



INFORMATIVA E MANIFESTAZIONE DEL CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI E FARMACOGENETICI E ALLA CONSERVAZIONE DI CAMPIONI BIOLOGICI

AI SENSI DEL DECRETO LEGISLATIVO 169/2003 (CODICE DELLA PRIVACY), DELIBERAZIONE DEL 24 LUGLIO 2008, E DELLA VIGENTE AUTORIZZAZIONE GENERALE AL TRATTAMENTO DEI DATI GENETICI DEL GARANTE PER LA PROTEZIONE DEI DATI E SUCCESSIVI AGGIORNAMENTI

Egr. Sig./Gent.ma Sig.ra,

La invitiamo a leggere con attenzione il presente documento e a chiedere chiarimenti o ulteriori precisazioni allo sperimentatore principale, responsabile dello studio farmacologico che Le è stato descritto, e un parere ai suoi familiari e al suo medico di fiducia.

INFORMAZIONI GENERALI

Titolo dello studio: U-PGx|Ubiquitous Pharmacogenomics: *Eeguire una genotipizzazione preventiva del paziente allo scopo di prevenire le reazioni avverse ai farmaci (PREPARE)*

Codice del protocollo: GA N° 668353 (U-PGx)

Promotore dello studio: Leiden University Medical Center (Paesi Bassi)

Sperimentatore principale: Dr. Giuseppe Toffoli, Direttore della SOC di Farmacologia Sperimentale e Clinica del Centro di Riferimento Oncologico, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS, di Aviano (Italy)

tel. +39-0434-659612 (659667)

FAX +39-0434-659659

email: gtoffoli@cro.it

Gentile Sig./Sig.ra _____,

Le è stato cordialmente chiesto di prendere parte ad una ricerca medico-scientifica. La partecipazione è volontaria e necessita del suo consenso scritto. Lei ha ricevuto questa lettera poiché il suo medico le ha prescritto un farmaco il cui dosaggio potrebbe essere personalizzato.

Questo studio è stato ideato dal Consorzio Europeo “Ubiquitous Pharmacogenomics”, ed è condotto da medici e farmacisti in vari ospedali e in varie farmacie d’Europa (Austria, Spagna, Grecia, Regno Unito, Paesi Bassi, Slovenia e Italia). Questo studio è stato sponsorizzato dalla Comunità Europea (Horizon 2020 Grant).

PREPARE è uno studio non-osservazionale di tipo farmacogenetico che coinvolgerà 8000 pazienti di paesi diversi e avrà una durata di tre anni (in seguito ad elaborazione i dati verranno resi disponibili alla fine del 2021). Per l’Italia parteciperanno allo studio 1200 pazienti.

Il Comitato Etico Unico Regionale (CEUR) del Friuli Venezia Giulia ha approvato questo protocollo.



INFORMAZIONI SULLO STUDIO

1. Scopo dello studio

Le cellule del suo corpo contengono informazioni ereditabili chiamate DNA. Il DNA che codifica per una determinata caratteristica si chiama gene. L'essere umano possiede all'incirca 20,000 geni e tutti hanno una specifica funzione (es. relativi a differenti processi biochimici del corpo). Alcuni di questi geni codificano per enzimi che metabolizzano i farmaci nel suo corpo e fanno in modo che i farmaci stessi possano espletare, oppure no, un'azione terapeutica. L'efficacia di questi enzimi è diversa da persona a persona. Tale differenza è dovuta anche a variazioni nei geni che codificano per questi enzimi. Ad esempio, alcune persone possono metabolizzare molto velocemente un farmaco altre invece lo possono metabolizzare molto lentamente. Pertanto, le varianti genetiche possono anche essere il motivo per cui alcune persone sviluppano o meno effetti collaterali da farmaci. Attualmente, le informazioni del suo DNA non vengono prese in considerazione quando un medico le prescrive un medicinale. Tutti quanti, al momento, riceviamo dosaggi standardizzati e farmaci benché i nostri DNA, e quindi la capacità di metabolizzare il farmaco, siano differenti. Tuttavia esiste un certo numero di combinazioni farmaco-gene e relative linee guida che potrebbero essere utilizzate dai medici e dai farmacisti per personalizzare la scelta del farmaco e del dosaggio in funzione del suo pattern genetico.

