

Divisione di Oncologia

Dipartimento Ospedaliero di Oncologia ed Ematologia

Dipartimento Universitario di Scienze Medico Chirurgiche Materno Infantili e dell'Adulto

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO DI MODENA

UNIVERSITA' DI MODENA E REGGIO EMILIA

Direttore: Prof. Massimo Dominici

FOGLIO INFORMATIVO E MODULO DI CONSENSO INFORMATO PER LA PARTECIPAZIONE DEI PAZIENTI AD UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA

Titolo ufficiale della sperimentazione *(in lingua italiana)*

STUDIO DELLA CORRELAZIONE TRA L'ATTIVAZIONE DELLA VIA DI PI3K/AKT, L'ESPRESSIONE DI MIR145-5P E DEI SUOI TARGET IN CAMPIONI ISTOLOGICI DI TUMORE ALLA PROSTATA

Titolo ufficiale della sperimentazione in termini più comprensibili per il paziente *(utilizzare termini comuni e non tecnici: ad esempio esplicitare che la molecola in sperimentazione è un nuovofarmaco per abbassare la pressione, prevenire l'infarto, ecc.)*

STUDIO DEI MECCANISMI MOLECOLARI CHE INTERVENGONO NEL TUMORE ALLA PROSTATA, ESEGUITO SU CAMPIONI DI BIOPSIA PROSTATICA

Struttura-contesto in cui si svolgerà la sperimentazione

LABORATORIO DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE c/o Dipartimento di Scienze Biomediche, Morfologiche e Neuroscienze- Sezione di Morfologia Umana

Centro coordinatore *(se diverso dalla struttura in cui si svolgerà la sperimentazione)* **e coordinatore della sperimentazione**

Centro coordinatore : AOU POLICLINICO DI MODENA, DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA ED EMATOLOGIA,

STRUTTURA COMPLESSA DI ONCOLOGIA-

Coordinatore della Sperimentazione: DOTT. ROBERTO SABBATINI

Registro nel quale si è registrato o si registrerà la sperimentazione (se applicabile) ed eventuale codice identificativo se disponibile

Codice identificativo _____

Registro _____

Sperimentatore principale *(indicare il Responsabile locale della sperimentazione)*

Nominativo DOTT. ROBERTO SABBATINI

Affiliazione: DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA ED EMATOLOGIA, AOU POLICLINICO DI MODENA _____

Comitato etico

Area Vasta Emilia Nord

Gentile Sig.re, le informazioni contenute nel seguente foglio informativo sono molto dettagliate. Le chiediamo di accettare di partecipare alla sperimentazione SOLO dopo avere letto con attenzione questo foglio informativo ed avere avuto un COLLOQUIO ESAURIENTE con un componente del gruppo di sperimentazione che le dovrà dedicare il TEMPO NECESSARIO per comprendere completamente ciò che le viene proposto.

A. PREMESSA

Gentile Signore,

Le proponiamo di partecipare alla sperimentazione clinica, che di seguito Le illustriamo.

È Suo diritto essere informata/o circa lo scopo e le caratteristiche della sperimentazione affinché Lei possa decidere in modo consapevole e libero se partecipare.

Questo documento ha l'obiettivo di informarla sulla natura della sperimentazione, sul fine che essa si propone, su ciò che comporterà per Lei la partecipazione, compresi i suoi diritti e responsabilità.

La invitiamo a leggere attentamente quanto riportato di seguito. I ricercatori coinvolti in questo progetto, indicati all'inizio di questo documento, sono a disposizione per rispondere alle sue domande. Nessuna domanda che Le viene in mente è banale: non abbia timore di farla!

Oltre che con noi può discutere la proposta contenuta in questo documento con il suo medico di famiglia, i suoi familiari e altre persone di sua fiducia. Si prenda tutto il tempo necessario per decidere. Può portare a casa una copia non firmata di questo documento per pensarci o per discuterne con altri prima di prendere una decisione.

Se decide di non partecipare alla sperimentazione riceverà comunque la migliore assistenza possibile per i pazienti con la sua condizione/malattia.

Un suo rifiuto non sarà in alcun modo interpretato come una mancanza di fiducia.

Una volta che avrà letto questo modulo, avrà ricevuto risposta alle eventuali domande e avrà eventualmente deciso di partecipare alla sperimentazione, Le sarà chiesto di firmare un modulo di consenso, di cui riceverà una copia cartacea.

