

FOGLIO INFORMATIVO E MODULO DI CONSENSO INFORMATO DELLO STUDIO

Questo documento è composto da 3 parti:

- Parte I: le “**Informazioni sullo studio**”, fondamentali affinché Lei possa prendere una decisione sulla partecipazione allo studio clinico
- Parte II: il “**Modulo di consenso**”, che riassume ciò a cui Lei può acconsentire
- Parte III: la sezione “**Informazioni aggiuntive per i pazienti**”, che contiene informazioni supplementari, incluso un glossario

ALLEGATO: **Certificato Assicurativo**

PARTE I INFORMAZIONI SULLO STUDIO

Numero dello studio: D926QC00001; **Nome del prodotto:** Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) e durvalumab

Titolo breve dello studio: Studio per valutare le iniezioni di Dato-DXd e durvalumab prima e dopo l'intervento chirurgico per il trattamento di pazienti adulti/e con carcinoma mammario

Egr. Signore/Gent. ma Signora,

Lei è invitato/a a partecipare a questo studio in quanto è affetto/a da carcinoma mammario triplo negativo (Triple-Negative Breast Cancer, TNBC) o carcinoma mammario a bassa espressione del recettore ormonale/HER2-negativo (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, fattore di crescita epidermico umano 2). Per poter partecipare, è necessario che Lei presti il Suo consenso per iscritto. Prima di decidere se desidera partecipare a questo studio, riceverà una spiegazione di ciò che lo studio comporta.

La descrizione completa di questo studio per esempio la raccolta, la conservazione e l'utilizzo dei **Suoi dati**, dei Suoi **campioni biologici** e documentazione, eccetera.... è stata esaminata nel Suo Paese da un Comitato etico indipendente per garantire che i Diritti, la sicurezza e il benessere dei pazienti inclusi nello studio siano tutelati.

La malattia da cui è affetto/a potrebbe o meno migliorare a seguito della Sua partecipazione allo studio. Tuttavia, in futuro, le informazioni che acquisiremo da questo studio potrebbero essere di aiuto ad altri pazienti con la Sua stessa malattia.

1 Di cosa tratta lo studio?

Stiamo conducendo questo studio per acquisire maggiori informazioni sull'efficacia (ad esempio, ridurre la possibilità che il carcinoma mammario cresca o si diffonda) e sulla sicurezza del farmaco dello studio datopotamab deruxtecan (chiamato anche Dato-DXd), somministrato in combinazione con un altro farmaco sperimentale chiamato durvalumab e anche per comprendere meglio la malattia studiata e i problemi di salute associati. Uno dei modi che utilizzeremo consisterà nell'esaminare varie sostanze (biomarcatori) presenti nel Suo organismo. Confronteremo l'efficacia e la sicurezza di Dato-DXd più durvalumab somministrati prima dell'intervento chirurgico, seguiti dalla somministrazione continua di durvalumab con o senza chemioterapia dopo l'intervento chirurgico con l'efficacia e la sicurezza di un trattamento standard per il Suo tipo di carcinoma mammario (pembrolizumab più chemioterapia). Eventuale chemioterapia che potrebbe ricevere dopo l'intervento sarà scelta dal Suo medico (scelta effettuata tra doxorubicina/epirubicina, ciclofosfamide, paclitaxel, carboplatino o capecitabina o una combinazione di questi farmaci), a seconda del tipo di carcinoma mammario che Lei presenta e di come il Suo tumore ha risposto al trattamento che ha ricevuto prima dell'intervento chirurgico. Lei potrebbe ricevere un trattamento aggiuntivo con olaparib se il Suo carcinoma mammario presenta un certo tipo di mutazione (chiamata mutazione *BRCA* e se le cellule tumorali sono ancora presenti al momento dell'intervento chirurgico).

Alcune parti di questo studio sono sperimentali, il che significa che Dato-DXd non è approvato da alcuna autorità sanitaria, tranne per l'utilizzo nell'ambito di studi di ricerca come questo. Dato-DXd è un nuovo tipo di farmaco antitumorale chiamato "coniugato anticorpo-farmaco" (Antibody Drug Conjugate, ADC) che ha come bersaglio le cellule tumorali che esprimono un livello elevato di una specifica molecola presente sulla superficie. Negli ultimi anni sono stati approvati dei coniugati anticorpo-farmaco (ADC) provenienti dai principali mercati del mondo (per es. Stati Uniti, Europa, Asia e così via).

Sponsor

Lo **sponsor** ha la responsabilità generale dello studio. Lo studio TROPION-Breast04 è sponsorizzato da AstraZeneca AB, s-151 85 Södertälje, Svezia.

Biomarcatore

Molecola biologica presente nel sangue, in altri fluidi corporei o nei tessuti che è segnale di un processo normale o anomalo oppure di una condizione o malattia. Può essere utilizzato per verificare in che misura l'organismo risponde a un trattamento per una malattia o condizione.

Autorità sanitarie

Autorità che supervisionano lo studio, approvano la commercializzazione del farmaco o ricevono le segnalazioni degli eventi avversi, nel Suo Paese o in altri Paesi.

Dato-DXd è un farmaco che include due parti unite da un collegamento. Una parte è una proteina chiamata anticorpo monoclonale (datopotamab o Dato) che riconosce e si lega alle cellule che presentano sulla loro superficie una proteina specifica chiamata TROP2. Un'altra parte contiene una molecola simile a un chemioterapico, chiamata deruxtecan o DXd. Quando Dato-DXd si lega a una proteina TROP2 su una cellula tumorale e viene internalizzata nella cellula, il collegamento si spezza e DXd viene rilasciato nella cellula tumorale, danneggiandola o uccidendola. Dato-DXd viene somministrato mediante infusione endovenosa (EV) una volta ogni 3 settimane.

Durvalumab e pembrolizumab sono un tipo di farmaco antitumorale chiamato immunoterapia. Questi farmaci immunoterapici agiscono sulle cellule tumorali bloccando i segnali che aiutano tali cellule a nascondersi dal sistema immunitario. Il sistema immunitario può così attaccare ed eliminare le cellule tumorali. Durvalumab non è approvato per il trattamento del carcinoma mammario triplo negativo o con bassa espressione del recettore ormonale/HER2-negativo, fatta eccezione per l'uso in studi di ricerca come questo. Tuttavia, durvalumab è stato approvato dai principali mercati nel mondo (per es., Stati Uniti d'America, Europa, Asia, e così via) per il trattamento di altri tumori. Pembrolizumab è approvato da solo o in combinazione con altri farmaci per il trattamento di alcuni tipi di carcinoma mammario e di altri tipi di tumore, ma non è approvato per il trattamento del carcinoma mammario con bassa espressione del recettore ormonale/HER2-negativo, tranne in studi di ricerca come questo. In questo studio sia durvalumab che pembrolizumab vengono somministrati mediante infusioni EV una volta ogni 3 settimane.

Doxorubicina, epirubicina, ciclofosfamide, paclitaxel, carboplatino e capecitabina sono classificati come agenti chemioterapici. Possono essere somministrati se le cellule tumorali sono ancora presenti al momento dell'intervento chirurgico (talvolta chiamata malattia residua). Questi agenti chemioterapici bloccano la crescita delle cellule tumorali uccidendole o impedendo loro di dividersi. Doxorubicina, epirubicina, ciclofosfamide, paclitaxel e carboplatino sono chemioterapie standard utilizzate per il trattamento di molti tipi di tumore, compreso il carcinoma mammario. La capecitabina viene utilizzata nel trattamento di alcuni tipi di carcinomi mammari e del colon-retto. Doxorubicina, epirubicina, ciclofosfamide, paclitaxel e carboplatino vengono somministrati mediante infusione EV, mentre la capecitabina viene somministrata sotto forma di compresse orali.

Olaparib è un farmaco non chemioterapico che agisce impedendo alle cellule tumorali di autoripararsi. Olaparib è approvato per il trattamento del carcinoma mammario che presenta un certo tipo di mutazione (chiamata mutazione *BRCA*). Può essere somministrato se il Suo

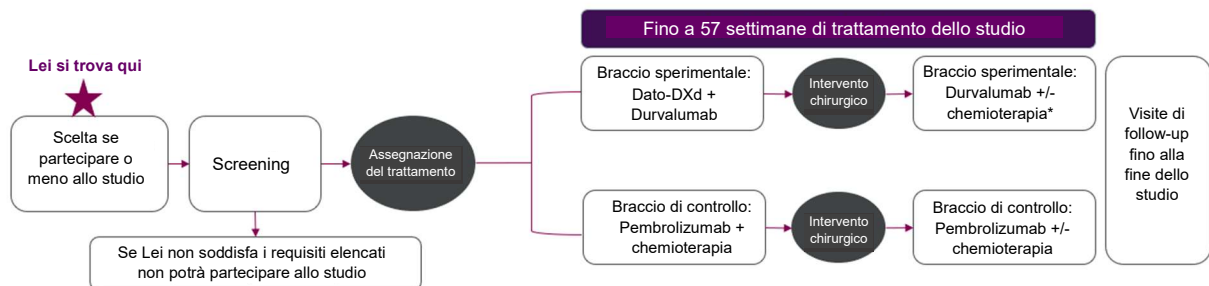
carcinoma mammario presenta questa mutazione e se le cellule tumorali sono ancora presenti al momento dell'intervento chirurgico. Olaparib viene somministrato sotto forma di compresse orali.

Per ulteriori dettagli su questi farmaci in studio, consulti la *“Parte I, Sezione 3: Cosa accadrà se partecipo allo studio?”*.

Le parti sperimentali dello studio includono la sicurezza e l'efficacia di Dato-DXd somministrato con durvalumab per il trattamento del carcinoma mammario triplo negativo o con bassa espressione del recettore ormonale/HER2-negativo prima dell'intervento chirurgico, la combinazione di durvalumab con o senza chemioterapia dopo l'intervento chirurgico (descritta nella *“Parte 1, Sezione 3: Cosa accadrà se partecipo allo studio?”*), e anche i test sui biomarcatori sperimentali descritti nella *“Parte I, Sezione 4: Quali sono gli esami e le procedure richiesti?”*.

A questo studio parteciperanno circa 1.728 pazienti come Lei.

L'immagine seguente fornisce un riepilogo dello studio TROPION-Breast 04. Ogni parte dello studio sarà descritta nella *“Parte I, Sezione 3: Cosa accadrà se partecipo allo studio?”*.



*Olaparib può essere somministrato ai/le partecipanti i cui tumori presentano determinate variazioni nel loro DNA

2 Sono tenuto/a a partecipare?

Può scegliere se partecipare o meno.

Si prenda tutto il tempo necessario per decidere se partecipare o meno allo studio. Potrebbe esserLe utile discuterne con amici e familiari prima di giungere a una decisione.

Se partecipa allo studio, potrà abbandonarlo in qualsiasi momento (consulti la *“Parte I, sezione 14: Cosa accadrà se desidero abbandonare lo studio?”* per maggiori dettagli).

Abbandonare lo studio non influirà sulle Sue cure. Se decide di abbandonare lo studio, è pregato/a di comunicarlo al medico dello studio il prima possibile.

Mentre decide se partecipare, tenga in considerazione l'impegno in termini di tempo richiesto dallo studio e le responsabilità che dovrà assumersi in qualità di paziente partecipante a una ricerca.

Se non partecipa allo studio, continuerà a ricevere le cure per il Suo carcinoma mammario triplo negativo o con bassa espressione del recettore ormonale/HER2-negativo. Il medico dello studio o il Suo medico curante Le parlerà di altri trattamenti possibili e dei loro rischi e benefici.

3 Cosa accadrà se partecipo allo studio?

Lei parteciperà allo studio per circa 7 anni. La Sua partecipazione allo studio potrebbe durare di più per ottenere risposte migliori su quanto oggetto di studio.

Prima che Lei inizi ad assumere il trattamento dello studio, sarà sottoposto/a a una serie di esami. Questa procedura è chiamata screening. Effettuerà circa 1-2 visite presso il centro sperimentale durante lo screening. Ogni visita potrà avere una durata diversa, a seconda dei test e degli esami in programma.

Se soddisfa i criteri di screening, sarà assegnato/a casualmente a un farmaco dello studio. "Assegnato/a casualmente" significa che il farmaco che Lei riceverà sarà scelto in modo casuale, come quando si lancia una moneta o si tira a sorte. Lei ha 1 probabilità su 2 di ricevere Dato-DXd più durvalumab pre-intervento chirurgico seguiti da durvalumab post-intervento chirurgico con o senza chemioterapia, oppure pembrolizumab più chemioterapia pre-intervento chirurgico seguiti da pembrolizumab post-intervento chirurgico con o senza chemioterapia. Se non soddisfa i criteri di screening, gliene saranno spiegati i motivi. Il medico dello studio o il Suo medico curante Le parlerà degli altri trattamenti possibili.

Durante il periodo di trattamento dovrà sottoporsi alle seguenti visite:

- Fino a 8 (o 16) visite di trattamento prima dell'intervento chirurgico (a seconda del trattamento a cui è stato/a assegnato/a);
- 1 visita di follow-up prima dell'intervento chirurgico;
- 1 visita per eseguire l'intervento chirurgico;
- 1 visita di follow-up dopo l'intervento chirurgico;
- Fino a 9 o 17 visite di trattamento dopo l'intervento chirurgico (a seconda del trattamento che Le è stato assegnato).

Se non potesse presentarsi a una visita, dovrà comunicarlo al Suo medico dello studio.

Il periodo di trattamento può durare fino a 57 settimane o più a lungo se Lei viene assegnato/a a 1 anno di trattamento post-intervento chirurgico con olaparib. Ogni visita può avere una durata differente, da quelle brevi che dureranno circa 1-2 ore a quelle più lunghe, che possono durare fino a circa 6 ore.

Sia Lei che il medico dello studio saprete quale trattamento è stato scelto per Lei (questo è chiamato studio in aperto), ma lo **sponsor** non saprà quale trattamento è stato selezionato per Lei (questo è chiamato studio in cieco dello **sponsor**).

In questo studio sono previsti 2 bracci di trattamento:

- Braccio sperimentale:
 - Trattamento pre-intervento chirurgico con Dato-DXd più durvalumab; QUINDI
 - Intervento chirurgico; QUINDI
 - Trattamento post-intervento chirurgico con durvalumab. Se al momento dell'intervento chirurgico sono ancora presenti cellule tumorali, insieme a durvalumab è possibile che venga somministrata una delle seguenti chemioterapie:
 - doxorubicina/epirubicina + ciclofosfamide, seguiti da paclitaxel + carboplatino; OPPURE
 - doxorubicina/epirubicina + ciclofosfamide, seguiti da paclitaxel; OPPURE
 - Carboplatino + paclitaxel; OPPURE
 - Capecitabina.
- Braccio di controllo:
 - Trattamento pre-intervento chirurgico con pembrolizumab più chemioterapia. La chemioterapia sarà carboplatino + paclitaxel, seguiti da doxorubicina/epirubicina + ciclofosfamide; QUINDI
 - Intervento chirurgico; QUINDI
 - Trattamento post-intervento chirurgico con pembrolizumab. Se le cellule tumorali sono ancora presenti al momento dell'intervento chirurgico, insieme a pembrolizumab può essere somministrata la chemioterapia con capecitabina.

