

NOTICE D'INFORMATION DESTINÉE AU(X) PARENT(S) OU AU TUTEUR LÉGAL EN VUE DE LA PARTICIPATION D'UN ENFANT MINEUR À UN ESSAI CLINIQUE

Titre officiel de l'essai <i>Dépistage néonatal pour le diagnostic précoce de la Leucodystrophie Métachromatique - MLD</i>
Titre officiel de l'essai en termes plus compréhensibles pour le patient Mise au point d'une analyse de dépistage pour tous les nouveau-nés en Lombardie, pour identifier les patients souffrant de leucodystrophie métachromatique (MLD), une maladie rare qui peut entraîner la mort du patient, dont la vie pourrait être sauvée en cas d'intervention précoce avec le bon traitement.
Établissement/contexte dans lequel l'essai sera déroulé U.O.C. Dépistage Néonatal, Génomique Fonctionnelle et Maladies Rares
Centre de coordination <i>(s'il est différent de l'établissement où l'essai sera déroulé)</i> et coordinateur de l'essai Centre de coordination : U.O.C. Dépistage Néonatal, Génomique Fonctionnelle et Maladies Rares Coordinatrice de l'essai : Dr Cristina Cereda
Registre dans lequel l'essai est ou sera enregistré (le cas échéant) et code d'identification éventuel, s'il est disponible Code d'identification _____ Registre _____
Investigateur principal <i>(indiquer le Responsable de l'essai au niveau local)</i> Nom _____ Affiliation _____
Sponsor / Organisme bailleur de fonds / Fondation Fondation Buzzi sur la base d'une subvention du Téléthon
Comité d'éthique Comité d'éthique territorial Lombardie 1

Ce document se compose des sections suivantes :

- A. AVANT-PROPOS
 - B. SECTION D'INFORMATION. RÉSUMÉ DE L'ESSAI : INFORMATIONS CLÉS
 - C. SECTION D'INFORMATION. PLUS D'INFORMATIONS
 - D. SECTION POUR L'EXPRESSION DU CONSENTEMENT
- ANNEXES

DOCUMENTS SUPPLÉMENTAIRES *Chères Madame/Monsieur, les informations contenues dans la notice d'information suivante sont très détaillées. Nous vous demandons d'accepter de participer à l'essai uniquement après avoir lu attentivement cette notice d'information et avoir passé un ENTRETIEN EXHAUSTIF avec un membre de l'équipe de l'essai, avec qui vous devrez passer le TEMPS NÉCESSAIRE pour comprendre entièrement ce qui vous est proposé.*

A. AVANT-PROPOS

Chère Madame / Cher Monsieur (Tuteur),

Nous proposons à votre enfant/le mineur de participer à l'essai clinique que nous décrivons ci-après.

Vous avez le droit d'être informés de l'objectif et des caractéristiques de l'essai, pour pouvoir décider librement et en connaissance de cause si autoriser la participation.

L'objectif de ce document est de vous informer de la nature de l'essai, de son objectif et des implications découlant de la participation à l'essai, y compris de vos droits et responsabilités.

Veillez lire attentivement ce qui suit. Les chercheurs impliqués dans ce projet, mentionnés au début de ce document, sont à votre disposition pour répondre à vos questions. Aucune question qui vous vient à l'esprit n'est anodine : n'ayez pas peur de la poser !

En plus de nous, vous pouvez également discuter de la proposition contenue dans ce document avec votre médecin traitant/pédiatre généraliste, les membres de votre famille et d'autres personnes de confiance. Prenez tout le temps qu'il vous faut pour décider. Avant de prendre une décision, vous pouvez emporter chez vous une copie non signée de ce document, pour y réfléchir ou en discuter avec d'autres personnes.

Si vous décidez de ne pas faire participer votre enfant à l'essai, votre enfant recevra quand même les meilleurs soins possibles destinés aux patients atteints de sa condition/maladie.

Un refus de votre part ne sera en aucun cas interprété comme un manque de confiance.

Pour faciliter la compréhension de ce document, le Centre d'essai en fournit la version traduite dans les langues les plus diffusées.