Lo Sperimentatore Principale

B. SEZIONE INFORMATIVA.

SINTESI GENERALE DELLA SPERIMENTAZIONE: INFORMAZIONI CHIAVE

I campioni istologici di tumore alla prostata verranno sottoposti ad analisi per valutare:

-la quantità e l'attività di un pannello di proteine, quali in particolare gli oncogeni PTEN e AKT, che nel tumore alla prostata sono strettamente collegate: infatti, AKT rimane "acceso" in modo anomalo, promuovendo la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule tumorali, come conseguenza del malfunzionamento (dovuto a mutazioni) della proteina PTEN, la quale in condizioni normali avrebbe invece proprio la funzione di "spegnere" AKT.

Si valuterà quindi, nei campioni prelevati tramite biopsia, lo stato "spento" o "acceso" di AKT e il livello del suo regolatore PTEN.

-i livelli di una particolare piccola molecola di RNA nota per avere un ruolo importante di soppressore tumorale nel carcinoma della prostata, chiamata miR145-5p, e si cercherà di chiarire se esiste una correlazione tra lo stato "spento/acceso" di AKT e la quantità di miR145-5p presente nelle cellule prelevate. Infatti, studi da noi condotti in vitro in cellule tumorali di prostata umane hanno dimostrato che l'utilizzo di farmaci specifici in grado di "spegnere" AKT potrebbe abbassare il livello del miR-145-5p, impedendogli così di svolgere la sua funzione di "soppressore del tumore" e di marcatore in grado di indicare se il carcinoma sta progredendo verso una forma metastatica.

-proteine che sono loro volta bersaglio di miR145-5p, quali ad esempio le proteine N/K Ras, SENP1, c-MYC, E-cadherin, N-cadherin, b-catenin, MMP2, MMP9, RBBP5, TWIST1, vimentin, MTDH, AKAP12 e altri.

Contestualmente alla diminuzione dei livelli del miR-145-5p, abbiamo osservato un forte aumento del livello dell'oncogene Ras presente nelle cellule coltivate in laboratorio. Lo stesso effetto è stato osservato anche dopo inibizione farmacologica di AKT. Abbiamo ipotizzato che la correlazione tra questi due effetti sia dovuta all'esistenza di un circuito di collegamento tra AKT, miR-145-5p e Ras.

L'obiettivo generale sarà quindi valutare lo stato di attivazione di AKT, il livello del miR-145-5p e di Ras, nonché delle altre molecole descritte sopra, nei tessuti di pazienti con tumori che si presentano particolarmente aggressivi al momento della diagnosi o con metastasi, e confrontarli con tessuti ottenuti da pazienti a basso rischio di tumore prostatico, per verificare se anche nei tessuti da paziente è possibile osservare tale correlazione.

- Per quale ragione mi si chiede di partecipare a questa sperimentazione?

Lei è stato incluso tra coloro ai quali si chiede di partecipare a questa sperimentazione perché presenta alcune caratteristiche cliniche che verranno meglio specificate nella sezione C.

- Quali sono gli obiettivi della sperimentazione? Quanti centri e pazienti vi prenderanno parte?

L'obiettivo generale sarà valutare lo stato di attivazione della via di segnalazione intracellulare AKT ed evidenziare eventuali correlazioni tra l'attività di AKT e l'espressione o attivazione dei suoi bersagli (proteine o microRNA), in campioni di pazienti con tumori alla prostata alto rischio o tumore metastatico alla prostata sensibile alla castrazione (mCSPC) in confronto a campioni controllo da pazienti con tumore prostatico basso rischio, a conferma di risultati sperimentali ottenuti in modelli in vitro.

Il risultato permetterà di rispondere al quesito: Il modello sperimentale utilizzato in vitro è un approccio in grado di simulare il quadro ottenuto sui tessuti da paziente?

È previsto che la sperimentazione si svolga in 1 centro di 1 Paese e vengano inclusi 30 pazienti. Verranno selezionati per le analisi 30 campioni istologici di tumore prostatico ottenuti da prostatectomia o biopsia prostatica di pazienti con diagnosi di neoplasia prostatica sia a basso che ad alto rischio (secondo la classificazione National Comprehensive Cancer Network) in cura presso SC Oncologia, presi in carico dall'AOU Policlinico di Modena, SC Oncologia, e conservati nell'archivio dell'Anatomia Patologica dell'AOU Policlinico di Modena. La SC Urologia avrà il ruolo di fornire retrospettivamente i dati clinici dei pazienti arruolati nello studio. Pertanto, il percorso clinico dei pazienti non subirà alcuna variazione rispetto alla normale pratica clinica.