Qualsiasi chemioterapia che potrebbe ricevere sarà scelta dal Suo medico. Se il Suo carcinoma mammario contiene una determinata mutazione (chiamata mutazione *BRCA*), Le potrebbe essere offerto anche il trattamento post-intervento chirurgico con olaparib, se le

cellule tumorali sono ancora presenti al momento dell'intervento chirurgico, indipendentemente dal braccio dello studio a cui è stato/a assegnato/a.

I tempi di somministrazione dei trattamenti dello studio varieranno in base al braccio di assegnazione nello studio. Una sintesi di come vengono somministrati i diversi farmaci dello studio è fornita nella Tabella 1 riportata di seguito.

Tabella 1 Riepilogo del farmaco (o dei farmaci) nell'ambito del trattamento dello studio

Trattamento dello studio	Via di somministrazione	Schema
Anticorpi coniugati (ADC):		
Dato-DXd	Infusione EV	Ogni 3 settimane
Immunoterapia:		
Durvalumab	Infusione EV	Ogni 3 settimane
Pembrolizumab	Infusione EV	Ogni 3 settimane
Chemioterapia:		
Doxorubicina O epirubicina	Infusione EV	Ogni 3 settimane
Ciclofosfamide	Infusione EV	Ogni 3 settimane
Carboplatino	Infusione EV	Ogni settimana oppure ogni 3 settimane
Paclitaxel	Infusione EV	Settimanale
Capecitabina	Orale	Due volte al giorno, due settimane di trattamento e una settimana di pausa
Farmaci aggiuntivi per la mutazione BRCA del carcinoma mammario:		
Olaparib	Orale	Due volte al giorno

Le verranno somministrati i farmaci dello studio solo mentre lo studio è ancora in corso, ma non dopo la sua conclusione.

Una visita di “fine trattamento” o interruzione del trattamento avrà luogo subito dopo l'interruzione del trattamento dello studio (per qualsiasi motivo). Lei dovrà quindi ripresentarsi in clinica per ulteriori visite di follow-up circa 30, 60 e 90 giorni dopo la Sua ultima dose di trattamento dello studio, quindi ogni 3 mesi per i primi 2 anni dalla Sua randomizzazione, quindi ogni 6 mesi per gli anni da 3 a 5 dalla randomizzazione e successivamente una volta l'anno fino al ritiro del Suo consenso allo studio o alla decisione da parte del medico dello studio o di AstraZeneca di interrompere la Sua partecipazione. Se Lei ricevesse un trattamento aggiuntivo con olaparib, verranno effettuate ulteriori visite di controllo, che potranno essere effettuate telefonicamente.

Il personale dello studio Le fornirà tutti i dettagli del programma di follow-up specifico per Lei. Se manifesta recidiva/progressione della malattia durante il follow-up, non dovrà presentarsi a ulteriori visite presso la clinica. I contatti con Lei avverranno invece tramite chiamata telefonica, attraverso contatto con il Suo medico operatore sanitario o, se disponibili, mediante le Sue cartelle cliniche o dati pubblici. Raccoglieremo informazioni sulla Sua salute, sulla progressione della malattia e sui successivi trattamenti antitumorali. Per questo follow-up non dovrà presentarsi ad alcuna visita aggiuntiva per lo studio. Questo tipo di contatto o ricerca può avvenire anche quando la ricerca dello studio si avvicina all'analisi dei dati.

Nel trattamento e nel follow-up post-intervento, Le verrà chiesto di compilare dei questionari sul Suo benessere e sulla Sua esperienza durante lo studio utilizzando un'applicazione elettronica ("App"), chiamata TrialMax. Alcune delle Sue risposte l'aiuteranno a gestire i potenziali effetti collaterali del Suo trattamento. Altre risposte aiuteranno i futuri pazienti a comprendere come la malattia e i farmaci dello studio potrebbero avere un impatto sui loro sintomi e sulla qualità della vita. Le verrà fornito un dispositivo con questa App già installata. L'applicazione la supporterà durante lo studio e il medico di studio le fornirà ulteriori informazioni a riguardo.

Tenga presente che lo studio e la Sua partecipazione allo studio possono essere interrotti prima del previsto, ad esempio per motivi scientifici o di sicurezza (veda la "Parte I, Sezione 9: Cosa accade se qualcosa cambia durante la mia partecipazione allo studio, per es. se emergono nuove informazioni?" per maggiori dettagli).

Se il Suo tumore peggiora o si ripresenta, i trattamenti dello studio saranno interrotti.

Se durante una qualsiasi parte dello studio non potesse presentarsi a una visita, dovrà comunicarlo al medico dello studio il prima possibile.

4 Quali sono gli esami e le procedure richiesti?

Durante lo studio, dovremo effettuare alcune misurazioni e prelevare campioni biologici, ad esempio piccole quantità di sangue o urina.

Saranno inclusi i seguenti test e procedure:

- **Firma del consenso informato:** prima che venga eseguita qualsiasi procedura correlata allo studio, dovrà firmare un modulo di consenso per dare il Suo permesso all'esecuzione degli esami e delle procedure.

- **Anamnesi medica e informazioni di base:** saranno raccolte informazioni riguardanti la Sua anamnesi medica e i dati demografici (per esempio data di nascita, sesso, razza ed etnia). Il medico dello studio esaminerà la Sua anamnesi medica per verificare se Lei soddisfa i requisiti per partecipare a questo studio. Le saranno anche chieste informazioni sui farmaci che ha assunto in passato e che sta assumendo attualmente, compresi quelli che ha assunto in precedenza per il carcinoma mammario.
- **Esame obiettivo (inclusi peso e altezza):** il medico dello studio La esaminerà, controllando il Suo stato di salute generale, cercando di individuare eventuali segni di anomalie di nuova insorgenza o in peggioramento e misurando il peso e l'altezza. L'altezza sarà misurata solo durante lo screening.
- **Monitoraggio di sicurezza e stato di validità:** il medico dello studio monitorerà la Sua sicurezza e il Suo benessere per l'intera durata dello studio. La Sua malattia sarà valutata per vedere come influisce sulla Sua mobilità e sulla Sua vita quotidiana. Si assicuri di informare il medico dello studio di qualsiasi disagio o peggioramento del Suo stato di salute in qualsiasi momento.
- **Elettrocardiogramma a 12 derivazioni (ECG/EKG):** l'ECG serve per controllare se ha problemi alla conduzione, alla frequenza e al ritmo cardiaco. Dei cerotti adesivi o elettrodi vengono attaccati sul torace e sulle spalle e collegati ai cavi connessi con un apparecchio. Questo esame misura l'attività elettrica del cuore.
- **Ecocardiogramma (ECO)/Scansione con acquisizione a gate multipli (Multi-Gated Acquisition, MUGA):** le scansioni ECO o MUGA verificano se il cuore pompa il sangue in modo corretto. Un'ECO è un tipo di esame ecografico per verificare la funzione di pompaggio del cuore e le dimensioni delle camere del cuore, incluso lo spessore delle pareti cardiache. Una MUGA è un esame che prevede l'uso di un tracciante radioattivo (chiamato radionuclide) e una fotocamera speciale per scattare delle foto mentre il cuore pompa sangue. L'esame misura il funzionamento del cuore mentre pompa ad ogni battito cardiaco.
- **Cura della bocca:** sarà fornito un piano giornaliero di cura della bocca da seguire durante i trattamenti pre-intervento chirurgico e fino a 25-35 giorni dopo la Sua ultima dose di trattamento pre-intervento chirurgico. Sarà fornito un kit per la cura della bocca che include uno spazzolino da denti, un dentifricio, un filo interdentale e un collutorio senza alcol.
- **Esame oculistico:** se Lei viene randomizzato/a a ricevere il trattamento pre-intervento chirurgico con Dato-DXd e durvalumab, i Suoi occhi saranno esaminati per verificarne la funzionalità e per eventuali anomalie da un oculista autorizzato. Tutti i/le partecipanti, indipendentemente dal braccio di trattamento, saranno sottoposti/e a esami oculistici prima del trattamento e alla fine della fase di trattamento pre-operatorio, e anche in qualsiasi momento se il medico lo ritiene necessario. I partecipanti in trattamento con Dato-DXd saranno sottoposti/e a esami oculistici durante il trattamento oltre a queste tempistiche.

- **Misurazione dei segni vitali:** verranno misurati pressione sanguigna, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e temperatura corporea.
- **Test di funzionalità polmonare:** saranno eseguiti dei semplici test per controllare il funzionamento dei polmoni.
 - Una “spirometria” misura la quantità di aria che Lei inspira ed espira.
 - Il test della “pulsossimetria (SpO2)” consente di misurare la quantità di ossigeno presente nel sangue. Funziona rilasciando e successivamente assorbendo un’onda di luce che attraversa i vasi sanguigni (o capillari) della punta del dito.
 - Se ha una malattia polmonare preesistente, potrebbe esserLe chiesto di sottoporsi a un test aggiuntivo chiamato “capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio” (diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide, DLCO). Il Suo medico deciderà se Lei dovrà sottoporsi a questo esame. Il DLCO è una misura dell’efficacia con cui ossigeno e anidride carbonica vengono trasferiti (diffusi) tra i polmoni e il sangue.
- **Test di gravidanza:** le donne in età fertile (ossia tutte le donne in grado di avere bambini) saranno sottoposte a un test di gravidanza (sul sangue) allo screening e (sul sangue e urine) prima di ogni ciclo di trattamento dello studio. Lei non può partecipare a questo studio se ha iniziato una gravidanza o sta cercando di avviare una gravidanza.
- **In menopausa:** saranno eseguite valutazioni per determinare lo stato menopausale, ovvero l’assenza di mestruazioni, ed esami del sangue.
- **Raccolte di sangue e urine:**
 - Saranno prelevati dei campioni di sangue che verranno analizzati per misurare i livelli dei Suoi globuli rossi e bianchi, la funzione di sangue, cuore, fegato, tiroide e reni, la presenza di alcune proteine e biomarcatori nel sangue, l’eventuale stato di gravidanza ed epatiti B e C. Se consentito dalle norme locali, il Suo sangue potrà essere analizzato allo screening per verificare l’eventuale presenza del virus dell’immunodeficienza umana (human immunodeficiency virus, HIV).
 - Saranno eseguiti gli esami della coagulazione per valutare quanto tempo impiega il Suo sangue a coagularsi.
 - Saranno raccolti e analizzati campioni di urine per verificare i livelli di sangue, proteine e glucosio (zucchero). Le urine possono essere utilizzate anche per il test di gravidanza.
- **Ulteriori campioni di sangue obbligatori:** i campioni di sangue saranno prelevati in vari punti temporali per tutta la durata dello studio per i seguenti motivi:

- Campioni di sangue per l'analisi della concentrazione (farmacocinetica [Pharmacokinetics, PK]) di Dato-DXd nel flusso sanguigno. Questi campioni aiuteranno a capire in che modo il Suo organismo degrada ed elimina il farmaco dello studio dal Suo flusso sanguigno.
- Campioni per l'analisi degli anticorpi contro Dato-DXd. Questi campioni serviranno a comprendere in che modo il Suo sistema immunitario reagisce al farmaco dello studio.
- I campioni di sangue per l'analisi dei biomarcatori saranno prelevati in vari punti temporali. I biomarcatori valutati nell'ambito di questo studio includono proteine, RNA e DNA. Le proteine sono gli elementi costitutivi delle strutture che formano l'organismo e che svolgono e regolano le funzioni corporee. Il DNA, anche noto come "informazioni genetiche", può essere considerato come un grande libro di istruzioni che il corpo legge per capire come debba essere costruito e funzionare. L'RNA agisce da traduttore, aiutando il corpo a leggere le istruzioni contenute nel DNA e a usarle per creare le proteine di cui il corpo ha bisogno per funzionare.
- Talvolta, l'analisi del DNA è nota con il nome di test genetico. Sebbene tutti gli esseri umani abbiano lo stesso libro di istruzioni del DNA, alcune parole o lettere possono variare da persona a persona. Alcune di queste differenze non hanno alcun effetto sulla salute, mentre altre possono influenzare la probabilità di sviluppare una malattia o incidere sull'efficacia di un farmaco nel trattare una malattia. Le istruzioni contenute nelle Sue cellule tumorali spesso contengono differenze chiamati mutazioni, che possono essere importanti per comprendere come funziona il Suo tumore o come risponde al trattamento.
- Campioni di sangue per l'analisi del DNA tumorale circolante. Il DNA tumorale circolante è il DNA del Suo tumore che si trova nel Suo sangue. Questo sarà analizzato per comprendere quali differenze nel DNA sono presenti nel Suo tumore e anche per monitorare come il Suo tumore potrebbe aver risposto al trattamento.
- Campioni di sangue per eseguire test esplorativi sui biomarcatori che potrebbero aiutare ad abbinare la risposta del farmaco alla sicurezza o agli esiti clinici. Inoltre, potrebbe essere valutata la presenza di alcuni virus respiratori (come il SARS-CoV-2, ovvero il virus che causa la COVID-19) e la Sua immunità contro questi virus.
- Campioni di sangue per l'analisi della valutazione dell'espressione genica (RNA) e dei marcatori genomici (DNA) saranno raccolti per aiutare ad abbinare

la risposta del farmaco agli esiti clinici o di sicurezza e per comprendere perché alcuni pazienti possono rispondere al trattamento meglio di altri.

- Saranno raccolti campioni di sangue per l'analisi genetica (DNA). Esaminare il Suo DNA normale può essere importante per comprendere quali delle differenze osservate nel DNA del Suo tumore sono errori che potrebbero essere importanti per la Sua malattia e quali sono semplicemente parte di ciò che La contraddistingue.

La quantità totale di sangue prelevata durante lo studio varierà a seconda della durata del trattamento dello studio e dell'insorgenza di eventuali effetti collaterali durante lo studio; durante una sola visita, la quantità varierà da un minimo di 11 ml (circa tre quarti di un cucchiaino) a un massimo di 64,2 ml (circa 4 cucchiaini), in base al periodo dello studio.

- **Campioni tumorali obbligatori:**

- Analisi e test sui biomarcatori a livello centrale: per partecipare a questo studio è necessario un campione tumorale. Questo campione tumorale deve provenire dalla malattia invasiva primaria al momento della diagnosi. Questo tessuto sarà inviato per analisi di laboratorio per valutare se il Suo tumore esprime il ligando di morte cellulare programmata 1 (Programmed Cell Death Ligand 1, PD-L1) (una proteina che le cellule tumorali utilizzano per nascondersi dal sistema immunitario) e TROP2 (il bersaglio di Dato-DXd). I risultati dei test per PD-L1 e TROP2 non saranno utilizzati per determinare la Sua idoneità allo studio.
- Un campione tumorale di malattia residua al momento dell'intervento chirurgico definitivo: questo tessuto sarà inviato per i test di laboratorio per confermare lo stato di PD-L1 e TROP2 del Suo tumore.
- Ulteriori analisi sui campioni tumorali obbligatori: Dopo i test per rilevare PD-L1 e TROP2, i tessuti tumorali rimanenti da Lei forniti, come specificato sopra, saranno utilizzati per la ricerca esplorativa per acquisire maggiori informazioni sul Suo tumore (ad esempio, identificare i biomarcatori al fine di aiutare a comprendere perché alcuni pazienti possono rispondere al trattamento meglio di altri e perché talvolta il trattamento può smettere di funzionare). Questa ricerca potrebbe prevedere l'analisi di proteine, DNA o RNA. I risultati dei test del Suo tumore possono essere confrontati con i risultati delle Sue cellule del sangue normali per comprendere quali caratteristiche sono specifiche del Suo tumore. Inoltre, immagini del Suo tessuto tumorale potrebbero essere acquisite e conservate per condurre ulteriori analisi computerizzate. Questi esami sono esplorativi e non saranno condivisi con il Suo medico, ma sono importanti per

consentirci di conoscere il Suo tipo di tumore e comprendere i motivi per cui alcune persone possono o meno rispondere o sviluppare resistenza al trattamento dello studio. I tessuti tumorali possono anche essere utilizzati per contribuire allo sviluppo di test diagnostici correlati a queste analisi esplorative.

