

Informativa integrativa ai sensi dell'art 14 del Regolamento UE 679/2016

- **Oggetto:** Studio retrospettivo monocentrico (IEO)
- **Titolo studio in inglese:** Multi-tier validation studies to assess the clinical actionability of PROSIBLAD, a newly identified genomic predictor of non-muscle invasive to muscle-invasive risk progression, to support individualized management of bladder cancer patients.
- **Titolo studio in italiano:** Studio di validazione multistrato per la valutazione dell'utilizzo clinico di PROSIBLAD, un nuovo predittore genomico di rischio di progressione da neoplasia non muscolo invasiva della vescica a muscolo-invasiva, a supporto del trattamento individuale dei pazienti affetti da tumore della vescica.
- **Titolo dello studio in termini più comprensibili per il paziente:** validazione di PROSIBLAD per il tumore vescicale come test predittore di progressione da non muscolo invasivo a muscolo invasivo.
- **Codice tracciabilità IEO:** UID 5169
- **Data avvio stimato:** Ottobre 2025
- **Data conclusione stimata:** Aprile 2027
- **Sintesi risultati:** saranno resi noti al momento della pubblicazione

SINTESI DELLO STUDIO

Il tumore alla vescica è il settimo più comune tra gli uomini in tutto il mondo e il decimo se consideriamo entrambi i sessi. È anche il tredicesimo tumore per mortalità. Esistono vari tipi di tumore alla vescica, ma uno dei più comuni è quello che non invade i muscoli della vescica, chiamato tumore vescicale non muscolo-invasivo (NMIBC). Questi tumori sono classificati in base alla loro gravità rischio di recidiva (ritorno del tumore) e progressione (evoluzione verso forme più gravi) con livelli di rischio definiti dalle linee guida europee: basso, intermedio, alto e molto alto. La probabilità di progressione a 5 anni varia da meno dell'1% a più del 40% tra i vari gruppi.

Dopo la rimozione del tumore dalla vescica tramite un intervento chiamato resezione transuretrale della vescica (TURB), si decide il trattamento successivo in base al livello di rischio del paziente. Ad esempio, i pazienti a rischio intermedio possono essere trattati con chemioterapia direttamente nella vescica, invece che con il trattamento con BCG (una terapia immunologica). Il BCG è più efficace ma provoca più effetti collaterali e può essere difficile da trovare. Tuttavia, non esistono metodi precisi per determinare quale terapia sia più adatta a ciascun paziente.

I pazienti a rischio alto o molto alto e alcuni a rischio intermedio, potrebbero necessitare di un trattamento più forte con BCG, che può ridurre le probabilità di recidiva e migliorare le possibilità di cura. Tuttavia, anche con il BCG, alcuni pazienti sviluppano forme più gravi di tumore.

Un tipo particolare di tumore vescicale è il CIS (tumore in situ), che è molto aggressivo e tende a trasformarsi in una forma più grave se non trattato correttamente. Questo tipo di tumore non può essere eliminato solo con chirurgia e necessita di trattamenti come BCG o, in alcuni casi, una cistectomia radicale (rimozione totale della vescica). Tuttavia, anche con il trattamento BCG, circa il 10-20% dei pazienti non risponde e sviluppa una forma più grave di tumore. Non sono disponibili ad oggi dei parametri clinici o di malattia che ci permettano di predire la risposta del tumore in situ al BCG e poter discernere i pazienti che possono beneficiare di un trattamento chirurgico radicale precoce.

Per migliorare la gestione di questi tumori, è stato sviluppato nel nostro Istituto un test chiamato PROSIBLAD, che analizza i geni del tumore per prevedere il rischio di recidiva e di progressione. In particolare, si è scoperto che se un gene chiamato NUMB non è più attivo nel tumore, questo tende a essere più aggressivo e a ripresentarsi più facilmente. Al contrario, se il gene è ancora attivo, il tumore potrebbe rispondere meglio ai trattamenti.

Da queste considerazioni preliminari nasce l'idea di uno studio che testò questo metodo su campioni biologici di pazienti già trattati il 2012 e il 2024, per verificare se il test di espressione genica PROSIBLAD può aiutare a capire quali pazienti hanno un rischio maggiore di recidiva o di progressione, e quindi potrebbero beneficiare di trattamenti più mirati, come la chemioterapia o un intervento chirurgico precoce.

