

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 epiteliale sieroso di basso grado, positivo ai recettori degli Estrogeni e/o del Progesterone, in stadio avanzato. Il titolo del progetto è:

**Letrozolo per il trattamento del carcinoma ovarico epiteliale sieroso di basso grado positivo ai recettori degli Estrogeni e/o del Progesterone.  
Studio clinico, randomizzato di fase III.**

**Studio LEPRE**

Denominazione del centro

---

Nome e cognome del medico referente

---

Numero di telefono

---

Nome e cognome della paziente

---

## FOGLIO INFORMATIVO PER LA PAZIENTE

Gentile Signora,

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

La invitiamo a prendersi tutto il tempo necessario per leggere questo documento con attenzione e a rivolgersi al medico responsabile dello studio qualora qualcosa non Le fosse chiaro o ritenesse necessario ricevere ulteriori informazioni. Se desidera potrà discuterne con i Suoi familiari e con il Suo medico di famiglia.

Di questo documento Le verrà consegnato un originale firmato, che Le chiediamo di conservare. Inoltre, Le verrà consegnata una lettera per il Suo medico di famiglia al fine di informarlo della Sua partecipazione a questo studio.

Lo studio è promosso dall'Ente Ospedaliero Ospedali Galliera di Genova che viene definito Promotore del progetto, e viene condotto in collaborazione con l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCSS di Milano, delegato dal Promotore per la gestione di molte attività relative al progetto.

Lo studio non ha scopo di lucro ed è finalizzato al miglioramento delle conoscenze e della pratica clinica.

La conduzione dello studio in Italia è resa possibile grazie a un contributo economico fornito dall'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC).

L'azienda Sophos Biotech S.r.l. fornisce gratuitamente il farmaco sperimentale ossia il Letrozolo.

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

No, la partecipazione a questa ricerca 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 pregiudicheranno 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 nella ricerca ulteriori dati che La riguardano, tuttavia, i dati raccolti prima del ritiro del Suo consenso verranno utilizzati per non alterare i risultati della ricerca.

## **Qual è lo scopo dello studio?**

Esistono diverse tipologie di carcinomi epiteliali dell'ovaio, ciascuno con caratteristiche biologiche differenti. Il carcinoma sieroso di basso grado è piuttosto raro (rappresenta circa il 5% dei carcinomi ovarici) e, se da un lato presenta una prognosi migliore rispetto ad altri tipi, dall'altro risulta meno sensibile ai trattamenti chemioterapici.

È già ampiamente validata l'efficacia di terapie antiormonali come il letrozolo in pazienti affette da carcinoma mammario invasivo con recettori ormonali positivi. Il letrozolo agisce, infatti, ostacolando la produzione di particolari ormoni, sostanze che l'organismo produce naturalmente fungendo da 'messaggeri' chimici e che contribuiscono a controllare l'attività delle cellule e dei vari organi e che hanno un ruolo importante nello sviluppo del tumore mammario.

Dati derivanti da altri studi mostrano però che anche il carcinoma ovarico rientra nella categoria dei tumori ormono-sensibili, proprio come quello della mammella.

Questo vuol dire che specifici ormoni prodotti nel nostro organismo – in questo caso gli estrogeni - vengono riconosciuti dalle cellule cancerose degli organi riproduttori femminili e promuovono la crescita del tumore.

Lo studio, per tali ragioni, è stato ideato con lo scopo principale di valutare se, dopo l'intervento chirurgico, la terapia ormonale con letrozolo sia più efficace rispetto alla chemioterapia standard somministrata per questo tipo di malattia (generalmente carboplatino e paclitaxel) nel prolungare la sopravvivenza libera da malattia delle pazienti con carcinoma ovarico sieroso di basso grado, positivo per i recettori degli estrogeni e/o progesterone, in stadio avanzato.

Ulteriori obiettivi dello studio sono:

- confrontare la sicurezza dei due trattamenti
- valutare l'impatto del trattamento con letrozolo rispetto alla chemioterapia standard sulla qualità della vita delle pazienti attraverso degli appositi questionari
- approfondire la conoscenza delle caratteristiche biologiche di questo tumore raro, sia attraverso l'analisi del campione di tessuto derivante dalla chirurgia a cui Lei è stata sottoposta, sia analizzando il suo sangue. Nello specifico nel sangue si esaminerà il DNA delle cellule tumorali presente. Il fine delle analisi biologiche è verificare se esistano fattori in grado di predire l'evoluzione della malattia o che possano influenzare la risposta della malattia ai trattamenti.