- **Diagnostica per immagini del tumore mediante mammografia o risonanza magnetica (RM):** questi esami saranno utilizzati per monitorare il Suo tumore. Le mammografie utilizzano i raggi X per creare delle immagini dettagliate del Suo corpo, mentre le RM usano campi magnetici per produrre immagini simili. I raggi X sono un tipo di radiazioni che possono attraversare il corpo e produrre immagini della parte interna di esso. La mammella sarà sottoposta a scansione prima che Lei acceda allo studio (screening) e, in caso di tessuto mammario residuo dopo l'intervento chirurgico, una volta all'anno.
- **Valutazione della risposta patologica completa:** Lei sarà valutato/a al momento dell'intervento chirurgico per vedere quale impatto ha avuto il trattamento pre-intervento chirurgico sul Suo tumore.
- **Valutazioni della malattia:** Lei sarà valutato/a per verificare la presenza di segni, sintomi ed evidenza di recidiva/progressione della malattia esaminando l'anamnesi medica, eseguendo un esame obiettivo e valutando i segni e i sintomi clinici della Sua malattia.
- **TC ad alta risoluzione (High-resolution CT, HRCT):** potrebbe essere eseguita se Lei sviluppa un sospetto effetto collaterale chiamato malattia polmonare interstiziale/infiammazione polmonare. Se non è possibile eseguire una HRCT del torace, sarà eseguita una regolare TC.
- **Farmaci/Effetti collaterali:** il personale dello studio Le parlerà dei farmaci che Lei potrebbe star assumendo al momento. Riferisca tutti i farmaci che sta assumendo, inclusi i farmaci su prescrizione e da banco, vitamine, integratori ed eventuali preparazioni a base di erbe o altri supplementi. Le sarà inoltre chiesto se si è sentito/a poco bene o ha notato qualche cambiamento nel Suo stato di salute. Deve informare il personale dello studio di eventuali cambiamenti che si sono verificati dall'ultima visita. Le sarà anche chiesto quali (eventuali) farmaci antitumorali sta assumendo dopo aver interrotto il trattamento dello studio.
- **Ricoveri:** il personale dello studio Le chiederà informazioni su eventuali ricoveri in ospedale dall'ultima visita.
- **Somministrazione del farmaco dello studio**
- **Dati raccolti utilizzando TrialMax (d'ora in poi denominata App)**
Nell'ambito di questo studio, potrebbe esserLe chiesto di raccogliere dati che La riguardano tramite l'App. I dati che saranno raccolti sono elencati di seguito:
 - Questionari elettronici sugli esiti riferiti dal paziente (electronic Patient-Reported Outcome, ePRO): Le sarà chiesto di compilare una serie di questionari in momenti diversi durante lo studio sul Suo dispositivo elettronico (tablet,

smartphone) o su un dispositivo palmare fornito dal personale dello studio o sul Web, qualora necessario. Questi questionari vengono utilizzati per comprendere come si sente e il Suo funzionamento durante e dopo il trattamento e includono domande in merito a:

- 1 Sintomi, benessere, qualità della vita correlata alla salute.
 - 2 Esperienza con i sintomi causati dal trattamento.
 - 3 Stato di salute.
- **Sintomi della bocca e della gola:** Le sarà chiesto di compilare un diario elettronico giornaliero dei sintomi della bocca e della gola che La aiuta a gestire i sintomi della bocca e della gola e Le sarà fornita una guida in base ai sintomi segnalati.

Utilizzerà principalmente un dispositivo elettronico portatile per rispondere a queste domande, ma in alcune circostanze potrebbe compilare una versione basata sul Web di questi questionari. Il tempo stimato per compilare i questionari varia da 5 a 15 minuti, ma Lei può rispondere alle domande con i Suoi tempi. Le saranno poste domande sugli effetti collaterali che manifesta, ma le Sue risposte non saranno sempre monitorate dal medico dello studio. Se manifesta effetti collaterali gravi, contatti immediatamente il medico dello studio.

Nel corso dello studio potrebbe rendersi necessario effettuare delle visite/esami strumentali/procedure presso una struttura diversa dal centro sperimentale. Il medico dello studio le fornirà tutti i dettagli in merito qualora si verificasse questa possibilità.

Analisi genetiche

Alcuni **campioni biologici** saranno utilizzati per analizzare le Sue informazioni genetiche. Le informazioni genetiche possono essere viste come un grande manuale di istruzioni che il corpo legge per capire come deve essere costruito e funzionare. Se eseguite, le analisi genetiche potranno riguardare tutte le Sue informazioni genetiche o parte di esse.

L'analisi genomica come il Sequenziamento dell'intero genoma o il Sequenziamento dell'intero esoma (tecniche scientifiche per il sequenziamento di alcuni o di tutti i geni) può essere eseguita utilizzando i Suoi campioni. Il sequenziamento aiuta gli scienziati a comprendere in che modo le informazioni vengono conservate nei Suoi geni e in che modo potrebbero influire sul Suo tumore, sul Suo corpo e sulla Sua salute.

Le analisi genetiche condotte in questo studio sono per scopi esplorativi e saranno eseguite in maniera retrospettiva, vale a dire che le analisi saranno condotte in un secondo momento

e non potranno essere effettuate fino a dopo la conclusione della Sua partecipazione allo studio. I risultati di queste analisi non saranno condivisi con Lei o con il medico dello studio.

L'elenco completo degli esami e delle procedure, compreso il loro programma dettagliato, è disponibile nella sezione *"Informazioni aggiuntive per i pazienti"*. Questa sezione fornisce anche maggiori dettagli circa la gestione, la raccolta e le sedi di conservazione dei **campioni biologici**.

L'elenco completo dei test e delle procedure, incluso il loro programma dettagliato, è disponibile nella Sezione 4: *"Quali sono gli esami e le procedure richiesti?"*. Questa sezione fornisce anche maggiori dettagli sulla gestione dei campioni biologici, sulla raccolta e sui luoghi di conservazione.

5 Quali sono gli esami e le procedure opzionali?

I seguenti campioni di sangue e tumore aggiuntivi sono facoltativi in questo studio. Se Lei acconsente, può fornire il Suo consenso contrassegnando la casella di spunta nella *"Parte II: Modulo di consenso"*. Se non acconsente alle procedure facoltative, può comunque partecipare a questo studio. Se decide di interrompere la partecipazione allo studio, La preghiamo di comunicare al medico dello studio se desidera cambiare idea in merito all'utilizzo del/i campione/i aggiuntivo/i per la conduzione di altre ricerche.

Durante lo studio potrebbero essere raccolti campioni biologici aggiuntivi per esami facoltativi, come descritto di seguito:

- **Biopsia tumorale alla progressione o in caso di recidiva della malattia:** Questi tipi di campioni sono molto preziosi e aiutano a capire perché i tumori sono cresciuti nonostante il trattamento. Se il tumore cresce o si ripresenta in futuro, il medico potrebbe richiedere un nuovo campione tumorale, se è sicuro raccoglierne uno. Se Lei è disposto a fornire un campione tumorale in quel momento, Le viene chiesto se acconsente all'utilizzo del campione per la ricerca sui biomarcatori per capire perché il Suo cancro è peggiorato. Come parte di questa ricerca, esamineremo il DNA del Suo tumore per capire se nuove mutazioni o errori nel DNA del Suo cancro potrebbero aver causato la cessazione della risposta al trattamento. Un rapporto contenente i risultati di questo test sarà disponibile per il Suo medico. Tutti i campioni tumorali potrebbero anche essere utilizzati per sviluppare nuove diagnosi (test per scegliere i farmaci giusti per persone diverse), le immagini dei tessuti tumorali potrebbero essere acquisite e archiviate per eseguire analisi assistite da

computer come parte di questo lavoro. Dipende interamente da Lei se donare questo/questi campioni extra. Se accetta di donare campioni extra, verrà prelevato un campione di biopsia tumorale. La casella di controllo facoltativa è disponibile nella *“Parte II: Modulo di consenso”*.

- **Ispezione polmonare e campione di liquido (se clinicamente indicato):** se il medico dello studio ritiene che Lei abbia una malattia nei polmoni chiamata ILD/infiammazione polmonare, il medico dello studio potrebbe voler inserire un tubicino sottile e illuminato (broncoscopio) nella Sua bocca o nel Suo naso per raggiungere una via aerea nei polmoni. Quindi preleverà un campione di liquido che esaminerà (lavaggio broncoalveolare). I campioni raccolti durante la broncoscopia e il lavaggio broncoalveolare non saranno inviati per alcuna test o analisi a livello centrale.
- **Campioni di sangue:** se si sospetta che Lei abbia sviluppato la ILD/infiammazione polmonare, potrebbero essere prelevati ulteriori campioni di sangue per l'analisi esplorativa dei biomarcatori.
- **Campione genetico:** un campione di sangue prelevato all'inizio dello studio (prima della somministrazione dei farmaci dello studio) per la ricerca genetica. Le sarà chiesto se acconsente al prelievo di un campione di sangue per la ricerca genetica in un consenso informato alle analisi genetiche facoltative separato.

6 Quali sono i rischi associati alla partecipazione allo studio?

Esiste il rischio che il Suo carcinoma mammario non migliori o persino che peggiori durante lo studio.

È possibile che alcuni pazienti possano avere effetti collaterali di cui non siamo ancora a conoscenza.

Se si verificano gravi effetti collaterali dal farmaco in studio, il medico dello studio potrebbe chiederle di non continuare lo studio.

Partecipando allo studio Lei potrebbe ricevere / potrebbe non ricevere il trattamento “standard di cura” e riceverà invece un regime non testato.

Lei potrebbe manifestare effetti collaterali a seguito del trattamento dello studio. Molti possibili effetti collaterali dei trattamenti dello studio sono noti e presentati di seguito. È

possibile che alcuni pazienti possano manifestare effetti collaterali di cui non siamo ancora a conoscenza. Lei potrebbe manifestare effetti collaterali che ritardano i trattamenti potenzialmente benefici come l'intervento chirurgico.

Se manifesta eventuali effetti collaterali o lesioni, o la Sua malattia peggiora, è importante che Lei parli **immediatamente** con il medico dello studio per ricevere le cure appropriate. Se manifesta effetti collaterali gravi causati dal farmaco dello studio, il medico dello studio può chiederLe di non continuare lo studio. Se alla visita finale dello studio o alla visita di ritiro Lei presentasse un effetto collaterale, il medico dello studio potrebbe volerLa contattare per chiederLe informazioni al riguardo fino alla completa risoluzione di tale effetto. Lo **sponsor** dello studio potrebbe altresì richiedere queste informazioni al Suo medico dello studio.

Possibili rischi associati a Dato-DXd:

Il farmaco dello studio, Dato-DXd, viene studiato nelle sperimentazioni cliniche e continua ad essere valutato per comprendere la gamma completa di effetti collaterali che potrebbero essere potenzialmente associati all'uso.

In studi precedenti, sono stati osservati gli effetti collaterali elencati nella seguente tabella.

Quanto è comune?	Effetto/i collaterale/i
Molto comuni (osservati in più di 1 persona su 10, oltre il 10%)	<ul style="list-style-type: none">• Ulcere e piaghe della bocca• Nausea (sentirsi male)• Stanchezza• Perdita di capelli• Stitichezza• Diminuzione dell'appetito• Vomito• Esami del sangue che mostrano una diminuzione dei globuli rossi• Eruzione cutanea• Occhi secchi• Reazione correlata all'infusione del medicinale che può includere febbre, brividi, respiro sibilante, prurito o eruzione cutanea• Diarrea• Infiammazione della cornea chiamata cheratite. La cornea è lo strato trasparente davanti all'occhio che ricopre la pupilla e l'iride. Questa infiammazione può portare a un'ulcera.

<p>Comuni (osservati in 1-10 persone su 100, dall'1 al 10%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prurito • Pelle secca • Rossore e fastidio agli occhi • Aumento della lacrimazione • Bocca secca • Scolorimento della pelle • Una malattia polmonare chiamata malattia polmonare interstiziale con sintomi che possono includere tosse, mancanza di respiro, febbre o altri nuovi problemi respiratori in peggioramento • Infiammazione della palpebra • Visione offuscata • Disfunzione delle ghiandole delle palpebre
--	--

Di seguito sono elencate ulteriori informazioni pertinenti in merito ad alcuni effetti indesiderati molto comuni:

- **Malattie polmonari (malattia polmonare interstiziale/infiammazione polmonare)**
 Dato-DXd può causare problemi polmonari che possono essere potenzialmente letali o fatali. I sintomi possono essere simili a quelli di altre malattie cardiache o polmonari.

Informi il Suo medico di eventuali problemi polmonari o cardiaci di cui soffre o ha sofferto in passato, in particolare se:

- Presenta un'anamnesi di problemi polmonari, inclusa infiammazione del polmone nota come ILD e ha ricevuto o sta ricevendo corticosteroidi per il trattamento.

Informi immediatamente il Suo medico mentre riceve il trattamento con Dato-DXd se nota uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi:

- Tosse nuova o in peggioramento
- Difficoltà respiratorie
- Respiro affannoso nuovo o in peggioramento oppure altri problemi respiratori
- Febbre

Possono essere segni di un'infezione dei polmoni nota come malattia polmonare interstiziale che possono essere seri o fatali. Ricevendo un trattamento medico immediato è possibile evitare che questi problemi diventino più seri.

Il medico controllerà per ricercare questi segni e sintomi di problemi polmonari mentre Lei riceve il trattamento con Dato-DXd e può fornirLe un trattamento a base di corticosteroidi. Il Suo trattamento dello studio potrebbe dover essere ritardato o completamente interrotto se dovesse sviluppare seri problemi polmonari durante questo studio.

Informi il medico di eventuali altri problemi medici di cui soffre o ha sofferto in passato o se sospetta di essere stato/a esposto/a al coronavirus. Potrebbero essere eseguite ulteriori valutazioni, come clinicamente indicato.

Riceverà una guida informativa separata per il paziente riguardante il rischio di problemi polmonari.

Problemi agli occhi

Dato-DXd può causare secchezza dei Suoi occhi, aumento della lacrimazione, rossore e fastidio agli occhi, sensibilità alla luce, visione offuscata, infiammazione della palpebra, disfunzione della ghiandola della palpebra o cambiamenti della vista durante il trattamento.

Dato-DXd può anche causare altri problemi agli occhi come la cheratite, che è un'infezione della cornea (il tessuto trasparente a forma di cupola sulla parte anteriore dell'occhio che copre la pupilla e l'iride). I sintomi possono includere rossore agli occhi, dolore agli occhi, eccesso di lacrime o altre secrezioni dall'occhio, difficoltà ad aprire la palpebra a causa di dolore o irritazione, visione offuscata, diminuzione della vista, sensibilità alla luce e/o sensazione di avere qualcosa nell'occhio.