Lo scopo dello studio è scoprire se personalizzando la terapia, attraverso le informazioni del suo DNA, la probabilità di sviluppare effetti indesiderati sarà minore. Un altro obiettivo è scoprire se la personalizzazione della terapia incrementerà la qualità di vita. In aggiunta, saranno raccolte informazioni che potrebbero essere utilizzate dai ricercatori per approfondire le conoscenze sulle variazioni genetiche che impattano il metabolismo dei farmaci.

Nel momento in cui il suo medico le prescrive una terapia, egli sarebbe in grado di personalizzare la scelta del farmaco ed il dosaggio in funzione del suo DNA. Per fare ciò il medico avrebbe bisogno di conoscere le sue varianti genetiche prima di prescriverle un farmaco. In questo studio un gruppo di partecipanti verrà sottoposto a test genetici prima di iniziare una nuova terapia e il medico potrà regolare la prescrizione del farmaco utilizzando le informazioni del DNA (gruppo genotipizzato). Ad un altro gruppo di partecipanti verranno prescritti i farmaci usando l'approccio standard di somministrazione (gruppo standardizzato). La quantità e la severità degli effetti indesiderati sviluppati nei due gruppi partecipanti saranno confrontati alla fine dello studio.

Se lei lo desidera potremmo comunicare al Medico di Medicina Generale (MMG) con una lettera informativa la sua partecipazione allo studio. In tal caso esprima il suo consenso nell'apposito modulo che le è stato fornito.

2. Cosa comporta la partecipazione

La sua partecipazione allo studio durerà un minimo di tre mesi ed un massimo di 18 mesi.

Screening



Valuteremo per prima cosa se lei potrà partecipare o meno allo studio rivolgendole alcune domande. Il ricercatore le farà inoltre alcune domande inerenti la sua storia clinica e l'eventuale utilizzo di altri farmaci.

La sua terapia

Sulla base dell'inclusione in uno dei bracci di studio lei sarà sottoposto o meno ad alcuni test genetici prima di ricevere un nuovo farmaco (gruppo di genotipizzazione o gruppo standardizzato rispettivamente). In entrambi i casi riceverà una prescrizione di un **farmaco già registrato, sicuro e ampiamente utilizzato nella pratica clinica.**

Risultati dei test

Dal momento che avrà deciso di partecipare allo studio, le sarà chiesto un prelievo di sangue o un campione di saliva. Da questo campione di sangue o di saliva saremo in grado di eseguire i test genetici. Queste analisi daranno al suo medico delle informazioni circa il suo DNA.

Se appartiene al gruppo di genotipizzazione i risultati saranno resi noti al suo medico nel giro di tre giorni lavorativi. Dopodiché il medico potrebbe contattarla per personalizzare la terapia, ossia potrebbe modificarle il farmaco o il dosaggio che ha ricevuto quando ha cominciato la terapia. Nell'arco di tempo tra la raccolta del campione (sangue o saliva) e la personalizzazione della terapia, il suo medico le prescriverà i farmaci come ha sempre fatto, cioè senza tener conto delle informazioni genetiche, così da non riscontrare ritardi nel trattamento. In aggiunta le verrà anche fornita una tessera in cui saranno raccolti i risultati dei test del DNA. Le sarà chiesto di esibire questa tessera a tutti i medici o farmacisti durante la partecipazione allo studio con una modalità che le verrà spiegata. Essi dovrebbero essere in grado di poter utilizzare i suoi dati genetici per personalizzare la prescrizione di eventuali nuovi farmaci.

Se appartiene al gruppo standardizzato, riceverà i risultati dei suoi test genetici solamente una volta concluso lo studio. Ciò significa che il suo medico le prescriverà i farmaci come ha sempre fatto (senza tener conto delle informazioni del DNA). Potrà richiedere la tessera in cui i suoi dati genetici saranno registrati, solo una volta terminato lo studio. Se desidera ciò, per favore lo comunichi al ricercatore nel momento di firmare il modulo di consenso informato che le è stato fornito.