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

Questo studio è proposto a tutte le pazienti di questa struttura ospedaliera affette da carcinoma ovarico epiteliale sieroso di basso grado, positivo ai recettori degli Estrogeni e/o del Progesterone, in stadio avanzato, per le quali sia indicato un trattamento adiuvante o di prima linea dopo l'intervento chirurgico (ovvero pazienti che non hanno effettuato precedenti trattamenti per questa malattia oltre alla chirurgia e che presentano condizioni idonee ad effettuare le terapie previste dallo studio).

Complessivamente saranno coinvolte circa 40 strutture ospedaliere italiane ed è prevista la partecipazione di circa 132 pazienti. Lo studio avrà una durata complessiva di 5 anni.

## Quali sono i trattamenti previsti dallo studio?

Lo studio LEPRE prevede che le pazienti siano suddivise in due gruppi, detti bracci di studio, di uguale numerosità:

- il “**braccio sperimentale**” riceve il trattamento ormonale con letrozolo
- il “**braccio di controllo**” riceve il trattamento comunemente utilizzato, cioè la chemioterapia con la combinazione di due farmaci, il carboplatino e il paclitaxel.

Per poter suddividere le pazienti in due gruppi il più possibile simili e confrontabili, un sistema computerizzato permetterà di assegnare le pazienti in modo casuale (processo di randomizzazione) a uno dei due gruppi di trattamento in studio, senza che né le pazienti, né i medici, né altri possano intervenire.

Più dettagliatamente i trattamenti dei due bracci di studio saranno i seguenti:

- **Braccio sperimentale (Terapia ormonale):** letrozolo 2,5 mg, in compresse orali, una volta al giorno, fino a 60 mesi, oppure fino a progressione della malattia, tossicità inaccettabile o ritiro del consenso per Sua decisione o interruzione del trattamento per decisione del medico.

Alla prima visita Le saranno consegnati la prima confezione (Kit) di terapia contenente letrozolo e un diario che Lei dovrà compilare giornalmente e che l'aiuterà a ricordarsi di assumere le compresse. Il contenuto del kit sarà costituito da un numero di compresse sufficiente per 3 mesi e 10 giorni.

Ogni 3 mesi (con una tolleranza di 10 giorni di ritardo o anticipo rispetto alla data esatta prevista) per i primi 2 anni e poi ogni 6 mesi (con una tolleranza di 10 giorni di ritardo o anticipo rispetto alla data esatta prevista) ritornerà in ospedale per una visita di controllo, la riconsegna del kit esaurito e il ritiro di un nuovo kit.

- **Braccio di controllo (Chemioterapia standard):** carboplatino AUC 5 (il dosaggio del farmaco è calcolato sulla base della Sua funzionalità renale) e paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (il dosaggio del farmaco è calcolato sulla base della Sua superficie corporea) saranno somministrati mediante infusione in vena, ogni 21 giorni, per un minimo di 6 cicli salvo progressione della malattia, tossicità inaccettabile o ritiro del consenso per Sua decisione o interruzione del trattamento per valutazione del medico. In caso di beneficio sarà possibile effettuare due cicli di trattamento aggiuntivi fino ad un massimo di 8 cicli.

A discrezione del medico il trattamento chemioterapico potrebbe essere somministrato anche settimanalmente con paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) e carboplatino (AUC 2).

Le pazienti ritenute non idonee ad assumere entrambi i farmaci potranno essere trattate con il solo carboplatino. Inoltre, in caso di ipersensibilità (reazioni allergiche) o altre controindicazioni il carboplatino potrà essere sostituito con il cisplatino e il paclitaxel con il docetaxel.

Per entrambi i bracci, in caso si verifichi una ripresa o una progressione della malattia il trattamento in corso sarà interrotto. Dopo una valutazione del Suo medico, in caso Lei avesse ricevuto fino a quel momento la terapia standard, potrà iniziare la terapia con letrozolo. In ogni caso, sarà il Suo medico insieme a Lei a valutare come proseguire nel trattamento della sua patologia.

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

Secondo quanto descritto, la durata del trattamento è differente a seconda del braccio di studio: nel braccio sperimentale Lei potrebbe proseguire il trattamento fino a 60 mesi, mentre nel braccio di controllo potrebbe terminare i 6 cicli previsti in circa 4 mesi.

In entrambi i bracci di studio il trattamento sarà interrotto se si verificasse un mancato beneficio, in caso di effetti indesiderati gravi oppure per valutazione del Suo medico o Sua decisione. In questo caso discuterà con il Suo medico eventuali altre alternative di cura.

E'importante sottolineare che l'interruzione del trattamento non comporta la fine della raccolta dei dati per lo studio. Per la buona riuscita dello studio infatti è necessario raccogliere tutte le possibili informazioni riguardo l'evoluzione della Sua malattia per almeno 5 anni, anche dopo una eventuale progressione della malattia stessa. La fine del trattamento rappresenta quindi solamente la fine della prima fase dello studio.