Verrà sottoposto a un esame della vista prima del trattamento e alla fine della fase di trattamento pre-operatorio e anche in qualsiasi momento se il medico lo ritiene necessario. I

partecipanti che ricevono Dato-DXd, saranno sottoposti/e ad un'esame della vista al ciclo 4 e al ciclo 7 prima dell'intervento.

Il medico consiglierà di usare lacrime artificiali senza conservanti quattro volte al giorno come misura preventiva e fino a otto volte al giorno secondo necessità clinica e di evitare lenti a contatto durante il trattamento in studio.

Informi il medico se sviluppa uno qualsiasi di questi sintomi durante il trattamento in studio. In questo caso, potrebbe sottoporsi a ulteriori esami della vista.

Reazione correlata all'infusione del medicinale (reazioni associate all'infusione)

Le reazioni allergiche possono verificarsi durante o entro un breve periodo dopo l'infusione. I sintomi più comuni includono mal di testa, nausea, febbre o brividi, capogiri, vampate di calore, prurito, dolore toracico o alla schiena e, molto raramente, anafilassi (una reazione allergica seria o potenzialmente letale che può includere segni e sintomi di gonfiore, orticaria/eruzione cutanea, battito cardiaco accelerato, difficoltà respiratorie o sensazione di costrizione alla gola, pressione sanguigna bassa e una breve perdita di coscienza). Lei riceverà la premedicazione prima di qualsiasi dose di Dato-DXd per prevenire la comparsa di tali eventi e sarà tenuto/a sotto stretta osservazione per possibili reazioni allergiche durante l'infusione e 1 ora dopo per almeno 2 cicli. Se non manifesta alcuna reazione correlata all'infusione (Infusion-Related Reaction, IRR) durante o dopo i primi 2 cicli, il periodo di osservazione post-infusione sarà ridotto ad almeno 30 minuti per i cicli successivi. Se manifesta una qualsiasi IRR, sarà tenuto/a sotto stretta osservazione per almeno 1 ora per i 2 cicli successivi all'evento di IRR e per almeno 30 minuti ad ogni ciclo successivo. È importante che informi il Suo medico se ha un'anamnesi di allergie ai farmaci o ai loro principi attivi. Se sviluppa uno qualsiasi di questi sintomi mentre assume il farmaco dello studio, si rivolga immediatamente al Suo medico.

Lei sarà esaminato/a con grande attenzione durante il periodo di studio, in particolare per verificare la presenza dei segni o sintomi riportati di sopra. Tuttavia, informi il medico dello studio/personale dello studio il prima possibile se sviluppa uno qualsiasi dei sintomi elencati in questa sezione.

Informi il Suo medico di eventuali problemi di salute che manifesta o che ha avuto in passato.

Ulcere e piaghe della bocca (Mucosite orale/stomatite)

Dato-DXd può causare ulcere e piaghe della bocca.

Il Suo medico Le fornirà un protocollo per la cura orale che include raccomandazioni e linee guida sull'adeguata igiene orale, il lavarsi i denti, il filo interdentale, l'idratazione e la lubrificazione della mucosa orale e dei farmaci topici, come richiesto, per aiutare a prevenire e trattare questi effetti indesiderati.

Oltre a una buona igiene orale e alle raccomandazioni dietetiche, il medico Le consiglierà anche un collutorio analcolico da usare 4 volte al giorno. Questo collutorio potrebbe contenere steroidi. Se sviluppa dolore, fastidio o piaghe aperte in bocca, ne informi il medico. Segua le istruzioni del medico su come usare il collutorio per prevenire o curare ulcere e piaghe della bocca.

Nausea e vomito

Dato-DXd può causare nausea e vomito, che in alcuni casi possono essere gravi e, potenzialmente, causare svenimento. Lei potrebbe ricevere dei farmaci prima dell'infusione e nei giorni successivi (secondo necessità) per aiutare a prevenire e trattare questi effetti collaterali.

Informi il medico se sviluppa uno qualsiasi di questi sintomi durante il trattamento dello studio.

Uso concomitante di farmaci, vitamine e integratori a base di erbe

Informi il Suo medico di tutti i farmaci che assume, sia quelli soggetti a prescrizione sia quelli da banco, nonché vitamine e integratori fitoterapici. Deve conoscere i farmaci che assume. Deve conservarne un elenco da mostrare al medico e al farmacista quando riceve un nuovo farmaco.

L'uso della cloroquina o dell'idrossicloroquina non è consentito durante il trattamento dello studio. Informi immediatamente il Suo medico dello studio se ha intenzione di assumere questi farmaci prima di iniziare o mentre assume il trattamento con Dato-DXd.

Attualmente, non sono noti i rischi associati all'uso di tabacco, sigarette elettroniche o svapo (per es. prodotti a base di tetraidrocannabinolo [THC]) durante il trattamento con Dato-DXd. L'uso di tabacco, sigarette elettroniche e vaping è fortemente scoraggiato. Informi immediatamente il Suo medico di qualsiasi uso passato o attuale di questi prodotti.

Rischi inattesi:

Il farmaco dello studio potrebbe avere altri effetti avversi che non sono noti in questo momento. È possibile che la Sua malattia peggiori durante la Sua partecipazione a questo

studio. Qualora emergessero informazioni importanti o nuove che potrebbero farLe cambiare idea sulla Sua partecipazione a questo studio ne verrà messo/a al corrente.

Possibili rischi associati a durvalumab

In studi precedenti, sono stati osservati gli effetti indesiderati elencati nella seguente tabella.

Lei potrebbe manifestare alcuni o tutti questi effetti, oppure non manifestarne nessuno.

Durvalumab può causare effetti collaterali che ancora non conosciamo. Se manifesta eventuali effetti collaterali o lesioni, o la Sua malattia peggiora, è importante che Lei parli immediatamente con il medico dello studio per ricevere le cure appropriate. Se alla visita finale dello studio o alla visita di ritiro Lei presentasse un effetto collaterale, il medico dello studio potrebbe volerLa contattare per chiederLe informazioni al riguardo fino alla completa risoluzione di tale effetto. Lo **sponsor** dello studio potrebbe altresì richiedere queste informazioni al medico dello studio.

Il farmaco in studio Durvalumab agisce aumentando la capacità del sistema immunitario di riconoscere il cancro. Ciò può causare effetti collaterali, che possono verificarsi quando il farmaco viene somministrato o dopo la somministrazione (entro ore, giorni o settimane).

La maggior parte degli effetti collaterali elencati di seguito è di lieve o moderata entità. Tuttavia, alcuni effetti collaterali possono essere molto seri e potenzialmente letali, e persino provocare il decesso. Alcuni effetti collaterali non necessitano di trattamento, mentre altri solitamente migliorano a seguito di trattamento. Lei potrebbe dover ritardare le dosi di durvalumab per consentire il miglioramento degli effetti collaterali. La gestione di questi effetti collaterali potrebbe altresì richiedere la somministrazione di farmaci come steroidi o altri agenti che possono influire sul sistema immunitario e ridurre l'infiammazione.

In studi precedenti, sono stati osservati gli effetti collaterali elencati nella tabella seguente. Inoltre, i pazienti hanno riferito frequentemente affaticamento, nausea e vomito e perdita di appetito.

Quanto è comune?	Effetto/i collaterale/i
Molto comuni (osservati in più di 1 persona su 10, oltre il 10%)	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Eruzione cutanea/Cute pruriginosa secca • Dolore addominale • Infezioni del tratto respiratorio superiore • Tosse • Febbre • Ipotiroidismo, che può causare stanchezza o aumento di peso (ipotiroidismo)
Comuni (osservati in più di 1 persona su 100, dall'1 % al 10%)	<ul style="list-style-type: none"> • Infiammazione polmonare (polmonite) • Iperattività della tiroide che può causare battito cardiaco accelerato o perdita di peso (ipertiroidismo) • Variazioni nei test di laboratorio correlati a funzionalità renale e funzionalità epatica • Reazioni associate all'infusione • Dolori muscolari e articolari (mialgia) • Polmonite • Influenza • Voce roca • Dolore alla minzione • Sudorazione notturna • Infezione micotica della bocca (candidosi orale) • Disturbi dentali e del cavo orale, infezioni del tessuto molle • Accumulo di liquido che causa gonfiore, per es. alle gambe
Non comuni (osservati in meno di 1 persona su 100, meno dell'1%):	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuzione della secrezione di ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali (insufficienza surrenalica) • Cicatrizzazione del tessuto polmonare (ILD) • Infiammazione del fegato (epatite) • Infiammazione dei reni (nefrite) • Infiammazione della pelle (dermatite) • Infiammazione dei muscoli (miosite) • Infiammazione dell'intestino (colite) • Infiammazione della ghiandola tiroidea (tiroidite) • Infiammazione del pancreas (pancreatite)

Quanto è comune?	Effetto/i collaterale/i
Rari (osservati in meno di 1 persona su 1.000; meno dello 0,1%)	<ul style="list-style-type: none"> • Diabete mellito di tipo 1 • Infiammazione di più muscoli (polimiosite) • Debolezza dei muscoli (miastenia grave) • Funzione ipoattiva della ghiandola pituitaria (ipofisite/ipopituitarismo) • Infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite) • Eruzione cutanea vescicolare (pemfigoide) • Squilibrio elettrolitico e dei liquidi corporei (diabete insipido) • Diminuzione delle cellule che facilitano la coagulazione del sangue (trombocitopenia immune) • Infiammazione cerebrale (encefalite) • Infiammazione delle articolazioni (artrite immuno-mediata)* • Disturbo del sistema nervoso (Sindrome di Guillain-Barre)* • Infiammazione all'interno dell'occhio (uveite)

(*) frequenza non determinata, cioè non può essere stimata dai dati disponibili

I seguenti effetti collaterali possono verificarsi con il trattamento con Olaparib quando usato in combinazione con Durvalumab. Se si verificano gravi effetti collaterali con Olaparib in combinazione con Durvalumab, informi immediatamente il medico.

Gli effetti collaterali comuni (che possono interessare fino a 1 paziente su 10) che possono verificarsi sono:

Mancata produzione di globuli rossi (aplasia pura dei globuli rossi) che può essere associata a sintomi quali mancanza di respiro, affaticamento, pallore o battito cardiaco accelerato.

I partecipanti maschi non devono congelare o donare sperma in nessun momento durante lo studio e fino ad almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del trattamento di studio, o più a lungo se necessario. Tutti i partecipanti non devono donare sangue o componenti del sangue durante la partecipazione allo studio e fino a 90 giorni dopo l'ultima dose del trattamento di studio.

Alcune vaccinazioni non sono consentite da 30 giorni prima della prima dose di farmaco in studio fino ad almeno 30 giorni dopo l'ultima dose di farmaco in studio. La invitiamo a discutere con il medico dello studio prima di sottoporsi a qualsiasi vaccinazione.

Per ulteriori informazioni sugli altri rischi, consultare le informazioni sui rischi aggiuntivi fornite nella *“Parte III: Informazioni aggiuntive per i pazienti”*.

Rischi inattesi:

Il/i farmaco/i dello studio potrebbe/potrebbero avere altri effetti avversi che non sono noti in questo momento. È possibile che la Sua malattia peggiori durante la Sua partecipazione a questo studio. Qualora emergessero informazioni importanti o *nuove* che potrebbero farLe cambiare idea sulla Sua partecipazione a questo studio ne verrà messo/a al corrente.

Possibili rischi associati alla combinazione di Dato-DXd e durvalumab

Se riceve contemporaneamente Dato-DXd più durvalumab, la combinazione di entrambi i farmaci potrebbe aumentare il rischio di alcuni degli effetti collaterali menzionati per Dato-DXd e durvalumab. Questi effetti collaterali includono problemi polmonari (ILD/infiammazione polmonare), reazione correlata all'infusione, eruzione cutanea e diarrea. Informi il medico se sviluppa uno qualsiasi di questi sintomi durante il trattamento dello studio.

Possibili rischi associati a pembrolizumab, doxorubicina/epirubicina, ciclofosfamide, paclitaxel, carboplatino, capecitabina o olaparib

Lei potrebbe ricevere uno dei diversi possibili farmaci dello studio (pembrolizumab, doxorubicina/epirubicina, ciclofosfamide, paclitaxel, carboplatino, capecitabina o olaparib), ampiamente disponibili nel Suo Paese. Il medico dello studio Le spiegherà come vengono somministrati questi trattamenti o combinazioni di trattamenti e i potenziali rischi o effetti collaterali associati agli stessi, in base alle informazioni di prescrizione locali.

La preghiamo di informare il medico o l'infermiere dello studio di eventuali effetti collaterali che potrebbe manifestare, non solo quelli elencati sopra, e se uno qualsiasi degli effetti collaterali diventa serio.

Rischi degli esami eseguiti durante lo studio:

Prelievo di sangue: l'aspirazione di sangue da una vena mediante un ago è chiamata “prelievo di sangue”. Potrebbe essere necessario provare a prelevare il sangue più di una volta oppure il prelievo potrebbe essere eseguito mediante un catetere (tubicino in plastica) temporaneo posizionato in una vena del braccio o della mano. Per ciascun prelievo di sangue si utilizzerà un ago nuovo. I campioni di sangue saranno prelevati durante tutto lo

studio. Il prelievo di sangue potrebbe causare dolore o stordimento. Potrebbe avvertire un disagio passeggero, accusare sanguinamento, lividi, gonfiore o, in rari casi, un'infezione nel punto in cui è stato inserito l'ago. Durante lo studio sarà prelevato un massimo di circa 594,9 ml (o circa 41 cucchiaini) di sangue.

TC/RM: la TC o la RM ha solitamente una durata compresa fra 15 minuti circa e un'ora; Lei si troverà in uno spazio ridotto, il che potrebbe causarLe un certo disagio. Una TC è una speciale radiografia che consente di visualizzare immagini in sezione del corpo che viene esposto a una quantità di radiazioni pari a circa 100 radiografie del torace. Una RM utilizza potenti magneti e onde radio per scattare delle immagini dei tessuti del corpo, ma non espone a ulteriori radiazioni. Le persone portatrici di determinati impianti metallici, ad esempio un pacemaker, non devono essere sottoposte a RM. Se Lei ha un impianto o eventuale metallo nel corpo, La preghiamo di informare il medico dello studio. Per le persone senza impianti metallici, non esistono rischi per la salute noti associati all'utilizzo del magnete. Durante l'acquisizione delle immagini, viene prodotto un forte rumore battente. Se necessario sono disponibili tappi per le orecchie o cuffie. La scansione può essere interrotta in qualsiasi momento su Sua richiesta, tuttavia il risultato potrebbe essere incompleto. Talvolta, per le TC e le RM viene iniettato un mezzo di contrasto in una vena per migliorare la qualità delle immagini, che può causare una reazione allergica e, in casi rari, danno renale. Il rischio di danno renale è maggiore se il paziente è disidratato o soffre di diabete. Tuttavia, le reazioni al colorante di contrasto sono rare e in genere non sono più gravi di un mal di testa.

RM del seno: per informazioni relative alle RM, veda sopra. Per l'esecuzione della RM del seno, Lei sarà sdraiato/a prono su un lettino che scorre in un tubo leggermente più largo del corpo. Se ha paura degli spazi chiusi (claustrofobia) informi il medico dello studio, il quale potrebbe somministrarLe un farmaco per farLa sentire più a Suo agio.