Si tratta di uno studio monocentrico (solo pazienti dell'Istituto) e retrospettivo (ossia che prevede l'analisi di campioni biologici tissutali relativi ai preparati istologici delle TURB e dati clinici già acquisiti in passato). Verranno confrontati quindi i dati clinici, patologici (ossia relativi alla malattia), tipologia e durata di trattamenti effettuati, presenza o meno e tipologia di recidiva, e mortalità, con i dati relativi all'espressione genetica della malattia, testata con PROSIBLAD. Si tratta di analisi genetiche somatiche non trasmissibili in linea ereditaria (a differenza della genetica germinale).

Potere unire i dati dei diversi pazienti aiuterà i ricercatori a determinare meglio eventuali benefici a breve e lungo termine dell'analisi molecolare delle malattie vescicali non muscolo invasive, per poterne predire l'aggressività e la tendenza alla progressione verso l'invasione muscolare. Inoltre l'analisi di tali dati potrebbe evidenziare dei sottogruppi di pazienti con caratteristiche particolari che potrebbero maggiormente avere dei vantaggi da questa analisi molecolare. I risultati potrebbero quindi influire sull'efficienza ed efficacia dei trattamenti su specifici gruppi di pazienti con tumore della vescica.

Non sono previsti rischi per i pazienti in quanto il trattamento per la cura della malattia si è già concluso per ogni partecipante.

I dati raccolti saranno inseriti in un database dedicato e saranno trattati in modalità codificata o pseudonimizzata (senza elementi che consentono un'identificazione diretta con la persona interessata). L'accesso al database per la raccolta e l'analisi dei dati sarà garantito solo a professionisti autorizzati e per il tempo strettamente necessario alla durata dello studio.

IEO, in qualità di Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS - si avvale anche della base giuridica prevista dalla normativa vigente in materia di protezione dei dati personali: questa consente agli IRCCS di utilizzare i dati raccolti per finalità di cura (uso primario) per perseguire finalità di ricerca scientifica (uso secondario) senza un consenso specifico dei pazienti, ma previa valutazione dei rischi resa pubblica (per intero o per estratto) nonché informativa dello studio (il presente documento) anch'essa resa pubblica per la durata dello studio.

Lo studio è classificato come indipendente e no profit, ossia viene proposto e promosso da un gruppo di ricercatori, clinici e statistici interessati specificatamente allo studio del tumore vescicale ed è privo di scopo di lucro e/o interessi di tipo economico (ad esempio con vincoli ad eventuali aziende farmaceutiche).

Il titolare del trattamento è l'Istituto Europeo di Oncologia con sede in Via Ripamonti 435, 20141 Milano.

Lo studio è stato valutato e autorizzato da un organismo indipendente "Data Governance Board Studi Retrospettivi IEO" considerando la rilevanza scientifica dello studio, la pertinenza con le linee di ricerca dell'Istituto, e il rapporto rischi-benefici dal punto di vista scientifico, etico-morale e in tema di protezione dei dati personali.

