

Project Acronym: PROSTASONIC
(ENTERPRISES/0918/0012)

Prostate cancer ablation with a 4D robotic system using thermal ultrasonic waves under MRI guidance.

Deliverable number: 2.6

Title: Preparation of application of clinical trial Phase-I.

Prepared by:

Marinos Giannakou (MEDSONIC)

Theoharis Drakos (MEDSONIC)

Andria Philipou (CUT)

Date: 16/01/2021



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκά Διαρθρωτικά
και Επενδυτικά Ταμεία



Κυπριακή Δημοκρατία



Διαρθρωτικά Ταμεία
της Ευρωπαϊκής Ένωσης στην Κύπρο

Table of contents

<i>Executive summary</i>	3
<i>APPENDIX I-Bioethics Application Form</i>	4
<i>APPENDIX II-Clinical Trial Protocol</i>	25
<i>APPENDIX III-Clinical trial inclusion criteria</i>	35
<i>APPENDIX IV-Consent Form</i>	37
<i>APPENDIX V- Clinical trial flyers</i>	41

Executive summary

In this deliverable we attach the application for clinical trials to be submitted to the National Bioethics Committee of Cyprus. The completed application for program approval (Appendix I) is included. The developed protocol of the clinical trials is attached as Appendix II and describes the object, design, methodology, statistical analysis and objectives of the clinical trial. Appendix III is accompanied by brochures, written both in Greek and English, describing the inclusion criteria for the program. The consent form informing participants about the purpose and objectives of the program, as well as any benefits or risks is attached as Appendix IV. Flyers attached as Appendix V will be used for recruitment of participants for the clinical trial.

ΥΠΟΒΟΛΗ ΑΙΤΗΣΗΣ ΓΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ

Η ΑΙΤΗΣΗ ΑΥΤΗ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΥΠΟΒΛΗΘΕΙ ΚΑΙ ΣΕ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Προϋπόθεση για την υποβολή αίτησης είναι ότι το προτεινόμενο Πρόγραμμα έχει εξασφαλίσει την απαραίτητη χρηματοδότηση για την υλοποίηση του (Σε περίπτωση που η αίτηση θα υποβάλλεται πριν την εξασφάλιση χρηματοδότησης θα πρέπει να δίδονται λεπτομερείς επεξηγήσεις για τους λόγους που ζητείται η έγκριση από Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας)

ΠΡΟΣΟΧΗ: Η αίτηση αυτή με όλα τα επισυναπτόμενα έντυπα, όπως επίσης και η απόφαση της ΕΒ, πρέπει να κοινοποιηθεί στην ΕΕΒΚ.

Όλες οι Επιτροπές Βιοηθικής (ΕΒ) βρίσκονται κάτω από την άμεση εποπτεία της Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής Κύπρου (ΕΕΒΚ). Η ΕΕΒΚ έχει εξουσιοδοτήσει την Επιτροπή Βιοηθικής να μελετήσει και να αποφασίσει σχετικά με την αίτηση που υποβάλλεται. Η απόφαση της ΕΒ, για την αίτηση αυτή, μπορεί να επανεξετασθεί από την ΕΕΒΚ, εάν ο αιτητής/η αιτήτρια διαφωνήσει με την απόφαση της ΕΒ.

Συμπληρώνεται από τον(την) Επιστημονικό(ή) Υπεύθυνο(η) του Προγράμματος (Σε περίπτωση που ένα πρόγραμμα έχει «Συντονιστή» τότε, για τους σκοπούς της αίτησης αυτής, ο/η Συντονιστής θεωρείται ο/η «Επιστημονικός/ή Υπεύθυνος/η»)

Ημερομηνία που υποβάλλεται η αίτηση		
Ημέρα:	Μήνας:	Έτος:
Τίτλος Προγράμματος για το οποίο υποβάλλεται η αίτηση		
PROSTASONIC		

Συμπληρώνεται από την Επιτροπή Βιοηθικής

Ημερομηνία που παραλήφθηκε η αίτηση από την Επιτροπή Βιοηθικής			
Ημέρα:	Μήνας:	Έτος:	Ωρα:
Αριθμός Πρωτοκόλλου της Επιτροπής Βιοηθικής			
Άτομο που παραλαμβάνει την αίτηση εκ μέρους της Επιτροπής Βιοηθικής			

Σημείωση: Στην συμπλήρωση του εντύπου αυτού στο οποίο ζητούνται στοιχεία που δεν ισχύουν για το Πρόγραμμα για το οποίο υποβάλλεται η αίτηση, ο αιτητής/η αιτήτρια πρέπει να αναγράφει τις λέξεις «ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ».

Συμπληρώνονται από τον(την) Επιστημονικό(ή) Υπεύθυνο(η)(Συντονιστή)

Όνομα Φορέα στον οποίο ανήκει ο(η) Επιστημονικός(ή) Υπεύθυνος(η) του Προγράμματος για το οποίο υποβάλλεται η αίτηση

MEDSONIC
Χριστάκη Κράνου 35
Γερμασόγεια, Λεμεσός
T.K. 4041

Όνομα Επιστημονικού Υπεύθυνου και πλήρη στοιχεία της διεύθυνσής του.

Γιαννακού Μαρίνος
Αγίου Σπυρίδωνος 43Γ
Αγία Ζώνη, Λεμεσός
T.K. 3025

Τίτλος του Επιστημονικού Προγράμματος

PROSTASONIC

Πλήρη στοιχεία του χρηματοδότη του Προγράμματος

Ίδρυμα Έρευνας και Καινοτομίας (ΙΔΕΚ)
Λεωφόρος Στρόβολου 123
2042 Λευκωσία, Κύπρος
T.Θ. 23422, 1683 Λευκωσία
Τηλέφωνο: +357 22205000

Επιτροπή Βιοηθικής στο οποίο υποβάλλεται το Πρόγραμμα για έγκριση

Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου

Σε περίπτωση που ο Φορέας του Επιστημονικού Υπεύθυνου (Ε.Υ.) δεν είναι στην Κύπρο θα πρέπει να διορίζεται, από τον Ε.Υ., αντιπρόσωπος ερευνητής ο Φορέας του οποίου θα βρίσκεται στην Κύπρο. Με υπόδειξη του Ε.Υ., το άτομο που θα εκπροσωπεί τον Ε.Υ. στην Κύπρο είναι ο/η:

(Να δοθούν επίσης η πλήρης διεύθυνση, τηλέφωνα, φαξ, ηλεκτρονικό ταχ., κ.λ.π.)

Να επισυναφθούν βιογραφικά σημειώματα για κάθε άτομο-ερευνητή (μέχρι 2 σελίδες για κάθε άτομο) που θα συμμετάσχει στο Πρόγραμμα.

Μαρίνος Γιαννακού

Ο Μαρίνος Γιαννακού αποφοίτησε από το πανεπιστήμιο Κύπρου το 2012 με πτυχίο ηλεκτρολόγου μηχανικού. Ακολούθως απέκτησε το διδακτορικό του τίτλο το 2017 από το Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου (ΤΕΠΙΑΚ) με ερευνητικά ενδιαφέροντα σε συστήματα θεραπευτικών υπερήχων με απεικονιστική καθοδήγηση μαγνητικού τομογράφου. Έχει εργαστεί ως βοηθός διδασκαλίας υπό την καθοδήγηση του Δρ. Δαμιανού. Μέχρι στιγμής έχει δημοσιεύσει 13 επιστημονικά άρθρα και έχει γράψει 1 πατέντα (“Multi-purpose robotic system for MRI guided focused ultrasound treatment”). Τα κύρια ενδιαφέροντα του είναι ρομποτικά συστήματα συμβατά με μαγνητικό τομογράφο καθώς και σχεδιασμός ηχοβολέων θεραπευτικών υπερήχων. Έχει συμμετάσχει μέχρι στιγμής σε 3 ερευνητικά προγράμματα σχετικά με θεραπευτικούς υπερήχους. Είναι διευθυντής και μηχανικός στην MEDSONIC.

Θεοχάρης Δράκος

Ο Θεοχάρης Δράκος έλαβε πτυχίο Ηλεκτρολόγων Μηχανικών από το Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου το 2014 καθώς και μεταπτυχιακό στη Βιοϊατρική Μηχανική με Ιατρική Φυσική από το Imperial College London το 2016. Σήμερα είναι διδακτορικός φοιτητής στο Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου με ενδιαφέρον στα συστήματα θεραπευτικών υπερήχων συμβατά με μαγνητικό τομογράφο. Το διδακτορικό του επικεντρώνεται κυρίως στην αξιολόγηση ενός συστήματος υπερήχων υπό την απεικονιστική καθοδήγηση μαγνητικής τομογραφίας για τη θεραπεία του προστάτη. Έχει εμπειρία στον ακουστικό χαρακτηρισμό των ιστών (εξασθένηση, απορρόφηση και σκέδαση) καθώς και την κατασκευή πλασματικών υλικών.