Mammografia: una mammografia è una radiografia del seno a basso dosaggio. Si tratta di un esame che serve a controllare la ricomparsa del carcinoma mammario o lo sviluppo di un nuovo carcinoma mammario primitivo. La quantità di radiazioni è molto bassa ed è improbabile che causi alcun danno. Un tecnico radiologo La aiuterà a posizionare una mammella per volta tra due lastre piatte nell'apparecchiatura radiografica. La mammella verrà quindi premuta tra le placche e avvertirà una forte pressione, che può essere fastidiosa, ma aiuta a ottenere un'immagine chiara. Generalmente, vengono acquisite 2 immagini per ogni mammella, una di lato e una da sopra.

ECO: un eco (ecocardiogramma) è un tipo di esame cardiaco che utilizza onde sonore per realizzare un'immagine in movimento del cuore. L'ecografia è una procedura sicura e non

utilizza radiazioni. Sul torace vengono posizionati un gel tiepido e uno strumento portatile per ottenere registrazioni del Suo cuore.

MUGA: un esame cardiaco alternativo per questo studio è la scansione del cuore con acquisizione a gate multipli (MUGA), che solitamente viene eseguita nel reparto di radiologia dell'ospedale. Durante la procedura, dei cerotti vengono posizionati sul torace per monitorare il cuore. Quindi saranno eseguite 2 iniezioni (una delle quali a basso livello di radioattività) in momenti diversi e verranno acquisite immagini del Suo cuore mediante l'impiego di una gamma camera. Esiste una piccola possibilità che Lei possa essere allergico/a alla prima iniezione, che contiene il colorante, e ciò potrebbe tradursi in una lieve eruzione cutanea. Lei potrebbe avvertire una breve puntura mentre il tracciante viene iniettato in vena. Potrebbe avvertire disagio nella sede in cui viene eseguita l'iniezione una volta completata la scansione. In rari casi si verificano reazioni allergiche al tracciante radioattivo. Il livello di radiazioni emesso durante l'esame è basso.

ECG/elettrocardiogramma: un ECG (elettrocardiogramma) è un tipo di esame obiettivo del cuore che consente di monitorarne l'attività elettrica e rileva la presenza o assenza di un cambiamento o anomalie nel ritmo cardiaco. I sensori (elettrodi) vengono solitamente collegati al torace per monitorare il cuore. La pelle nei punti in cui vengono posizionati i cerotti può diventare leggermente rossa o può avvertire una sensazione di puntura per qualche istante quando i cerotti vengono rimossi.

Biopsia tumorale: Se non è disponibile del tessuto archiviato, il medico dello studio Le proporrà di sottoporsi a una nuova biopsia del Suo tumore. Il rischio comune di questa procedura è il dolore e vi è il rischio di sanguinamento e/o infezione. Esiste un ipotetico rischio di diffusione regionale delle cellule tumorali quando l'ago viene estratto dal tumore. L'anestesia (farmaco anestetizzante) è comunemente usata per questo tipo di procedura medica ed esiste un rischio di complicazioni dovute all'anestesia che il medico dello studio Le descriverà. Il medico dello studio Le parlerà degli altri possibili rischi. Chieda al medico dello studio informazioni sui tempi di recupero stimati per questa procedura.

Visita oculistiche: non si prevedono rischi associati a queste valutazioni.

Per ulteriori informazioni sugli altri rischi, veda le informazioni sui rischi aggiuntivi fornite nella *"Parte III: Informazioni aggiuntive per i pazienti"*.

7 Vi sono altri aspetti o rischi dei quali è opportuno che io sia a conoscenza?

A causa di possibili reazioni al farmaco, Lei non potrà accedere a questo studio se è allergico/a o sensibile ai farmaci dello studio, ai composti inclusi nelle formulazioni del farmaco dello studio o ad altri anticorpi monoclonali.

Non deve assumere alcun farmaco, inclusi prodotti da banco, integratori alimentari e trattamenti alternativi/integrativi, senza aver prima consultato il medico dello studio. Deve conoscere i farmaci che assume e deve conservarne un elenco da mostrare al medico e al farmacista quando riceve un nuovo farmaco.

L'uso di integratori alimentari, farmaci non prescritti dal medico dello studio e trattamenti alternativi/complementari è fortemente sconsigliato.

Alcune vaccinazioni non sono consentite entro 30 giorni prima di iniziare il/i farmaco/i dello studio fino ad almeno 30 giorni dopo l'ultima dose del farmaco dello studio. Parli con il medico dello studio prima di sottoporsi a eventuali vaccinazioni.

Non deve donare sangue durante lo studio e fino a un massimo di 3 mesi (90 giorni) dopo l'ultima dose del farmaco dello studio.

Non Le è consentito partecipare ad altri studi di ricerca con trattamenti sperimentali/interventi alternativi durante la Sua partecipazione a questo studio di ricerca. Se ha un qualsiasi contatto con un operatore sanitario come un medico o un dentista, gli/le comunichi che è arruolato/a in questo studio di ricerca.

L'uso di prodotti a base di tabacco, sigarette elettroniche e vaping è fortemente sconsigliato ma non proibito. Informi immediatamente il Suo medico di qualsiasi uso passato o attuale di questi prodotti.

Durante lo studio e per 4 settimane dopo l'ultima dose del farmaco dello studio, deve evitare l'esposizione prolungata al sole, indossare indumenti protettivi (incluso un cappello), utilizzare una crema solare con SPF30 e cercare di proteggersi dal sole il più possibile.

Gravidanza, contraccezione e allattamento al seno.

Poiché gli effetti di Dato-DXd e durvalumab sul nascituro o sul neonato non sono noti, Lei (o la Sua compagna se Lei è un uomo) non deve avviare una gravidanza, né allattare un bambino al seno durante lo studio. Deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante lo studio e fino a 6 mesi (per l'uomo) e 7 mesi (per la donna) dopo aver completato lo studio. Il medico dello studio potrà dirLe quali sono i metodi contraccettivi accettabili.

Se Lei o la Sua compagna rimane incinta, deve comunicarlo immediatamente al medico dello studio. Dovrà immediatamente smettere di assumere il farmaco dello studio e, nell'ambito di un consenso separato, a Lei e al Suo compagno sarà chiesto di fornire informazioni su di Lei e il/la Suo/a bambino/a.

Rischi riproduttivi:

Donne

Né Dato-DXd né durvalumab sono stati testati nelle donne in gravidanza. Gli effetti di questi farmaci su un nascituro o un neonato allattato al seno non sono noti. Agenti con meccanismi simili sono associati a rischi per l'embrione/feto. Se è in stato di gravidanza o avvia una gravidanza, Dato-DXd o durvalumab potrebbe ridurre il peso del nascituro, provocare difetti alla nascita o morte del nascituro o del neonato allattato al seno. Se Lei è una donna incinta, sta cercando di rimanere incinta, è in fase di allattamento o intende allattare al seno un bambino, non può partecipare a questo studio.

Se Lei è una donna in età fertile, dovrà utilizzare metodi contraccettivi altamente efficaci durante questo studio e per almeno 7 mesi dopo l'ultima dose di Dato-DXd o almeno 90 giorni dopo l'ultima dose di durvalumab (a seconda di quale evento si verifichi per ultimo) o per un periodo di tempo più lungo, qualora applicabile. Il medico curante valuterà se i requisiti contraccettivi sono più lunghi per altri farmaci in studio (pembrolizumab, doxorubicina/epirubicina, ciclofosfamide, paclitaxel, carboplatino, capecitabina o olaparib).

Con metodi contraccettivi altamente efficaci si intendono:

- dispositivo intrauterino (intrauterine device, IUD) di rame
- sistema intrauterino a rilascio di ormoni (IUS)
- occlusione tubarica bilaterale
- compagno vasectomizzato
- astinenza sessuale completa.

Se ritiene di essere rimasta incinta durante lo studio, deve comunicarlo immediatamente al medico dello studio o al personale dello studio. Se rimane incinta, sarà ritirata dallo studio. Il medico dello studio seguirà la gravidanza e ne riferirà l'esito per Lei e per il bambino allo **sponsor** di questo studio. Il Comitato etico indipendente (CEI), un gruppo che sovrintende la sicurezza dei pazienti, sarà informato della gravidanza.

Le donne non devono donare o recuperare per uso personale ovuli dal momento dell'arruolamento e per l'intera durata del periodo di trattamento dello studio, e per almeno

7 mesi dopo l'ultima dose di farmaco dello studio o per un periodo più lungo, se applicabile. Devono inoltre astenersi dall'allattamento per tutto questo periodo. Le donne potrebbero voler prendere in considerazione la conservazione degli ovuli prima dell'arruolamento in questo studio.

Uomini

Sono state osservate alterazioni nei testicoli di animali durante le valutazioni di Dato-DXd. È possibile che Lei possa sviluppare infertilità in futuro.

Se Lei è un uomo, per partecipare allo studio Le sarà chiesto di utilizzare un preservativo in aggiunta all'utilizzo da parte della Sua compagna di un metodo contraccettivo altamente efficace per tutta la durata di questo studio e fino a 6 mesi dopo la Sua ultima dose di farmaco dello studio o per un periodo di tempo più lungo, qualora applicabile. Le consigliamo fortemente di far utilizzare anche alla Sua compagna uno dei metodi contraccettivi altamente efficaci indicati precedentemente per tutto questo periodo.

I metodi contraccettivi altamente efficaci che possono essere utilizzati dalla Sua partner includono:

- contraccezione ormonale combinata (contenente estrogeno e progesterone) per via orale, intravaginale o tramite cerotto transdermico
- contraccettivi ormonali contenenti solo progesterone associati a inibizione dell'ovulazione somministrata per via orale o tramite iniezioni o impianti
- dispositivo intrauterino (intrauterine device, IUD) di rame
- sistema intrauterino a rilascio di ormoni (IUS)
- occlusione tubarica bilaterale
- compagno vasectomizzato
- astinenza sessuale completa.

La Sua compagna può utilizzare i metodi contraccettivi ormonali, tra cui:

- Iniezione: iniezione di medrossiprogesterone (per es. Depo-Provera®)
- Sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel (per es. Mirena®)
- Dispositivo intrauterino a base di progesterone T
- Impianti: impianti a rilascio di etonogestrel (per es. Implanon® o Norplant®)
- Dispositivi intravaginali: dispositivi intravaginali a rilascio di etinilestradiolo/etonogestrel (per es. NuvaRing®)
- Pillola combinata: pillola contraccettiva orale combinata a dosaggio normale e basso

- Patch: sistema transdermico a rilascio di norelgestromina/etinilestradiolo (per es. Ortho Evra®)
- Minipillola: pillola contraccettiva orale a base di progesterone che utilizza desogestrel; Cerazette® è attualmente l'unica pillola a base di progesterone altamente efficace

Se Lei è un uomo e la Sua compagna inizia una gravidanza, dovrà segnalarlo al personale dello studio. Il medico dello studio seguirà la gravidanza e riferirà l'esito per Lei e il bambino allo **sponsor**. Il CEI, un gruppo che sovrintende alla sicurezza dei/delle pazienti, sarà informato della gravidanza.

Inoltre, gli uomini non devono congelare o donare sperma a partire dall'arruolamento nello studio, per tutta la durata di questo studio e per almeno 6 mesi dopo l'ultima dose di farmaco dello studio o per un periodo di tempo più lungo qualora applicabile. Prima di iniziare il trattamento, ai soggetti/partecipanti di sesso maschile deve essere raccomandata una consulenza sulla conservazione dello sperma.

Guida riproduttiva

È opportuno rilevare che alcuni metodi contraccettivi non sono considerati altamente efficaci (per es. preservativo maschile o femminile con o senza spermicida; cappuccio, diaframma, o spugnetta cervicale con o senza spermicida; dispositivo intrauterino senza rame; pillole contraccettive ormonali a base di solo progesterone in cui l'inibizione dell'ovulazione non è la principale modalità d'azione [escluso Cerazette/Desogestrel che è considerato altamente efficace]; e pillole contraccettive trifasiche combinate).

Lei potrebbe ricevere uno dei diversi possibili farmaci dello studio (pembrolizumab, doxorubicina/epirubicina, ciclofosfamide, paclitaxel, carboplatino, capecitabina o olaparib), ampiamente disponibili nel Suo Paese. Il medico dello studio Le spiegherà eventuali ulteriori requisiti relativi a gravidanza, contraccezione e allattamento al seno, in base alle informazioni di prescrizione locali per questi farmaci dello studio.

8 Quali possibili benefici comporta la partecipazione?

Non sappiamo se partecipare La aiuterà a migliorare la Sua condizione, ma ci auguriamo di sì.

Le informazioni che lo **sponsor** dello studio riceve da questo studio potrebbero contribuire a migliorare il trattamento di pazienti con carcinoma mammario triplo negativo o con bassa espressione del recettore ormonale/HER2-negativo in futuro.

Non vi è alcuna garanzia che Lei trarrà dei benefici diretti dalla partecipazione allo studio. Tuttavia, la Sua partecipazione può essere di aiuto ad altri pazienti in futuro apportando nuove conoscenze sulle malattie e migliorando le cure mediche.

9 Cosa succederà se qualcosa dovesse cambiare durante la mia partecipazione allo studio, per es. se emergessero nuove informazioni?

Durante lo studio potrebbero verificarsi dei cambiamenti in grado di farLe cambiare idea circa l'opportunità di proseguire la partecipazione in questo studio. Se qualcosa dovesse cambiare, La informeremo il prima possibile.

Potrà decidere di abbandonare lo studio in qualsiasi momento. Per maggiori dettagli, veda la *“Parte I, sezione 14: Cosa accadrà se desidero abbandonare lo studio?”* di seguito.

Il medico dello studio può anche decidere di ritirarLa dallo studio se ritiene che ciò sia nel Suo migliore interesse.

La Sua partecipazione allo studio viene interrotta anche quando lo **sponsor**, le Autorità Sanitarie, il Comitato Etico o le Agenzie Regolatorie decidono che lo studio debba essere interrotto.

10 Cosa accade qualora mi facessi male o subissi una lesione durante lo studio?

Qualora si presenti un'emergenza, chiami immediatamente il Suo contatto disponibile 24 ore su 24 o si rechi al Pronto Soccorso più vicino e contatti il medico dello studio non appena possibile. Tutti i recapiti pertinenti sono riportati nella *“Parte III: Informazioni aggiuntive per i pazienti”*.

Se dovesse ammalarsi o subire delle lesioni durante la Sua partecipazione al presente studio di ricerca, dovrà immediatamente informare il medico dello studio.

Le lesioni che sono state causate dal farmaco dello studio, dai test o dalle procedure sono chiamate “lesioni imputabili alla ricerca”. Le lesioni causate dalle Sue cure mediche standard o dal Suo carcinoma mammario non sono lesioni imputabili alla ricerca.

