

Questo modulo di consenso informato è rivolto alle pazienti che afferiscono a questa struttura e che sono invitate a partecipare alla ricerca sul carcinoma ovarico. Il titolo del progetto è:

**STUDIO CLINICO MULTICENTRICO, IN APERTO DI FASE II, VOLTO A  
TESTARE UN NUOVO DOSAGGIO PERSONALIZZATO (AGGIUSTAMENTO  
RAZIONALE DELLA DOSE PER RIDURRE LE REAZIONI AVVERSE,  
DOSAGGIO “RADAR”) DI NIRAPARIB COME TERAPIA DI  
MANTENIMENTO IN PAZIENTI CON CARCINOMA DELL’OVAIO, DELLE  
TUBE DI FALLOPPIO O CARCINOMA PERITONEALE PRIMARIO  
RICORRENTE SENSIBILI AL PLATINO**

**STUDIO NEWTON**

Denominazione del centro \_\_\_\_\_

Nome e cognome del medico referente \_\_\_\_\_

Numero di telefono \_\_\_\_\_

Nome della paziente \_\_\_\_\_

Cognome della paziente \_\_\_\_\_

## **INFORMATIVA PER LA PAZIENTE**

Gentile Signora,

questo documento ha lo scopo di spiegarLe lo studio di ricerca che Le stiamo proponendo, in modo che possa avere tutti gli elementi per scegliere liberamente ed in modo consapevole se prenderne parte o meno.

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 potrà discuterne con i Suoi familiari e con il Suo medico di famiglia.

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

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 studio.

La presente ricerca è sponsorizzata 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). Allo studio, inoltre, collaborano altri gruppi internazionali. L'Azienda farmaceutica GSKha fornito un supporto economico per la conduzione dello studio e fornirà gratuitamente il farmaco sperimentale niraparib (in commercio con il nome di Zejula).

### **È obbligatorio partecipare a questo studio?**

No, la partecipazione a questo studio è del tutto volontaria.

La scelta se prendervi parte oppure no è una Sua libera decisione. Se accetterà di partecipare, Le sarà chiesto di firmare il modulo di consenso informato e l'informativa al trattamento dei dati personali. Se deciderà di partecipare sarà libera, in qualsiasi momento e senza dover dare alcuna spiegazione, di interrompere il trattamento o di non prendere più parte allo studio.

Il rifiuto a partecipare o il ritiro dallo studio non pregiudicherà in alcun modo il Suo rapporto con i medici e la struttura sanitaria. Il medico responsabile dello studio discuterà con Lei i possibili trattamenti alternativi.

La informiamo che qualora decidesse di ritirarsi dallo studio non saranno utilizzati nello studio ulteriori dati che La riguardano. Tuttavia i dati raccolti prima del ritiro del Suo consenso saranno utilizzati per non alterare i risultati dello studio.

### **Quale è lo scopo dello studio?**

Lo scopo principale di questo studio è quello di valutare se l'adozione di una nuova strategia di dosaggio, definita RADAR (Aggiustamento Razionale della Dose per Ridurre le Reazioni Avverse), possa ridurre le tossicità relazionate all'assunzione di niraparib. Questo farmaco è attualmente utilizzato come terapia di mantenimento nelle pazienti in risposta alla chemioterapia a base di platino affette dalla Sua stessa patologia (carcinoma dell'ovaio, delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario ricorrente).

Lo scopo di questo studio è quindi quello di migliorare il profilo di sicurezza di niraparib preservandone la dimostrata efficacia.

### **Chi partecipa a questo studio?**

Questo studio è proposto a tutte le pazienti di questa struttura ospedaliera che sono affette da carcinoma dell'ovaio, delle tube di falloppio o carcinoma peritoneale primario ricorrente, le quali hanno già effettuato

almeno due linee precedenti con chemioterapici contenenti platino e che hanno risposto a questo trattamento. Tali pazienti sono candidate a ricevere una terapia di mantenimento con niraparib. Per questo studio verranno coinvolte circa 10 strutture ospedaliere italiane e 3 straniere (in Germania). Lo studio dovrà includere circa 105 partecipanti e avrà una durata di 3 anni e mezzo.

### **Quali sono i trattamenti previsti dallo studio?**

Lo studio prevede il trattamento con niraparib.