Visite

Se deciderà di partecipare allo studio, sarà contattato quattro volte dal personale del nostro ospedale coinvolto nel progetto. Il primo colloquio prevede la raccolta dei dati personali quali contatti, informazioni demografiche ed anamnesi. Durante il secondo e terzo colloquio le verranno rivolte alcune domande riguardanti il cambiamento di dosaggio o di farmaco, lo sviluppo di qualche effetto indesiderato e le relative spese sanitarie sostenute. Un quarto colloquio avverrà al termine dello studio. Il medico o il farmacista dell'ospedale che la contatteranno, potranno aver bisogno di esaminare la sua cartella clinica per cercare ulteriori indagini o esami di laboratorio collegati con gli effetti collaterali che ha sviluppato. Il colloquio telefonico potrà durare all'incirca



15-20 minuti. Se lei si trova in ospedale al momento del colloquio (per esempio per un controllo ambulatoriale o per ricevere la terapia) il medico o il farmacista del nostro ospedale la incontreranno personalmente.

Inoltre le verrà richiesto, se ne ha la possibilità, di compilare due questionari on-line. Le domande riguardano i cambiamenti di farmaci o dosaggi, lo sviluppo di eventuali effetti collaterali e la relativa spesa sanitaria sostenuta. Il completamento del questionario richiederà dieci minuti circa.

Somministrazione di ulteriori farmaci durante lo studio

Se durante il periodo di studio assumerà un altro farmaco, oltre a quello per cui è stato incluso in questo studio, le chiediamo di comunicarlo al medico del nostro ospedale che la segue il quale le darà tutte le informazioni necessarie.

Sub-studio sulle interazioni farmaco-farmaco-gene

Se lei è stato incluso nello studio per una prima prescrizione di uno dei seguenti farmaci, sarà eleggibile per l'esecuzione di un sub-studio:

- Simvastatina
- Atorvastatina
- Capecitabina
- Fluorouracile
- Metoprololo
- Voriconazolo

Questo sub-studio si propone di scoprire maggiori informazioni su come i geni influenzano i livelli dei farmaci nel sangue. Se desidera partecipare al sub-studio dovrà esprimere il suo consenso nell'apposito modulo che le è stato fornito. In tal caso verrà eseguito un prelievo di sangue in due particolari momenti della sua terapia. Ogni volta, le sarà prelevata una quantità di sangue pari a 6 gocce. Questa quantità non implica alcun problema per le persone.

Che cosa ci si aspetta da lei

Al fine di effettuare l'indagine correttamente, è importante seguire le istruzioni dello studio.

Le regole dello studio richiedono che lei:

- accetti di essere contattato dal collaboratore di ricerca almeno 4 volte nel corso della terapia;
- accetti di compilare il sondaggio on-line almeno 2 volte, nel caso ne abbia la possibilità;
- comunichi al medico o farmacista dell'ospedale di riferimento l'assunzione di un altro farmaco durante lo studio.

E' importante che lei comunichi al medico o al farmacista del nostro ospedale:



- se intende assumere altri farmaci. Anche se sono rimedi omeopatici o naturali, vitamine e farmaci SOP/OTC;
- se è ricoverato in ospedale o vi sta andando per il trattamento;
- se le vengono riscontrati improvvisi problemi di salute;
- se non desidera partecipare più allo studio;
- se i suoi contatti dovessero cambiare nel corso dello studio.

Gravidanza

Le donne in stato di gravidanza o allattamento non possono partecipare a questo studio. Se durante il periodo di studio la donna dovesse trovarsi in stato di gravidanza lo dovrà comunicare al ricercatore che, assieme al medico di riferimento, valuterà nuovamente i criteri di inclusione a tutela della salute sua e del nascituro.

3. Possibili rischi e svantaggi della partecipazione alla ricerca

Dal momento che tutti i farmaci utilizzati in questo studio sono farmaci già registrati non ci aspettiamo effetti collaterali o altre complicazioni non note.

Il prelievo di sangue può risultare doloroso o causare qualche ematoma. Complessivamente, le saranno prelevati 10ml di sangue. Tale quantità non implica alcun problema per le persone. Questo rischio e inconveniente non è diverso da quello che può aver manifestato durante il prelievo di sangue per un normale emocromo.

La raccolta del campione di saliva può risultare scomoda o richiedere una certa quantità di tempo. Complessivamente saranno raccolti 2ml di saliva. Tale quantità non implica alcun problema per le persone.

Gli svantaggi della partecipazione allo studio possono essere:

- L'impiego di tempo che le verrà richiesto;
- L'esecuzione di esami del sangue aggiuntivi;
- La necessità di attenersi alle istruzioni;
- Possibili disagi nel sottoporsi alle valutazioni previste dallo studio

Tutti questi aspetti sono stati descritti nelle sezioni 2 e 3.