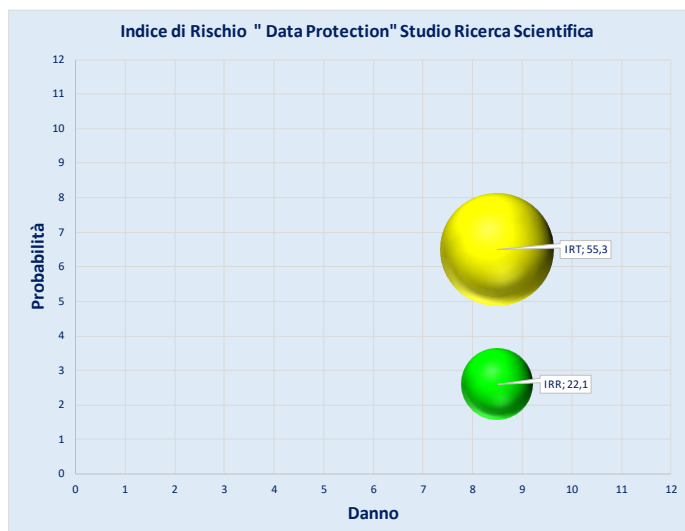
La Direzione Scientifica

Note

- ❖ **Questa sintesi** è volutamente **scritta in modo narrativo** cercando di ridurre al minimo l'utilizzo di termini tecnici da "addetti ai lavori" e **sintetico** senza rinunciare ad essere esaustivi sugli aspetti sostanziali relativi al perché viene effettuato lo studio, quali sono i suoi obiettivi, quali i soggetti coinvolti. L'intento del gruppo di lavoro IEO che ha definito questo standard di comunicazione e trasparenza, composto da esperti in ricerca, medici, bioeticisti e giuristi, è quello di **facilitare la comprensione per tutti i pazienti o aventi diritto in merito**.
- ❖ Per gli **ulteriori elementi informativi in tema di protezione dei dati personali** può accedere al nostro sito internet www.ieo.it all'area "RICERCA" situata sulla home page, all'interno della quale troverà una sezione dedicata in modo specifico agli studi osservazionali retrospettivi (uso secondario dati e campioni).
- ❖ Per **far valere i suoi diritti** in tema di accesso, rettifica, cancellazione, limitazione, tempi di conservazione, opposizione, portabilità dei dati personali; o per conoscere come esercitare il suo diritto di reclamo ad una autorità di controllo, può rivolgersi direttamente al Responsabile Protezione Dati Personali IEO: privacy@ieo.it; direzione.sanitaria@ieo.it; PEC direzionesanitariaieo@pec.it

ESTRATTO SINTETICO VALUTAZIONE DEI RISCHI (Data Protection Impact Analysis "DPIA" art. 35 e 36 GDPR)

L'Istituto ha adottato uno specifico modello di valutazione dei rischi appositamente ideato per la ricerca scientifica ancorato a registro trattamenti, che bilancia esaustività (racogliere tutte le informazioni utili) con sostenibilità (concreto utilizzo nella pratica gestionale). Particolare attenzione è stata dedicata agli studi retrospettivi (uso secondario di dati e campioni), mediante la creazione da parte dell'Istituto di un "Data Governance Board" dedicato, chiamato ad esaminare, discutere e autorizzare o meno ogni singola proposta di studio, alla luce delle informazioni presenti nel registro trattamenti e nella valutazione dei rischi correlata. Nell'estratto sintetico viene riportata solo la parte riepilogativa schematica, restando disponibili presso la Direzione Scientifica la valutazione dei rischi in versione integrale. La sintesi grafica sotto rappresentata si basa noti modelli di risk management con indice di rischio (IR) calcolato moltiplicando Probabilità (P) accadimenti eventi indesiderati X Danno (D) per gli interessati con $IR = P \times D$. Gli indici di rischio sono due: il primo è l'Indice di Rischio Teorico (IRT) che considera P e D ipotetici alla luce delle caratteristiche del progetto senza considerare le misure organizzative, tecniche e contrattuali; il secondo è l'Indice di Rischio Reale (IRR) che tiene conto delle azioni di contenimento dei rischi adottate (risk adjustment) che influenzano e riducono le probabilità di accadimento (P) e conseguentemente modificano lo score complessivo dell'indice di rischio.



Elementi che condizionano SCORE PROBABILITA'		
Punteggio	Descrizione	
☒	4	Studio Monocentrico
☐	4,5	Studio Multicentrico (IEO partecipante e Promotore Italia - UE)
☐	5,5	Studio Multicentrico (IEO partecipante e promotore extra UE)
☐	5	Studio Multicentrico (IEO promotore)
☐	1	Partner scientifici Extra-UE
☐	1	Partner industriali UE
☐	2	Partner industriali extra-UE
☐	1	Studio Interventistico e/o Osservazionale Prospettico
☒	2,5	Studio Osservazionale Retrospettivo
☐	2,5	Studio Osservazionale Prospettico e Retrospettivo
☐	1,5	Assenza consenso ed impossibilità acquisizione* (ove necessario per legge e/o su indicazione DGB retrospettivi)
6,5		

Elementi che condizionano SCORE DANNO		
Punteggio	Descrizione	
☒	1	Dati personali
☒	3	Dati stato di salute
☐	1,5	Dati Genetici
☐	0,5	Altre tipologie dati particolari
☒	1	Campioni Biologici
☐	2,5	< 100
☐	3	101-500
☒	3,5	501-1000
☐	4	> 1.000
SCORE totale DANNO (voci selezionate)		
8,5		