Νικόλας Ευριπίδου

Ο Νικόλας Ευριπίδου έλαβε πτυχίο Ηλεκτρολόγου Μηχανικού από το Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου το 2018 καθώς και μεταπτυχιακό στην Βιοϊατρική Μηχανική το 2020. Τα ερευνητικά του ενδιαφέροντα περιλαμβάνουν ρομποτικά συστήματα υπερήχων που καθοδηγούνται από μαγνητικό τομογράφο. Επίσης, έχει εμπειρία στο σχεδιασμό ηλεκτρονικών συστημάτων.

Να αναγραφούν όλα τα άτομα-ερευνητές που θα συμμετάσχουν στο Πρόγραμμα και να επεξηγηθεί ο ρόλος του κάθε συμμετέχοντος ερευνητή.

Μαρίνος Γιαννακού

Συντονιστής του ερευνητικού προγράμματος (MEDSONIC) θα είναι υπεύθυνος για την καθημερινή επίβλεψη και διαχείριση ολόκληρου του ερευνητικού προγράμματος συμπεριλαμβανομένου: 1) Διαχείριση και συντονισμό των πόρων του ερευνητικού προγράμματος. 2) Επικοινωνία με τους ερευνητές (συμπεριλαμβανομένου παραδοτέων, εκθέσεων κλπ.). 3) Επικοινωνία με το ΙΔΕΚ. 4) Παρακολούθηση και έλεγχο του πλάνου εργασιών. 5) Σύνθεση συναντήσεων και καταγραφή των πρακτικών. 6) Σύνταξη περιοδικών αναφορών. 7) Καταγραφή προσπαθειών και προϋπολογισμού. 8) Διαχείριση οικονομικών δραστηριοτήτων. 9) Υπεύθυνος συντονισμού του πλάνου του ερευνητικού προγράμματος. Επίσης θα είναι υπεύθυνος για την επιτήρηση και επίτευξη των ορόσημων του έργου.

Θεοχάρης Δράκος

Θα είναι υπεύθυνος για 1) την παρασκευή πλασματικών υλικών και 2) ανάλυση αποτελεσμάτων του ερευνητικού προγράμματος σχετικά με την απόδοση των υπερήχων, αύξηση θερμοκρασιών στον ιστό και αποτελεσματικότητας της μεθόδου. 3) Σύνταξη αναφορών πειραμάτων, και αξιολόγηση θεραπείας. 4) Σύγκριση πρωτοκόλλων θεραπευτικών υπερήχων με δεδομένα από προηγούμενη εμπειρία με πλασματικά υλικά.

Νικόλας Ευριπίδου

Θα είναι 1) υπεύθυνος για το σχεδιασμό των ηλεκτρονικών συστημάτων καθοδήγησης του ρομποτικού συστήματος. 2) Επίβλεψη και εξέλιξη ηλεκτρονικού συστήματος και εξοπλισμού. 3) Υπεύθυνος για την συντήρηση, αναβάθμιση και έλεγχο εξοπλισμού κατά την διάρκεια του ερευνητικού προγράμματος. 4) Σχεδίαση και υλοποίηση κυκλωμάτων αντιστοίχισης για ηχοβολείς θεραπευτικών υπερήχων.

Δήλωση για «μη συγκρουόμενα συμφέροντα» από άτομα-ερευνητές		
Όλοι εμείς που λαμβάνουμε μέρος στο Πρόγραμμα ως ερευνητές (σε όλα τα επίπεδα) υπογράφοντας πιο κάτω δηλώνουμε υπεύθυνα ότι δεν έχουμε οποιαδήποτε άμεσα ή έμμεσα συγκρουόμενα συμφέροντα σε σχέση με το Πρόγραμμα στο οποίο συμμετέχουμε.		
Όνοματεπώνυμο	Υπογραφή	Ημερομηνία
Γιαννακού Μαρίνος		
Δράκος Θεοχάρης		
Ευριπίδου Νικόλας		

Περίληψη του Προγράμματος σε μια σελίδα (να περιλαμβάνει τουλάχιστον τον σκοπό, την αιτιολόγηση και τους αντικειμενικούς στόχους του προτεινόμενου Προγράμματος)

Το πρόγραμμα έχει ως στόχο την αξιολόγηση ενός ρομποτικού συστήματος θεραπευτικών υπερήχων για τη θεραπεία όγκων του προστάτη, το οποίο είναι συμβατό με μαγνητικό τομογράφο. Το σύστημα έχει τη δυνατότητα θεραπείας του ασθενή χωρίς την χρήση επεμβατικών μέσων εν αντιθέσει με τις συμβατικές μεθόδους (προστατεκτομή, βραχυθεραπεία). Η καθοδήγηση της δέσμης των υπερήχων επιτυγχάνεται με τη χρήση μαγνητικού τομογράφου παρέχοντας έτσι την δυνατότητα ακριβή εντοπισμού του στόχου, όπως επίσης και ένδειξη της παραχθείσας θερμοκρασίας. Η μέθοδος αυτή είναι αρκετά ασφαλής και δεν εκπέμπει οποιαδήποτε βλαβερή ακτινοβολία. Έτσι επιτυγχάνεται στοχευμένη καταστροφή του καρκινώματος χωρίς παρενέργειες. Καταστρέφοντας μόνο το τμήμα του προστατικού αδένου που περιέχει καρκίνωμα μπορεί να επιτευχθεί αποτελεσματική θεραπεία της νόσου, ελαχιστοποιώντας τις παρενέργειες που προσφέρουν οι ριζικές θεραπείες. Η προτεινόμενη μέθοδος μπορεί να επαναληφθεί όσες φορές χρειαστεί σε περίπτωση όπου τα καρκινικά κύτταρα επανεμφανιστούν σε μελλοντικό στάδιο στη ζωή των ασθενών.

Οι ασθενείς θα στρατολογηθούν από υπεύθυνο γιατρό (ογκολόγο). Κάποιοι από τους ασθενείς που θα επιλεγούν τυχαία θα ακολουθήσουν την πειραματική θεραπεία ενώ κάποιοι άλλοι θα επάγονται στην ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου θα υποβληθούν σε παραδοσιακή θεραπεία (εγχείρηση). Αυτοί που θα ακολουθήσουν την πειραματική μέθοδο θα υποβληθούν σε θεραπεία με την χρήση του συστήματος θεραπευτικών υπερήχων με καθοδήγηση μαγνητικής τομογραφίας (γνωστή και σαν magnetic resonance image guided focused ultrasound MRgFUS). Με αυτό το τρόπο θα υπάρχει δυνατότητα σύγκρισης της θεραπείας με θεραπευτικούς υπερήχους σε σχέση με την συμβατική εγχείρηση με σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών υπερήχων.

Όλοι οι ασθενείς ανεξαιρέτως της θεραπείας στην οποία θα υποβληθούν θα εξετάζονται κάθε έξι μήνες στο ίδρυμα με το οποίο θα συνεργαστούμε, ασχέτως των ιατρικών αναγκών. Οι συνεντεύξεις και έλεγχοι για την αξιολόγηση των κύριων και δευτερευόντων αποτελεσμάτων θα γίνουν στην αρχή και στο πρώτο, τρίτο, έκτο και δωδέκατο μήνα.

Είκοσι ασθενείς θα υποβληθούν σε εγχείρηση ενώ ακόμα είκοσι θα θεραπευθούν με την πειραματική μέθοδο. Οι ασθενείς θα επιλεγούν για θεραπεία εφόσον δεν παρουσιάζουν οποιοδήποτε σημαντικό πρόβλημα υγείας το οποίο πιθανόν να επηρεάσει τα αποτελέσματα.

Είδος της μελέτης (π.χ. πιλοτική, κλινική, κλινική με φάρμακα και εικονικά φάρμακα (placebo), γενετική, πολυκεντρική, κ.λπ.)

Κλινική

Να περιγραφεί ο πληθυσμός που θα μελετηθεί

Ο πληθυσμός που θα μελετηθεί θα είναι 40 άντρες ηλικίας από 40 ετών μέχρι 80 ετών που έχουν καρκίνο του προστάτη.

Να δοθούν λεπτομέρειες ως προς τον τρόπο που θα στρατολογηθούν τα άτομα που θα συμμετάσχουν στο Πρόγραμμα

Τα άτομα θα στρατολογηθούν μέσω της Πολυκλινικής Υγείας ή κάποιου άλλου αντίστοιχου φορέα. Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς θα επιλεγθούν από ειδικό γιατρό ογκολόγο του ιδρύματος με το οποίο θα συνεργαστούμε. Οι ασθενείς που θα στρατολογηθούν δεν πρέπει να πάσχουν από κάποια άλλα πάθηση που τυχόν να αλλοιώσει τα αποτελέσματα του προγράμματος. Η στρατολόγηση των ασθενών θα γίνει μετά από την συναίνεση τους αφού ενημερωθούν για τη φύση, τις επιπτώσεις και τους κινδύνους που επιφέρει η υπό μελέτη θεραπεία.

