenzale; funzionalità renale ridotta; ronzio nelle orecchie (tinnito), alterazione dell'udito e perdita uditiva; sensazione di malessere; perdita o mancanza di forza corporea; diarrea, stipsi, labbra doloranti o ulcere orali (mucosite); formicolio (neuropatia periferica); minori livelli di calcio nel siero; febbre.

Non comuni (si verificano in più di 1 su 1.000 e meno di 1 su 100 pazienti): neoplasie secondarie; febbre e brividi senza evidenza di infezione; infezione; sintomi nervosi centrali spesso associati a medicinali probabilmente assunti per impedire la nausea o il vomito; rossore, gonfiore e dolore o pelle squamata attorno al punto di iniezione (reazione nel sito dell'iniezione).

Rari (si verificano in meno di 1 su 1.000 pazienti): sensazione di malessere con alta temperatura a causa di livelli bassi di globuli bianchi (neutropenia febbrile); perdita di appetito (anoressia); infezioni e emorragia con rischio di vita; funzionalità renale gravemente compromessa, danni o morte delle cellule epatiche;

alterazione del gusto; disturbi visivi temporanei, inclusa la perdita di vista temporanea; infiammazione del nervo ottico che può causare la perdita di vista totale o parziale (neurite ottica); sindrome emolitica-uremica (una malattia caratterizzata da insufficienza renale acuta, minore numero di globuli rossi [anemia emolitica microangiopatica] e una bassa conta piastrinica); reazioni allergiche gravi (anafilassi/reazioni anafilattoidi). I sintomi di una reazione allergica grave comprendono improvvisa mancanza di respiro o oppressione toracica, gonfiore delle palpebre, del viso o delle labbra, vampate alla faccia, ipotensione, tachicardia, orticaria, dispnea, capogiri e shock anafilattico.

Molto rari (si verificano in meno di 1 su 10.000 pazienti): insufficienza cardiaca, blocco nei vasi sanguigni, alta pressione sanguigna; emorragia cerebrale, che può provocare ictus o perdita di coscienza; cicatrici polmonari che provocano mancanza di respiro e/o tosse (fibrosi polmonare).

Per maggiori informazioni o chiarimenti sugli effetti indesiderati chiedi al medico responsabile dello studio. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato, informi il Suo medico.

Gravidanza

Non sono ancora noti gli effetti dei farmaci in studio sulla salute della donna in gravidanza, o su quella del bambino. Pertanto le donne incinte o che intendono intraprendere una gravidanza o che allattano al seno non possono partecipare allo studio.

Se Lei è in età fertile, Le verrà chiesto di utilizzare un metodo contraccettivo efficace per tutta la durata del trattamento e nei 6 mesi successivi l'ultima dose di carboplatino e/o paclitaxel e 5 mesi dopo l'ultima dose di atezolizumab o placebo.

Di seguito trova descritti i possibili metodi contraccettivi raggruppati per efficacia.

I metodi di prima scelta (molto efficaci) garantiscono un'affidabilità contraccettiva superiore ad altri, e sono rappresentati da contraccettivi ormonali (per via orale, iniezione o impianto), dai cerotti contraccettivi, dai dispositivi intrauterini (IUD), dai sistemi ormonali intrauterini (IUS), da rapporti con partner vasectomizzato, dalla sterilizzazione chirurgica femminile e dall'astinenza completa.

I metodi contraccettivi di seconda scelta (moderatamente efficaci) comprendono i metodi di barriera quali il profilattico nell'uomo e diaframma o cappuccio cervicale nella donna. La contraccezione post-coitale (di emergenza) non deve essere considerata una prima scelta, ma può essere presa in considerazione solo se entrambi i metodi raccomandati hanno portato all'insuccesso (per esempio mancata assunzione della pillola e rottura del profilattico).

Per escludere, nei limiti di quanto consentito dagli esami a disposizione, che Lei abbia iniziato una gravidanza, Le verrà chiesto di sottoporsi a un test di gravidanza sulle urine nei 7 giorni precedenti l'assunzione della prima dose del farmaco in studio. In caso di mancata comparsa del ciclo mestruale o di un suo andamento irregolare durante lo studio, sarà eseguito un secondo test di gravidanza.

Si ricordi di valutare con il medico che Le ha proposto questo studio il metodo contraccettivo migliore per il Suo caso.

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'aggiunta di atezolizumab rende il trattamento combinato più efficace. La combinazione potrebbe 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 dell'endometrio.

Quale sarà il trattamento prescritto se si decide di non partecipare allo studio?

Se deciderà di non partecipare a questo studio, il medico responsabile valuterà con Lei il trattamento più appropriato. Anche nel caso non partecipasse allo studio Le potrebbe venir proposto lo stesso trattamento somministrato nel gruppo di controllo, cioè la combinazione di carboplatino e taxolo che, ad oggi, rappresenta la terapia standard per le donne con la Sua stessa malattia.

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, 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 fino alla chiusura dello studio. 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.

Da chi è stato esaminato e approvato lo studio?