Lo **sponsor** dispone di un'assicurazione che copre i danni associati alle lesioni imputabili alla ricerca (Compagnia assicuratrice HDI Global SE, Numero di polizza 390-01588223-14013; Massimali: fino a 7.500.000,00 Euro per il protocollo in questione e fino a 1.000.000,00 Euro per paziente. La copertura s'intende valida ed operante per i danni

provocati da fatti verificatisi durante il periodo di validità del presente contratto), purché tali danni si siano manifestati non oltre 24 mesi dal termine della sperimentazione, e per essi sia stata presentata richiesta di risarcimento non oltre 36 mesi dal termine della sperimentazione stessa. Per “dal termine della sperimentazione” s’intende quanto stabilito dal D.M. 14.07.09 all’art. 1.3. La polizza non opera per: a) sperimentazioni non regolarmente autorizzate e/o svolte intenzionalmente in maniera difforme da quanto autorizzato dalle Autorità competenti; b) per i danni che non siano in relazione causale, nei termini stabiliti dalle leggi e dai decreti applicabili, con la sperimentazione assicurata; c) per danni a donne in stato di gravidanza e/o per malformazioni genetiche al feto, se nel protocollo e nel consenso informato non vengono indicate le misure di prevenzione da adottare durante la sperimentazione; d) per reclami dovuti al fatto che il prodotto in sperimentazione non realizzi gli scopi curativi previsti; e) per reclami derivanti dall’uso di sistemi, macchinari e sostanze chimiche o nucleari che non sono a norma di legge. Resta ferma l’eventuale responsabilità civile di AstraZeneca ai sensi delle leggi locali. Per i relativi dettagli fare riferimento alla tabella 1 Parte D del presente documento.

Se ha stipulato un’assicurazione medica, La preghiamo di verificare con la Sua compagnia assicuratrice che la partecipazione a questo studio di ricerca non infici la Sua copertura.

11 Cosa accadrà ai miei dati e ai campioni biologici raccolti durante lo studio?

I Suoi dati, in particolare quelli personali e quelli sulla salute e soltanto nella misura in cui sono indispensabili in relazione all’obiettivo della sperimentazione e ai fini di farmacovigilanza, verranno trattati nel rispetto del Regolamento Ue 2016/679, noto come GDPR (General Data Protection Regulation) e del Decreto Legislativo 10 agosto 2018, n. 101. In termini pratici, i documenti relativi a Lei saranno custoditi in un luogo sicuro e non riporteranno il Suo nome in chiaro, noto solo al medico dello studio/personale del centro, ma un codice identificativo.

I Suoi dati clinici raccolti ai fini della sperimentazione, così come i risultati degli esami effettuati, saranno conservati per i tempi previsti dalle normative e successivamente distrutti. Qualora i dati personali siano trasferiti a un paese terzo o a un’organizzazione internazionale, saranno adottate tutte le garanzie previste dall’articolo 46 del GDPR 679/2016 relative al trasferimento.

Le modalità dettagliate con cui verranno raccolti e trattati i Suoi dati personali sono descritte nel documento “Informativa e Manifestazione Del Consenso Al Trattamento Dei Dati Personali”, che Lei dovrà firmare e datare per partecipare allo studio.

12 Quali sono i costi legati alla partecipazione?

La partecipazione a questo studio non comporterà alcun costo a Suo carico. Il farmaco dello studio, le visite dello studio, gli esami e le valutazioni sono gratuiti.

Lo Sponsor prevede una copertura economica per le spese “vive” di viaggio, vitto e alloggio sostenute e documentate dai pazienti coinvolti nello studio. Il rimborso delle spese sarà riconosciuto anche ad un accompagnatore, nel caso di pazienti non in grado di spostarsi in autonomia.

Per poter ricevere il rimborso, Lei, deve compilare, per ogni visita, il “Modulo Rimborso Spese per i soggetti partecipanti alla sperimentazione” che il Medico dello Studio le consegnerà, allegando i giustificativi di spesa in originale.

Lo Sponsor potrà controllare le somme richieste confrontandole con le visite da Lei eseguite. In questo caso i moduli e i giustificativi di spesa che Lei consegnerà saranno resi anonimi dall’Ufficio Amministrativo competente.

Lei farà il possibile per prenotare i biglietti aerei e di treno, gli alberghi etc. più economici. Tutti i costi relativi a voci non specificate nell’apposito modulo che Le sarà consegnato non saranno rimborsati

13 Come posso ottenere ulteriori informazioni dopo lo studio?

Le **Sintesi dei risultati dello studio** sono un riepilogo breve e di facile comprensione dei risultati di questo studio. Questi saranno aggiunti a www.trialssummaries.com entro 1 anno dall’ultima visita al centro dell’ultimo/a paziente allo studio. Lei potrà visitare il sito Web www.trialssummaries.com in qualsiasi momento e registrarsi per essere avvisato/a via e-mail su quando sia disponibile il **Riassunto dei risultati sperimentali** del Suo studio. In alternativa, informi il medico dello studio se ha bisogno di una copia cartacea del documento.

I riassunti dei risultati rial saranno pubblicati anche su <http://euclinicaltrials.eu>.

Una descrizione di questa sperimentazione clinica sarà disponibile su <http://www.clinicaltrials.gov>, come richiesto dalla legge statunitense. Questo sito Web non includerà informazioni che possano identificarti. Al massimo, il sito Web includerà un riepilogo dei risultati. Puoi cercare questo sito Web in qualsiasi momento

Informazioni in linguaggio tecnico relative al protocollo dello studio e i risultati saranno pubblicati sui siti <http://astrazenecaclinicaltrials.com> e <https://euclinicaltrials.eu/>. Questi siti Web non contengono alcuna informazione che La riguardi.

14 Cosa accadrà se desidero abbandonare lo studio?

La Sua partecipazione allo studio è volontaria, ciò vuol dire che Lei può interromperla in qualsiasi momento. Se desidera smettere di assumere il farmaco dello studio, farsi modificare il programma di visite o interrompere la Sua partecipazione, deve comunicarlo al medico dello studio e discutere le opzioni disponibili.

Il medico dello studio La inviterà a sottoporsi a un esame di fine studio per controllare il Suo stato di salute.

Non è obbligatorio, ma sarebbe utile se Lei spiegasse al medico dello studio il motivo per cui desidera interrompere la Sua partecipazione, soprattutto se ha manifestato dei disagi.

Se interrompe la Sua partecipazione allo studio (tenga presente che si tratterebbe di un'“interruzione dello studio” e non di una revoca/obiezione al consenso per il trattamento dei dati personali), il medico dello studio interromperà la raccolta dei Suoi dati, ma i dati e i **campioni biologici** precedentemente raccolti saranno conservati e utilizzati al fine di garantire la validità dello studio e per scopi di conformità ai requisiti normativi come consentito dalla legge. Il medico dello studio La inviterà quindi a sottoporsi a una valutazione di fine studio per controllare il Suo stato di salute. Se Lei non si presenta a una visita programmata, il medico dello studio cercherà di rintracciarLa. Qualora non riesca a mettersi in contatto con Lei, potrà consultare fonti pubbliche per verificare il Suo stato di salute dove consentito. Ciò è importante per i risultati dello studio. Pur non essendo obbligatorio, sarebbe utile ai fini dello studio se Lei spiegasse al medico dello studio il motivo per cui desidera interrompere la Sua partecipazione, soprattutto nel caso in cui abbia manifestato dei disagi.

Continueremo a utilizzare i Suoi dati e i campioni raccolti come originariamente consentito, a meno che Lei non desideri che i Suoi dati o **campioni biologici** siano utilizzati dopo il Suo ritiro dallo studio. In tal caso deve comunicarlo al medico dello studio e i Suoi **campioni biologici** rimanenti saranno distrutti non appena possibile, ma i Suoi **dati codificati**

precedentemente raccolti saranno conservati come richiesto dalle normative che regolamentano gli studi clinici.

15 Chi potrà rispondere alle mie eventuali domande?

È Suo diritto essere pienamente informato prima di decidere di partecipare a questo studio. Si ricordi, non esistono domande stupide! Non esiti a porre domande IN QUALSIASI MOMENTO! È Suo diritto ricevere informazioni complete prima di decidere se partecipare a questo studio. Potrà contattare il medico dello studio in qualsiasi momento all'indirizzo indicato nella *“Parte III: Informazioni aggiuntive per i pazienti”*.

PARTE II MODULO DI CONSENSO

Numero dello studio: D926QC00001; **Nome del prodotto:** Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) e durvalumab

Titolo breve dello studio: Studio per valutare le iniezioni di Dato-DXd e durvalumab prima e dopo l'intervento chirurgico per il trattamento di pazienti adulti/e con carcinoma mammario

Confermo quanto segue:

- Il medico dello studio mi ha spiegato lo studio in maniera esaustiva.
- Ho avuto l'opportunità di discutere dello studio con il medico dello studio e ho ricevuto risposta a tutte le mie domande.
- Mi è stato concesso tempo a sufficienza per valutare lo studio.
- Ho letto e compreso tutte le informazioni di cui sopra relative allo studio.
- Sono consapevole che riceverò una copia del presente documento dopo averlo firmato.
- Sono consapevole che la mia decisione di partecipare allo studio è interamente volontaria. Se decidessi di non partecipare allo studio o di interrompere la mia partecipazione durante lo studio, tale decisione non comprometterà la mia terapia standard.
- Ho risposto in maniera onesta a tutte le domande sulla mia anamnesi medica e seguirò tutte le regole elencate nel documento.

Acconsento a partecipare allo studio clinico e alle relative procedure. Sono consapevole che la mia partecipazione comporta anche:

- la raccolta del mio nome e dei miei recapiti durante lo studio secondo le modalità che mi sono state descritte, nonché la loro presa visione e revisione da parte delle persone autorizzate elencate;
- le mie informazioni correlate alla salute su come mi sento e sulle mie funzionalità durante e dopo il trattamento raccolte tramite questionari ePRO e informazioni sull'uso dell'App, come ad esempio gli indicatori di data e ora, sono state ottenute durante l'utilizzo dell'App e sono state codificate come descritto nel presente consenso.
- l'utilizzo dei miei dati codificati (comprese le immagini) da parte dello sponsor o delle persone o aziende che agiscono per suo conto o che lavorano con lo sponsor;
- l'utilizzo dei miei dati codificati da parte di persone od organizzazioni aventi sede in Paesi che non dispongono di norme in materia di protezione dei dati equivalenti a

quelle adottate nel mio Paese. Sono consapevole che lo sponsor monitora tali utilizzi e adotta tutte le misure possibili volte a tutelare la mia privacy;

- la raccolta e l'analisi dei miei campioni biologici come descritto nel presente documento, comprese analisi genetiche.

Sono inoltre consapevole che posso esprimere una scelta in merito agli argomenti elencati di seguito e che spuntando la casella del “Sì” presto il mio consenso, mentre spuntando la casella del “No” nego il consenso:

La mia partecipazione a una biopsia tumorale facoltativa alla progressione della malattia	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
La mia partecipazione all'esame del sangue facoltativo in caso di sospetta ILD/infiammazione polmonare	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
L'utilizzo dei miei dati (incluse le immagini) e campioni biologici codificati, laddove necessario per la ricerca, per possibili analisi delle mie informazioni genetiche	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Se necessario al fine di monitorare la Sua salute e sicurezza in maniera completa, il medico dello studio potrebbe informare il Suo medico della Sua partecipazione allo studio e condividere con questi informazioni mediche pertinenti. Se acconsente, indichi qui nome e recapiti del Suo medico:		

	PARTECIPANTE ALLO STUDIO
NOME PER ESTESO (in stampatello)	
DATA (gg-mm-aaaa)	
FIRMA	

	Firma della persona che conduce il colloquio sul consenso informato
NOME PER ESTESO (in stampatello)	
DATA (gg-mm-aaaa)	
FIRMA	

La firma di un rappresentante legalmente autorizzato deve essere aggiunta nel caso in cui il soggetto sia minorenne o non sia in grado di firmare per sé. Deve essere precisato il tipo di rapporto che intercorre tra il soggetto e il/la rappresentante legalmente accettabile. La firma del/la testimone imparziale deve essere aggiunta se lo studio consente il reclutamento di soggetti non in grado di leggere o scrivere.

	Rappresentante legalmente accettabile
NOME PER ESTESO (in stampatello)	
DATA (gg-mmm-aaaa)	
FIRMA	
Tipo di rapporto con il/la partecipante	

	Testimone imparziale
NOME PER ESTESO (in stampatello)	
DATA (gg-mmm-aaaa)	
FIRMA	

PARTE III: INFORMAZIONI AGGIUNTIVE PER I PAZIENTI

1 Recapiti

Medico dello studio <<inserire i dettagli>>	Coordinatore dello studio (per es., infermiere designato per lo studio) <<inserire i dettagli>>
N. di telefono <<inserire i dettagli>>	N. di telefono <<inserire i dettagli>>
Indirizzo <<inserire i dettagli>>	Indirizzo <<inserire i dettagli>>
<<Indirizzo e-mail>>	<<Indirizzo e-mail>>
Compagnia di assicurazioni	HDI Global SE
Numero di polizza	390-01588223-14013

2 Elenco dettagliato delle visite e degli Esami/delle Procedure

Valutazione	Screening	Ciclo 1	Cicli da 2 a 8	Follow-up di sicurezza pre-intervento chirurgico	Intervento chirurgico	Follow-up di sicurezza pre-Ciclo 1	Ciclo 1	Cicli da 2 a 9	Interruzione e del trattamento	Follow-up di sicurezza	Follow-up
Giorni	Fino a 28 giorni prima dell'inizio del trattamento	Giorno 1	Giorno 1	Da 18 a 28 giorni dopo l'ultimo trattamento	Da 3 a 6 settimane dopo l'ultimo trattamento	Da 23 a 37 giorni dopo l'intervento chirurgico	Giorno 1	Giorno 1	Entro 35 giorni dalla decisione di interrompere il trattamento	30, 60 e 90 giorni dopo l'ultimo giorno di trattamento	Ogni 3 mesi dopo l'ultimo trattamento
Consenso	X										
Idoneità	X										
Dati demografici, anamnesi medica, condizioni mediche attuali	X	X (a meno che non siano trascorsi 3 giorni dallo screening)									
Stato gBRCA		Quando applicabile e se disponibile									
Stato di validità ECOG	X	X (a meno che non siano trascorsi 3 giorni dallo screening)	X (entro 3 giorni dal trattamento)	X		X	X (entro 3 giorni dal trattamento)	X (entro 3 giorni dal trattamento)	X	X (e quando è iniziata la terapia antitumorale e successiva)	
Esame obiettivo e valutazioni	X	X (se necessario)	X (entro 3 giorni dal trattamento)	X		X	X (entro 3 giorni dal trattamento)	X (entro 3 giorni dal trattamento)	X	Solo Giorno 30	

Valutazione	Screening	Ciclo 1	Cicli da 2 a 8	Follow-up di sicurezza pre-intervento chirurgico	Intervento chirurgico	Follow-up di sicurezza pre-Ciclo 1	Ciclo 1	Cicli da 2 a 9	Interruzione del trattamento	Follow-up di sicurezza	Follow-up
Altezza	X										
Peso	X	X (a meno che non siano trascorsi 3 giorni dallo screening)	X (entro 3 giorni dal trattamento)	X		X	X (entro 3 giorni dal trattamento)	X (entro 3 giorni dal trattamento)	X	X	
ECG (esame del cuore)	X	Come indicato dal medico dello studio		X	Come indicato dal medico dello studio				X		
Ecocardiogramma/MUGA (esame del cuore)	X	Come indicato dal medico dello studio							X		
Segni vitali (inclusa SpO ₂) ^a	X	X	X	X		X	X	X	X	X	
TAC del torace	X	Se si sospetta ILD/infiammazione polmonare									
Test di funzionalità polmonare	X	Se si sospetta ILD/infiammazione polmonare									
Indagine per ILD/infiammazione polmonare		Se si sospetta ILD/infiammazione polmonare									
Esame oculistico	X	Cicli 4 e 7 se riceve Dato-DXd e come indicato dal medico dello studio		X							
Piano di cura della bocca		Ogni giorno prima della somministrazione, durante il periodo di trattamento, e fino alla visita di follow-up di sicurezza pre-intervento chirurgico									