Να επισυναφθούν οποιαδήποτε έντυπα που θα χρησιμοποιηθούν για την στρατολόγηση ατόμων στο πρόγραμμα (πληροφοριακά δελτία, διαφημίσεις, κ.ά.)

Βλέπεται επισυναπτόμενη διαφήμιση.

Να περιγραφούν οι διαδικασίες με τις οποίες οι συμμετέχοντες στο πρόγραμμα (ασθενείς ή/και εθελοντές) θα μπορούν να υποβάλουν παράπονα ή καταγγελίες.

Βλέπεται επισυναπτόμενο έντυπο παραπόνων.

Θα συμμετάσχουν στο Πρόγραμμα άτομα με ειδικές ανάγκες;

Γράψετε ΝΑΙ ή ΟΧΙ: ΟΧΙ

Εάν η απάντηση πιο πάνω είναι ΝΑΙ, να δοθούν πλήρεις λεπτομέρειες ως προς το πώς θα ληφθεί νόμιμα η συγκατάθεση για την συμμετοχή των ατόμων αυτών για συμμετοχή στο Πρόγραμμα.

ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ

Εάν η απάντηση πιο πάνω είναι ΝΑΙ, να δοθούν λεπτομέρειες γιατί θεωρείται αναγκαία η συμμετοχή των ατόμων αυτών στο Πρόγραμμα;

ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ

Θα συμμετάσχουν στο Πρόγραμμα άτομα που δεν είναι ικανά να δώσουν την συγκατάθεση τους;

Γράψετε ΝΑΙ ή ΟΧΙ: ΟΧΙ

Εάν η απάντηση πιο πάνω είναι ΝΑΙ, να δοθούν πλήρεις λεπτομέρειες ως προς το πώς θα ληφθεί νόμιμα η συγκατάθεση για την συμμετοχή των ατόμων αυτών για συμμετοχή στο Πρόγραμμα.

ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ

Εάν η απάντηση πιο πάνω είναι ΝΑΙ, να δοθούν λεπτομέρειες γιατί θεωρείται αναγκαία η συμμετοχή των ατόμων αυτών στο Πρόγραμμα;

ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ

Θα συμμετάσχουν στο Πρόγραμμα ανήλικα άτομα;

Γράψετε ΝΑΙ ή ΟΧΙ: ΟΧΙ

Εάν η απάντηση πιο πάνω είναι ΝΑΙ, να δοθούν πλήρεις λεπτομέρειες ως προς το πώς θα ληφθεί νόμιμα η συγκατάθεση για την συμμετοχή των ατόμων αυτών για συμμετοχή στο Πρόγραμμα.

ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ

Εάν η απάντηση πιο πάνω είναι ΝΑΙ, να δοθούν λεπτομέρειες γιατί θεωρείται αναγκαία η συμμετοχή των ατόμων αυτών στο Πρόγραμμα;

ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ

Υπάρχει ανάγκη για πρόσβαση σε προηγούμενα ιατρικά αρχεία των ατόμων που θα συμμετάσχουν στο Πρόγραμμα;

Γράψετε ΝΑΙ ή ΟΧΙ: ΟΧΙ
Εάν η απάντηση πιο πάνω είναι ΝΑΙ, πώς θα εξασφαλισθεί η άδεια πρόσβασης στα προηγούμενα ιατρικά αρχεία των ατόμων που θα συμμετάσχουν στην μελέτη;
ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ

Να επισυναφθεί ολόκληρο το πρωτόκολλο του Προγράμματος που θα πρέπει να περιλαμβάνει, τουλάχιστον, τα κάτωθι με παραπομπές στις σελίδες του πρωτοκόλλου στις οποίες γίνεται σχετική αναφορά.	
Θέμα	Σελίδες
Είδος του Προγράμματος	1
Ο αριθμός των φορέων που θα λάβουν μέρος στο Πρόγραμμα	1
Ο συνολικός αριθμός των ατόμων που θα συμμετάσχουν στο Πρόγραμμα	1
Αιτιολόγηση της μελέτης	1
Υπόβαθρο του Προγράμματος	2
Υποθέσεις που θέτει το Πρόγραμμα	2
Σκοπός του Προγράμματος	3
Αντικειμενικοί στόχοι του Προγράμματος	3
Όφελος που θα προκύψει από το Πρόγραμμα	4
Σχεδιασμός του Προγράμματος	4
Αριθμός του μεγέθους του δείγματος	4
Αιτιολόγηση για τον αριθμό του δείγματος	4
Κριτήρια εισδοχής στο Πρόγραμμα (inclusion criteria)	5
Κριτήρια για μη εισδοχή στο Πρόγραμμα (exclusion criteria)	5
Διαδικασίες και μέθοδοι	6
Τρόποι επιμέτρησης ή εκτίμησης των αποτελεσμάτων	6
Στατιστική ανάλυση	6
Συνειδητή συναίνεση για συμμετοχή στο Πρόγραμμα	6
Δικαστικές αποζημιώσεις προς άτομα που θα λάβουν μέρος στο Πρόγραμμα (ποιος θα φέρει την ευθύνη ;)	7
Σχετικές αποζημιώσεις ατόμων που θα συμμετάσχουν στο Πρόγραμμα ή τυχόν περιορισμοί στην δικαστική αποζημίωση τους	7
Αιτιολόγηση για την χρήση γενετικών δεδομένων	ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ
Λεπτομέρειες για τα προσωπικά δεδομένα που θα συνοδεύουν το δείγμα του πληθυσμού του Προγράμματος	7
Λεπτομέρειες για τα δημογραφικά δεδομένα που θα συνοδεύουν το δείγμα του πληθυσμού του Προγράμματος	7

Διάχυση προσωπικών δεδομένων	7
Διάχυση γενετικών δεδομένων	ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ
Διάχυση δειγμάτων γενετικού υλικού ή άλλων βιολογικών δειγμάτων	ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ
Πρόσβαση σε πληροφορίες από τους συμμετέχοντες στο Πρόγραμμα αλλά και συγγενών τους	8
Χρόνος αποθήκευσης και καταστροφής δειγμάτων και δεδομένων	8
Διαδικασία υποβολής παραπόνων ή καταγγελιών	8

Δικαιολόγηση χρήσης εικονικής φαρμακευτικής αγωγής (placebo)
Λεπτομέρειες ως προς την θεραπευτική αγωγή που χρησιμοποιείται σήμερα
ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ
Αποτελεσματικότητα της σημερινής θεραπευτικής αγωγής
ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ
Πλήρης δικαιολόγηση γιατί θεωρείται αναγκαία η χρήση εικονικής φαρμακευτικής αγωγής
ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ
Πιθανοί κίνδυνοι για τους ασθενείς που θα λαμβάνουν εικονική φαρμακευτική αγωγή και θα στερούνται της κανονικής τους αγωγής
ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ
Λεπτομέρειες των μέτρων που θα ληφθούν για μείωση των κινδύνων στους ασθενείς που θα παίρνουν εικονική φαρμακευτική αγωγή
ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ
Σε περίπτωση που θα χρησιμοποιηθεί νέα φαρμακευτική αγωγή, να δοθούν λεπτομέρειες ως προς τους πιθανούς κινδύνους και τις παρενέργειες που μπορούν να παρατηρηθούν στα άτομα που θα την λαμβάνουν.
ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ

Για κλινικές Μελέτες: Αποτελέσματα προκαταρκτικών κλινικών εξετάσεων ή δικαιολόγηση για την μη πραγματοποίηση προκαταρκτικών κλινικών εξετάσεων.
Έχουμε διενεργήσει πειράματα σε πλασματικά υλικά (agar-based gels), σε ζωικό ιστό ex vivo και σε κουνέλια in vivo. Η σύνθεση των πλασματικών υλικών τα οποία παρασκευάζουμε για την αξιολόγηση των πρωτοκόλλων των υπερήχων αποτελείται από 6 % αγαρόζη, 4 % πυρίτιο κατά βάρος και επιπλέον 30% συμπυκνωμένο γάλα

κατά όγκο της ποσότητας του πλασματικού υλικού.

Τα πειράματα σε πλασματικά υλικά, σε ζωικό ιστό ex vivo καθώς και σε κουνέλια in vivo πραγματοποιήθηκαν για τους εξής σκοπούς:

A) Έλεγχος συμβατότητας της πηγής των υπερήχων και του ρομποτικού συστήματος με τον μαγνητικό τομογράφο.

B) Αξιολόγηση της ακρίβειας της κίνησης του ρομποτικού συστήματος.

Γ) Αξιολόγηση με θερμομετρία μέσω μαγνητικής τομογραφίας για να διαπιστώσουμε εάν η θερμοκρασίες που προκαλούμε με την χρήση του συστήματος θεραπευτικών υπερήχων στον ιστό είναι αρκετά υψηλές (της τάξης των 60-80 °C).

Δ) Να διασφαλίσουμε ότι η δέσμη των υπερήχων είναι τοποθετημένη σωστά στην περιοχή την οποία στοχεύουμε.