Il protocollo dello studio 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 con i principi etici e le linee guida di buona pratica clinica (espressi nella Norme di Buona Pratica Clinica della Unione Europea e nella Dichiarazione di Helsinki).

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 il cui recapito telefonico è riportato nella prima pagina di questo documento.

Inoltre anche il Suo medico di famiglia potrà contattare per maggiori informazioni il medico sopra indicato. Il medico responsabile La informerà sull'andamento della ricerca, sulle eventuali modifiche al protocollo dello studio e sugli eventuali nuovi trattamenti emersi in itinere.

Cosa succede se si subisce un danno partecipando allo studio di ricerca?

Il Promotore della ricerca, ai sensi del Decreto Ministeriale 14 luglio 2009, ha stipulato con la compagnia "Sindacato Lloyd's 1218 Newline" una polizza assicurativa adeguata a copertura dei danni derivanti direttamente dallo studio clinico. La polizza assicurativa stipulata, con nr. A1201845329 e decorrenza dal 15 luglio 2018, garantisce la copertura dei danni derivanti direttamente da questo studio clinico fino a Euro 7.500.000,00 per protocollo e fino a Euro 1.000.000,00 per paziente; non copre il valore eccedente il massimale, è operante esclusivamente per i danni verificatesi durante il periodo di validità della polizza assicurativa, purché si siano manifestati entro 36 mesi dal termine della sperimentazione e/o della polizza per i quali sia stata presentata richiesta di risarcimento non oltre 36 mesi dal termine della sperimentazione e/o della polizza.

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.

Protezione dei dati

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 saranno pseudoanonimizzati già durante la raccolta dati e verranno trasmessi ad un centro di elaborazione in questa forma usando soltanto il codice di studio. "Pseudoanonimizzare" significa che Le verrà assegnato un numero identificativo dal medico responsabile dello studio. Non verranno utilizzati dettagli come nomi o iniziali, ma solo un codice alfa-numeric.

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.

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.

La Sua documentazione medica non sarà comunque resa pubblica e in caso di pubblicazione dei risultati, la Sua identità non sarà rivelata. Tutti i dati raccolti per questo studio resteranno comunque anonimi e verranno trattati in via confidenziale e conservati per 15 anni in una modalità non accessibile al pubblico.

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

I dati raccolti durante lo studio potranno essere condivisi e utilizzati dall'azienda farmaceutica F. Hoffmann-La Roche Ltd e dai suoi affiliati, rappresentanti e collaboratori. I dati raccolti potranno essere analizzati in qualsiasi paese del mondo. Tali paesi potrebbero avere meno garanzie e diritti di protezione dei dati rispetto al paese in cui si trova l'ospedale in cui Lei è trattata. Il trasferimento dei dati dello studio all'azienda farmaceutica F. Hoffmann-La Roche Ltd, alle sue filiali e ai suoi rappresentanti e collaboratori che si trovano al di fuori dell'area economica europea saranno protetti adeguatamente da "clausole standard sulla protezione dei dati".

Avrà il diritto di ottenere una copia dei suoi dati raccolti ai fini dello studio. Tuttavia, firmando questo modulo di consenso, Lei accetta di non ricevere i Suoi documenti relativi allo studio fino a quando questo non sia stato completato. In questo modo permetterà di proteggere l'integrità scientifica dello studio. Se ritiene che uno qualsiasi dei dati personali (ad esempio, le informazioni che La identificano o che potrebbero essere ragionevolmente utilizzate per identificarLa) presenti in tali documenti siano inaccurati o incompleti, avrà il diritto di richiederne la correzione. Potrà inoltre richiedere la cancellazione di tutti i Suoi dati che non saranno più necessari. È inoltre possibile richiedere la limitazione dell'uso di qualsiasi dato personale. Si ricorda che lo Sponsor manterrà i dati dello studio identificati solo con un codice paziente e per questo motivo potrebbe non essere in grado di rispondere pienamente alle Sue richieste. Per richiedere una copia, la correzione o l'eliminazione dei dati personali dello studio, dovrà contattare il medico responsabile, che inoltrerà la sua richiesta allo Sponsor.

Potrà cambiare idea e ritirare il Suo consenso in qualsiasi momento senza penali o perdita di qualsiasi beneficio. Se ritirerà il consenso, non sarà in grado di continuare a prendere parte allo studio e non verranno raccolte nuove informazioni su di Lei. Tuttavia, per rispettare i requisiti normativi riguardanti la protezione dell'integrità scientifica dello studio, lo Sponsor sarà comunque in grado di utilizzare e condividere tutti i dati di studio che sono già stati raccolti durante il periodo della Sua partecipazione. Per ritirare il consenso Le basterà contattare il medico responsabile dello studio.

Per una corretta conduzione e supervisione di questo studio, in determinate circostanze può essere necessario che il centro dove è seguita visualizzi o richieda la Sua cartella clinica presso gli altri medici che La hanno in cura (come il ginecologo o il medico di famiglia).

Fornendoci questa liberatoria accetta che i dati sanitari necessari possano essere richiesti al Suo ginecologo o medico di famiglia, ovviamente mantenendo l'obbligo di riservatezza.