### **A quali procedure sarà sottoposta nel corso dello studio?**

Se deciderà di partecipare a questo studio, il medico responsabile esaminerà la Sua storia clinica e verranno eseguiti i seguenti accertamenti per definire la Sua situazione clinica e per confermare la Sua idoneità a partecipare a questo studio:

- Anamnesi (storia medica): il medico Le rivolgerà qualche domanda sulla Sua storia clinica, sulle patologie pregresse o attuali, sulle condizioni di salute e sui medicinali che sta assumendo o che ha assunto in passato. È importante che riferisca al medico tutti i farmaci che ha assunto, inclusi eventuali medicinali o prodotti a base di erbe che potrebbe aver preso di Sua iniziativa ed eventuali allergie.
- Esame fisico: il medico La sottoporrà ad una visita clinica per valutare il Suo stato di salute.
- Segni vitali: verranno rilevati l'altezza, il peso, la frequenza cardiaca e respiratoria, la pressione del sangue e la temperatura corporea, oltre alla Sua circonferenza vita.
- Esami del sangue: sarà effettuato un prelievo di sangue, come da pratica clinica, per controllare la funzionalità degli organi, ad esempio il fegato ed il rene, lo stato del midollo e la capacità di coagulazione del sangue.
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): verrà effettuata la valutazione del Suo stato fisico utilizzando una misura standard per determinare la Sua capacità di svolgere le attività quotidiane.

TAC al torace e addome inferiore e superiore: una procedura diagnostica mediante mezzo di contrasto iodato che consiste in un'indagine anatomico-funzionale del corpo umano. Nel caso fosse allergica agli agenti iodati di contrasto, sarà sottoposta ad una Risonanza Magnetica Nucleare o PET-TAC. L'esame verrà eseguito solamente se non effettuato nei 28 giorni precedenti la randomizzazione.

### **Conferma diagnosi malattia**

Per completare la valutazione della Sua idoneità allo studio è necessario avere una conferma della diagnosi di malattia e la positività ai recettori ormonali degli Estrogeni e/o del Progesterone. A questo scopo, sarà necessario richiedere, alla Struttura di Anatomia Patologica dell’Ospedale in cui è stata sottoposta ad intervento chirurgico, un campione del Suo tessuto tumorale che verrà analizzato dall’Anatomia Patologica del Promotore.

Accertata la sua idoneità a partecipare allo studio sarà assegnata in modo del tutto casuale ad uno dei due trattamenti previsti dal protocollo.

### Valutazioni Basali - Visita 1

Prima di iniziare la terapia, a prescindere dal braccio di trattamento, verranno eseguite le valutazioni di seguito riportate. Molte di queste valutazioni saranno state già effettuate nella fase di valutazione iniziale, sarà il Medico responsabile dello studio, in base al tempo trascorso, a valutare la necessità di ripetere o meno alcuni di questi esami:

- **Esame fisico:** il medico la visiterà.
- **Colloquio con il medico dello studio** relativamente al Suo stato di salute dall'ultima visita e sugli eventuali medicinali assunti.
- **Segni vitali:** Le saranno misurati il peso, la frequenza cardiaca e respiratoria, la pressione del sangue ed anche la temperatura corporea. Sarà anche ricalcolato il suo indice di massa corporea in caso di importanti modifiche del peso e sarà misurata nuovamente la sua circonferenza vita.
- **Esami del sangue:** Le sarà effettuato un prelievo di sangue, come da pratica clinica, per controllare i valori del sangue e la funzionalità degli organi, ad esempio il fegato ed il rene, per valutare la capacità di coagulazione del sangue e per valutare il valore di un marcatore tumorale specifico per la Sua malattia: il CA 125.  
Come anticipato inoltre, al fine di analizzare il DNA delle cellule tumorali presenti nel Suo sangue, Le saranno prelevati ulteriori 20 ml circa di sangue.
- **ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group):** valutazione del Suo stato fisico utilizzando una misura standard per determinare la Sua capacità di svolgere le attività quotidiane.
- **Densimetria Ossea (DEXA):** Nel caso sia stata assegnata al braccio sperimentale (letrozolo) eseguirà la Densimetria Ossea entro 3 mesi dalla data di inclusione nello studio a meno che non abbia eseguito l’esame negli ultimi 12 mesi (evidenziando valori non riconducibili all’osteoporosi) oppure è già in trattamento con bifosfonati e inibitori RANKL.
- **Questionari:** Le chiederemo di compilare un questionario sulla “Qualità di vita in menopausa” e un “Breve Questionario per la valutazione del dolore” in modo da valutare eventuali sintomi che potrebbero emergere durante il trattamento.