Si vous n'êtes pas en mesure de signer le consentement éclairé, le consentement peut être donné et enregistré par d'autres moyens alternatifs, par exemple des enregistrements audio ou vidéo en présence d'au moins un témoin impartial.

Une fois que vous aurez lu ce document, que vous aurez obtenu des réponses à vos questions et que vous aurez éventuellement décidé d'autoriser la participation de votre enfant à l'essai, il vous sera demandé de signer un formulaire de consentement, dont vous recevrez une copie papier.

L'Investigateur principal

B. SECTION D'INFORMATION.

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ESSAI : INFORMATIONS CLÉS

La leucodystrophie métachromatique (MLD) est une maladie héréditaire mortelle causée par des troubles du stockage lysosomal liés à des mutations du gène ARSA, qui code pour l'enzyme arisulfatase A. L'altération de cette enzyme entraîne l'accumulation de sulfatides dans les lysosomes, de petits organites à l'intérieur des cellules du système nerveux central, du système nerveux périphérique et d'autres tissus. Cette accumulation provoque la perte de la gaine de myéline qui entoure les cellules nerveuses, ce qui entraîne une perte des fonctions motrices et cognitives, jusqu'à la mort, en particulier dans les cas où la maladie se déclare précocement. L'incidence de cette maladie est de 1,1 cas pour 100.000 naissances en Europe, ce qui permet de la considérer comme rare. Il existe différentes formes, selon l'âge d'apparition des symptômes moteurs et cognitifs : la forme infantile (avant les 30 mois de vie), la forme juvénile précoce (entre 2 ans et demi et 6 ans), la forme juvénile tardive (entre 6 ans et 16 ans) et la forme adulte. Les deux premières formes sont les plus graves. Cependant, il existe des thérapies en mesure de retarder l'apparition et d'atténuer la progression de cette maladie. Ces

thérapies, comme la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH), la thérapie génique par autogreffe (GT), qui est spécifique aux formes juvénile et adulte de la MLD, visant à transplanter des cellules CD34+ autologues traduites par un lentivirus afin d'obtenir une surexpression de l'enzyme ARSA (arisulfatase A), impliquée dans les processus pathogéniques, et la thérapie génique OTL-200, spécifique aux enfants et aux nouveau-nés, sont déjà disponibles et autorisées par la Commission européenne. Par conséquent, un diagnostic précoce étant crucial, le Laboratoire de Référence Régional pour le dépistage néonatal a fixé, comme premier objectif de la présente étude, la mise au point de la méthode analytique nécessaire au diagnostic de la MLD dans le cadre du dépistage néonatal, à partir du même échantillon sanguin prélevé et déposé sur un papier buvard pour le dépistage néonatal obligatoire prévu par la loi. Ce premier objectif est atteint grâce au dosage, par une méthode très sensible et spécifique comme la spectrométrie de masse en tandem, des produits d'accumulation, c'est-à-dire les sulfatides. Si le premier test est positif, il sera répété et l'enzyme ARSA sera également dosée. Un résultat positif à ce deuxième test nécessitera un deuxième papier buvard de contrôle. Dans ce cas, vous serez contacté par le Centre de naissance pour le prélèvement. Si la deuxième analyse est également positive, le patient sera pris en charge par le Centre Clinique de Référence, à l'Hôpital San Raffaele de Milan, où le patient pourra aussi bien compléter la procédure de diagnostic par la détermination de l'activité de l'ARSA sur les leucocytes, effectuer une analyse de l'activité de l'ARSA sur les leucocytes, déterminer le niveau de sulfatides dans les urines des 24 heures et passer un test de séquençage génétique pour détecter deux mutations pathogènes du gène ARSA, sous réserve de la signature d'un consentement éclairé pour les tests génétiques de la part de l'Hôpital San Raffaele, que commencer un parcours de soin basé sur les stratégies thérapeutiques les plus appropriées pour son cas spécifique.

Cette section vise à présenter d'une manière synthétique les aspects clés de l'essai que nous proposons. Les sections suivantes fourniront plus de détails pour vous donner la possibilité de donner ou de refuser votre consentement pleinement éclairé pour la participation de votre enfant/du mineur à l'essai.