E) Να διασφαλιστεί η ικανότητα του ηχοβολέα στη δημιουργία νέκρωσης στο σημείο εστίασης.

ΣΤ) Να αξιολογηθούν διάφοροι αλγόριθμοι κίνησης με σκοπό τη μείωση της θερμοκρασίας στους ιστούς γύρω από τη δέσμη με επακόλουθο τη μείωση του χρόνου θεραπείας καθώς και την αποφυγή δημιουργίας ανεπιθύμητων κακώσεων εκτός της περιοχής εστίασης.

Η διαφορά μεταξύ πλασματικών υλικών και πραγματικών ιστών είναι οι πιο κάτω:

A) στα πλασματικά υλικά δεν υπάρχει ροή αίματος (η θερμοκρασία είναι μεγαλύτερη από ότι σε πραγματικούς ιστούς).

B) Λόγω της ομοιογένειας στα πλασματικά υλικά η επίδραση της σκέδασης είναι χαμηλότερη (συνεπώς η θερμοκρασία είναι μεγαλύτερη από ότι σε πραγματικούς ιστούς).

Συνεπώς όταν εφαρμόσουμε σε ανθρώπους το ίδιο πρωτόκολλο που εφαρμόσαμε σε πλασματικά υλικά η θερμοκρασία θα είναι χαμηλότερη. Συνεπώς σε άνθρωπους θα πρέπει να αυξήσουμε την ισχύ των υπερήχων.

Για Κλινικές Μελέτες: Εκτίμηση κινδύνων και ενοχλήσεων από την χορήγηση θεραπευτικής αγωγής.

Δεν θα υπάρξει κανένας κίνδυνος διότι ο θεραπευτικός υπέρηχος είναι μηχανικό κύμα και συνεπώς δεν θα υπάρχει καμία παρενέργεια.

Η παραχθείσα θερμοκρασία θα είναι περίπου 3 °C η οποία δεν δημιουργεί κανένα κίνδυνο.

Η φύση της θεραπείας δεν είναι επώδυνη καθώς πραγματοποιείται υπό τοπική ή γενική αναισθησία. Ο πόνος στο τέλος της θεραπείας είναι σπάνιος, αν και περισσότεροι ασθενείς μπορεί να αισθάνονται μικρή ταλαιπωρία που διαρκεί μερικές μέρες. Η διαδικασία είναι μη επεμβατική οπότε δεν υπάρχει τομή και οι ασθενείς δεν βιώνουν την αίσθηση καψίματος που συχνά σχετίζεται με την ραδιοθεραπεία.

Τυχόν ανεπιθύμητα συμβάντα που μπορεί να παρουσιαστούν περιλαμβάνουν πυελικό πόνο, κατακράτηση ούρων, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, ακράτεια και στυτική δυσλειτουργία για ελάχιστο χρονικό διάστημα μετά τη θεραπεία.

Για Κλινικές Μελέτες: Μέθοδος με την οποία θα εντοπισθούν/καθορισθούν τυχόν παρενέργειες κατά την διάρκεια της κλινικής μελέτης.

Ο ασθενής θα συμπληρώσει σχετικά έντυπα μετά τη θεραπεία για αλλαγές που συμβαίνουν πάνω του συμπεριλαμβανομένων αν υπάρχει στυτική δυσλειτουργία, πόνος, ή κατακράτηση ούρων. Μπορεί να επικοινωνήσει άμεσα με το ιατρικό προσωπικό για δήλωση τυχόν συμπτωμάτων. Η κλινική μελέτη θα διενεργηθεί με βάση την ορθή κλινική πρακτική και θα διεξαχθεί όταν οι προβλεπόμενοι κίνδυνοι έχουν σταθμισθεί έναντι της σωματικής ακεραιότητας των συμμετεχόντων. Όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα θα καταγράφονται και θα αξιολογούνται. Η παρουσίαση σοβαρών συμβάντων που μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο ή θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του συμμετέχοντος θεωρείται απίθανη λόγω της φύσης της θεραπείας.

Για Κλινικές Μελέτες: Σχέδιο με βάση το οποίο η ιατρική φροντίδα ή η ενημέρωση προς τα άτομα που θα συμμετάσχουν στην Μελέτη θα συνεχισθεί μέχρι ή ακόμη και με το τέλος της Κλινικής Μελέτης.

Εξετάσεις μαγνητικού τομογράφου, τεστ για επίπεδα PSA και διενέργεια βιοψίας αν κριθεί απαραίτητο, θα ληφθούν 1, 3, 6, 12 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Σε περίπτωση επανεμφάνισης όγκου, ο ασθενής μπορεί να υποβληθεί ξανά σε θεραπεία με ελάχιστες ενοχλήσεις. Μετά το τέλος της κλινικής μελέτης, θα συνεχίσει να παρακολουθείται από ιατρικό προσωπικό και να κάνει τις εξετάσεις κάθε 6 μήνες.

Για Κλινικές Μελέτες: Να καθορισθεί η σχέση των ατόμων που θα συμμετέχουν στην μελέτη και του ερευνητή/ιατρού που θα διεξάγει την μελέτη.

Για Κλινικές Μελέτες: Κανονισμοί για τον πρόωρο τερματισμό της Κλινικής Μελέτης σε ένα Φορέα ή στο σύνολο των Φορέων που διεξάγουν την Κλινική Μελέτη.

Οποιαδήποτε ενέργεια συμβεί που έρχεται σε αντίθεση με βιοηθικούς κανόνες και μπορεί να επηρεάσει την ασφάλεια των ασθενών ή η όποια παραβίαση κανόνων υπό τους οποίους διεξάγεται η μελέτη και μπορούν να επηρεάσουν την επιστημονική αξία της δοκιμής. Οποιαδήποτε παραβίαση του πρωτοκόλλου θα καταγράφεται και θα καταχωρείται στον κύριο φάκελο της κλινικής δοκιμής. Αν η επιτροπή ελέγχου της έρευνας έχει βάσιμους λόγους να θεωρεί ότι δεν τηρείται το πρωτόκολλο έχει το δικαίωμα να ανακαλέσει ή να αναστείλει την κλινική δοκιμή.

Για Κλινικές Μελέτες: Να επισυναφθεί περίληψη των χαρακτηριστικών της φαρμακευτικής αγωγής που θα χρησιμοποιηθεί. Στον πιο κάτω χώρο να απαντηθεί

με «ναί» ή «όχι» η ερώτηση κατά πόσο επισυνάπτεται στην αίτηση ή όχι η περίληψη. Εάν «όχι» τότε πρέπει απαραίτητα να δοθούν λεπτομερείς εξηγήσεις για τους λόγους που δεν επισυνάπτεται.

Επισυνάπτεται; (γράψετε «ΝΑΙ» ή «ΟΧΙ») ΝΑΙ

Για Κλινικές Μελέτες: Να επισυναφθεί αντίγραφο της έγκρισης του κατασκευαστή της φαρμακευτικής αγωγής που να καταγράφει τον σκοπό της έγκρισης. Εάν δεν επισυνάπτεται να εξηγηθούν οι λόγοι που δεν επισυνάπτεται.

Επισυνάπτεται; (γράψετε «ΝΑΙ» ή «ΟΧΙ») ΟΧΙ

Στο παρόν στάδιο η ιατρική συσκευή δεν είναι εγκεκριμένη από κάποιο φορέα.

Για Κλινικές Μελέτες: Σε περίπτωση που η φαρμακευτική αγωγή δεν κατασκευάζεται στην Ευρωπαϊκή Ένωση να επισυναφθεί βεβαίωση του κατασκευαστή ότι ο χώρος που παρασκευάζεται η φαρμακευτική αγωγή λειτουργεί, τουλάχιστον, με τα πρότυπα που ισχύουν στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Εάν δεν επισυνάπτεται βεβαίωση να εξηγηθούν οι λόγοι.

Επισυνάπτεται; (γράψετε «ΝΑΙ» ή «ΟΧΙ») ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ

ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ

Για Κλινικές Μελέτες: Να επισυναφθεί αντίγραφο της άδειας εισαγωγής της φαρμακευτικής αγωγής. Εάν δεν επισυνάπτεται αντίγραφο να εξηγηθούν οι λόγοι.

Επισυνάπτεται; (γράψετε «ΝΑΙ» ή «ΟΧΙ») ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ

ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ

Για Κλινικές Μελέτες: Έχουν γίνει μελέτες που διασφαλίζουν την ασφάλεια της φαρμακευτικής αγωγής από πλευράς ιολογίας ;

ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ

Να καταγραφεί η προηγούμενη εμπειρία του Φορέα και του Επιστημονικού Υπεύθυνου στη διεκπεραίωση προγραμμάτων παρόμοιων με αυτό που προτείνεται στην αίτηση αυτή.

Ο φορέας έχει προηγούμενη εμπειρία με πλασματικά υλικά όπως επίσης και σε πειράματα με ζώα. Δεν έχει όμως προηγούμενη εμπειρία σε κλινικές δοκιμές με ασθενείς.