### Periodo di osservazione o trattamento

Ogni 3 mesi per i primi 2 anni e poi ogni 6 mesi (con una tolleranza di 10 giorni di ritardo o anticipo rispetto alla data esatta prevista) dall'inizio del trattamento e fino a che la sua malattia sarà stabile, saranno eseguite le seguenti valutazioni per poter identificare qualsiasi peggioramento del Suo stato di salute:

- Esame fisico: il medico la visiterà.
- Colloquio con il medico referente dello studio relativamente al Suo stato di salute dall'ultima visita, sugli eventuali medicinali assunti e gli eventi avversi.
- Segni vitali: peso, frequenza cardiaca e respiratoria, pressione del sangue, temperatura corporea e circonferenza vita.
- Esami del sangue: Le sarà effettuato un prelievo di sangue, come da pratica clinica, per controllare i valori del sangue e la funzionalità degli organi, ad esempio il fegato ed il rene, e per valutare la capacità di coagulazione del sangue, se necessario.
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): valutazione del Suo stato fisico utilizzando una misura standard per determinare la Sua capacità di svolgere le attività quotidiane.
- Questionari: Le chiederemo di compilare un questionario sulla "Qualità di vita in menopausa" e "Breve Questionario per la Valutazione del Dolore" in modo da valutare eventuali sintomi che dovessero emergere durante il trattamento con Letrozolo (alla visita dopo i primi 3 mesi dalla randomizzazione e in caso di peggioramento della sua malattia).

Ogni 6 mesi eseguirà:

- una rivalutazione della malattia tramite TAC al torace e addome inferiore e superiore.
- un prelievo per la valutazione del marcatore tumorale specifico per la Sua malattia: il CA 125.

Le pazienti in trattamento con il letrozolo dovranno assumere quotidianamente calcio e vitamina D e preferire alimenti fonte di proteine, inoltre dovranno effettuare una valutazione della densità ossea tramite DEXA ogni 18 mesi dall'inclusione in studio.

Inoltre, per analizzare il DNA delle cellule tumorali, le saranno prelevati circa 16 ml di sangue alla visita prevista dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento e alla progressione della malattia.

Nel caso in cui Lei sia sottoposta alla chemioterapia standard, oltre a queste visite prima dell'inizio di ogni ciclo saranno eseguite delle valutazioni, in accordo alla pratica clinica, per confermare la sua idoneità a ricever il trattamento.

### Valutazioni all'interruzione del trattamento

La visita cosiddetta di “fine trattamento” sarà effettuata dopo 30 giorni, con una tolleranza di 7 giorni di ritardo o anticipo rispetto alla fine del trattamento (ultimo trattamento assunto o somministrato). A questa visita saranno ripetuti la visita clinica e gli esami del sangue per valutare i possibili effetti collaterali della terapia. In caso il trattamento venga interrotto prima dei 3 mesi dalla randomizzazione Le sarà richiesto di compilare il questionario sulla “Qualità di vita in menopausa” e il “Breve Questionario per la Valutazione del dolore” in modo da valutare sia la qualità di vita che eventuali nuovi sintomi emersi durante il trattamento.

### **Raccolta e analisi dei campioni di tessuto**

Come anticipato, per valutare la Sua idoneità a partecipare allo studio sarà necessario analizzare il tessuto di tumore derivante dall'intervento chirurgico a cui è stata sottoposta.

Il campione di tessuto verrà richiesto all'Anatomia Patologica dell'Ospedale in cui è stata operata e verrà inviato alla S.C. Anatomia Patologica dell'E.O. Ospedali Galliera di Genova che sarà responsabile delle analisi sul tessuto per tutte le pazienti partecipanti allo studio.

Sul campione ricevuto saranno ripetute le analisi a conferma della diagnosi della malattia e della positività ai recettori ormonali degli Estrogeni e/o del Progesterone. I risultati verranno comunicati esclusivamente al medico responsabile dello studio che provvederà a comunicarle l'esito.

Una volta concluse le analisi i campioni verranno inviati al Laboratorio di Farmacologia Antitumorale dell'Istituto Clinico Humanitas IRCCS di Rozzano (MI) per l'esecuzione delle analisi, previste dal protocollo, relative all'approfondimento della conoscenza delle caratteristiche biologiche di questo tumore raro.

### **Raccolta e analisi dei campioni di sangue**

Verranno eseguite le analisi sul campione di sangue, prelevato alla visita iniziale e dopo i primi 6 mesi dall'inizio o all'interruzione del trattamento e in caso di peggioramento della sua malattia, con lo scopo di analizzare il DNA delle cellule di tumore presenti nel sangue. Il fine delle analisi biologiche è verificare se esistono fattori che possano predire l'evoluzione della malattia o che possano influenzare la risposta della malattia ai trattamenti.