Valutazione	Screening	Ciclo 1	Cicli da 2 a 8	Follow-up di sicurezza pre-intervento chirurgico	Intervento chirurgico	Follow-up di sicurezza pre-Ciclo 1	Ciclo 1	Cicli da 2 a 9	Interruzione e del trattamento	Follow-up di sicurezza	Follow-up
Effetti indesiderati e farmaci ^a	X	Ad ogni visita (può avvenire per telefono, se non associata a una visita)							X	X	Solo effetti collaterali gravi
Successivo trattamento antitumorale (compresi intervento chirurgico e radioterapia)									X	X	X
Stato di menopausa	X			X (non pazienti in post-menopausa)					X (non pazienti in post-menopausa)	X (non pazienti in post-menopausa)	Annualmente (solo agli anni 1 e 2) (non pazienti in post-menopausa)
Test di gravidanza (su urine O sangue) ^b	X	X	X	X		X	X	X	X	X	
Test per l'epatite B e C e screening per l'HIV	X (a meno che non sia stato eseguito un test precedente entro 120 giorni dall'arruolamento)										

Valutazione	Screening	Ciclo 1	Cicli da 2 a 8	Follow-up di sicurezza pre-intervento chirurgico	Intervento chirurgico	Follow-up di sicurezza pre-Ciclo 1	Ciclo 1	Cicli da 2 a 9	Interruzione del trattamento	Follow-up di sicurezza	Follow-up
Analisi del sangue di sicurezza	X (entro 7 giorni prima della randomizzazione)	X (a meno che non siano trascorsi 3 giorni dallo screening)	X (entro 3 giorni dal trattamento)	X		X	X (entro 3 giorni dal trattamento)	X (entro 3 giorni dal trattamento)	X	X	
Test di coagulazione del sangue	X	X (a meno che non siano trascorsi 3 giorni dallo screening)	Come indicato dal medico dello studio								
Campione di sangue per la PK (solo braccio Dato-DXd)		X	Giorno 1 dei Cicli 2, 4 e 8	X							
Campione di sangue per test sugli anticorpi (solo braccio Dato-DXd)		X	Giorno 1 dei Cicli 2, 4 e 8	X							
Campione di sangue per l'analisi del DNA tumorale circolante	X	X	Giorno 1 del Ciclo 2, 3 e 5	X		X		Giorno 1 del Ciclo 5	X		
Campione di sangue per l'analisi immunoprecipitatoria della cromatina		Giorno 1 di qualsiasi ciclo (è necessario il prelievo di 1 solo campione)									

Valutazione	Screening	Ciclo 1	Cicli da 2 a 8	Follow-up di sicurezza pre-intervento chirurgico	Intervento chirurgico	Follow-up di sicurezza pre-Ciclo 1	Ciclo 1	Cicli da 2 a 9	Interruzione del trattamento	Follow-up di sicurezza	Follow-up
Campione di sangue per le analisi dell'espressione genica (RNA)	X		Solo Giorno 1 del Ciclo 2								
Campione di sangue per il marcatore genomico (DNA)	X		Solo Giorno 1 del Ciclo 2								
Campioni di sangue e siero per l'analisi dei biomarcatori	X		Solo Giorno 1 del Ciclo 2								
Campione di sangue genetico ° (facoltativo)		X									
Campioni tumorali obbligatori	X (entro 12 settimane prima della randomizzazione)				X						
Biopsia tumorale facoltativa alla progressione o recidiva della malattia			X (progressione/recidiva [facoltativa])								
Raccolta di campioni di urina	X	Come indicato dal medico dello studio									
Valutazione patologica completa della risposta					X						
Valutazione della malattia		Ogni 3 mesi dalla data della randomizzazione fino all'interruzione del trattamento, all'interruzione del trattamento, alla visita di follow-up di sicurezza a 90 giorni, quindi ogni 3 mesi fino alla fine dell'Anno 2, quindi ogni 6 mesi per gli Anni 3-5 e infine ogni anno fino al decesso, al ritiro del consenso o alla fine dello studio.									

Valutazione	Screening	Ciclo 1	Cicli da 2 a 8	Follow-up di sicurezza pre-intervento chirurgico	Intervento chirurgico	Follow-up di sicurezza pre-Ciclo 1	Ciclo 1	Cicli da 2 a 9	Interruzioni e del trattamento	Follow-up di sicurezza	Follow-up
Mammografia bilaterale o RM	X (alla diagnosi)						Almeno ogni 12 mesi dall'ultima scansione fino a recidiva/progressione (solo pazienti con tessuto mammario intatto rimanente)				
Stato di sopravvivenza											X
Questionari per il paziente sui sintomi		X	Le sarà chiesto di compilare elettronicamente dei questionari durante il periodo di trattamento ogni 3 settimane fino alla visita di follow-up di sicurezza pre-intervento chirurgico o all'interruzione del trattamento, a seconda di quale evento si verifichi prima, nonché all'interruzione del trattamento e alla visita di follow-up di sicurezza pre-intervento chirurgico								
Questionari per il paziente su salute, funzionamento, qualità della vita correlata alla salute		X	Le sarà chiesto di compilare elettronicamente dei questionari durante il periodo di trattamento ogni 3 settimane fino alla visita di follow-up di sicurezza pre-intervento chirurgico o all'interruzione del trattamento, a seconda di quale evento si verifichi prima, alla visita di follow-up di sicurezza pre-intervento chirurgico, all'inizio del trattamento dopo l'intervento chirurgico, ogni 3 settimane fino all'interruzione del trattamento e all'interruzione del trattamento							Ogni 3 mesi negli Anni 1-2 e ogni 6 mesi negli Anni 3-4. Ogni 3 mesi per 6 mesi in caso di progressione della malattia.	
Questionario per il/la paziente sullo stato di salute			Le sarà chiesto di compilare elettronicamente dei questionari durante il periodo di trattamento ogni 3 settimane dal Giorno 1 del Ciclo 1 per 24 settimane o fino all'interruzione del trattamento								
Questionario per il/la paziente sui sintomi del trattamento		X	Le sarà chiesto di compilare elettronicamente dei questionari durante il periodo di trattamento settimanalmente dal Giorno 1 del Ciclo 1 fino alla visita di follow-up di sicurezza pre-intervento chirurgico o all'interruzione del trattamento, a seconda di quale evento si verifichi prima, alla visita di follow-up di sicurezza pre-intervento chirurgico, all'inizio del trattamento dopo l'intervento chirurgico, ogni settimana per le prime 12 settimane e successivamente ogni 3 settimane fino all'interruzione del trattamento e all'interruzione del trattamento								

Valutazione	Screening	Ciclo 1	Cicli da 2 a 8	Follow-up di sicurezza pre-intervento chirurgico	Intervento chirurgico	Follow-up di sicurezza pre-Ciclo 1	Ciclo 1	Cicli da 2 a 9	Interruzione e del trattamento	Follow-up di sicurezza	Follow-up
Questionario per il paziente sui sintomi della bocca/gola		X	Le sarà chiesto di compilare elettronicamente dei questionari durante il periodo di trattamento ogni giorno fino alla visita di follow-up di sicurezza pre-intervento chirurgico o all'interruzione del trattamento, a seconda di quale evento si verifichi prima								
Questionario per il/la paziente sul cambiamento di peso e il colore delle urine		X	Le sarà chiesto di compilare elettronicamente dei questionari durante il periodo di trattamento settimanalmente fino alla visita di follow-up di sicurezza pre-intervento chirurgico o all'interruzione del trattamento, a seconda di quale evento si verifichi prima								
Modulo per il ricovero ospedaliero		A ogni visita e può avvenire per telefono, se non collegata a una visita								X	
Somministrazione del farmaco dello studio (se pertinente): Dato-DXd (infusione EV)		Braccio sperimentale: X (ogni 3 settimane)									
Somministrazione del farmaco dello studio (se pertinente): durvalumab (infusione EV)		Braccio sperimentale: X (ogni 3 settimane)					Braccio sperimentale: X (ogni 3 settimane)				
Somministrazione del farmaco dello studio (se pertinente): pembrolizumab (infusione EV)		Braccio di controllo: X (ogni 3 settimane)					Braccio di controllo: X (ogni 3 settimane)				
Somministrazione del farmaco dello studio (se pertinente): olaparib (via orale)							Braccio sperimentale e braccio di controllo: X (due volte al giorno per 1 anno)				

Valutazione	Screening	Ciclo 1	Cicli da 2 a 8	Follow-up di sicurezza pre-intervento chirurgico	Intervento chirurgico	Follow-up di sicurezza pre-Ciclo 1	Ciclo 1	Cicli da 2 a 9	Interruzione e del trattamento	Follow-up di sicurezza	Follow-up
Somministrazione del farmaco dello studio (se pertinente): doxorubicina O epirubicina (infusione EV)		Braccio di controllo: X (ogni 3 settimane per 4 cicli)					Braccio sperimentale: X (ogni 3 settimane per 4 cicli)				
Somministrazione del farmaco dello studio (se pertinente): ciclofosfamide (infusione EV)		Braccio di controllo: X (ogni 3 settimane per 4 cicli)					Braccio sperimentale: X (ogni 3 settimane per 4 cicli)				
Somministrazione del farmaco dello studio (se pertinente): paclitaxel (infusione EV)		Braccio di controllo: X (ogni settimana per i primi 4 cicli)					Braccio sperimentale: X (ogni settimana per 4 cicli)				
Somministrazione del farmaco dello studio (se pertinente): carboplatino (infusione EV)		Braccio di controllo: X (ogni settimana o ogni 3 settimane, per i primi 4 cicli)					Braccio sperimentale: X (ogni settimana o ogni 3 settimane, per 4 cicli)				
Somministrazione del farmaco dello studio (se pertinente): capecitabina (orale)							Braccio sperimentale e braccio di controllo: X (due volte al giorno nei Giorni da 1 a 14, ogni 3 settimane per 8 cicli)				

^a Sarà inoltre misurato settimanalmente (Giorni 8 e 15) dei cicli in cui viene trattato/a con carboplatino + paclitaxel e in base a come richiesto durante il trattamento con olaparib.

^b Solo per le donne in età fertile.

- ^c Campione facoltativo; se non prelevato allo screening, il campione può essere prelevato in occasione di qualsiasi visita fino alla visita finale dello studio

3 Programmi dettagliati degli Esami e delle Procedure dello Studio

Faccia riferimento alla *“Parte I, Sezione 4: Quali sono gli esami e le procedure richiesti?”* per una descrizione degli esami e delle procedure dello studio previsti.

4 Elenco completo dei Rischi, degli Effetti Indesiderati e dei Disagi

Faccia riferimento alla *“Parte I, Sezione 6: Quali sono i rischi associati alla partecipazione allo studio?”* per una descrizione dei rischi, degli effetti collaterali e dei disagi associati a Dato-DXd, a durvalumab e alle procedure dello studio programmate. Il medico dello studio fornirà ulteriori informazioni sui rischi associati a pembrolizumab, doxorubicina/epirubicina, ciclofosfamide, paclitaxel, carboplatino, capecitabina o olaparib.

Un’ulteriore descrizione di alcuni effetti collaterali elencati nella *“Parte I, Sezione 6: Quali sono i rischi associati alla partecipazione allo studio?”* è fornita di seguito:

- **Variazioni nei test di laboratorio correlati alla funzionalità epatica:** può verificarsi un aumento dei livelli nel sangue di sostanze, chiamate enzimi, presenti all’interno delle cellule del fegato.
- **Infiammazione del fegato (epatite):** segni e sintomi di questa condizione includono ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, urine scure, forte nausea e vomito, dolore nella parte superiore destra dell’addome, prurito della pelle, mancanza di appetito e maggiore facilità di sanguinamento o di formazione di lividi rispetto al normale.
- **Infiammazione dei reni (nefrite):** i segni e i sintomi di questa condizione includono febbre, brividi, dolore addominale, minzione frequente e vomito.
- **Infiammazione polmonare (polmonite):** i sintomi possono essere simili a quelli di influenza o polmonite e possono includere una tosse di nuova insorgenza o in fase di peggioramento, respiro affannoso eventualmente associato a febbre. Lei può anche essere più suscettibile a contrarre un’infezione respiratoria. **Informi immediatamente il medico dello studio se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi poiché potrebbe essere necessario somministrare un trattamento d’urgenza.**
- **Cicatrizzazione del tessuto polmonare (malattia polmonare interstiziale):** può causare affanno, tosse persistente e sensazione di stanchezza costante.
- **Ipoattività della ghiandola tiroidea (ipotiroidismo):** ciò si verifica quando la tiroide produce una quantità insufficiente di ormone tiroideo, con conseguente rallentamento del metabolismo. I sintomi includono affaticamento, aumento della sensibilità al freddo, stitichezza, pelle secca, inspiegabile aumento di peso, gonfiore al viso, debolezza muscolare, rallentamento del battito cardiaco, diradamento dei capelli, compromissione della memoria.

- **Iperattività della ghiandola tiroidea (ipertiroidismo):** i sintomi includono ansia o nervosismo, perdita di peso, movimenti intestinali frequenti e con scariche liquide, mancanza di respiro, sensazione di calore e possibili palpitazioni cardiache.
- **Infiammazione della tiroide (tiroidite):** i segni e i sintomi di questa condizione includono ansia, nervosismo, perdita di peso non programmata, battito cardiaco accelerato e disturbi del sonno.
- **Reazioni associate all'infusione:** durante o dopo l'infusione del farmaco dello studio possono insorgere delle reazioni. La reazione può causare febbre o brividi e una variazione della pressione sanguigna. I sintomi comprendono gonfiore di viso, labbra e gola o difficoltà di respirazione che potrebbero essere gravi. Informi immediatamente il medico dello studio se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi, anche se sono trascorsi diversi giorni dal completamento dell'infusione.
- **Infiammazione dell'intestino (colite):** i sintomi possono causare dolore addominale e diarrea con o senza sangue. Può essere presente febbre. Potrebbe essere necessario ricevere liquidi aggiuntivi. Se non trattata, ciò può potenzialmente portare a una lacerazione nella parete dell'intestino che può essere seria e pericolosa per la vita.
- **Diminuzione della secrezione di ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali (insufficienza surrenale):** i sintomi includono dolore allo stomaco, vomito, debolezza muscolare e affaticamento, depressione, pressione sanguigna bassa, perdita di peso, problemi renali.
- **Infiammazione dei muscoli o dei tessuti associati, come i vasi sanguigni che irrorano i muscoli (miosite/polmiosite):** i sintomi possono includere debolezza muscolare e dolori muscolari, sensazione di stanchezza mentre si sta in piedi o si cammina, dolore e indolenzimento muscolare che non si risolve dopo poche settimane.
- **Miastenia gravis:** i sintomi possono includere un'insolita sensazione di debolezza a gambe, braccia o viso e intorpidimento o formicolio a mani o piedi. In situazioni rare, esiste la possibilità che l'infiammazione del sistema nervoso sia grave e possa causare danni alle cellule nervose o interrompere la comunicazione tra nervi e muscoli: **si rivolga immediatamente al medico dello studio** se sviluppa visione doppia, ha problemi di deglutizione, inizia a sentirsi debole molto rapidamente o ha problemi respiratori.
- **Diabete mellito di tipo 1 che può causare un aumento nei livelli di glucosio nel sangue (chiamato "iperglicemia"):** i sintomi possono includere perdita di peso, aumento della minzione, aumento della sete e aumento della fame. Il diabete di tipo 1 richiederà una terapia sostitutiva con insulina tramite iniezione. Informi immediatamente il medico dello studio se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi.
- **Funzione ipoattiva della ghiandola pituitaria (ipopituitarismo):** per ipopituitarismo si intende una ridotta produzione di ormoni da parte della ghiandola pituitaria nel cervello e può essere causato da infiammazione dell'ipofisi (ipofisite). I sintomi possono includere mal di testa, sensazione di sete, problemi alla vista o

visione doppia, o mestruazioni irregolari nelle donne. Tali complicazioni possono essere permanenti e possono richiedere il ricorso a una terapia ormonale sostitutiva.