Il farmaco è prodotto dall'azienda farmaceutica GSK ed è in commercio con il nome di Zejula.

Niraparib è un farmaco che si è dimostrato efficace nella cura del carcinoma ovarico, delle tube di Falloppio e del carcinoma peritoneale primario sensibili al platino, ed è stato messo in commercio alla dose approvata di 300 mg.

Tuttavia, in seguito all'assunzione di niraparib sono emersi degli eventi avversi. I più importanti tra questi sono: trombocitopenia severa (carenza di piastrine nel sangue, cioè fattori che evitano il sanguinamento), neutropenia (carenza di globuli bianchi con conseguente maggiore suscettibilità alle infezioni) e anemia (carenza di globuli rossi). Tali eventi sono comparsi, per la maggior parte, durante i primi tre cicli di terapia a base di niraparib.

Da un'analisi dei dati ricavati dai precedenti studi è emerso che la probabilità di sviluppare questi eventi avversi dipende dal peso corporeo della paziente, ciò ha portato ad una modifica del foglietto illustrativo di niraparib, che suggerisce una somministrazione iniziale del farmaco pari a 200 mg per le pazienti con peso inferiore a 58 Kg.

Da un'ulteriore analisi è emerso che anche il valore delle piastrine nel sangue gioca un ruolo importante nel determinare lo sviluppo di questi eventi avversi.

Riassumendo, minore è il peso corporeo della paziente e il valore delle piastrine all'inizio del trattamento, maggiore è il rischio di sviluppare gli effetti collaterali sopra descritti.

Per tale motivo, vorremmo valutare la sicurezza di un nuovo tipo di dosaggio per il niraparib definito RADAR (Aggiustamento Razionale della Dose per Ridurre le Reazioni Avverse) che tenga conto del peso corporeo e del valore delle piastrine della paziente, prevedendo un dosaggio iniziale pari a 200 mg o a 300 mg.

Nello specifico, il dosaggio RADAR prevede che le pazienti con un peso corporeo inferiore a 77 kg o che hanno un valore di piastrine inferiore a 150.000  $\mu$ L ricevano un dosaggio iniziale di niraparib pari a 200 mg al giorno per i primi tre cicli di terapia (ogni ciclo è costituito da 28 giorni). Al termine dei tre cicli, se la paziente non ha sviluppato trombocitopenia, né neutropenia né anemia, allora la dose potrà essere aumentata a 300 mg al giorno su indicazione del suo medico.

Per le pazienti che invece hanno un peso corporeo maggiore o uguale a 77 Kg e un valore di piastrine maggiore o uguale a 150.000  $\mu$ L è previsto da subito un dosaggio di niraparib pari a 300 mg (che rimarrà invariato per tutta la durata della terapia).

Se Lei deciderà di partecipare a questo studio sarà quindi importante conoscere il suo valore di piastrine ed il suo peso corporeo per essere inclusa in uno dei seguenti due gruppi:

- A) se il Suo peso sarà compreso tra 58 Kg e 76 Kg o se il Suo peso sarà maggiore o uguale a 77 Kg ed il valore delle Sue piastrine sarà inferiore a 150.000  $\mu$ L Lei entrerà a far parte del gruppo randomizzato. In questo caso la scelta se ricevere il dosaggio approvato di 300 mg al giorno o il dosaggio RADAR iniziale di 200 mg per i primi tre cicli di terapia sarà effettuata in modo casuale,

né per sua scelta né del suo medico, ma tramite un sistema computerizzato (questo metodo di attribuzione del trattamento al paziente è definito come randomizzazione). Lei avrà un'uguale probabilità di ricevere un dosaggio iniziale o l'altro

- B) se, invece, il Suo peso dovesse essere inferiore a 58 Kg o se dovesse avere un peso maggiore o uguale a 77 Kg ed un valore delle piastrine maggiore o uguale a 150.000  $\mu$ L, allora sarà inclusa nel gruppo non randomizzato e riceverà niraparib secondo lo schema terapeutico RADAR, che prevede nel primo caso la dose iniziale di 200 mg, nel secondo quella di 300 mg.