Ad ogni prelievo Le saranno prelevati 20-16 ml di sangue (a seconda del momento dello studio in cui si trova come sopra specificato) dal medico responsabile dello studio o dal suo staff.

I campioni di sangue verranno conservati in appositi congelatori presso il Centro in cui Lei è in cura in attesa di essere inviati, contrassegnati esclusivamente con lo stesso codice che Le è stato assegnato all'interno dello studio (senza dettagli personali come il Suo nome, la data di nascita, ecc), presso il Dipartimento di Oncologia dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS di Milano.

Al termine dello studio i campioni di sangue verranno inviati al Laboratorio di Farmacologia Antitumorale dell'Istituto Clinico Humanitas IRCCS di Rozzano (MI) responsabile delle analisi sui campioni per tutte le pazienti partecipanti allo studio.

## **Conservazione dei campioni biologici (tessuto e sangue) presso la Biobanca**

Negli ultimi anni diverse esperienze di istituti italiani e internazionali, hanno permesso di constatare l'importanza di costituire una Banca Biologica al fine di conservare materiali organici derivanti dal corpo umano (ad esempio, sangue, tessuti, etc.) per la ricerca scientifica: lo studio e la sperimentazione su tale materiale costituiscono un'importante risorsa per la diagnosi, la ricerca scientifica e lo sviluppo di nuove terapie sempre più mirate ed efficaci per malattie ancora incurabili.

Anche per questo progetto di ricerca è prevista la possibilità di conservare, terminate le analisi previste dallo studio, il materiale biologico residuo prelevato durante lo studio (tessuto e sangue) presso una Biobanca; per tale ragione, Le verrà consegnato un foglio informativo aggiuntivo che Le fornirà tutte le informazioni necessarie affinché possa rilasciare un consenso - libero e consapevole - all'utilizzo di materiale biologico e alla conservazione dello stesso, per esclusivi fini di ricerca scientifica.

La conservazione dei campioni presso la Biobanca è facoltativa, nel caso decidesse di non rilasciare il Suo consenso continuerà a partecipare allo studio e il Suo rifiuto non influirà in alcun modo sulla qualità dell'assistenza e dei trattamenti medici ritenuti opportuni per il Suo caso.

## **Protezione dei dati**

In accordo alle responsabilità previste dalle norme di Buona Pratica Clinica (D.L. 211/2003), ai sensi del D. Lgs. 30 giugno 2003, n.196 (Codice della Privacy), del Regolamento UE 2016/679 del Parlamento e del Consiglio Europeo relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati (noto come GDPR), del D.Lgs. 10 agosto 2018, n. 101 recante disposizioni di adeguamento della normativa nazionale al Regolamento UE 679/2016, in accordo al Provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101 e alla Delibera del Garante per le "Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali" del 24 luglio 2008 e successive modifiche, La informiamo che i Suoi dati personali verranno trattati nei termini meglio illustrati nelle informazioni ex art. 13 GDPR che oggi Le vengono consegnate.

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 (ovvero contrassegnati solo mediante tale codice) già durante la raccolta dati e verranno trasmessi agli altri soggetti coinvolti nella ricerca usando soltanto il codice di studio.

Tutti i dati raccolti durante lo studio relativi alla Sua persona saranno trattati in maniera confidenziale.

Solamente il medico responsabile dello studio e il personale medico potrà collegare il campione alla sua identità. 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.

Tutti i dati raccolti per questo studio saranno conservati per 20 anni dalla conclusione dello studio in una modalità non accessibile al pubblico.

### **Recesso dallo studio**

Lei può revocare in qualsiasi momento il proprio consenso alla partecipazione allo studio.

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

Non è possibile sapere in anticipo se Lei trarrà dei benefici partecipando a questo Studio, il programma che Le proponiamo prevede di essere trattata o con il trattamento standard o con un trattamento (letrozolo) promettente per la cura della Sua malattia.

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 ovarico epiteliale sieroso di basso grado.

### **Quali sono le Sue responsabilità?**

Se accetta di partecipare allo studio, sarà tenuta a:

- assumere il trattamento sperimentale secondo le istruzioni del Medico responsabile dello studio o del personale della ricerca.
- rispettare gli appuntamenti dello studio. Se non potesse rispettare un appuntamento dovrà comunicarlo il prima possibile contattando il medico responsabile dello studio o i suoi collaboratori in modo che si possa fissare un nuovo appuntamento.
- comunicare al medico responsabile dello studio o ai suoi collaboratori eventuali cambiamenti in merito al Suo stato di salute durante lo studio. Anche se non ritiene che i cambiamenti siano legati al trattamento in corso, dovrà comunque riferire al medico gli effetti indesiderati, altre visite mediche o ricoveri ospedalieri che potrebbero verificarsi.
- sia durante la partecipazione a questo studio, che nei 30 giorni successivi all'ultima somministrazione del trattamento non dovrà prendere parte ad altri studi clinici terapeutici.

