

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

- **Oggetto:** Studio Retrospettivo Monocentrico (IEO)
- **Titolo studio in inglese:** Predicting therapy response in hematological malignancies and lung cancer with rare kinase fusions - Acronym PRISM
- **Titolo studio in italiano:** Predire la risposta alle terapie in tumori ematologici e polmonari con fusioni rare – Acronimo PRISM
- **Titolo studio in termini più comprensibili per il paziente:** Studio per prevedere la risposta alle terapie oncologiche (CAR-T, trapianto di cellule staminali e terapie mirate) utilizzando dati genetici e clinici dei pazienti.
- **Codice tracciabilità IEO:** UID 5453
- **Data avvio stimato:** Giugno 2026
- **Data conclusione stimata:** Giugno 2028
- **Sintesi risultati:** Lo studio è in fase di avvio e non sono ancora disponibili risultati.

SINTESI DELLO STUDIO

La medicina oncologica di precisione ha l'obiettivo di individuare la cura più efficace per ogni singolo paziente, basandosi sulle caratteristiche molecolari uniche del suo tumore. Negli ultimi anni sono stati raggiunti notevoli miglioramenti nelle terapie, ma la pratica clinica mostra che pazienti con la stessa diagnosi possono rispondere in modo profondamente diverso ai trattamenti. In alcuni casi, infatti, la malattia si rivela refrattaria e non risponde alle cure, o smette di farlo nel tempo. Riuscire a prevedere in anticipo l'efficacia di una terapia e il potenziale sviluppo di una resistenza è oggi una delle sfide più importanti della ricerca oncologica. Comprendere chi trarrà reale beneficio da una cura rappresenta un passo fondamentale per offrire una medicina sempre più personalizzata. Proprio per rispondere a questa necessità nasce il presente progetto di ricerca.

Lo studio si concentra su tre specifici gruppi di pazienti, per i quali prevedere la risposta terapeutica risulta particolarmente complesso: pazienti affetti da linfomi trattati con terapie cellulari (CAR-T), pazienti con leucemia mieloide acuta sottoposti a trapianto di cellule staminali e pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule, caratterizzato da specifiche alterazioni genetiche e curato con farmaci a bersaglio molecolare.

Il progetto utilizzerà informazioni cliniche e dati genetici, sviluppandosi lungo due percorsi paralleli: uno dedicato alle malattie del sangue (linfomi e leucemia mieloide) e uno focalizzato sui tumori polmonari. L'obiettivo che accomuna entrambi i percorsi è l'integrazione di questi dati per sviluppare modelli predittivi in grado di anticipare la resistenza ai trattamenti clinici.

Per quanto riguarda le patologie ematologiche, i linfomi e la leucemia mieloide acuta sono tumori che colpiscono le cellule del sangue, compromettendo le normali difese dell'organismo. Per curare queste patologie vengono utilizzate terapie all'avanguardia che si basano proprio sul potenziamento del sistema immunitario. La terapia CAR-T, utilizzata per i linfomi, consiste nel prelevare le cellule difensive del paziente, "riprogrammarle" in laboratorio per renderle capaci di riconoscere e distruggere il tumore, e reinfonderle. Il trapianto di cellule staminali, usato per la leucemia, mira invece a sostituire il midollo osseo malato con cellule in grado di ricostruire un nuovo sistema immunitario capace di combattere la malattia.

Sebbene queste terapie rappresentino un enorme passo avanti, la loro efficacia può variare: in alcuni pazienti il sistema immunitario non riesce a sconfiggere definitivamente la malattia o perde forza nel tempo.

Comprendere il perché di queste differenze è fondamentale. Per questo motivo, il progetto analizzerà nel dettaglio il profilo genetico e cellulare sia del tumore sia del sistema immunitario. Attraverso tecnologie di laboratorio avanzate, che permettono di studiare l'attività del DNA e dell'RNA all'interno delle singole cellule, lo studio valuterà come queste caratteristiche biologiche interagiscono tra loro nel determinare l'efficacia del trattamento, misurata in termini di durata della risposta alle cure e di sopravvivenza del paziente. Lo scopo è comprendere quali fattori favoriscono una risposta positiva e duratura alle CAR-T o al trapianto. Verranno impiegati modelli informatici, in particolare di intelligenza artificiale, in grado di identificare in anticipo i pazienti con una prognosi più o meno favorevole.

Per quanto riguarda il tumore del polmone non a piccole cellule, la malattia è spesso innescata da alterazioni specifiche a carico dei geni denominati: ALK, ROS1 e RET. Queste alterazioni del DNA portano alla formazione di proteine anomale, definite proteine di fusione, che stimolano la crescita incontrollata del tumore. Oggi questi tumori vengono trattati con successo tramite farmaci mirati, chiamati inibitori delle tirosin-chinasi, progettati appositamente per bloccare l'azione di queste proteine e fermare la malattia. Tuttavia, le alterazioni genetiche possono presentarsi in forme strutturalmente diverse da persona a persona, modificando l'aggressività del tumore e la sua sensibilità ai farmaci. L'obiettivo dello studio è scoprire quali caratteristiche specifiche di queste proteine determinano la prognosi e l'efficacia della cura.

Metodologicamente saranno utilizzati strumenti informatici per ricostruire e simulare al computer tramite tecniche di Intelligenza Artificiale, la struttura tridimensionale delle proteine di fusione. Questo permetterà di osservare virtualmente le loro proprietà strutturali e il modo in cui interagiscono con i farmaci inibitori. I dati estratti da queste simulazioni verranno poi uniti alle informazioni cliniche e molecolari. Dall'analisi combinata di tutti questi elementi, lo studio punta a creare regole predittive chiare per capire in anticipo le cause di successo di una terapia o i motivi del potenziale sviluppo di una resistenza.