Al fine di agevolare la comprensione di quanto detto sopra, Le riportiamo una schematizzazione dello studio:

<b>Caratteristiche della paziente prima di entrare nello studio</b>	<b>Dose di inizio</b>
meno di 58 kg	La paziente riceverà il dosaggio RADAR, 200 mg (2 capsule da 100 mg ciascuna) al giorno per i primi tre cicli di terapia con possibile incremento a 300 mg al quarto ciclo
tra 58 kg e 76,9 kg oppure 77 kg o più, e meno di 150.000 piastrine/ $\mu$ L	La paziente tramite un'attribuzione casuale (randomizzazione) riceverà uno dei due dosaggi di seguito riportati: <ul style="list-style-type: none"><li>○ dosaggio RADAR alla dose iniziale di 200 mg (2 capsule da 100 mg ciascuna) al giorno per i primi tre cicli di terapia con possibile incremento a 300 mg al quarto ciclo</li><li>○ dosaggio di niraparib alla dose approvata di 300 mg</li></ul>
77 kg o più, e più di 150.000 piastrine/ $\mu$ L	La paziente riceverà il dosaggio RADAR, 300 mg (3 capsule da 100 mg ciascuna) al giorno

### **Quanto durerà il trattamento in studio?**

Lei assumerà la terapia di mantenimento con niraparib fino a quando la Sua malattia risponderà a tale trattamento. Inoltre, il trattamento potrà essere 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 questi casi, discuterà con il Suo medico possibili alternative per la Sua cura.

### **Quali procedure saranno eseguite nel corso dello studio?**

#### Prima di iniziare il trattamento

Il medico incaricato dello studio eseguirà un controllo generale del Suo stato di salute. In particolare saranno valutati i Suoi parametri vitali (pressione, battito cardiaco, respirazione, temperatura corporea) e saranno raccolti peso e altezza. Se non fosse già stato effettuato prima, il test BRCA potrebbe essere richiesto prima o durante la sua partecipazione allo studio, in dipendenza dalle caratteristiche del suo tumore. Questo test consente di capire se vi è una relazione tra l'insorgenza del suo cancro e la mutazione del gene BRCA.

Effettuerà degli esami del sangue per controllare i valori di emoglobina e delle cellule del sangue e il suo tempo di coagulazione, la concentrazione di alcuni ioni (come sodio, potassio, calcio) e di alcuni sali e proteine oltre ai valori di marcatori tumorali sierici come il CA-125. Saranno effettuati anche un esame delle urine e un test di gravidanza, se appropriato. Sarà inoltre effettuata una rivalutazione della Sua malattia e di eventuali effetti collaterali ancora in corso dall'ultima terapia da Lei assunta.

Il farmaco in studio contiene tartrazina, che può causare reazioni allergiche. Informi il medico incaricato dello studio se è allergica a questo componente.

### Durante il periodo di trattamento

Niraparib è un farmaco che dovrà essere assunto tutti i giorni e per tutta la durata del trattamento per via orale. Niraparib andrebbe assunto alla stessa ora, al mattino. È consigliabile lavare le mani dopo aver assunto il farmaco, poiché esso potrebbe essere ricoperto da polvere residua che potrebbe essere inalata, assorbita attraverso la pelle, ingerita o diffusa in altri luoghi. Se si verifica un contatto diretto con la polvere, sciacquare gli occhi o la pelle.

In caso una persona la aiuti nell'assunzione del farmaco in studio, dovrebbe indossare guanti monouso.

Il farmaco Le sarà fornito dal centro sperimentale ogni qualvolta comincerà un nuovo ciclo di terapia (ogni 28 giorni). In ciascuna di queste occasioni, Lei dovrà restituire la confezione precedentemente fornita (sia vuota che con eventuali dosi non assunte) e prendere quella da utilizzare per il ciclo successivo.

Se, durante il corso della terapia, dovesse dimenticare di assumere una dose di niraparib per un periodo superiore alle 12 ore, allora salterà quella dose e prenderà direttamente la successiva. Per questo motivo, durante il corso della terapia, Le verrà richiesto di mantenere un diario dove dovrà riportare il numero di capsule di niraparib che assume ogni giorno.

Il dosaggio di niraparib (sia esso della dose di 200 mg o di 300 mg) potrà essere ridotto (fino ad una dose minima di 100 mg) o sospeso dal medico responsabile dello studio per problematiche come la comparsa di effetti collaterali gravi o patologie concomitanti. Contatti subito il Suo medico in caso di effetti collaterali.