- Pour quelle raison vous demande-t-on d'autoriser la participation à cet essai ?

Nous vous demandons de donner votre consentement pour autoriser la participation de votre enfant/du mineur à un essai clinique financé par la Fondation Buzzi grâce à une subvention du Téléthon, parce qu'il pourrait être atteint de Leucodystrophie Métachromatique et que les traitements disponibles à ce jour permettent de sauver des vies s'ils sont administrés dès les premiers stades de la vie.

Votre enfant/le mineur a été inclus parmi ceux qui sont invités à participer à cet essai, parce qu'il présente certaines caractéristiques cliniques qui seront précisées dans la section C.

- Quels sont les objectifs de l'essai ? Combien de centres et de patients y participeront ?

L'essai est mené pour répondre à la question suivante : « Le nouveau-né est-il dépisté positif aux sulfatides et donc potentiellement atteint de Leucodystrophie Métachromatique ? »

PRECISER LE(S) OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) :

Il est prévu que l'essai se déroule dans le Laboratoire de Référence Régional pour le dépistage néonatal, qui fait partie de l'UOC Dépistage Néonatal, Génomique Fonctionnelle et Maladies Rares, et que 100.000 patients soient inclus.

Les objectifs secondaires portent sur le développement du test effectué en tant que test de dépistage qui, à l'avenir, pourra être inclus dans le programme de dépistage néonatal déjà en place en Lombardie pour d'autres maladies rares.

En outre, pour les nouveau-nés positifs au test, il sera possible d'étendre le diagnostic éventuel à d'autres membres de la famille, puisqu'il s'agit de maladies d'origine génétique.

Enfin, l'étude permet de collecter des données épidémiologiques, ce qui donnera la possibilité d'estimer l'incidence de la Leucodystrophie Métachromatique en Lombardie.

- Quelle est l'approche d'assistance habituelle pour le traitement de la maladie de notre enfant/du mineur ?

Les nouveau-nés positifs au test pour les sulfatides, qui font l'objet d'une analyse dans le cadre de cette étude, seront pris en charge par le Centre Clinique de Référence, qui proposera des tests diagnostiques de confirmation et, en cas de résultat positif même à ces derniers, des stratégies thérapeutiques et de suivi du patient.

- La décision de participer ou non est notre/mon libre choix ?

Vous pouvez choisir librement si autoriser ou non la participation à l'essai. Même après avoir accepté, vous pourrez changer d'avis à tout moment.

- Si nous décidons/je décide de ne pas consentir à la participation de notre enfant/du mineur à l'essai, quels sont les choix à notre/ma disposition ?

Au cas où vous décideriez de ne pas faire participer votre enfant/le mineur à l'essai, il suivra quand même la procédure de dépistage néonatal prévue par la réglementation en vigueur en Lombardie.

En outre, il pourra participer à un autre essai en cours, le cas échéant.

- Que se passe-t-il si nous décidons/je décide d'autoriser la participation à l'essai ?

Si le patient décidera de participer à l'essai, il/elle ne devra pas effectuer d'autres prélèvements que ceux déjà prévus dans le cadre du programme de dépistage néonatal. En effet, le matériel biologique utilisé pour le test de sulfatides est le matériel résiduel du papier buvard utilisé pour le dépistage néonatal. Comme c'est le cas pour tous les tests de dépistage néonatal, le patient ne sera contacté qu'en cas de résultat positif et pris en charge par le Centre Clinique de Référence de l'IRCCS Hôpital San Raffaele Groupe San Donato de Milan.

La liste complète des examens prévus dans le cadre de l'essai est présentée dans la section suivante « Quels sont les examens, les tests et les procédures prévues dans le cadre de l'essai ? »

- Quels sont les risques et les avantages si nous décidons/je décide d'autoriser la participation à l'essai ?