Il risultato finale atteso è identificare le caratteristiche biologiche responsabili della risposta ai trattamenti e di sviluppare modelli predittivi solidi per supportare le decisioni cliniche. Il progetto prevede inoltre la creazione di una piattaforma informatica interattiva che, in futuro, potrebbe aiutare i medici a integrare i dati dei pazienti per ottenere una stima personalizzata sulla probabilità di risposta alle cure.

I modelli predittivi saranno considerati strumenti in fase di sviluppo e il loro utilizzo per prevedere l'efficacia delle terapie deve pertanto essere considerato esclusivamente a scopo di ricerca sperimentale e non sostituiscono o impattano in alcun modo le decisioni mediche standard. I modelli sviluppati dovranno successivamente essere testati nell'ambito di ulteriori studi, su gruppi indipendenti di pazienti per valutarne la reale affidabilità nella pratica clinica quotidiana.

Si tratta di uno studio monocentrico promosso dal nostro Istituto (solo pazienti IEO) e retrospettivo (utilizzando dati clinici e campioni biologici già acquisiti in passato durante il percorso di diagnosi e cura). Nello specifico lo studio prevede analisi di dati clinici del paziente riferiti alla diagnosi ed ai trattamenti effettuati incluso analisi di campioni istologici di tessuto utilizzati per la diagnosi. Lo studio prevede altresì utilizzo di dati genetici (sia mutazioni germinali trasmissibili per via ereditaria, sia mutazioni somatiche riferite alla malattia e non trasmissibili per via ereditaria).

Non sono previsti rischi clinici per i pazienti in quanto dati e campioni retrospettivi.

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. Al termine dello studio il data base sarà conservato per 25 anni per ulteriori studi, ma previa necessità di nuovo percorso autorizzativo coordinato dalla Direzione Scientifica.

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 (Data Protection Impact Assessment - DPIA) resa pubblica per intero o per estratto, nonché l'informativa dello studio anch'essa resa pubblica, per la durata dello studio. Il presente documento racchiude quindi sia l'informativa che l'estratto della DPIA.

In relazione allo studio, si specifica che l'utilizzo dell'intelligenza artificiale rientra unicamente nel perimetro del solo uso ricerca (Research Use Only "RUO") rientrando gli obiettivi dello studio nell'ambito di un'ipotesi scientifica. Conseguentemente allo stato attuale, lo studio si pone al di fuori del perimetro del Regolamento Europeo sull'Intelligenza Artificiale 1689/2024 (vedi art 2 comma 8). Qualora a seguito dei risultati dello studio ne dovesse conseguire una messa in servizio clinico, dovranno essere garantiti tutti gli ulteriori requisiti normativi applicabili nell'ambito dell'intelligenza artificiale (qualità dei dati, trasparenza su logiche di costruzione e funzionamento dei modelli, cyber sicurezza, gestione dei rischi continua, mantenimento di supervisione umana, certificazioni, etc). Il promotore svilupperà comunque il progetto di ricerca in modo da essere pronti a rispondere ai requisiti nel caso ipotetico di possibile successivo messa in servizio clinico.

Lo studio è classificato come indipendente e no profit.

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. Lo studio è stato altresì sottoposto ad autorizzazione del Comitato Etico Lombardia 2.

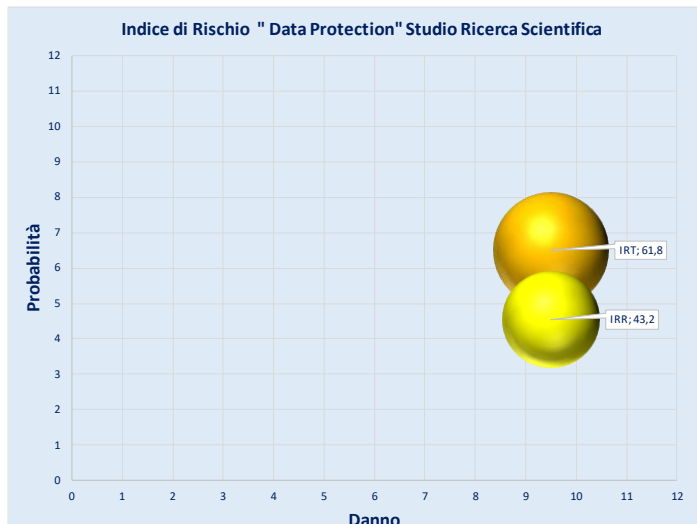
La Direzione Scientifica

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 esautività (raccolgere 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 della 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)		
9,5		

* 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 5453 - PRISM

DENOMINAZIONE Predicting therapy response in hematological malignancies and lung cancer with rare kinase fusions

SCORE

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

Eventuali ulteriori misure di contenimento dei rischi prescritte:

Score Probabilità (P) considerando azioni di contenimento	4,6	correlato alla % di riduzione delle probabilità scelta dal DPO
Score Danno (D)	9,5	correlato ai punteggi degli elementi che influenzano il danno
Indice di Rischio Teorico (IRT) senza azioni di contenimento	61,8	moltiplicazione P X D
Indice di Rischio Reale (IRR) con azioni di contenimento	43,2	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: **27-mag-26**

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.