Le Sue informazioni non saranno fornite al Suo datore di lavoro, se non richiesto dalla legge. Se i risultati di questo studio saranno pubblicati su una rivista medica o presentati a una riunione scientifica, Lei non sarà mai identificabile.

CONSENSO INFORMATO

Ho avuto l'opportunità di leggere il contenuto del foglio informativo, di porre domande e di essere stata in grado di valutarne le risposte. In particolare:

- Sono stata informata, verbalmente e per iscritto, dal medico responsabile dello studio che ha firmato nell'ultima pagina di questo documento, sullo scopo di questo studio, sulle procedure di studio, sui possibili vantaggi e svantaggi e su tutti i possibili rischi. Ho avuto abbastanza tempo per la mia decisione.
- So che questo studio di ricerca valuta gli effetti del farmaco atezolizumab in aggiunta alla terapia standard in pazienti con carcinoma endometriale avanzato.
- Confermo di aver letto e compreso il foglio informativo dello studio di cui sopra e ho avuto l'opportunità di considerare le informazioni, porre domande e ricevere risposte soddisfacenti.
- Comprendo che la mia partecipazione è volontaria e che sono libera di ritirarmi in qualsiasi momento, senza fornire alcuna motivazione, senza che le mie cure mediche o i miei diritti vengano compromessi.
- Mi sono stati spiegati e ho compreso i contenuti dell'Informativa al trattamento dei dati personali.
- Sono d'accordo che il mio medico di famiglia possa essere contattato per informarlo della mia partecipazione a questo studio.
- Garantisco la massima collaborazione per gli esami di laboratorio, i controlli strumentali necessari alla valutazione dell'attività del trattamento in studio e ad informare il medico dello studio di eventuali cambiamenti nei farmaci da me assunti regolarmente e di eventuali cambiamenti nelle mie condizioni mediche.
- Sono stata informata che verrà inviato un mio campione tissutale per la valutazione di biomarcatori in accordo a quanto riportato nella parte informativa di questo documento. Sono inoltre consapevole che i campioni verranno inviati all'Unità Clinica di Diagnostica Istopatologica e Molecolare dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano per l'esecuzione delle analisi. Sono infine consapevole che una parte del campione verrà conservato presso l'Istituto Mario Negri di Milano per l'esecuzione di ulteriori analisi.

Dichiaro di accettare la proposta di partecipare a questo studio di ricerca.

Il mio consenso è espressione di una libera decisione e sono consapevole che in qualsiasi momento potrò sospendere la mia partecipazione allo studio.

Nome e cognome della paziente _____
(in stampatello)

Firma della paziente _____ **data** _____

DICHIARAZIONE DEL MEDICO SPERIMENTATORE

Io sottoscritto dichiaro di aver informato la paziente al meglio delle mie capacità e mi sono assicurato che la paziente comprendesse quanto riportato nel foglio informativo.

Confermo che alla paziente è stata data l'opportunità di porre domande sullo studio e che tutte le domande poste hanno ricevuto una risposta corretta e esaustiva.

Confermo che la paziente non è stata costretta a dare il proprio consenso e che il consenso è stato dato liberamente e volontariamente.

Nome e cognome del medico _____
(in stampatello)

Firma del medico _____ data _____

**MODULO PER LA REVOCA DEL CONSENSO INFORMATO
ALLA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO e AL TRATTAMENTO DEI DATI**

**STUDIO CLINICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO IN DOPPIO CIECO DI FASE III
CHE CONFRONTA ATEZOLIZUMAB VERSO PLACEBO IN AGGIUNTA A PACLITAXEL
E CARBOPLATINO IN DONNE CON CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO
IN FASE AVANZATA O RECIDIVANTE.**

Studio AtTEnd

Numero identificativo assegnato alla paziente: _____

Io sottoscritta _____ , (Nome e Cognome in stampatello)

Dichiaro di voler revocare volontariamente il mio consenso alla partecipazione allo studio e al trattamento dei dati personali, come mi era stato descritto nel modulo di consenso informato da me precedentemente sottoscritto, senza pregiudicare le mie cure mediche né i miei diritti legali e senza che tale scelta modifichi in alcun modo i miei rapporti con il personale medico e sanitario della struttura.

Sono consapevole che le informazioni personali già ottenute saranno conservate per assicurare la corretta valutazione dei risultati dello studio e la conformità alle disposizioni di legge.

Sono altresì a conoscenza del fatto che i dati raccolti fino al momento del mio ritiro rimangono parte dei risultati dello studio.

Firma del paziente _____ **data** _____

DICHIARAZIONE DEL MEDICO

Io sottoscritto/a _____ dichiaro di aver fornito l'informazione sulla revoca del consenso, di aver documentato in cartella clinica la volontà del/la paziente e di aver fornito copia del presente modulo.

Data: _____

Nome e cognome del medico _____ **(in stampatello)**

Firma del medico: _____ **(leggibile)**

REDATTO IN DUE COPIE: L'ORIGINALE DA CONSERVARSI A CURA DEL MEDICO DELLO STUDIO E LA COPIA DA CONSEGNARE AL/ALLA PAZIENTE