La participation à cet essai peut présenter à la fois des risques et des avantages. Il est important de bien les évaluer avant de prendre une décision. En fait, il n'y a aucun risque découlant de la participation à cet essai, car le patient ne doit pas subir d'autres prélèvements sanguins que ceux déjà effectués dans le cadre du programme de dépistage néonatal. Les avantages portent sur la possibilité d'un diagnostic précoce d'une maladie potentiellement mortelle, mais pour laquelle un traitement efficace et salvateur est disponible s'il est administré à un stade précoce de la vie. L'avantage est également pour les membres de la famille du patient positif qui, informés du résultat, ont la possibilité de passer des tests de diagnostic pour établir la présence ou l'absence de la maladie.

- Avantages prévus

Avantages pour le patient : les avantages portent sur la possibilité d'un diagnostic précoce d'une maladie potentiellement mortelle, mais pour laquelle un traitement efficace et salvateur est disponible s'il est administré à un stade précoce de la vie. L'avantage est également pour les membres de la famille du patient positif qui, informés du résultat, ont la possibilité de passer des tests de diagnostic pour établir la présence ou l'absence de la maladie.

Avantages pour les autres malades : en participant à l'essai, votre enfant/le mineur contribuera à la mise au point d'un nouveau test de diagnostic pour sa maladie. À l'avenir, d'autres patients atteints de sa maladie pourraient en bénéficier. En outre, les membres de la famille du patient malade auront la possibilité de recevoir un diagnostic pour cette même maladie.

Risques potentiels

La participation à cette étude ne présente aucun risque potentiel.

- Le consentement est-il définitif ? Pouvons-nous/peux-je décider de retirer notre enfant/le mineur de l'essai clinique (sortie volontaire) ?

Vous pouvez décider de retirer votre enfant/le mineur de l'essai à tout moment et pour n'importe quelle raison, sans avoir à justifier votre décision.

Si vous décidez de ne plus participer, veuillez en informer l'un des médecins/biologistes investigateurs dès que possible.

Le médecin/biologiste vous informera de toute modification de l'essai susceptible d'influer sur votre volonté de continuer à autoriser la participation.

- Y a-t-il des raisons pour lesquelles la participation à l'essai pourrait être arrêtée indépendamment de notre/ma volonté (fin anticipée) ?

Oui, le médecin/biologiste investigateur pourra décider d'arrêter la participation de votre enfant/du mineur à l'essai, dans le cas où :

- *Son état de santé évolue et que la participation à l'essai s'avère potentiellement préjudiciable.*
- *De nouvelles informations sont apparues et l'essai n'est plus intéressant pour lui.*
- *Votre enfant/le mineur ne respecte pas les règles convenues pour la participation à l'essai.*
- *Les autorités compétentes ou le promoteur ont mis fin à l'essai.*

EN CAS DE RETRAIT DU CONSENTEMENT ET/OU D'ARRET DE L'ESSAI, LE PATIENT POURRA TOUJOURS SUIVRE LE PROGRAMME NORMAL DE DEPISTAGE NEONATAL AUQUEL IL EST SOUMIS, SELON LA REGLEMENTATION EN VIGUEUR.

C. SECTION D'INFORMATION. PLUS D'INFORMATIONS

1. Quel est l'objectif de l'essai ?

L'objectif de cette étude est de développer une méthode qui, jusqu'à présent, n'a été testée qu'en Toscane, à l'hôpital Meyer, par l'équipe du professeur La Marca, pour effectuer un test de dépistage de premier niveau pour la leucodystrophie métachromatique. Pour développer une méthode, il faut réaliser un certain nombre de tests qui permettent de définir des intervalles de normalité, c'est-à-dire des valeurs limites au-delà desquelles il est possible de considérer le patient comme positif pour le test effectué. Dans ce cas, le test qui permettrait d'établir la présence ou l'absence de la pathologie étudiée est la présence des sulfatides dans la goutte de sang prélevée pour le dépistage néonatal sur un papier buvard. Le résultat positif pour les quatre sulfatides testés n'est pas suffisant pour établir un diagnostic de certitude. Des tests de confirmation diagnostique sont nécessaires. Actuellement, ces tests peuvent être effectués par le Centre de Référence Clinique de l'Hôpital San Raffaele, qui est le deuxième centre impliqué dans cette étude.

Quels sont les groupes de patients comparés ? Quelle est l'intervention faisant l'objet de l'essai ?