4. Possibili vantaggi

Effettuare un test genetico per personalizzare la prescrizione di farmaci può ridurre la possibilità di sviluppare un effetto collaterale, ma questo non è certo. Questa ricerca può inoltre contribuire alla comprensione del motivo per cui si instaurano determinati effetti tossici al trattamento in alcuni soggetti, e potrebbe portare a un miglioramento del trattamento stesso.



5. Se non si desidera partecipare o se vuole interrompere la partecipazione allo studio

La partecipazione allo studio è su base volontaria. Lei può rifiutare di partecipare allo studio senza incorrere in alcuna sanzione o perdita di benefici ai quali avrebbe altrimenti diritto. Lei continuerà a ricevere lo stesso trattamento e le stesse cure, indipendentemente dal fatto che doni un campione di sangue per la ricerca genetica secondo quanto descritto in questo documento.

Se prenderà parte allo studio, potrà sempre cambiare idea. Potrà decidere di interrompere lo studio in qualsiasi momento. Sarà quindi trattato senza alcuna discriminazione per la sua malattia / disturbo. Non c'è bisogno di motivare la scelta fatta, dovrà solo informare immediatamente il medico o farmacista del nostro ospedale di riferimento. Se emergerà qualche informazione circa lo studio che potrà risultare importante per lei, ne sarà informato. Le verrà quindi chiesto se desidera continuare a partecipare allo studio.

6. Fine dello studio

La sua partecipazione allo studio termina quando

- avrà completato tutte le visite in base alla pianificazione descritta al punto 2;
- deciderà di abbandonare lo studio;
- rimarrà incinta;
- sarà completato l'intero studio;
- il ricercatore riterrà che sia meglio per lei abbandonare lo studio;
- il comitato etico o il governo deciderà di interrompere lo studio.

L'indagine si conclude una volta che tutti i partecipanti avranno completato lo studio.

Dopo l'elaborazione dei dati, se lei lo desidera, sarà informato circa i risultati più importanti dello studio. Questo avverrà alla fine del 2021.

7. Assicurazione per il partecipante

E' stata stipulata un'assicurazione per ogni partecipante a questo studio. Questa assicurazione copre i danni causati dallo studio. Per eventuali danni derivanti dalla Sua partecipazione allo studio la informiamo che l'EGAS – Ente per la Gestione Accentrata dei Servizi condivisi con sede in Udine - , conformemente alle disposizioni di legge, ha stipulato con la compagnia di assicurazione AmTrust Europe Limited un'idonea polizza assicurativa (n. ITOMM1301870) a copertura della responsabilità civile verso terzi e verso operatori (RCT/O, c.d. "2° rischio") di tutte le Aziende\IRCCS del Servizio Sanitario Regionale del Friuli Venezia Giulia (con franchigia per sinistro di 500.000 euro. La polizza viene definita "per rischi catastrofali" o "2° rischio" poiché i sinistri fino a € 500.000,00 rimangono in carico a EGAS). Una copia del certificato di assicurazione è disponibile presso il centro di studio.



8. Nessun compenso per la partecipazione

Non vi è alcun compenso disponibile per i partecipanti dello studio. Lo studio non comporta alcun eventuale costo aggiuntivo. Non verrà pagato per la sua partecipazione a questo studio.

TRATTAMENTO DEI DATI E DEI CAMPIONI

Uso e conservazione dei dati e del materiale biologico

Per questo studio, è necessario raccogliere e utilizzare il suo materiale biologico e i suoi dati clinici e personali. Ogni partecipante dello studio riceverà un codice che verrà associato al materiale biologico e ai dati. Il suo nome sarà cancellato.

Dati personali

Tutti i suoi dati rimarranno confidenziali. Il medico o farmacista del nostro ospedale di riferimento sono le uniche persone che sapranno quale codice le viene assegnato. I suoi dati verranno condivisi con lo sponsor dello studio, ma solo utilizzando il codice assegnato, non useremo mai il suo nome. La chiave per il codice di identificazione rimarrà in possesso solamente del medico o farmacista di riferimento. Nelle relazioni scientifiche riguardanti i risultati dello studio verrà utilizzato solo ed esclusivamente questo codice.