- **Infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite):** i sintomi possono includere dolore al torace, battito cardiaco accelerato o irregolare, respiro affannoso e gonfiore delle gambe. Informi immediatamente il medico dello studio se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi.
- **Infiammazione della pelle (dermatite):** i segni e i sintomi di questa condizione includono un aspetto liscio o squamoso che può causare sensazione di prurito, bruciore o puntura. Può essere piatto o in rilievo.
- **Eruzione cutanea vescicolare (pemfigoide):** formazione di vesciche e lacerazione della pelle, della bocca e di altre membrane mucose.
- **Infiammazione del pancreas (pancreatite):** la pancreatite di solito causa sintomi quali dolore addominale persistente nella parte superiore (talvolta aggravato dal mangiare o bere), nausea, vomito e debolezza generalizzata. La pancreatite si risolve generalmente adottando semplici misure, ma può trasformarsi in una condizione seria con esito anche fatale. Da un esame del sangue (riguardante il pancreas) può emergere un aumento dei livelli di lipasi e amilasi, non associato però a sintomi o a malessere. Lipasi e amilasi sono enzimi o marcatori proteici che misurano la funzione del pancreas.
- **Infiammazione cerebrale (encefalite):** i sintomi dell'encefalite possono includere sintomi simil-influenzali come febbre o mal di testa, stato confusionale, allucinazioni e debolezza. I casi gravi possono essere potenzialmente letali e possono causare convulsioni e coma.
- **Infiammazione all'interno dell'occhio (uveite):** i segni e sintomi possono includere visione offuscata, rossore, dolore, sensibilità alla luce
- **Disturbo del sistema nervoso (sindrome di Guillain-Barré):** una condizione in cui il sistema immunitario attacca i nervi del corpo. I sintomi possono essere formicolio e debolezza che in genere iniziano dalle gambe, ma possono diffondersi alle braccia e al viso. Nei casi molto gravi possono verificarsi paralisi e difficoltà a deglutire e parlare. La maggior parte delle persone guarisce completamente da questa condizione.
- **Infiammazione delle articolazioni (artrite immuno-mediata):** risposta immunitaria che provoca infiammazione e gonfiore alle articolazioni

Oltre agli effetti collaterali descritti nella *“Parte I, Sezione 6: Quali sono i rischi associati alla partecipazione allo studio”*, i/le pazienti con diversi tipi di tumore possono manifestare gli effetti collaterali qui descritti, sulla base di farmaci simili a durvalumab nelle sperimentazioni cliniche:

- **Reazioni di ipersensibilità/reazioni allergiche:** i sintomi comprendono gonfiore di viso, labbra e gola o difficoltà di respirazione che potrebbero essere gravi. Alcune

reazioni possono causare gonfiore grave, respiro affannoso, febbre, affaticamento, nausea, insufficienza renale e confusione (sindrome da rilascio di citochine).

- **Potrebbe manifestare altre infezioni** come infezione del tratto urinario e sepsi.
- **Altri eventi:** infiammazione della membrana che circonda il cuore (pericardite), escrescenze di minuscole raccolte di cellule infiammatorie in diverse parti del corpo (sarcoidosi), infiammazione dello strato intermedio dell'occhio e altri eventi che coinvolgono l'occhio (per es., infiammazione della cornea e dei nervi ottici), infiammazione delle membrane che ricoprono il cervello e il midollo spinale, infiammazione della colecisti e dei dotti biliari (colangite sclerosante), infiammazione della vescica (cistite), indurimento e irrigidimento della pelle e dei tessuti connettivi e perdita del colore della pelle (sclerodermia o vitiligine), eventi ematologici (per es., rottura anomala dei globuli rossi e dei globuli bianchi [neutropenia immuno-mediata]), infiammazione dei vasi sanguigni (vasculite) ed eventi reumatologici (disturbo infiammatorio che causa dolore e rigidità muscolare) e psoriasi.

In aggiunta ai possibili rischi identificati in pazienti trattati con durvalumab, sono possibili altri effetti collaterali immuno-mediati che non sono stati osservati e che possono provocare effetti collaterali di natura infiammatoria in qualsiasi organo o tessuto.

Anemia emolitica autoimmune (AIHA) (eccessiva degradazione dei globuli rossi), che può essere associata a sintomi quali mancanza di respiro, affaticamento, pallore o battito cardiaco accelerato è stato segnalato in un piccolo numero di pazienti che hanno ricevuto olaparib con durvalumab, ma non è noto se i farmaci abbiano causato questo evento.

5 Elenco completo dei Dati Personali raccolti

Troverà tutte le informazioni relative alle categorie dei dati personali raccolti nel documento separato "Informativa e Manifestazione Del Consenso Al Trattamento Dei Dati Personali".

6 Glossario

I Suoi campioni biologici	Tutti i Suoi campioni biologici raccolti durante questo studio e correlati alla Sua persona, quali sangue, urine, biopsie, a seconda dei casi, ed elencati nella <i>“Parte I, Sezione 4: Quali sono gli esami e le procedure richiesti?”</i> . Tutti i Suoi campioni biologici saranno codificati, ovvero il Suo nome non sarà associato a tali campioni.
I Suoi dati codificati	<p>Tutti i Suoi dati raccolti presso il Centro Sperimentale insieme al Suo nome e ai Suoi recapiti sono stati sostituiti da un codice. Ciò viene eseguito dal medico dello studio che custodisce il collegamento tra il Suo nome/i Suoi recapiti e il codice al fine di garantire la Sua sicurezza e riservatezza.</p> <p>Le informazioni codificate non possono identificarLa, a meno che il medico dello studio non fornisca il Suo nome o i Suoi dettagli, ove consentito dalla legge in vigore.</p> <p>Dati codificati è solo un altro termine per “dati pseudonimizzati” che viene utilizzato nel Regolamento generale in materia di protezione dei dati (General Data Protection Regulation, GDPR) e che è stato preferito per rendere il documento più leggibile.</p>
Dettagli dello sponsor	<p>Sponsor: AstraZeneca AB, s-151 85 Södertälje, Svezia.</p> <p>Lo sponsor ha la responsabilità generale di uno studio clinico.</p>
Dettagli relativi al centro sperimentale	Il luogo in cui si svolge uno studio clinico e presso il quale dovrà recarsi per le visite programmate.
Autorità sanitarie	Autorità che supervisionano lo studio, approvano la commercializzazione del farmaco o ricevono le segnalazioni degli eventi avversi, nel Suo Paese o in altri Paesi.
Partner di ricerca	Qualsiasi organizzazione che collabora con lo sponsor nell’ambito del programma di sviluppo farmacologico o della ricerca futura.
Fornitori di servizi	Qualsiasi organizzazione vincolata allo sponsor tramite un contratto, che può condurre attività per conto dello sponsor attenendosi alle sue rigorose istruzioni. Ciò può includere altri ricercatori, tra cui le cosiddette “organizzazioni di ricerca a contratto” (contracted research organisations, CRO) e le società informatiche che ospitano dati clinici o forniscono servizi informatici.

<p>Tutele</p>	<p>Saranno adottate le opportune misure di tutela volte a proteggere i dati codificati durante e dopo lo studio, tra cui:</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'accesso ai dati codificati sarà limitato a individui specifici vincolati da obblighi di riservatezza (compreso l'obbligo di non tentare di re-identificare gli individui/decodificare i dati clinici). • I dati codificati saranno protetti da misure di sicurezza volte a evitare alterazioni dei dati, perdite e accessi non autorizzati, nonché, eventualmente, dall'adozione di ulteriori tecniche di deidentificazione. • Si applicherà una valutazione dell'impatto sulla protezione dei dati (Data Protection Impact Assessment, DPIA) per identificare e mitigare i possibili rischi per la privacy associati a ogni ricerca scientifica. • Ove richiesto dalla normativa in vigore, la ricerca scientifica è soggetta all'approvazione di Comitati etici. • I dati codificati non saranno condivisi per scopi di marketing diretto o altre finalità che non siano obblighi legali o non siano considerate ricerca scientifica secondo la legislazione vigente in materia di protezione dei dati. In particolare, non saranno utilizzati per prendere decisioni in merito a servizi futuri disponibili per Lei, per esempio di natura assicurativa.
<p>Misure di sicurezza: in che modo saranno tutelati i miei dati in altri Paesi?</p>	<p>Il trattamento dei Suoi dati avrà inizio presso il centro sperimentale. I dati verranno poi trasferiti a vari esperti di dati a scopo di verifica e per il calcolo dei risultati. Oltre alla codifica dei Suoi dati e dei campioni biologici, i Suoi dati sono anche tutelati da elevati standard di sicurezza tecnica, compresi rigorosi meccanismi di controllo degli accessi e di crittografia. Sono inoltre legalmente protetti con i seguenti mezzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • All'interno dello Spazio economico europeo (SEE), le disposizioni normative e regolamentari in materia di privacy dei dati sono le stesse di quelle vigenti nel Suo Paese. • Al di fuori del SEE, questi Paesi sono riconosciuti dalla Commissione europea come Paesi in grado di offrire un livello equivalente di protezione dei dati: Andorra, Argentina, Canada, Isole Faroe, Guernsey, Israele, Isola di Man, Jersey e Nuova Zelanda [Persone che sviluppano l'ICF: https://commission.europa.eu/law/law-topic/data-protection_en

	<ul style="list-style-type: none"> All'interno del gruppo dello sponsor, i Suoi dati codificati saranno tutelati dalle Norme vincolanti d'impresa (Binding Corporate Rules, BCR). Per maggiori informazioni in merito alle BCR dello sponsor accedere a questo indirizzo: www.astrazenecabindingcorporaterules.com. In tutti gli altri casi, i Suoi dati codificati saranno tutelati da disposizioni contrattuali, codici di condotta o certificazioni che definiscono le regole per la protezione delle informazioni personali in base a quelle disponibili nei Paesi europei (questo potrebbe accadere se, per esempio, lo sponsor conservasse tutti i propri dati presso una società di hosting statunitense) o altre alternative previste dalla legge. Può ottenere ulteriori informazioni, nonché una copia di queste misure, facendone richiesta al medico dello studio. <p>Lei può ottenere ulteriori informazioni nonché una copia di queste misure facendone richiesta al medico dello studio.</p>
Diritti limitati	Tenga presente che i diritti previsti dal GDPR e dalla legge per la Privacy del Regno Unito che consentono di richiedere l'eliminazione dei dati (ovvero, il diritto all'oblio) potrebbero non applicarsi ai dati dello studio.
Dettagli del DPO (Responsabile della protezione dei dati)	<p>DPO del Centro Sperimentale:</p> <p>Se desidera contattare il DPO dello sponsor, tenga presente che questi non è a conoscenza del Suo nome. Lei dovrebbe collegare la Sua identità al Suo numero di partecipante allo studio, il che potrebbe compromettere la codifica dei Suoi dati.</p> <p>DPO dello sponsor: AstraZeneca ha designato un responsabile della protezione dei dati incaricato di vigilare sulla conformità di AstraZeneca alla normativa UE e del Regno Unito in materia di protezione dei dati e contattabile all'indirizzo privacy@astrazeneca.com, o al Global Data Protection Officer, 1 Francis Crick Avenue Cambridge Biomedical Campus CB2 0AA Cambridge, UK.</p>

Ricerca scientifica	La ricerca scientifica comprende sviluppo tecnologico e dimostrazione, ricerca di base, ricerca applicata e ricerca finanziata privatamente, nonché studi condotti nel pubblico interesse nell'area della salute pubblica. Questo significa che possiamo utilizzare i dati per comprendere meglio come ideare nuovi farmaci, dispositivi medici, prodotti diagnostici, strumenti e/o altre terapie per il trattamento delle malattie. Possiamo utilizzare questi dati anche per migliorare il disegno e la realizzazione di studi clinici, servizi e trattamenti futuri, per attività di ricerca sugli esiti e per facilitare le attività di tariffazione e rimborso.
Deposito in banche dati scientifiche	<p>Per rendere la ricerca più efficace, è utile che i ricercatori condividano i dati inserendoli in una o più banche dati scientifiche. I ricercatori possono quindi studiare i dati combinati provenienti da diversi progetti di ricerca e acquisire ulteriori informazioni sulla salute e sulla malattia.</p> <p>I ricercatori che lavorano nell'ambito di un progetto di ricerca scientifica approvato possono essere in grado di vedere e utilizzare i Suoi dati codificati, insieme a quelli acquisiti da molte altre persone.</p> <p>Il Suo nome e altre informazioni che potrebbero identificarLa in maniera diretta (come l'indirizzo o il codice fiscale) non saranno mai inseriti in tali banche dati scientifiche. I ricercatori avranno sempre il dovere di tutelare la Sua privacy e mantenere riservate le Sue informazioni.</p>
BCR (Norme vincolanti d'impresa)>>	Regole interne di gruppi multinazionali che definiscono le norme minime per la protezione dei dati in base a quelle disponibili nei Paesi europei. Può trovare più informazioni sulle BCR di AstraZeneca qui http://www.astrazenecabindingcorporaterules.com/
SEE (Spazio economico europeo)	Tutti gli Stati membri dell'Unione europea, compresi Norvegia, Liechtenstein e Islanda.
Riassunti dei Risultati Sperimentali	Indicati anche dall'UE come Riassunti in un linguaggio semplice

Fondamento giuridico	<p>Lei parteciperà allo studio clinico solo se acconsente. In tal caso, devono essere raccolti ed elaborati dati relativi alla Sua salute e al farmaco dello studio al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco esaminato, in conformità con i requisiti legali relativi a:</p> <ul style="list-style-type: none">• le sperimentazioni cliniche (ovvero, il Regolamento UE sulle sperimentazioni cliniche 536/2014, che impone allo sponsor di raccogliere e analizzare tali dati prima del loro invio alle autorità sanitarie);• le normative UE sulla farmacovigilanza che richiedono il follow-up e la segnalazione degli eventi avversi alle autorità sanitarie e• qualsiasi altra legge applicabile, comprese le leggi del Regno Unito e gli strumenti di legge relativi alle sperimentazioni cliniche.
---------------------------------	--

ALLEGATO: Certificato Assicurativo

Una copia del certificato assicurativo è allegata al presente documento. Per ulteriori informazioni si prega di fare riferimento al medico dello studio.