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

I rischi sono legati soprattutto agli effetti tossici noti dei farmaci, elencati di seguito. 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 in studio o della chemioterapia.

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

### **Rischi associati a paclitaxel**

- Perdita di capelli
- Formicolio, intorpidimento, bruciore a mani e piedi
- Basse conte ematiche che possono condurre a rischi d'infezione e sanguinamento
- Disagio gastrointestinale

- Arrossamento della pelle o eruzione cutanea
- Affaticamento
- Nausea e/o vomito
- Diarrea
- Anemia
- Mal di testa
- Offuscamento della vista
- Scurimento di pelle o unghie
- Indolenzimento e dolori ai muscoli e alle articolazioni
- Gonfiore
- Ulcerazioni della bocca
- Alterazioni nell'ECG
- Rallentamento del battito cardiaco, bassa pressione sanguigna
- Crisi convulsive
- Lesioni non pruriginose nella bocca e/o nelle membrane mucose
- Febbre
- Variazioni temporanee negli esami del sangue che misurano la funzionalità epatica
- “Punti ciechi” temporanei nel campo visivo
- Eruzione cutanea grave chiamata sindrome di Steven-Johnson che può causare febbre e ulcerazioni rosse nella bocca e negli occhi

#### Gravi reazioni allergiche dovute a paclitaxel

- Paclitaxel può causare reazioni allergiche anche gravi. Se Lei dovesse sviluppare una reazione di questo tipo, potrebbe manifestare respiro affannoso, bassa pressione sanguigna, gonfiore della bocca ed eruzione cutanea. Queste reazioni possono essere fatali.

**Paclitaxel** può causare danno al feto quando somministrato a una donna incinta.

#### Rischi associati a carboplatino

- Formicolio, intorpidimento, bruciore a mani e piedi
- Basse conte ematiche che possono condurre a rischi d'infezione e sanguinamento
- Nausea e/o vomito
- Affaticamento
- Perdita di capelli
- Debolezza, mancanza di forza
- Dolore
- Ulcerazioni della bocca
- Reazioni allergiche lievi (arrossamento del viso, eruzione cutanea, prurito alle mani, ai piedi e al torace)
- Reazioni allergiche da moderate a gravi (battito cardiaco più rapido del normale, respiro affannoso, pressione sanguigna alta o bassa, gonfiore del viso ed eruzione cutanea)

- Alterazioni cardiovascolari
- Alterazioni respiratorie
- Variazioni temporanee negli esami del sangue che misurano la funzionalità renale ed epatica
- Offuscamento della vista
- Perdita di udito
- Diarrea

### **Rischi associati al Letrozolo**

Di seguito si riportano gli effetti collaterali più comuni a carico del Letrozolo alcuni dei quali potrebbero anche essere gravi. In futuro potrebbero anche essere segnalati altri effetti collaterali, al momento ignoti. Se questo dovesse verificarsi, il medico ne discuterà con lei.

#### **Effetti collaterali molto comuni ( $\geq 1/10$ )**

- Aumento dei valori di colesterolo nel sangue
- Aumento della sudorazione
- Dolore alle articolazioni
- Vampate di calore
- Senso di debolezza

#### **Effetti collaterali comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )**

- Perdita o aumento dell'appetito
- Depressione
- Cefalea
- Capogiri
- Aumento della pressione sanguigna
- Nausea
- Stipsi
- Dolore addominale
- Diarrea
- Vomito
- Perdita dei capelli
- Eruzione cutanea (Alterazione della pelle)
- Secchezza della pelle
- Dolore ai muscoli
- Osteoporosi (Indebolimento delle ossa)
- Fratture ossee
- Artrite (Infiammazione delle articolazioni)
- Sanguinamento vaginale
- Malessere
- Gonfiore agli arti
- Dolore toracico
- Aumento di peso

Effetti collaterali non comuni (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