A partire dal primo ciclo e per tutta la durata del trattamento i Suoi parametri vitali saranno controllati e saranno effettuati test di laboratorio ed esami fisici. Nello specifico gli esami per valutare il Suo stato di salute saranno effettuati il primo giorno (giorno 1) e il quindicesimo giorno (giorno 15) del primo ciclo di trattamento e il primo giorno (giorno 1) di ogni ciclo successivo. La pressione sanguigna ed il battito cardiaco dovranno essere monitorati ogni settimana per i primi 2 mesi, ogni mese (giorno 1 del ciclo) per il primo anno e periodicamente in seguito. Per il ciclo 1 la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca Le saranno monitorate presso il centro clinico in concomitanza ai prelievi di sangue che dovrà effettuare. Per il ciclo 2 potrà monitorarle recandosi dal Suo medico di famiglia, dal farmacista o con l'aiuto di un parente. I giorni del ciclo in cui dovrà controllare questi parametri sono riportati all'interno del diario (ciclo 2 giorni 8, 15, 21). Una volta misurata la pressione e la frequenza cardiaca, dovrà riportare tali valori nel diario e, qualora risultassero fuori dal normale range consentito (pressione sistolica  $\leq 140$  mmHg e pressione diastolica  $\leq 90$  mmHg) dovrà contattare immediatamente il medico di riferimento per lo studio al centro clinico.

Un prelievo di sangue sarà eseguito una volta alla settimana (giorno 1, 8, 15, 21) per il primo ciclo e per il ciclo in cui verrà eventualmente aumentata la dose di niraparib (ciclo 4). Per tutti gli altri cicli sarà fatto un prelievo di sangue solo al primo giorno (giorno 1). Questi prelievi serviranno a controllare i valori di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine.

In concomitanza con i prelievi a cui sarà sottoposta, per monitorare la Sua salute e i possibili effetti collaterali del trattamento, Le verranno prelevati ulteriori campioni di sangue che saranno inviati al Dipartimento di Oncologia dell'Istituto Mario Negri di Milano dove saranno analizzati per studiare la distribuzione del farmaco nel sangue. Questi campioni saranno raccolti durante i cicli 1, 2, e 3 e al ciclo in cui sarà effettuato il possibile aumento della dose di niraparib (ciclo 4). I campioni saranno raccolti il giorno 1 prima della somministrazione della dose giornaliera e 2 ore dopo l'assunzione del farmaco. Inoltre solamente al ciclo 1 e 4 sarà raccolto un secondo campione al quindicesimo giorno (giorno 15), prima della

somministrazione della dose giornaliera. Ulteriori prelievi saranno effettuati il primo giorno di ogni ciclo in cui la dose di niraparib verrà ridotta e il primo giorno (giorno 1) del ciclo successivo. In quei giorni, dovrà assumere niraparib presso la struttura ospedaliera.

Al fine di agevolare la comprensione di quanto detto sopra, Le riportiamo una tabella riassuntiva degli esami che dovrà effettuare durante lo studio:

Ciclo	Giorno	Esami fisici	Analisi del sangue	Analisi del sangue aggiuntive	
				Prima dell'assunzione di niraparib	2 ore dopo l'assunzione di niraparib
1	1	X	X	X	X
	8	X*	X		
	15	X	X	X	
	21	X*	X		
2	1	X	X	X	X
	8	X*			
	15	X*			
	21	X*			
3	1	X	X	X	X
4 **solo se la dose è stata aumentata (da 200 a 300)	1	X	X	X*	X*
	8		X*		
	15		X*	X*	
	21		X*		
Further cycles	1	X	X		
A qualsiasi ciclo in cui la dose di Niraparib è ridotta	1*	X	X	X	
Al primo ciclo successivo a quello in cui è avvenuta la riduzione di Niraparib	1	X	X	X	

\* pressione e frequenza cardiaca

\*\*il giorno 1 in questo caso si riferisce al primo giorno in cui avverrà l'eventuale riduzione di dose.

Una rivalutazione della malattia è prevista a 6 mesi dopo l'inizio del trattamento per valutarne l'efficacia. Le altre valutazioni sono lasciate a discrezione del Suo medico.