- *La présente étude peut être représentée schématiquement en deux phases :*

PREMIÈRE PHASE

Les nouveau-nés de la région Lombardie, pour lesquels un consentement éclairé a été signé par les parents/tuteur légal, sont soumis au test mis en place au laboratoire de référence régional pour le dépistage néonatal de l'UOC Dépistage Néonatal, Génomique Fonctionnelle et Maladies Rares de l'Hôpital pédiatrique « V. Buzzi » de Milan - ASST Fatebenefratelli Sacco.

DEUXIÈME PHASE

En cas de résultat positif, le patient est pris en charge par le Centre de Référence Clinique de l'hôpital San Raffaele de Milan, qui est le deuxième centre de cette étude et qui est chargé de confirmer le résultat positif obtenu lors du dépistage, en mesurant l'activité du gène ARSA dans les leucocytes, la positivité aux sulfatides dans les urines des 24 heures et en recherchant des mutations du gène ARSA. Une fois le

diagnostic définitif posé, le Centre de Référence Clinique prend en charge le patient pour le parcours thérapeutique et le suivi nécessaire.

- Les critères adoptés pour inclure ou exclure un patient de l'étude sont les suivants :

CRITÈRES D'INCLUSION

Les nouveau-nés de la région Lombardie soumis à des tests de dépistage néonatal et pour lesquels les parents/tuteur légal ont signé le consentement éclairé correspondant.

CRITÈRES D'EXCLUSION

Les nouveau-nés de la région Lombardie soumis à des tests de dépistage néonatal et pour lesquels les parents/tuteur légal n'ont pas signé le consentement éclairé correspondant.

- Le nouvel examen est effectué à 48-72 heures de vie, quand le prélèvement du matériel utilisé pour le dépistage néonatal est également réalisé.
La tache de sang est analysée par spectrométrie de masse en tandem à l'aide d'un système ULPC-MS/MS de type ABI SCIEX API 4000 Perkin Elmer utilisant une colonne chromatographique Kinetik C8 Column 2,6 µm 50x2,1 mm. Le cycle chromatographique et l'identification ultérieure par spectrométrie de masse en tandem permettent de détecter 4 sulfatides (C16, C16-OH, C16:1 et C16:1-OH) qui, en cas de maladie, s'accumulent dans les lysosomes, des organites de petite taille à l'intérieur de la cellule, au niveau des cellules du système nerveux central et périphérique et dans d'autres tissus.
- Pour la leucodystrophie métachromatique, une thérapie génique efficace a été approuvée par l'Union Européenne fin 2020 : elle permet de sauver la vie des patients pour lesquels l'accumulation de ces substances toxiques (sulfatides) conduirait inévitablement à la mort. Cependant, il n'existe pas de système de diagnostic précoce pour l'ensemble de la population, et comme il s'agit d'une maladie rare, elle se prêterait à un dépistage néonatal. Cette carence diagnostique a poussé le Laboratoire de référence Régional pour le dépistage néonatal à lancer un projet pilote visant à mettre au point une méthode analytique à utiliser pour sélectionner les nouveau-nés pour cette maladie.
- En cas de test positif aux sulfatides, le nouveau-né sera contacté par son centre de naissance, comme c'est déjà le cas pour le dépistage néonatal obligatoire, et sera pris en charge par le Centre Clinique de Référence pour la leucodystrophie métachromatique de l'Hôpital San Raffaele de Milan.
- Il s'agit d'une étude multicentrique, car il y a la participation des deux centres de l'UOC Dépistage Néonatal, Génomique Fonctionnelle et Maladies Rares de l'hôpital pour la réalisation du test de dépistage néonatal de premier niveau et du Centre Clinique de Référence pour la leucodystrophie métachromatique de l'hôpital San Raffaele confirme le diagnostic et administre le traitement.

6

Schéma de l'essai clinique

Voir le diagramme à l'Annexe 1 du présent formulaire.

2. Quels sont les examens, les tests et les procédures à envisager si l'autorisation pour participer à l'essai est donnée ?