Ο επιστημονικός υπεύθυνος έχει προηγούμενη εμπειρία με πλασματικά υλικά όπως επίσης και σε πειράματα με ζώα. Δεν έχει όμως προηγούμενη εμπειρία σε κλινικές δοκιμές με ασθενείς.

Να καταγραφεί το αναμενόμενο όφελος όλων εκείνων που θα συμμετάσχουν στο προτεινόμενο πρόγραμμα.

Το όφελος για τα άτομα που θα συμμετάσχουν στο πρόγραμμα και θα υποβληθούν σε θεραπεία με εστιασμένους θεραπευτικούς υπερήχους είναι η ταχεία ανάρρωση μετά την θεραπεία. Η προτεινόμενη θεραπεία δεν εμπλέκει οποιαδήποτε επεμβατικά μέσα και επομένως αποφεύγονται οι τυχόν επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν σαν αποτέλεσμα μιας συμβατικής θεραπείας (εγχείρηση). Λόγω της μη επεμβατικής φύσης της προτεινόμενης μεθόδου θεραπείας μειώνεται σημαντικά ο χρόνος νοσηλείας του ασθενούς ενώ αποφεύγονται τυχόν πολυπλοκότητες όπως παραδείγματος μολύνσεις και μετεγχειρητικές ουλές από ραφές. Η πειραματική μέθοδος λόγω της χρήσης εστιασμένων υπερήχων έχει το πλεονέκτημα να μην προκαλεί βλάβη σε ενδιάμεσους ιστούς αφού είναι δυνατή η εστίαση της δέσμης μόνο στο σημείο που τυγχάνει θεραπείας. Επιπλέον αυτή η μέθοδος θεραπείας δεν περιλαμβάνει βλαβερές ακτινοβολίες ούτε κάποια φαρμακευτική αγωγή.

Να επισυναφθούν όλα τα σχετικά έντυπα πληροφόρησης και συναίνεσης που θα χρησιμοποιηθούν στο Πρόγραμμα (ιδιαίτερα τα έντυπα ΕΕΒΚ03).

Appendix II, Appendix III, Appendix IV

Υπεύθυνη δήλωση από τους ερευνητές του Προγράμματος ότι τα έντυπα πληροφόρησης και συναίνεσης, που επισυνάπτονται με την αίτηση, είναι δεσμευτικά για ΟΛΟΥΣ

Όνοματεπώνυμο	Υπογραφή	Ημερομηνία
Γιαννακού Μαρίνος		
Δράκος Θεοχάρης		
Ευριπίδου Νικόλας		

Διασφάλιση Προστασίας Δεδομένων που Αφορούν τα Άτομα που θα Λάβουν Μέρος στο Πρόγραμμα

Να δοθούν λεπτομέρειες ως προς τους Διοικητικούς Μηχανισμούς που θα υπάρξουν

Η MEDSONIC ως Υπεύθυνος Επεξεργασίας των Δεδομένων έχει τη νομική υποχρέωση όταν συλλέγει, επεξεργάζεται και χρησιμοποιεί τα δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα να το πράττει σύμφωνα με τις διατάξεις του Κανονισμού (ΕΕ) 2016/679 «Γενικός Κανονισμός Προστασίας Δεδομένων (GDPR)».

Οι κατηγορίες των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα, τις οποίες η MEDSONIC μπορεί να συλλέγει και να επεξεργάζεται, είναι οι ακόλουθες:

- όνομα, επίθετο, ηλικία, φύλο
- στοιχεία επικοινωνίας, συμπεριλαμβανομένων διεύθυνσης, αριθμού τηλεφώνου, και ηλεκτρονικής διεύθυνσης
- πληροφορίες Δελτίου Ταυτότητας, Διαβατηρίου ή πληροφορίες σχετικά με άλλη μορφή ταυτοποίησης
- Εργαστηριακές εξετάσεις
- Απεικονιστικές εξετάσεις (MRI ή υπέρηχου)
- στατιστική ανάλυση δεδομένων και ετοιμασία αναφορών προς αρμόδιους εθνικούς φορείς.

Η παροχή πληροφοριών, γίνεται μετά από τη ρητή συγκατάθεση του υποκειμένου των δεδομένων μέσω ειδικού, ξεχωριστού εντύπου. Σε περίπτωση που η γραπτή συναίνεση του ασθενή δεν είναι δυνατή θα λαμβάνεται μέσω εναλλακτικών μέσων (βιντεοσκόπηση, ηχητική εγγραφή). Η τήρηση των δεδομένων αυτών διαρκεί εφόσον αυτά είναι απαραίτητα για εκπλήρωση αυτών των σκοπών και εφόσον ισχύει η ρητή συγκατάθεση του υποκειμένου.

Η διατήρηση των δεδομένων αυτών διαρκεί μέχρι δέκα (10) έτη από την ημερομηνία με την οποία αιτήθηκε συμμετοχή στην κλινική μελέτη.

Να δοθούν λεπτομέρειες ως προς τους Τεχνικούς Μηχανισμούς που θα υπάρξουν

Η MEDSONIC υιοθετεί ηλεκτρονικό σύστημα καταχώρησης δεδομένων το οποίο καλύπτει την αίτηση για συμμετοχή στην κλινική μελέτη, την αρχειοθέτηση εγγράφων (consent) και διαχείριση πελατειακών σχέσεων. Ως εκ τούτου, η συλλογή δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα θα γίνεται, ως επί το πλείστον, μέσω του ηλεκτρονικού συστήματος, εκτός των περιπτώσεων που η υποβολή τους γίνεται δια χειρός ή ταχυδρομικώς ή μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου.

Η MEDSONIC είναι αφοσιωμένη να διαφυλάσσει την ακεραιότητα των προσωπικών δεδομένων και να αποτρέπει την πρόσβαση χωρίς άδεια, σε τέτοια δεδομένα που διατηρούνται στις βάσεις δεδομένων της. Προτεραιότητα είναι η πρόληψη της αλλοίωσης των δεδομένων και η παρεμπόδιση της μη εξουσιοδοτημένης πρόσβασης στα συστήματα της MEDSONIC. Οι δικλίδες ασφαλείας του λογισμικού χρησιμοποιούνται για την προστασία προσωπικών δεδομένων από απώλεια, κακή

χρήση και μη εξουσιοδοτημένη πρόσβαση, καταστροφή και οποιαδήποτε άλλη παράβαση.

Τα δεδομένα που συλλέγονται θα τηρούνται ανώνυμα με τη μορφή κωδικοποίησης. Ένα άτομο της ερευνητικής ομάδας θα έχει πρόσβαση στην ταυτοποίηση ονόματος με βάση τον κωδικό. Έτσι επιτυγχάνεται η διαχείριση των δεδομένων βάση του GDPR. Μετά το πέρας των 10 ετών τα ιατρικά αρχεία θα καταστρέφονται διασφαλίζοντας τη μη διαρροή τους. Ωστόσο όποια κλινικά δεδομένα προκύψουν από την έρευνα, που επιτρέπουν την επαλήθευση της διεξαγωγής της δοκιμής και την επαλήθευση των παραγόμενων δεδομένων θα καταχωρηθούν ανώνυμα στον κύριο φάκελο της μελέτης ο οποίος αρχειοθετείται για 25 έτη με βάση τον Ευρωπαϊκό κανονισμό.

Να δοθούν λεπτομέρειες ως προς τους Φυσικούς Μηχανισμούς που θα υπάρξουν

Τα πρόσωπα έχουν δικαίωμα ελέγχου των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα και πρόσβασης τους σε αυτά για διαγραφή ή διόρθωση σε περίπτωση που είναι ανακριβή. Τα άτομα έχουν το δικαίωμα να προβάλουν ένσταση για νόμιμους λόγους στην επεξεργασία των προσωπικών τους δεδομένων, σύμφωνα με τις διαδικασίες που προδιαγράφονται στον σχετικό Κανονισμό (ΕΕ) 2016/679 - Γενικός Κανονισμός Προστασίας Δεδομένων. Τα υποκείμενα των δεδομένων έχουν δικαίωμα φορητότητας, δηλαδή να λαμβάνουν τα δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα που τα αφορούν σε δομημένο, κοινώς χρησιμοποιούμενο και αναγνώσιμο από μηχανήματα μορφότυπο. Τα πρόσωπα μπορούν να τροποποιήσουν τα δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα τους είτε μέσω του ηλεκτρονικού ταχυδρομείου της MEDSONIC (info.medsonic@gmail.com)

ή μέσω σχετικού αιτήματος το οποίο θα αποστέλλεται στη διεύθυνση Χριστάκη Κράνου 35, Γερμασόγεια, 4041 Λεμεσός.