### Altri farmaci e alimenti

Niraparib può essere assunto indipendentemente dai pasti. Durante tutto il periodo di studio è importante consultarsi con il medico responsabile prima di assumere qualsiasi farmaco. Questo perché alcuni farmaci potrebbero interagire con il farmaco in studio o 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

Entro 7 giorni dal termine del trattamento in studio (quindi dopo l'ultimo giorno dell'ultimo ciclo di terapia effettuato) sarà sottoposta ad un'ulteriore visita ed esami per valutare le Sue condizioni generali e lo stato della malattia. Successivamente sarà ricontattata circa ogni 3 mesi (fino ad un periodo massimo di due anni dalla Sua inclusione nello studio) per richiederLe alcune informazioni sul Suo stato di salute. Nel caso in cui il trattamento sarà sospeso per motivi non legati al peggioramento della Sua malattia, sarà sottoposta a successive valutazioni radiografiche per valutare lo stato della Sua malattia.

### **Quali sono i possibili benefici legati alla partecipazione allo studio?**

Niraparib potrebbe rallentare la progressione di malattia o la ricomparsa della stessa, inoltre la Sua partecipazione allo studio potrebbe permettere di raccogliere informazioni utili per valutare il nuovo dosaggio del farmaco e migliorare quindi la sicurezza di questo trattamento che si è già dimostrato efficace in pazienti affette dalla Sua stessa patologia.

### **Quali sono i possibili rischi legati alla partecipazione allo studio?**

I rischi sono legati soprattutto agli effetti collaterali del farmaco e che sono sotto elencati. Tuttavia, se dovesse riscontrare qualsiasi disturbo durante il trattamento in studio, anche se non lo ritenesse causato dal farmaco che sta assumendo, è importante che contatti immediatamente il medico responsabile dello studio. È possibile che il disturbo sia un effetto non noto del farmaco.

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 niraparib**

#### Molto comuni (osservati in più di 1 persona su 10)

*Effetti collaterali che coinvolgono le cellule del sangue:*

- carenza di piastrine nel sangue (trombocitopenia) che potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento ed ematomi. Il sanguinamento potrebbe richiedere un urgente intervento medico, come una trasfusione di sangue

- carenza di globuli bianchi neutrofili con conseguente suscettibilità alle infezioni (neutropenia) che potrebbe associarsi ad un'infezione (alle volte seria) e che potrebbe essere rischiosa per la vita ed associata a sintomi quali febbre, vertigini, aumento della minzione, battito cardiaco accelerato, respiro affannoso e rapido
- carenza di globuli rossi (anemia) associata a sensazione di stanchezza, respiro corto e sintomi che potrebbero richiedere una trasfusione di sangue
- riduzione del numero di altri tipi di globuli bianchi (leucopenia) coinvolti nella risposta contro le infezioni.

*Altri eventi avversi molto comuni:*

infezioni del tratto urinario; diminuzione dell'appetito; insonnia; mal di testa; capogiro; palpitazioni; ipertensione; respiro corto (dispnea); naso che cola o naso chiuso (nasofaringite); tosse; nausea; stitichezza; vomito; dolore addominale; diarrea; difficoltà di digestione; mal di schiena; dolori articolari; fatica; mancanza di energie.

Comuni (osservati in 1 persona su 10):

infezione dovuta a un basso numero di globuli bianchi (infezione neutropenica); riduzione del numero di cellule del sangue dovuta ad un problema del midollo osseo o tumore del sangue che ha origine nel midollo osseo (sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta); bronchite; congiuntivite; bassi livelli di potassio (ipokaliemia); ansia; depressione; tachicardia; sanguinamento dal naso; bocca secca; alterazione del gusto; stomatite; fotosensibilità; eruzione cutanea; dolore muscolare; edema periferico; aumento delle transaminasi (GGT, AST, ALT); aumento della creatinina che potrebbe essere indice di un danno renale; aumento della fosfatasi alcalina (ALP); diminuzione di peso, gonfiore o irritazione della bocca, della gola, dell'esofago, dello stomaco o dell'intestino (infiammazione delle mucose/mucosite); difficoltà di concentrazione, di comprensione, di memoria e pensiero alterato (deterioramento cognitivo); reazione allergica (ipersensibilità, inclusa anafilassi).