Les nouveau-nés participant à cette étude ne devront pas subir d'autres prélèvements sanguins, en plus de celui déjà effectué à 48-72 heures de vie pour le dépistage néonatal obligatoire, conformément à la réglementation en vigueur dans la région Lombardie, car le test de dépistage de premier niveau de la MLD sera effectué sur le matériel résiduel résultant de ce prélèvement. Les patients testés négatifs n'auront pas d'autres visites et/ou examens à effectuer et le résultat négatif ne sera pas communiqué, sauf si cela est demandé au à leur Centre de naissance. Les patients testés positifs seront pris en charge par le Centre Clinique de Référence pour la MLD à l'UOC Immunohématologie Pédiatrique de l'IRCCS Hôpital San Raffaele Groupe San Donato de Milan. Dans ce centre, plusieurs tests de confirmation seront proposés aux parents/tuteur légal, y compris un test génétique, pour lesquels le Centre Clinique de Référence leur remettra des formulaires de consentement spécifiques. Toujours

dans le Centre Clinique de Référence, si les tests de confirmation seront positifs, une thérapie génique sera proposée, qui pourra être acceptée, ou non, par les parents/tuteur légal, sous réserve d'une information adéquate et de la signature des formulaires de consentement éclairés correspondants. Pour plus de détails sur la fréquence et la durée des visites, les examens et les thérapies envisagées, ainsi que sur l'ensemble du parcours de soins, veuillez vous référer au consentement éclairé remis par le Centre Clinique de Référence pour la MLD.

Pour chaque examen ou intervention invasive envisagée dans l'essai, un consentement spécifique à l'acte médical sera recueilli.

3. Quels sont les risques encourus par notre enfant/le mineur si l'autorisation pour participer à l'essai est donnée ?

L'étude proposée ne présente aucun risque pour le nouveau-né, car c'est le matériel résiduel du papier buvard prélevé pour le dépistage néonatal obligatoire qui est utilisé. Le véritable risque pour la santé du nouveau-né se présente en cas de non participation à l'étude, car il n'est pas possible de savoir si le patient est effectivement atteint de la MLD, une maladie dont l'incidence en Europe est de 1,1/100.000 naissances vivantes (très rare).

4. Comment serons-nous/serai-je informés d'éventuels résultats inattendus à la suite d'un diagnostic approfondi ?

L'examen biochimique pour la détermination des sulfatides ne devrait pas conduire à des résultats inattendus. Toutefois, les parents/tuteur légal ont le droit de choisir de « ne pas être informés » de tout résultat inattendu qui pourrait apparaître suite à un examen effectué sur le nouveau-né. En ce qui concerne les résultats inattendus d'un test génétique éventuellement effectué à l'Hôpital San Raffaele, plus de détails sur les résultats inattendus possibles découlant de cet examen sont disponibles dans la notice d'information/le consentement éclairé correspondant(e).

5. Est-il utile/nécessaire d'informer notre médecin traitant/pédiatre généraliste ?

Compte tenu de l'évolution possible du traitement du nouveau-né potentiellement positif au dépistage, il est conseillé d'informer le médecin traitant/pédiatre généraliste de l'étude qui voit la participation du nouveau-né. Bien entendu, dans le cas des nouveau-nés qui n'ont pas encore de pédiatre généraliste au moment de la fourniture de ce consentement éclairé, le pédiatre/néonatalogue du Centre de naissance en sera informé et la lettre destinée au médecin traitant/pédiatre généraliste est remise au parent, qui peut soit la remettre à son pédiatre généraliste, dès qu'il en aura un, soit à un pédiatre de confiance qui s'occupe du nouveau-né.

6. Quel sera l'engagement de notre enfant/du mineur et quelle sera sa responsabilité si nous décidons/je décide d'autoriser sa participation ? (section d'une longueur maximale d'une ½ page)

DETAILLER LES INFORMATIONS SUR LES RESPONSABILITES DU PARTICIPANT, EN PARTICULIER :

- Respecter scrupuleusement les instructions et les demandes du personnel médical chargé de l'essai et assurer la présence aux rendez-vous.
- Informer le médecin chargé de l'essai :
 - o de tous les médicaments pris par l'enfant/le mineur, y compris les médicaments issus de la médecine non conventionnelle,
 - o de tout effet secondaire survenu au cours de l'essai,
 - o de toute visite ou hospitalisation dans des établissements autres que le centre de l'essai,
 - o de la participation actuelle ou antérieure à d'autres essais cliniques.