- Infezione del tratto urinario
- Leucopenia (Diminuzione dei globuli bianchi)
- Ansietà
- Irritabilità
- Sonnolenza
- Insonnia
- Disturbi della memoria
- Alterazione della sensibilità della pelle
- Alterazione del gusto
- Eventi cerebrovascolari
- Cataratta
- Irritazione agli occhi
- Vista offuscata
- Tachicardia
- Eventi ischemici cardiaci (Eventi da insufficiente apporto di sangue al cuore)
- Tromboflebiti (Infiammazioni delle vene associate a coaguli di sangue)
- Respirazione difficoltosa
- Tosse
- Secchezza della bocca
- Danno al fegato
- Ittero (Colorazione giallastra della pelle e degli occhi dovuta a una patologia del fegato)
- Prurito
- Orticaria
- Tendinite
- Aumento della frequenza urinaria
- Aumento delle secrezioni vaginali
- Secchezza vaginale
- Dolore al seno
- Edema generale
- Febbre
- Secchezza della mucosa
- Sete
- Perdita di peso

Effetti collaterali rari (da  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ )

- Embolia polmonare (Generalmente causata da un coagulo di sangue a livello di un'arteria polmonare)
- Trombosi arteriosa (Trombi nel sangue con conseguente rottura o occlusione di un vaso sanguigno e insorgenza di dolore, tosse, mancanza di respiro, battiti cardiaci frequenti o irregolari, vertigini o svenimento)

- Infarto cerebrovascolare (Evento causato da un insufficiente apporto di sangue e ossigeno al cervello in seguito al blocco di un'arteria e che porta a morte di una parte del tessuto cerebrale)
- Rottura del tendine

#### Effetti collaterali con frequenza non nota

- Gravi reazioni allergiche
- Epatite
- Angioedema (Reazione infiammatoria della pelle, simile all'orticaria con gonfiore della cute, della mucosa e dei tessuti sottomucosi, prevalentemente a carico di occhi, labbra, lingua, gola, genitali, mani e piedi. Nei casi più gravi, anche il rivestimento interno delle vie respiratorie e della parte superiore dell'intestino)
- Necrolisi epidermica tossica (Infiammazione con distaccamento della pelle e delle mucose)

Le raccomandiamo di riferire al medico qualsiasi sintomo dovesse manifestare durante la partecipazione allo studio.

#### **Controindicazioni legate all'assunzione del Letrozolo**

Prima di essere arruolata nello studio, nel caso soffra di disordini muscolo-scheletrici la Sua situazione clinica sarà valutata attentamente.

Non è consentita la somministrazione di letrozolo concomitante a farmaci che possono interferire con la concentrazione ematica di letrozolo, come i seguenti farmaci:

- Rifampicina (antibiotico)
- Fenitoina
- Carbamazepina
- Fenobarbital (farmaci utilizzati per il trattamento dell'epilessia);
- Clopidogrel (antiaggregante piastinico)
- Preparati a base di Iperico, conosciuto anche come erba di San Giovanni (una pianta dalle proprietà antidepressive).

Le ricordiamo l'importanza di comunicare sia al medico responsabile dello studio che al Medico di famiglia i farmaci che assume prima di essere inclusa nello studio.

#### **Da chi è stato esaminato e approvato lo studio?**

Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera che ha il compito di verificare che siano garantite le condizioni necessarie alla Sua protezione e per il rispetto dei Suoi diritti. Il Comitato Etico ha espresso parere favorevole prima dell'inizio dello studio.

Il protocollo di studio è stato inoltre presentato ed autorizzato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dalla Direzione dell'Ospedale. 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?**

Il Promotore della ricerca, ai sensi del Decreto Ministeriale 14 luglio 2009, ha stipulato con la compagnia assicuratrice Lloyd's una polizza assicurativa adeguata a copertura dei danni derivanti direttamente dallo studio clinico.

La polizza assicurativa n. A1202150778-LB garantisce la copertura dei danni derivanti direttamente da questo studio clinico fino a Euro 8.000.000,00 per protocollo e fino a Euro 1.500.000,00 per paziente; non copre il valore eccedente il massimale, è operante esclusivamente per i danni verificatisi durante il periodo di validità della polizza assicurativa, purché si siano manifestati entro 24 mesi dal termine dello Studio comprese le richieste di risarcimento presentate entro e non oltre 36 mesi dal termine dello Studio.

Per “dal termine della sperimentazione” si intende quanto stabilito dal DM 14/07/2009 all'Art. 1.3. Tale limitazione non inficia comunque il diritto del soggetto danneggiato ad ottenere il risarcimento 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.

Qualora disponga di un'assicurazione medica privata è opportuno che verifichi con l'assicuratore che la Sua partecipazione allo studio non abbia alcuna ripercussione sulla Sua copertura assicurativa medica o sulla vita, prima di acconsentire di parteciparvi.

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

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

### **Come posso avere più informazioni?**

Per avere informazioni sullo studio può visitare il sito [www.Clinicaltrials.gov](http://www.Clinicaltrials.gov) dove potrà trovare una descrizione dello studio (in inglese) e un riassunto dei risultati.