Alcune persone potranno accedere ai suoi dati clinici e personali, comunque svincolati dal suo nome. Questo accadrà al fine di verificare se lo studio risulta valido e affidabile.

Le persone che potranno accedere ai suoi dati anonimizzati sono le seguenti: il gruppo di studio, il comitato di sicurezza che supervisiona lo studio, un delegato del responsabile dello studio o chiunque sia stato incaricato dal responsabile dello studio, e l'Ispettorato sanitario. Essi si impegneranno a mantenere segreti i suoi dati. Se deciderà di firmare il modulo di consenso informato, acconsentirà alla raccolta, alla memorizzazione e all'accessibilità dei suoi dati sanitari e personali, in maniera svincolata dal suo nome.

Il ricercatore memorizzerà i dati per 15 anni.

Saranno adottate tutte le misure di sicurezza necessarie e gli idonei accorgimenti tecnici per procedere a un trattamento dei suoi dati personali conforme alla normativa vigente a tutela della sua dignità e riservatezza. I dati personali, trattati in base alle finalità sopra indicate, saranno divulgati solo dopo essere stati resi anonimi, ad esempio attraverso pubblicazioni scientifiche, statistiche e convegni scientifici. Lei potrà in qualsiasi momento esercitare i suoi diritti di cui all'art. 7 del Codice sulla privacy (ad es. ottenere conferma dell'esistenza o meno dei suoi dati personali, verificarne il contenuto, origine ed esattezza, chiederne integrazione, aggiornamento, rettifica, cancellazione, trasformazione in forma anonima, blocco per violazione di legge, opposizione al trattamento per motivi legittimi). Poiché la modifica dei dati originali può avere effetti significativi sui risultati dello studio, in caso di esercizio di diritti che comportano variazione/integrazione dei dati registrati, le modifiche richieste saranno debitamente annotate e registrate a margine dei dati originali senza modificarli. Qualora desiderasse revocare il suo consenso (cosa che potrà fare in qualsiasi momento dello studio senza fornire una motivazione), non perderà alcun beneficio,



trattamento medico o diritto. In caso di revoca, il trattamento dei suoi dati personali verrà interrotto, fermo restando l'utilizzo di quelli eventualmente già raccolti per determinare, senza alterarli, i risultati della ricerca.

In caso di impossibilità a prestare o revocare il consenso ovvero in situazioni di emergenza/urgenza sarà supportato da un testimone imparziale estraneo allo studio.

Materiale biologico

La partecipazione allo studio prevede, in maniera obbligatoria, la raccolta di materiale biologico (sangue o saliva), indispensabile per il raggiungimento dell'obiettivo dello studio, che verrà conservato per gli scopi descritti precedentemente. È possibile revocare il proprio consenso in qualsiasi momento dello studio senza perdere alcun beneficio, trattamento medico o diritto. In questo caso i suoi campioni biologici ed il materiale genetico da essi estratto saranno distrutti. Se il ritiro del consenso avviene **dopo** che i suoi campioni biologici sono stati analizzati non saremo obbligati a distruggere i risultati. In questo caso saranno distrutti solo il campione di sangue e qualsiasi DNA da esso estratto.

1. Per tutti i partecipanti:

Il campione di sangue/saliva da cui sarà eseguito il test del DNA, verrà stoccato presso la SOC di Farmacologia Sperimentale e Clinica del CRO di Aviano e ivi conservato per 15 anni.

2. Per i partecipanti del sub-studio sulle interazioni farmaco-farmaco-gene:

Una piccola quantità di sangue verrà stoccata presso la SOC di Farmacologia Sperimentale e Clinica del CRO di Aviano e ivi conservata per 15 anni.

Altro utilizzo dei dati e / o del materiale biologico

Vorremmo conservare i suoi dati e/o campioni di sangue e/o campioni di tessuto. Potremmo così essere in grado di utilizzarli per ulteriori ricerche in futuro. Esse riguarderanno la ricerca finora descritta, dovranno avere il medesimo obiettivo o comunque un obiettivo simile a quello dello studio PREPARE. Per fare ciò, al termine dello studio, gli eventuali campioni restanti saranno privati dei codici assegnati a ciascun soggetto dello studio (ovvero saranno anonimizzati). A questo punto non sarà più possibile ricondurre i suoi campioni a lei e pertanto lei non potrà più richiederne la distruzione. Può esprimere il suo consenso sull'apposito modulo.