Τα πρόσωπα θα ενημερωθούν για την οποιαδήποτε επεξεργασία των δεδομένων τους καθώς και για τη διασφάλιση της ανωνυμότητας και προστασίας τους. Ο συμμετέχοντας έχει το δικαίωμα να αποσυρθεί από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή. Κατά την απόσυρση του μπορεί να επιλέξει είτε την πλήρη απόσυρση των δεδομένων του είτε την άδεια χρήσης τους. Στην πρώτη περίπτωση τα δεδομένα θα διαγραφούν ενώ στη δεύτερη θα κρατηθούν για το διάστημα που προαναφέρθηκε.

Χρηματοδότηση/Οικονομικές Συμφωνίες
Να δοθούν ΟΛΕΣ οι λεπτομέρειες για την χρηματοδότηση του Προγράμματος
Το πρόγραμμα χρηματοδοτείται από το Ίδρυμα Έρευνας και Καινοτομίας (ΙΔΕΚ) της Κύπρου. Το συνολικό κόστος θα είναι 216 χιλιάδες Ευρώ. Το ΙΔΕΚ θα χρηματοδοτήσει το 70 % του προγράμματος, δηλαδή 192 χιλιάδες Ευρώ. Το υπόλοιπο θα χρηματοδοτηθεί από την εταιρία MEDSONIC.
Εάν θα εκδοθούν οποιαδήποτε ειδικά συμβόλαια σε σχέση με αμοιβές ή την όλη χρηματοδότηση του Προγράμματος, αυτά να επισυναφθούν
Λεπτομέρειες για αμοιβές που τυχόν θα δίδονται στα άτομα που θα συμμετάσχουν στο Πρόγραμμα
Οι αμοιβές των ατόμων που θα συμμετάσχουν στο πρόγραμμα έχουν ως εξής: Α) Μαρίνος Γιαννακού (Συντονιστής) €2832 μηνιαίως για 24 μήνες Β) Θεοχάρης Δράκος € 2332 μηνιαίως για 24 μήνες. Γ) Νικόλας Ευριπίδου €1800 μηνιαίως για 24 μήνες.
Λεπτομέρειες για οποιεσδήποτε τυχόν οικονομικές επιβαρύνσεις που θα υπάρξουν στα άτομα που θα συμμετάσχουν στο Πρόγραμμα.
Καμία επιβάρυνση στα άτομα που συμμετέχουν.
Λεπτομέρειες για αμοιβές, αποζημιώσεις, δώρα ή/και υπηρεσίες που τυχόν θα δίδονται ή θα δοθούν στους ερευνητές ή συνεργάτες τους σε σχέση με το Πρόγραμμα
ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ

Να γίνει αναφορά σε σχέση με τα αναμενόμενα αποτελέσματα και τυχόν οφέλη που θα προκύψουν από το Πρόγραμμα

Τα αναμενόμενα αποτελέσματα που θα προκύψουν θα έχουν ως όφελος αυτού του προγράμματος την προώθηση ενός καινοτόμου προϊόντος για τον φορέα το οποίο θα είναι αρκετά πιο οικονομικό σε σχέση με τους ανταγωνιστές. Έτσι ο φορέας θα προσθέσει στη γκάμα του ένα καινοτόμο προϊόν εναλλακτικής θεραπείας του προστάτη που είναι πιο οικονομικό και δεν επιφέρει παρενέργειες. Μέσω των κλινικών δοκιμών σκοπός είναι η απόκτηση του πιστοποιητικού CE με σκοπό την δυνατότητα εμπορίας του προϊόντος σε νοσοκομεία και κλινικές τόσο στην Κύπρο όσο και στο εξωτερικό (Ευρωπαϊκή Ένωση).

Επίσης το εν λόγω σύστημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μαγνητικούς τομογράφους διάφορων κατασκευαστών εν αντίθεση με υφιστάμενα συστήματα, επομένως θα απευθύνεται σε μεγαλύτερη αγορά.

Να γίνει αναφορά κατά πόσον οποιοσδήποτε από την πλευρά του Χρηματοδότη, των ερευνητών και συνεργατών τους μπορεί μελλοντικά να έχει οποιαδήποτε οφέλη που να προκύπτουν από το προτεινόμενο Πρόγραμμα

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανταγωνιστικά προϊόντα, η MEDSONIC αναμένει να αποκτήσει το 5 % των ευρωπαϊκών πωλήσεων των MRgFUS θεραπειών του προστάτη.

Ο κύκλος εργασιών της εταιρείας αναμένεται να αυξηθεί σε λίγα εκατομμύρια. Ο αριθμός εργαζομένων της εταιρείας θα αυξηθεί σε περίπου 12 εργαζομένους με την έναρξη των πωλήσεων.

Οι πωλήσεις των συσκευών αναμένεται να είναι μεταξύ 2-4 μονάδων κατά τα πρώτα τρία χρόνια λειτουργίας και μετέπειτα να αυξηθούν σε 8-15 μονάδες.

Οι επενδυτές που συμμετέχουν στη χρηματοδότηση της εταιρείας και του προϊόντος αναμένονται να αποχωρήσουν περίπου 5 χρόνια μετά την επένδυσή τους. Το κέρδος που θα τους επιφέρει αυτή η τεχνολογία, υπολογίζεται σε ένα 20 % της αρχικής τους επένδυσης.

Να τεκμηριωθούν όλες οι διευθετήσεις που έχουν γίνει με Οργανισμούς, Ιδρύματα, Σώματα, Εργαστήρια ή/και άτομα που θα παρέχουν συγκεκριμένες υπηρεσίες που είναι αναγκαίες για την διεκπεραίωση της προτεινόμενης Μελέτης

Πολυκλινική Υγεία: Ως ένα από τα μεγαλύτερα και πλήρως εξοπλισμένα ιδιωτικά ιατρικά κέντρα θα δώσει τον ιατρικό εξοπλισμό (εικόνες με MRI) που χρειάζεται για τη διαδικασία της θεραπείας. Επίσης θα είναι υπεύθυνο για την στρατολόγηση των συμμετεχόντων μετά από πρόταση συμμετοχής από τον ογκολόγο τους και την συγκατάθεσή τους νοουμένου ότι πληρούν τα κριτήρια εισδοχής.

Να δοθούν λεπτομέρειες ως προς τον τρόπο με τον οποίον οι Υπεύθυνοι του προτεινόμενου Προγράμματος θα μπορούν να ενημερώνουν συνεχώς τα άτομα που θα στρατολογούνται για την μελέτη σε θέματα που αφορούν την ασφάλεια και την συμμετοχή τους στο εν λόγω Πρόγραμμα.

Θα δοθούν στους ασθενείς έντυπα συγκατάθεσης τα οποία θα επεξηγούν λεπτομερώς τη διαδικασία της θεραπείας καθώς και τι θα ζητηθεί από αυτούς, και τυχόν παρενέργειες που μπορεί να προκύψουν. Πριν τη στρατολόγησή τους θα έχουν συνέντευξη με το ιατρικό προσωπικό για οτιδήποτε απορίες και ενημέρωση. Θα ενημερωθούν για το δικαίωμα τους να αποχωρήσουν ανά πάσα στιγμή από τη δοκιμή χωρίς να υποστούν οποιαδήποτε αρνητική συνέπεια.

Θα έχουν συνεχή παρακολούθηση από το ιατρικό προσωπικό, στο οποίο μπορούν να απευθυνθούν για τυχόν διευκρινίσεις ή ενδοιασμούς που θα έχουν καθόλη τη διάρκεια της διαδικασίας.

Να δοθούν λεπτομέρειες ως προς το πώς θα διασφαλίζονται τα δικαιώματα των ερευνητών για δημοσίευση των αποτελεσμάτων του Προγράμματος

Τα δικαιώματα των ερευνητών θα διασφαλίζονται μέσω διπλώματος ευρεσιτεχνίας το οποίο θα πραγματοποιηθεί πριν από την έναρξη του προγράμματος και πριν την δημοσίευση των αποτελεσμάτων. Οι διαδικασίες για την καταχώριση διπλώματος ευρεσιτεχνίας αναμένεται να έχουν υλοποιηθεί πριν από την έναρξη του προγράμματος και επομένως τα αποτελέσματα θα μπορούν να δημοσιευθούν μέχρι το τέλος του προγράμματος.

Να δοθούν λεπτομέρειες εάν έχουν τεθεί όροι, από πλευράς χρηματοδότη, σε σχέση με τις δημοσιεύσεις που θα αφορούν αποτελέσματα του Προγράμματος

Δεν έχουν τεθεί όροι από τον χρηματοδότη σε σχέση με δημοσιεύσεις.

Θα δημοσιεύσουμε μόνο αποτελέσματα της τεχνολογίας και αποτελέσματα των κλινικών μελετών (κυρίως για την μέθοδο). Σύνοψη των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής θα υποβληθεί, με βάση ευρωπαϊκό κανονισμό, ένα έτος από την ημερομηνία λήξης της κλινικής δοκιμής και θα είναι διαθέσιμη σε όλα τα κράτη μέλη.