-Quale è l'approccio assistenziale di routine per il trattamento della malattia?

Il trattamento standard di questi pazienti, a seconda dello stadio e del livello di aggressività prevede la deprivazione androgenica che può essere associata ad ARSI (inibitori del segnale del recettore per gli androgeni) o alla chemioterapia.

-Decidere se partecipare o meno è una mia libera scelta?

Può liberamente scegliere se partecipare o meno alla sperimentazione. Anche dopo aver accettato, potrà cambiare idea in qualsiasi momento.

-Se decido di non dare il mio consenso alla partecipazione alla sperimentazione quali scelte ho?

Nel caso in cui decida di non aderire alla sperimentazione, potrà comunque essere seguito dal centro clinico che la ha in cura e verrà trattato utilizzando le migliori metodologie terapeutiche approvate (non sperimentali) per la sua malattia.

Inoltre, potrà partecipare ad un'altra sperimentazione eventualmente in corso.

-Cosa accade se decido di partecipare alla sperimentazione?

Nel caso in cui decida di partecipare alla sperimentazione, verranno utilizzati esclusivamente campioni biologici ottenuti per la sua diagnosi (biopsia) o per la sua terapia (prostatectomia).

-Quali sono i rischi e benefici se partecipo alla sperimentazione?

Data versione 17-10-22 Versione n:4

Benefici attesi

Benefici per la identificazione di nuove e più efficaci terapie: aderendo a questa sperimentazione darà un contributo alla conoscenza dei meccanismi di risposta alla terapia nel tumore della prostata, fondamentali per la scoperta di nuove e più efficaci terapie. In particolare, grazie ai risultati di questo studio potrebbe in futuro essere possibile individuare i pazienti sui quali la terapia con inibitori di Akt sarebbe efficace, ed evitare di sottoporre ad inutili trattamenti i pazienti che non ne avrebbero giovamento.

Rischi potenziali

Non c'è nessun rischio potenziale per il paziente che decide di prendere parte a questa sperimentazione perché verranno utilizzati soltanto campioni istologici ottenuti dalla pratica clinica al momento della diagnosi della patologia.

-Il consenso è definitivo? Posso decidere di ritirarmi dalla sperimentazione clinica (uscita volontaria)?

Può decidere di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento e per qualsiasi motivo, senza dover motivare la sua decisione. Si sottolinea che in caso di revoca il campione biologico impiegato per lo specifico studio verrà distrutto, mentre il campione non ancora trattato verrà restituito all'Anatomia Patologia (come da normale prassi). Inoltre, i dati già ottenuti potranno essere utilizzati per non compromettere la ricerca.

C. SEZIONE INFORMATIVA. APPROFONDIMENTI ULTERIORI

1. Quale è lo scopo della sperimentazione?

Prima fase

Nel tumore alla prostata viene molto spesso osservata un'attività eccessiva di AKT come conseguenza di mutazioni del suo regolatore, la proteina PTEN. È quindi particolarmente interessante valutare nelle biopsie dei pazienti lo stato di attivazione di AKT e il livello di PTEN.

Seconda fase

I nostri studi hanno evidenziato che, in cellule tumorali di prostata coltivate nel nostro laboratorio, la somministrazione di un farmaco che blocca AKT può ridurre la quantità di un RNA a corta catena detto miR-145-5p, all'interno delle cellule stesse. In condizioni normali, questo RNA svolge il ruolo di soppressore tumorale, come citato in precedenza. Pertanto lo scopo della seconda fase è verificare il livello di tale RNA nel prelievo istologico del paziente alla diagnosi.

Terza fase

La terza fase sarà dedicata ad analizzare i geni regolati da miR145-5p, quali ad esempio l'oncogene K Ras, e altri suoi bersagli. Nel nostro sistema sperimentale, rappresentato finora da cellule coltivate in laboratorio, abbiamo osservato un forte aumento della quantità di Ras nelle cellule tumorali di prostata in due condizioni: 1) somministrando alle cellule il farmaco che inattiva AKT 2) annullando artificialmente la presenza di miR145-5p tramite tecniche di biologia molecolare.