7. Devrons-nous/devrai-je engager des frais pour la participation à l'essai ? Serons-nous/serai-je remboursé(s) en cas de frais éventuels ? Notre enfant/Le mineur sera-t-il rémunéré ?

Il n'y a pas de frais à engager liés à la participation de votre enfant/du mineur à l'essai, car ils sont entièrement pris en charge par le centre d'essai, par l'intermédiaire du sponsor Fondation Buzzi grâce à une subvention du Téléthon.

Il n'y a pas non plus de rémunération prévue du fait de la participation à l'essai.

8. Que se passe-t-il si notre enfant/le mineur subit un préjudice du fait de sa participation à l'essai ?

L'étude proposée rentre dans la classification des études observationnelles non interventionnelles et non pharmacologiques, puisque la participation à cette étude implique uniquement la réalisation d'un test biochimique en plus de ceux déjà réalisés dans le cadre du dépistage néonatal obligatoire, sur un échantillon déjà prélevé sur le nouveau-né à cette fin. Pour cette raison, il n'y a pas de couverture d'assurance, comme le prévoit le Décret du Ministère du Travail, de la Santé et des Politiques Sociales du 14 juillet 2009, sur les exigences minimales des polices d'assurance pour protéger les sujets participant aux essais cliniques de médicaments, art. 4, paragraphe 1 « Les obligations prévues par ce décret ne s'appliquent pas aux essais non interventionnels (ou études observationnelles) ».

La poursuite éventuelle de l'étude dans le Centre Clinique de Référence pour la MLD, avec le recours à de nouveaux tests de diagnostic et d'éventuelles thérapies, peut entraîner des inconvénients et des risques qui ne peuvent pas être déterminés à l'avance. Pour cette raison, l'essai clinique prévoit une couverture d'assurance pour protéger la participation de votre enfant/du mineur, dont vous serez informés directement par le centre clinique.

9. Comment les données relatives à la santé de votre enfant/du mineur, y compris les données d'identification, seront-elles traitées et qui y aura accès pendant l'essai ?

Les données, en particulier les données personnelles et de santé et uniquement dans la mesure où elles sont indispensables par rapport à l'objectif de l'essai et à des fins de pharmacovigilance, seront traitées conformément au Règlement UE 2016/679, connu sous le nom de RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données) et au Décret Législatif n° 101 du 10 août 2018. Concrètement, les documents relatifs au participant seront conservés en lieu sûr et ne porteront pas son nom en clair, seuls les chercheurs en ont connaissance, mais un code d'identification.

Les données anonymes pourront faire l'objet de contrôles par des organismes de réglementation et utilisées pour des publications scientifiques (journaux, conférences).

Les données cliniques collectées aux fins de l'essai, ainsi que les résultats des examens effectués, seront conservées pendant la durée requise par la réglementation et ensuite supprimées. Elles ne seront supprimées que : a) s'il n'est plus possible de remonter à l'identité de votre enfant/du mineur parce qu'elles ont été rendues anonymes au cours de l'essai lui-même ; b) en présence de votre consentement spécifique éclairé.

En cas de transfert de données à caractère personnel vers un pays tiers ou une organisation internationale, toutes les garanties visées à l'article 46 du RGPD 679/2016 relatives au transfert de données seront prises.

De plus amples informations sont disponibles dans le formulaire sur le traitement des données ci-joint.

10. Comment seront-ils traités et qui aura accès aux échantillons biologiques de notre enfant/du mineur prélevés aux fins de l'essai ?

Comme pour les données de santé, les échantillons biologiques, pseudonymisés (technique qui permet de modifier et de masquer les données personnelles et sensibles d'une personne physique pour qu'elles ne puissent pas être directement et facilement attribuées à cette personne), seront également utilisés aux fins de l'essai.