Συμπληρώνεται από τον(την) Επιστημονικό(ή) Υπεύθυνο(η) του Προγράμματος

Να δοθούν απαντήσεις κατά πόσο το Πρόγραμμα εμπεριέχει τα εξής θέματα:		
Θέμα	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Συμμετοχή ανθρώπων	ΝΑΙ	
Συμμετοχή ατόμων με ειδικές ανάγκες που δεν μπορούν να δώσουν από μόνα τους την συναίνεση τους		ΟΧΙ
Συμμετοχή ατόμων μεταξύ 16- 18 ετών		ΟΧΙ
Συμμετοχή ατόμων κάτω των 16 ετών		ΟΧΙ
Συμμετοχή ενηλίκων εθελοντών	ΝΑΙ	
Συμμετοχή ειδικής ομάδας ασθενών (ασθενείς με καρκίνο προστάτη)	ΝΑΙ	
Χρήση οποιονδήποτε ανθρώπινων βιολογικών δειγμάτων		ΟΧΙ
Χρήση ανθρώπινου γενετικού υλικού		ΟΧΙ
Χρήση βλαστικών κυττάρων		ΟΧΙ
Χρήση βλαστικών κυττάρων από ανθρώπινα έμβρυα		ΟΧΙ
Χρήση βλαστικών κυττάρων από ανθρώπους		ΟΧΙ
Χρήση εμβρυϊκού ιστού		ΟΧΙ
Χρήση ανθρώπινων εμβρύων		ΟΧΙ
Χρήση ανθρώπινων ωαρίων		ΟΧΙ
Χρήση ανθρώπινων σπερματικών κυττάρων		ΟΧΙ
Χρήση φαρμακευτικής αγωγής		ΟΧΙ
Χρήση εικονικών φαρμάκων (placebo)		ΟΧΙ
Γνωστές παρενέργειες φαρμάκων που θα χρησιμοποιηθούν		ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ
Διαχείριση προσωπικών δεδομένων	ΝΑΙ	
Διαχείριση ιατρικών δεδομένων	ΝΑΙ	
Διαχείριση βιοχημικών δεδομένων		ΟΧΙ
Διαχείριση γενετικών δεδομένων		ΟΧΙ
Διαχείριση δεδομένων που θα χρησιμοποιηθούν ανώνυμα	ΝΑΙ	
Ανθρώπινη κλωνοποίηση		ΟΧΙ
Προσπάθεια ανθρώπινης κλωνοποίησης για αναπαραγωγή		ΟΧΙ
Δημιουργία ανθρώπινων εμβρύων (όλα τα στάδια)		ΟΧΙ
Επέμβαση για μόνιμη αλλοίωση στο ανθρώπινο γονιδίωμα (αλλοίωση που θα κληροδοτείται)		ΟΧΙ
Χρήση ζώων		ΟΧΙ
Δημιουργία ή χρήση διαγονιδιακών οργανισμών		ΟΧΙ
Χρήση βλαστικών κυττάρων από ζώα		ΟΧΙ
Επέμβαση για μόνιμη αλλοίωση σε γονιδίωμα ζώου (αλλοίωση που θα κληροδοτείται)		ΟΧΙ
Χρήση γενετικά τροποποιημένων μικροοργανισμών/οργανισμών		ΟΧΙ
Χρήση γενετικά τροποποιημένων φυτών		ΟΧΙ
Γενετική τροποποίηση μικροοργανισμών ή/και φυτών		ΟΧΙ
Απελευθέρωση στο περιβάλλον γενετικά τροποποιημένων μικροοργανισμών ή/και οργανισμών ή/και φυτών		ΟΧΙ

Να καταγραφούν από τον(την) Επιστημονικό(ή) Υπεύθυνο(η) του Προγράμματος οι ηθικοί και δεοντολογικοί προβληματισμοί που διέπουν το προτεινόμενο Πρόγραμμα.

Διεξαγωγή της έρευνας σύμφωνα με τις θεμελιώδεις αρχές της αυτονομίας και ασφάλειας των προσώπων όπως διέπεται από διεθνείς συμβάσεις και διακηρύξεις. Πρώτιστο μέλημα είναι η προστασία της ιδιωτικότητας και των προσωπικών δεδομένων των προσώπων όπως αυτά καθορίζονται από το νομοθετικό πλαίσιο. Η επεξεργασία των δεδομένων θα γίνεται αποκλειστικά για τους σκοπούς που έχουν οριστεί στη μελέτη. Ως υπεύθυνοι δεσμευόμαστε στην εφαρμογή μέτρων για τη διασφάλιση της προστασίας των δεδομένων κατά την επεξεργασία τους καθώς και την προστασία αυτών από μη εξουσιοδοτημένη πρόσβαση ή διαβίβασή τους. Απόλυτη τήρηση εχεμύθειας και αποφυγή οποιασδήποτε διάκρισης συμμετεχόντων με βάση την εθνική καταγωγή, θρησκεία, σεξουαλικού προσανατολισμού, κοινωνικοοικονομικής κατάστασης ή οποιουδήποτε άλλου παράγοντα. Η συμμετοχή των ατόμων θα είναι συνειδητή μετά από πλήρη γραπτή ενημέρωσή τους. Σε περίπτωση που η γραπτή ενημέρωση δεν είναι εφικτή τότε θα γίνει μέσω εναλλακτικών μέσων. Φέρουν δικαίωμα απόσυρσης της συμμετοχής τους οποιαδήποτε στιγμή χωρίς κυρώσεις. Η φύση της συσκευής δεν διέπει κινδύνους. Η ασφάλεια των συμμετεχόντων θα διασφαλίζεται από τη συμμετοχή άκρως εξειδικευμένου και καταρτισμένου ιατρικού προσωπικού.

Ο(Η) Επιστημονικός(ή) Υπεύθυνος(η) του Προγράμματος υπογράφει και δεσμεύεται ότι δεν θα γίνουν οποιοσδήποτε αλλαγές στο Πρόγραμμα, όπως αυτές παρουσιάζονται στην παρούσα αίτηση. Σε περίπτωση που υπάρξουν αλλαγές, αυτές θα αναφερθούν άμεσα στην Επιτροπή Βιοηθικής η οποία θα αποφασίσει κατά πόσον η έγκριση που δόθηκε εξακολουθεί να ισχύει ή θα πρέπει να ανακληθεί.

Όνομα: Επίθετο:

Ημερομηνία: Υπογραφή:

Σε περίπτωση που ισχύει, πιο κάτω υπογράφει ο/η εκπρόσωπος του Επιστημονικού Υπεύθυνου με έδρα την Κύπρο που είναι ερευνητής στο προτεινόμενο πρόγραμμα.

Όνομα: Επίθετο:

Ημερομηνία: Υπογραφή:

APPENDIX II-Clinical Trial Protocol

Πρωτόκολλο Κλινικής Μελέτης

Είδος προγράμματος

PROSTASONIC

Κλινική μελέτη για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας

Αριθμός φορέων που λαμβάνουν μέρος

α) MEDSONIC

Στοιχεία επικοινωνίας: Χριστάκη Κράνου 35, Γερμασόγεια, 4041 Λεμεσός
info.medsonic@gmail.com

β) Πολυκλινική Υγεία

Στοιχεία επικοινωνίας: Ναυπλίου 21, 3025 Λεμεσός
info@ygiapolyclinic.com

Συνολικός αριθμός των ατόμων που θα συμμετέχουν στο πρόγραμμα

Ο συνολικός αριθμός των ατόμων που συμμετέχουν στο πρόγραμμα αποτελείται από:

Ερευνητές: 3 άτομα

Δείγμα συμμετεχόντων: 40 άτομα

Ιατρικό προσωπικό: Αριθμός ανάλογος περιπτώσεων

Αιτιολόγηση της μελέτης

Προκλινικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα της συσκευής έχουν διενεργηθεί σε πλασματικά υλικά, ζωικό ιστό ex vivo και κουνέλια in vivo. Η σύνθεση των πλασματικών υλικών αποτελείται από 6 % αγαρόζη κατά βάρος, 4 % πυρίτιο κατά βάρος και 30 % συμπυκνωμένο γάλα κατά όγκο της ποσότητας του πλασματικού υλικού. Η σύνθεση έγινε για να δημιουργηθούν πλασματικά υλικά που θα μιμούνταν πραγματικούς ανθρώπινους ιστούς με σκοπό να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των υπερήχων. Τα πειράματα σε πλασματικά υλικά, σε ζωικό ιστό ex vivo και κουνέλια in vivo πραγματοποιήθηκαν για να ελεγχθεί η συμβατότητα της συσκευής με το μαγνητικό τομογράφο, η ακρίβεια κίνησης του ρομποτικού συστήματος, η αξιολόγηση διαφορετικών αλγορίθμων κίνησης καθώς και η ικανότητα του ηχοβολέα για δημιουργία κυτταρικής νέκρωσης. Η συμβατότητα δίνει το πλεονέκτημα χρήσης του μαγνητικού τομογράφου για θερμομετρία έτσι ώστε να διαπιστώνεται η αλλαγή της θερμοκρασίας στα πλασματικά υλικά καθώς και για να γίνεται ακριβής τοποθέτηση της δέσμης στην περιοχή του στόχου. Οι αξιολόγηση διαφορετικών αλγορίθμων κίνησης προσφέρει την δυνατότητα εξεύρεσης του βέλτιστου αλγορίθμου που αποφεύγει διαδοχικές κινήσεις με αποτέλεσμα την αποφυγή αύξησης θερμοκρασίας σε ιστούς γύρω από την εστία της δέσμης. Αυτό έχει ως επακόλουθο την μείωση του χρόνου θεραπείας και την αποφυγή νεκρώσεων σε σημεία εκτός του της περιοχής εστίασης.