Nell'insieme, i risultati preliminari ci hanno permesso di ipotizzare l'esistenza di un meccanismo di resistenza alla terapia con inibitori di AKT che si potrebbe sviluppare in alcuni pazienti. Gli esperimenti proposti nelle tre fasi ci permetteranno di verificare se questa ipotesi è corretta.

2. Quali sono i gruppi di pazienti a confronto? Qual è l'intervento in sperimentazione?

Lo studio prevede di analizzare i campioni istologici ottenuti al momento della diagnosi:

-retrospettivamente da pazienti che a partire dal 2017 ad oggi hanno ricevuto diagnosi di tumore prostatico high-risk o mCSPC all'esordio, compresi i pazienti deceduti o usciti dal follow up per i quali verrà fatto appello al garante della privacy per il trattamento di dati sensibili.

-prospettivamente da pazienti a cui verrà fatta diagnosi di tumore prostatico particolarmente aggressivo o già in fase metastatica all'esordio nei prossimi cinque anni, ai quali verrà sottoposto il consenso informato.

Ove possibile, verranno analizzati preparati provenienti da pazienti sottoposti a terapia con inibitori di AKT (ipatasertib) e biopsia di controllo, in follow up presso la struttura ospedaliera.

3. Quali esami, test e procedure sono previste se partecipo alla sperimentazione?

La partecipazione alla sperimentazione non prevede nessun ulteriore test oltre a quelli già previsti dalla procedura diagnostica (biopsia) e/o terapeutica (prostatectomia).

4. A quali rischi posso andare incontro se partecipo alla sperimentazione?

Non c'è nessun rischio potenziale per il paziente che decide di prendere parte a questa sperimentazione perché verranno utilizzati soltanto campioni istologici ottenuti dalla pratica clinica per la diagnostica o la cura della patologia prostatica.

5. Come verrò informato di eventuali risultati inattesi in seguito ad approfondimenti diagnostici?

Le indagini aggiuntive previste sul suo materiale biologico non prevedono risultati inattesi.

6. È utile/necessario informare il mio medico di famiglia?

Se lo desidera, può informare il suo medico di famiglia. Il Responsabile dello studio ritiene non necessario produrre il documento "Lettera per il Medico di Medicina Generale", in quanto lo studio prevede di utilizzare esclusivamente campioni istologici ottenuti a scopo diagnostico dal Centro Coordinatore AOU Policlinico di Modena senza alcuna ricaduta che possa interessare il Medico di Medicina Generale.

7. Quale sarà il mio impegno e quali le responsabilità se decido di partecipare?

Se decide di partecipare a questa sperimentazione, non sarà richiesto alcun impegno da parte sua in quanto verranno utilizzati campioni biologici prelevati per la sua diagnosi o terapia.

8. Dovrò affrontare costi per la partecipazione alla sperimentazione? Sarò rimborsato di eventuali spese? Riceverò un compenso?

Data versione 17-10-22 Versione n:4

Non sono previsti costi a suo carico derivanti dalla partecipazione alla sperimentazione in quanto questi sono integralmente coperti dal centro di sperimentazione.

Non sono altresì previsti compensi economici per la partecipazione alla sperimentazione.

9. Cosa succede se subisco un danno come conseguenza della partecipazione alla sperimentazione?

La partecipazione a questo studio non comporta sperimentazione clinica; non sono possibili danni causati dallo studio.

10. Come verranno trattati e chi avrà accesso ai miei dati sanitari, inclusi i dati identificativi, nel corso della sperimentazione?

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 al partecipante saranno custoditi in luogo sicuro e non riporteranno il suo nome in chiaro, noto solo ai ricercatori, ma un codice identificativo.

I dati, resi anonimi, potranno essere oggetto di controllo da parte di enti regolatori e utilizzati per pubblicazioni scientifiche (riviste, convegni).

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.

Informazioni ulteriori sono incluse nel modulo allegato di autorizzazione al trattamento dei dati.

11. Come verranno trattati e chi avrà accesso ai miei campioni biologici prelevati ai fini della sperimentazione?

Una volta terminata la sperimentazione, i suoi campioni verranno distrutti.