Potrà accedere a questo sito in ogni momento, il sito non contiene informazioni che potrebbero identificarla.

### **Domande?**

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

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

Potrà contattare anche il Suo Medico di famiglia per avere maggiori informazioni.

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

## **ESPRESSIONE DEL CONSENSO ALLA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO**

### **Letrozolo per il trattamento del carcinoma ovarico epiteliale sieroso di basso grado positivo ai recettori degli Estrogeni e/o del Progesterone. Studio clinico, randomizzato di fase III. Studio LEPRE.**

- Sono stata debitamente informata dal medico circa lo studio e ho avuto tempo sufficiente per considerare la mia partecipazione ad esso.
- Ho ricevuto una copia del Foglio Informativo, che ho potuto portare a casa per discuterne con i miei cari ed il mio medico.
- Ho compreso che questo studio di ricerca valuta gli effetti del farmaco letrozolo rispetto alla chemioterapia standard in pazienti affette da carcinoma ovarico epiteliale sieroso di basso grado, positivo ai recettori degli Estrogeni e/o del Progesterone.
- Mi è stato comunicato che il farmaco può avere effetti collaterali, in alcuni casi anche gravi e che alcuni potrebbero essere non ancora noti.
- Ho considerato i potenziali benefici per la mia salute ed i possibili rischi per la mia persona.
- Garantisco la massima collaborazione per l'esecuzione degli esami di laboratorio e dei controlli strumentali necessari alla valutazione dell'efficacia del trattamento in studio e mi impegno ad informare il medico dello studio di eventuali cambiamenti nei farmaci da me assunti regolarmente e di eventuali variazioni delle mie condizioni di salute.
- Mi sono stati spiegati e ho compreso i contenuti dell'Informativa al trattamento dei dati personali, secondo quanto previsto dal Regolamento UE 2016/679 "GDPR", e sono consapevole che fornire l'autorizzazione a tali dati è necessario per partecipare allo studio stesso.
- Comprendo che la mia partecipazione è volontaria e che sono libera di revocare il consenso in qualsiasi momento, senza fornire alcuna motivazione, senza che le mie cure mediche o i miei diritti vengano compromessi.
- Ho ricevuto dal medico responsabile dello studio la lettera per il medico di medicina generale (MMG) e, dopo averne discusso con il medico stesso, ho compreso importanza e finalità delle informazioni incluse. In particolare, sono consapevole che sia di estrema importanza contattare il MMG prima di assumere qualsiasi altro farmaco, informandolo del trattamento sperimentale in corso. Mi assumo, pertanto, la responsabilità di decidere se consegnare detta lettera al MMG, consapevole dei rischi che potrei correre nel caso in cui decidessi di non farlo.

- Ho compreso e acconsento che sia inviato un mio campione di tessuto per la conferma della diagnosi e della positività ai recettori ormonali, in accordo a quanto riportato nella parte informativa di questo documento, alla S.C. Anatomia Patologica dell'E.O. Ospedali Galliera.
- Ho compreso e acconsento che vengano raccolti campioni di sangue per verificare se esistono fattori che possano predire l'evoluzione della malattia o che possano influenzare la risposta della malattia ai trattamenti. Sono stata informata che queste analisi saranno effettuate presso il Laboratorio di Farmacologia Antitumorale dell'Istituto Clinico Humanitas IRCCS di Rozzano (MI).

**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 DELLA PAZIENTE

---

FIRMA DELLA PAZIENTE

---

DATA (scritta dalla paziente)

---

NOME E COGNOME DEL TESTIMONE

(se richiesto)

---

FIRMA DEL TESTIMONE

(se richiesto)

---

DATA

---

## DICHIARAZIONE DEL MEDICO SPERIMENTATORE

Io sottoscritto \_\_\_\_\_(nome del medico)

dichiaro di aver informato la paziente \_\_\_\_\_

(nome della 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 CHE HA PROPOSTO LO STUDIO

\_\_\_\_\_

FIRMA DEL MEDICO CHE HA PROPOSTO LO STUDIO

\_\_\_\_\_

DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**MODULO PER LA REVOCA DEL CONSENSO INFORMATO**

**ALLA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO**

**Letrozolo per il trattamento del carcinoma ovarico sieroso di basso grado positivo al recettore estrogeno/progestinico. Studio randomizzato, multicentrico di fase III. Studio LEPRE.**

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.

Nome e cognome del medico

\_\_\_\_\_

(in stampatello)

Firma del medico

\_\_\_\_\_

(leggibile)

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

***REDATTO IN DUE COPIE ORIGINALI: UNA DA CONSERVARSI A CURA DEL MEDICO  
DELLO STUDIO E UNA DA CONSEGNARE ALLA PAZIENTE***