Non comuni (osservati in 1 persona su 100):

riduzione del numero di cellule del sangue (pancitopenia); febbre caratterizzata da un basso numero di globuli bianchi (neutropenia febbrile); grave infezione pericolosa per la vita dovuta a una bassa conta dei globuli bianchi, associata ad una bassa pressione sanguigna e possibile insufficienza d'organo, ad esempio cuore, reni e/o fegato (sepsi neutropenica); stato confusionale; disorientamento; allucinazioni; infiammazione dei polmoni che può causare difficoltà respiratorie (polmonite non infettiva).

Rari (osservati in 1 persona su 1.000)

- grave aumento della pressione sanguigna (crisi ipertensiva). Se Lei già soffre di ipertensione, il medico responsabile della sperimentazione Le misurerà la pressione prima di iniziare niraparib per determinare se la Sua pressione è sotto controllo.
- sindrome neurologica caratterizzata da sintomi che includono mal di testa, confusione o convulsioni con o senza ipertensione e alterazioni della vista (sindrome da encefalopatia posteriore reversibile [PRES]).

Niraparib potrebbe alterare (in maniera moderata) la capacità di guidare, in quanto durante il trattamento Lei potrebbe sentirsi affaticata, debole, avere problemi di concentrazione e vertigini. Se dovesse manifestare questi sintomi, presti attenzione alla possibilità di guidare.

Come riportato in precedenza, a seguito dell'assunzione del niraparib potrebbero insorgere tumori del sangue noti come sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta. Questi tumori sono dovuti ad una

crescita eccessiva di alcune cellule del sangue che rimane "attiva". Questo rischio può essere associato al niraparib, ma anche alle ripetute chemioterapie che una paziente effettua.

Se ha già avuto la sindrome mielodisplastica o la leucemia mieloide acuta prima di partecipare a questo studio, Lei ha un maggior rischio di sviluppare nuovamente questi tumori e, pertanto, non potrà partecipare a questo studio. Si ricordi di mettere al corrente di tale situazione, immediatamente, il medico responsabile dello studio. In caso non avesse mai sviluppato la sindrome mielodisplastica o la leucemia mieloide acuta, durante il trattamento con niraparib, il medico responsabile dello studio controllerà i Suoi livelli di globuli rossi, bianchi e piastrine e, se Lei presenterà dei livelli molto bassi di queste cellule, il medico responsabile dello studio potrebbe reputare opportuno modificare la dose di niraparib, sospenderlo fino a quando le sue cellule del sangue non torneranno ai valori normali o interrompere definitivamente l'assunzione del farmaco. Il medico responsabile dello studio potrebbe anche reputare opportuno che lei riceva una trasfusione di sangue, piastrine o fattori di crescita.

Il niraparib potrebbe anche causare l'insorgenza di tumori solidi secondari (cioè tumori dei tessuti differenti dal cancro ovarico per il quale sta assumendo il farmaco). Se si dovesse scoprire la presenza di un nuovo tumore, Lei dovrà sospendere definitivamente il niraparib.

### **Gravidanza**

Non sono ancora noti gli effetti di niraparib 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.

Per le donne in età fertile e in cui l'intervento abbia conservato l'utero e almeno un ovaio:

Le verrà chiesto di utilizzare un metodo contraccettivo efficace per tutta la durata del trattamento e nei 6 mesi successivi all'ultima assunzione del farmaco. Le raccomandiamo di informare il Suo partner riguardo la sua partecipazione allo studio e ai rischi associati alla gravidanza. 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 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, sarà eseguito un secondo test di gravidanza sulle urine.

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).

Si ricordi di valutare con il medico che Le ha proposto questo studio il metodo contraccettivo migliore per il Suo caso. Se Lei dovesse rimanere incinta (o se pensa di poter rimanere incinta) durante lo studio, dovrà

terminare l'assunzione del farmaco in studio e contattare immediatamente il medico responsabile dello studio. Le sarà chiesto di terminare la Sua partecipazione allo studio. Inoltre il Suo medico seguirà e documenterà l'esito della gravidanza anche se Lei è uscita dallo studio o lo studio è terminato.

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

Se deciderà di non partecipare a questo studio di ricerca, il medico responsabile dello studio valuterà con Lei il trattamento più appropriato e Le illustrerà il programma di controlli clinico/strumentali a cui verrà sottoposta. Vi è la possibilità che comunque Le venga proposta una terapia di mantenimento con Niraparib poiché il farmaco è già approvato dalla autorità competente europea per la Sua malattia.