Une fois l'essai terminé, les échantillons seront détruits à la fin de la période de 5 ans pour les échantillons prélevés dans le cadre du dépistage néonatal obligatoire. Ils ne seront détruits que : a) s'il n'est plus possible de remonter à l'identité de votre enfant/du mineur, parce qu'ils ont été anonymisés au cours de l'essai lui-même ou b) en

présence de votre consentement spécifique éclairé et d'un accord avec la biobanque pour la conservation des échantillons.

11. Comment aurons-nous accès aux résultats de l'essai ?

Une fois l'essai terminé et toutes les données collectées, celles-ci seront analysées pour en tirer des conclusions. Les chercheurs s'engagent à les mettre à la disposition de la communauté scientifique.

La norme prévoit que les participants aient la possibilité d'accéder aux résultats de l'essai. Par conséquent, vous pouvez demander au médecin/biologiste investigateur de vous informer des résultats généraux de l'essai.

12. L'essai a-t-il été approuvé par le Comité d'éthique ?

Le protocole de l'essai qui vous est proposé a été examiné et approuvé par le Comité d'Éthique Territorial LOMBARDIE 1 le 06/12/2023. Le Comité d'éthique a notamment vérifié que l'essai était conforme aux normes de bonnes pratiques cliniques de l'Union Européenne et aux principes éthiques exprimés dans la Déclaration d'Helsinki et que la sécurité, les droits et le bien-être de votre enfant/du mineur étaient protégés.

13. À qui pouvons-nous nous adresser pour plus d'informations sur l'essai clinique auquel notre enfant/le mineur a été invité à participer ?

ASST FBF SACCO

UOC Dépistage Néonatal, Génomique Fonctionnelle et Maladies Rares

Dr Cristina Cereda

Tél. 02/63635262

e-mail : cristina.cereda@asst-fbf-sacco.it

IRCCS HÔPITAL SAN RAFFAELE

UOC Immunohématologie Pédiatrique

Dr Francesca Fumagalli

Tél. 02/26434472-4387

e-mail : fumagalli.francesca@hsr.it

14. Si nous décidons/je décide d'autoriser la participation à l'essai, qui pouvons-nous/peux-je contacter en cas de besoin ?

En cas de doutes ou d'événements non planifiables ou non planifiés au cours de l'essai (doutes sur le traitement en cours, effets secondaires, décision d'abandonner l'essai, etc.), vous pouvez contacter :

ASST FBF SACCO

UOC Dépistage Néonatal, Génomique Fonctionnelle et Maladies Rares

Dr Cristina Cereda

Tél. 02/63635262

e-mail : cristina.cereda@asst-fbf-sacco.it

IRCCS HÔPITAL SAN RAFFAELE

UOC Immunohématologie Pédiatrique

Dr Francesca Fumagalli

Tél. 02/26434472-4387

e-mail : fumagalli.francesca@hsr.it

Si vous estimez opportun de signaler des événements ou des faits relatifs à l'essai auquel votre enfant/le mineur a participé à des personnes non directement impliquées dans l'essai lui-même, vous pouvez vous adresser au Comité d'éthique qui a approuvé l'essai (Comité d'Éthique Territorial LOMBARDIE 1), à la Direction Sanitaire du Centre d'essai (ASST FBF SACCO), à l'autorité compétente (AIFA).

15. Que se passe-t-il si, au cours de l'essai, votre enfant/le mineur devient majeur ?

Si votre enfant/le mineur devient majeur au cours de l'essai, il deviendra juridiquement autonome dans ses propres choix. En conséquence, un nouveau consentement éclairé lui sera soumis.

Pièces jointes

- 1. Schéma récapitulatif de l'étude
- 2. Formulaire de consentement au traitement des données

- **3. Documents additionnels** : Lettre destinés au médecin traitant/pédiatre généraliste

11

ATTESTATION DE LIVRAISON DE LA NOTICE D'INFORMATION AU(X) PARENT(S) OU AU TUTEUR LÉGAL EN VUE DE LA PARTICIPATION D'UN ENFANT MINEUR À UN ESSAI CLINIQUE (PROJET Dépistage néonatal pour le diagnostic précoce de la leucodystrophie métachromatique - MLD)

_____/_____/_____
Nom complet du médecin/biologiste Date Heure Signature du médecin
qui a délivré la notice d'information