12. Come potrò avere accesso ai risultati della sperimentazione?

Una volta conclusa la sperimentazione e raccolti tutti i dati da esso risultanti, essi saranno analizzati per trarne le conclusioni. Gli sperimentatori e il promotore si impegnano a renderli disponibili alla comunità scientifica.

La norma prevede la possibilità di accesso dei partecipanti ai risultati della sperimentazione. Pertanto, potrete chiedere al medico sperimentatore di comunicarvi i risultati generali della sperimentazione.

13. La sperimentazione è stata approvata dal Comitato Etico?

Data versione 17-10-22 Versione n:4

Il protocollo della sperimentazione che Le è stato proposto è stato esaminato ed approvato dal Comitato Etico Area Vasta Emilia Nord. Il Comitato Etico ha tra le altre cose verificato la conformità della sperimentazione alle Norme di Buona Pratica Clinica ed ai principi etici espressi nelle Dichiarazione di Helsinki e che la sicurezza, i diritti e il vostro benessere siano stati protetti.

14. A chi posso fare riferimento per ottenere maggiori informazioni sulla sperimentazione clinica alla quale sono invitato a partecipare?

Dottor Roberto Sabbatini 0594222648 e-mail: roberto.sabbatini@unimore.it

15. Nel caso aderisca alla sperimentazione, chi potrò contattare in caso di necessità?

Per ogni dubbio e evento non programmabile o non programmato nel corso della sperimentazione (dubbi relativi al trattamento in corso, effetti collaterali, decisione di abbandonare la sperimentazione, etc.), potrà contattare:

Dottor Roberto Sabbatini 0594222648 e-mail: roberto.sabbatini@unimore.it

_____/_____/_____
Nome per esteso del medico Data Ora Firmache ha consegnato
l'informativa

Allegati

- Modulo per il consenso al trattamento dei dati personali

•

AII. 1

DICHIARO pertanto di

Volere NON volere partecipare alla sperimentazione

Volere NON volere essere ricontattato dopo il termine della sperimentazione per fornire informazioni sul mio stato di salute (si applica solo per contatti non previsti come follow-up dal protocollo di studio)

_____	____/____/____	_____	_____
Nome per esteso del paziente adulto	Data	Ora	Firma
_____	____/____/____	_____	_____
Nome per esteso rappresentante legale	Data	Ora	Firma

All. 1

DICHIARAZIONE DEL MEDICO CHE HA RACCOLTO IL CONSENSO

(Nome del paziente, luogo e data di nascita)

Titolo della sperimentazione:

STUDIO DELLA CORRELAZIONE TRA L'ATTIVAZIONE DELLA VIA DI PI3K/AKT, L'ESPRESSIONE DI MIR145-5P E DEI SUOI TARGET IN CAMPIONI ISTOLOGICI DI TUMORE ALLA PROSTATA

Codice Protocollo, versione e data: versione 1 del 30-5-2022

Promotore della sperimentazione Prof Sandra Marmioli

Sperimentatore Principale Dott. Roberto Sabbatini - AOU POLICLINICO DI MODENA, DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA ED EMATOLOGIA, STRUTTURA COMPLESSA DI ONCOLOGIA; e-mail: roberto.sabbatini@unimore.it; tel: 0594222648

Io sottoscritto Dr. SABBATINI ROBERTO nella mia qualità di Sperimentatore principale

DICHIARO

che il Paziente ha acconsentito spontaneamente alla sua partecipazione alla sperimentazione

Dichiaro inoltre di:

- aver fornito al Paziente esaurienti spiegazioni in merito alle finalità della sperimentazione, alle procedure, ai possibili rischi e benefici e alle sue possibili alternative;
- aver verificato che il Paziente abbia sufficientemente compreso le informazioni fornitegli
- aver lasciato al Paziente il tempo necessario e la possibilità di fare domande in merito alla sperimentazione
- di aver illustrato chiaramente la possibilità di ritirarsi in qualsiasi momento dalla sperimentazione o di modificare le scelte fatte
- non aver esercitato alcuna coercizione od influenza indebita nella richiesta del presente consenso
- avere fornito al paziente informazioni su come i risultati della sperimentazione gli/le saranno resi noti

Luogo e data

Ora

Nome Cognome (stampatello) del medico che ha fornito le
(e timbro) informazioni e che ha raccolto il consenso

Firma

Il presente modulo è parte integrante e deve essere conservato insieme al modulo informativo per il consenso informato