* la presenza di uno degli elementi contraddistinti da asterisco comportano un passaggio obbligato al Comitato Etico

Probabilità (P): Scala crescente

Danno (D): Scala crescente

Indice di Rischio (IR) = P x D : Scala 1 - 100 (divisa in 5 diversi range colore)

Range	Livello	Azioni da intraprendere oltre le misure di contenimento già previste
IR 1-20	Molto Basso	Nessuna
IR 21-40	Basso	Monitoraggio
IR 41-60	Medio	Monitoraggio rafforzato (qualora sia presenti fattori evidenziati da asterisco è necessario passaggio in CE anche per livello medio)
IR 61-80	Elevato	Studio realizzabile solo previa discussione in Comitato Etico e condivisione con Autorità Garante
IR 81-100	Molto Elevato	Studio non realizzabile

PROGETTO CODICE UID 5169

DENOMINAZIONE Studio di validazione multistrato per la valutazione dell'utilizzo clinico di PROSIBLAD, un nuovo predittore genomico di rischio di progressione da neoplasia non muscolo invasiva della vescica a muscolo-invasiva, a supporto del trattamento individuale dei pazienti affetti da tumore della vescica.

Score Probabilità (P) senza azioni di contenimento **6,5** correlato ai punteggi degli elementi che influenzano la probabilità

ESITO VALUTAZIONE DPO (DATA PROTECTION OFFICER) o DGB (DATA GOVERNANCE BOARD per studi retrospettivi)

Il modello di valutazione dei rischi scelto è di tipo semi-automatico; ossia fondato su parametri oggettivi e score numerici di probabilità e danno per il calcolo dell'indice di rischio con indicazione in questo spazio di una valutazione del DPO o del DGB chiamato/i a stimare in quale % si riduce lo score probabilità a seguito delle azioni di contenimento dei rischi. La definizione degli score è stata pensata e calibrata per dare rilevanza ed attenzioni anche a studi monocentrici con solo dati personali-particolari (stato di salute) e con numero limitato di pazienti. La riduzione dell'indice di rischio mediante le azioni di contenimento dei rischi ha un range % massimo condizionato, voluto appositamente, per evitare che un progetto con indice di rischio IRT Molto Elevato possa subire una eccessiva riduzione dell'indice di rischio con conseguente mancato monitoraggio rafforzato. Un'ulteriore accortezza è dovuta alla presenza di elementi che se presenti (ad esempio assenza consenso ove necessario con impossibilità di acquisirlo) comportano necessariamente un passaggio al Comitato Etico indipendentemente dall'indice di rischio finale.

☐ riduzione 30%	Applicabile solo previsto utilizzo esclusivo CLINICAL DATA PLATFORM e solo se IRT (Indice di Rischio Teorico) ≤ 80
☐ riduzione 40%	
☐ riduzione 50%	
☒ riduzione 60%	
☐ range personalizzato (da motivare):	

Eventuali ulteriori misure di contenimento dei rischi prescritte:

Score Probabilità (P) considerando azioni di contenimento	2,6	correlato alla % di riduzione delle probabilità scelta dal DPO
Score Danno (D)	8,5	correlato ai punteggi degli elementi che influenzano il danno
Indice di Rischio Teorico (IRT) senza azioni di contenimento	55,3	moltiplicazione P x D
Indice di Rischio Reale (IRR) con azioni di contenimento	22,1	moltiplicazione P x D

LO STUDIO E' STATO VALUTATO DAL DATA GOVERNANCE BOARD (studio retrospettivo)

☐ APPROVATO
☒ APPROVATO: SOTTOPOSTO A VALUTAZIONE DEL COMITATO ETICO
☐ SOSPESO: RICHIESTI CHIARIMENTI e/o DOCUMENTAZIONE AGGIUNTIVA
☐ SOSPESO: SOTTOPOSTO A VALUTAZIONE DEL COMITATO ETICO
☐ SOSPESO: SOTTOPOSTO A VALUTAZIONE DELL'AUTORITA' GARANTE
☐ RESPINTO

Note:

Per retrospettivi indicare la Data della seduta del Data Governance Board: **17-set-25**

Qualora lo studio dovesse modificarsi in itinere in modo tale da incidere su Probabilità o Danno, dovrà essere aggiornato il registro trattamenti e rivista la valutazione dei rischi tenendo traccia delle diverse valutazioni effettuate nel tempo.