### **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).

### **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 assicuratrice QBE una polizza assicurativa adeguata a copertura dei danni derivanti direttamente dallo studio clinico.

La polizza assicurativa 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 entro 24 mesi dal termine della sperimentazione e/o della polizza e per i quali sia stata presentata richiesta di risarcimento non oltre 24 mesi dal termine della sperimentazione e/o della polizza.

La copertura assicurativa non opera nei seguenti casi:

1. per sperimentazioni non conformi al d. lgs 211/2003 e/o non regolarmente autorizzate e/o svolte in maniera difforme da quanto autorizzato dalle autorità competenti;
2. per i danni che non siano in relazione causale, nei termini stabiliti dal d. lgs.211/2003 e successivi decreti di attuazione, con la sperimentazione assicurata;
3. per richieste di risarcimento dovute al fatto che la formulazione farmaceutica soggetta a sperimentazione non realizza gli scopi curativi previsti;
4. per danni congeniti o malformazioni provocate in donne incinte partecipanti alla sperimentazione;
5. per danni genetici e per infermità genetiche e/o ereditarie;
6. per danni nucleari di qualsiasi tipo;
7. per richieste di risarcimento dovute ad immunodeficienza acquisita da HIV o ad errata e/o mancata diagnosi di tale sindrome;
8. per i danni derivanti dall'impiego di attività invasive e chirurgiche.

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.

**Bisogna pagare per prendere parte a questo studio?**

La partecipazione allo studio non comporta per Lei alcuna spesa e tutti i costi relativi allo studio saranno a carico della struttura ospedaliera che però riceverà un rimborso per la copertura dei costi dal promotore del progetto.

**Domande?**

La incoraggiamo a fare domande e richiedere informazioni in qualsiasi momento, prima o durante la partecipazione allo studio.

Se dovesse avere un problema o domande riguardanti lo studio, sui possibili effetti indesiderati del trattamento e le loro conseguenze sulla terapia, o sui Suoi diritti di paziente, La preghiamo di contattare il medico responsabile dello studio.

Anche il Suo Medico di famiglia potrà contattare per maggiori informazioni il medico referente dello studio.

Il medico responsabile dello studio La informerà sull'andamento e i risultati di questo studio, sulle eventuali modifiche e sugli eventuali nuovi trattamenti disponibili per la Sua malattia.

## **CONSENSO INFORMATO**

### *ESPRESSIONE DEL CONSENSO*

- Il medico mi ha parlato dello studio e ho potuto portare il foglio informativo a casa per discuterne con i miei cari ed il mio medico.
- So che questo studio valuta gli effetti del farmaco niraparib in pazienti con carcinoma ovarico.
- Mi è stato detto che il farmaco può avere effetti collaterali gravi come la diminuzione di piastrine (trombocitopenia) e la sua assunzione può essere talvolta associata all'insorgenza di patologie del midollo osseo.
- Ho considerato i potenziali benefici per la mia salute contro i possibili rischi per la mia persona
- Garantisco la massima collaborazione per gli esami di laboratorio e i controlli strumentali necessari alla valutazione dell'attività del trattamento in studio.
- Acconsento che mi vengano prelevati campioni di sangue, durante il periodo di assunzione del trattamento in studio, per condurre analisi riguardanti la distribuzione del farmaco nel sangue.

**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/a dichiaro di aver informato la paziente al meglio delle mie capacità e mi sono assicurato/a 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 al meglio delle mie capacità.

**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 MULTICENTRICO, IN APERTO DI FASE II, VOLTO A TESTARE UN  
NUOVO DOSAGGIO PERSONALIZZATO (AGGIUSTAMENTO RAZIONALE DELLA  
DOSE PER RIDURRE LE REAZIONI AVVERSE, DOSAGGIO “RADAR”) DI NIRAPARIB  
COME TERAPIA DI MANTENIMENTO IN PAZIENTI CON CARCINOMA DELL’OVAIO,  
DELLE TUBE DI FALLOPPIO O CARCINOMA PERITONEALE PRIMARIO  
RICORRENTE SENSIBILI AL PLATINO**

**STUDIO NEWTON**

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 della 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 della 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 ALLA PAZIENTE***