Τα προκλινικά αποτελέσματα σε πλασματικά υλικά και ζώα in vivo και ex vivo έχουν διασφαλίσει τη συμβατότητα της πηγής υπερήχων με το μαγνητικό τομογράφο, την ακρίβεια κίνησης του ρομποτικού συστήματος καθώς και τη παροχή ψηλών θερμοκρασιών.

Υπόβαθρο του προγράμματος

Οι θεραπευτικοί υπέρηχοι είναι μια μη-επεμβατική μέθοδος θεραπείας που χρησιμοποιεί εστιασμένους υπέρηχους για να επιφέρει αλλαγές στο σημείο εστίασης. Μπορεί να επιφέρει αύξηση της θερμοκρασίας της τάξης των 60 – 80 °C, επιτυγχάνοντας έτσι θερμική πήξη του ιστού σε επίπεδα νέκρωσης. Διάφορες συσκευές υπάρχουν διαθέσιμες στην αγορά για θεραπεία του καρκίνου του προστάτη με εστιασμένους υπέρηχους με την καθοδήγηση της θεραπείας να επιτυγχάνεται μέσω διαγνωστικών υπερήχων ή μαγνητικού τομογράφου.

Το Ablatherm (EDAP TMS SA, Lyon, France) και το Sonablate (SONACARE, Indianapolis, USA) είναι δύο CE εγκεκριμένα συστήματα που έχουν ηχοβολείς για θεραπεία και απεικόνιση. Η απεικόνιση και των δύο συστημάτων γίνεται με υπέρηχους χαμηλών ακουστικών ενεργειών ενώ η θεραπεία γίνεται με υπέρηχους ψηλών ακουστικών ενεργειών. Οι διαφορές των δύο συστημάτων αφορούν κυρίως την τοποθέτηση του ασθενή, καθώς και τεχνικές διαφορές [1]. Θεραπείες που έχουν γίνει με τα συστήματα δείχνουν ποσοστά επιβίωσης 5- ετών 74-94 % για το Ablatherm [2] και 78 % για το Sonablate [3].

Εν αντιθέσει με υφιστάμενες συσκευές, το προτεινόμενο σύστημα θα είναι ισχυρότερο λόγω της απεικόνισης με μαγνητικό τομογράφο παρά με διαγνωστικούς υπέρηχους. Ο μαγνητικός τομογράφος προσφέρει ακριβή τοποθεσία της δέσμης σε πραγματικό χρόνο καθώς και ποσοτικοποίηση της αύξησης θερμοκρασίας στο σημείο εστίασης. Το ρομποτικό σύστημα της συσκευής προσφέρει κίνηση σε 4 άξονες, προσφέροντας έτσι καλύτερη και ευκολότερη τοποθεσία της πηγής κοντά στο σημείο του στόχου.

Ένα σύστημα θεραπευτικών υπερήχων με καθοδήγηση μαγνητικού τομογράφου είναι το ExAblate (Insightec Inc., Haifa, Israel). Η χρήση του σε κλινικές μελέτες έχει δείξει ικανοποιητικά αποτελέσματα [4] τα οποία έχουν επιφέρει τη CE σήμανση. Σε σύγκριση με το συγκεκριμένο σύστημα, η προτεινόμενη συσκευή χρησιμοποιεί πηγή ενός στοιχείου, κάνοντας έτσι το σύστημα λιγότερο πολύπλοκο και πιο οικονομικό. Επίσης το ExAblate είναι συμβατό μόνο με μαγνητικούς τομογράφους συγκεκριμένης εταιρείας. Η προτεινόμενη συσκευή δεν έχει αυτό τον περιορισμό, απευθυνόμενη έτσι σε περισσότερα ιατρικά κέντρα.

Το TULSA-PRO (Profound Medical, Mississauga, Canada) είναι ακόμη ένα FDA σύστημα θεραπευτικών υπερήχων με καθοδήγηση μαγνητικού τομογράφου. Το σύστημα χρησιμοποιεί μη εστιασμένους ηχοβολείς με αποτέλεσμα να επιφέρεται νέκρωση και σε μη καρκινικό μέρος του αδένα [5]. Αυτό αποφεύγεται με την προτεινόμενη συσκευή. Επίσης η εισαγωγή του ηχοβολέα με την προτεινόμενη συσκευή γίνεται ενδοπρωκτικά σε αντιθέσει με το TULSA που γίνεται διουρηθρικά. Έτσι μπορεί να γίνει θεραπεία και σε όγκους που βρίσκονται μακριά από την ουρήθρα.

Υποθέσεις που θέτει το πρόγραμμα

Η χρήση εστιασμένων υπερήχων προκαλεί μια αύξηση θερμοκρασίας 60-80 °C στο σημείο εστίασης. Αυτή η αύξηση της θερμοκρασίας επιφέρει θερμική πήξη του ιστού σε επίπεδα νέκρωσης. Η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί επιτυχώς σε καρκινικά

κύτταρα, καταστρέφοντας έτσι όλα τα υπάρχοντα καρκινικά κύτταρα καθώς και την αυξανόμενη αγγειότητά τους. Αυτό επιφέρει νέκρωση στα κύτταρα διαταράσσοντας έτσι και τον άπειρο νεοπλασματικό πολλαπλασιασμό τους. Η νέκρωση κυττάρων έχει αποδειχθεί από τους Hisamitsu et al. [6], που έκαναν χρήση υπερήχων σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα προστάτη. Αλλαγές στα κύτταρα εξετάστηκαν με ανοσοϊστοχημεία, η οποία έδειξε φωσφορυλίωση της Chk2 με αποτέλεσμα την απόπτωση των κυττάρων και καταστροφή του διπλού έλικα του DNA. Κλινικές δοκιμές που έχουν γίνει με τα υπάρχοντα συστήματα έχουν δείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των υπερήχων στα προστατικά καρκινικά κύτταρα. Οι Muto et al. [7], έκαναν χρήση του Sonablate σε 70 ασθενείς με καρκίνο του προστάτη. Μετά το τέλος της θεραπείας παρατηρήθηκαν στους ασθενείς αυξημένα ποσοστά δυσκολίας στην ούρηση. Παρόλα αυτά, 81.6 % των ασθενών πήραν αρνητικά αποτελέσματα σε βιοψία που έγινε 12 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας. Οι Blana et al. [8], έκαναν χρήσης του Ablatherm σε 146 άτομα με καρκίνο του προστάτη. Σε παρακολούθηση που έγινε 22 μήνες μετά τη θεραπεία, οι όγκοι μειώθηκαν, το 93.4 % των ασθενών παρουσίασε αρνητικά αποτελέσματα βιοψίας καθώς και πολύ μειωμένα επίπεδα PSA.

Η χρήση του MRI για παρακολούθηση της διαδικασίας θεραπείας θεωρείται πιο αποτελεσματική από τους υπέρηχους. Οι Napoli et al. [9] [10], ήταν από τους πρώτους που χρησιμοποίησαν το ExAblate σύστημα σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη. Η καθοδήγηση με MRI παρείχε τη δυνατότητα παρακολούθησης της αύξησης της θερμοκρασίας καθώς και απευθείας εικόνες ποσοτικοποίησης της νέκρωσης. Στους ασθενείς παρατηρήθηκε εκτενής νέκρωση με ελάχιστες επιπλοκές. Πιο πρόσφατα, οι Yu et al. [11], έκαναν χρήση του συστήματος σε 3 ασθενείς. Οι ασθενείς αποδεσμεύθηκαν την ίδια μέρα, χωρίς σοβαρές επιπλοκές. Όλοι παρουσίασαν αρνητικά αποτελέσματα βιοψίας.

Η φύση των θεραπευτικών υπερήχων ως μηχανικό κύμα δεν επιφέρει κανένα κίνδυνο στους ασθενείς. Η χρήση εστιασμένης δέσμης υπερήχων επιφέρει αλλαγές μόνο στο σημείο εστίασης. Συνεπώς ο υπέρηχος δεν επιφέρει αλλαγές σε ιστούς άλλους από το σημείο εστίασης.

Αν και η σύνθεση των πλασματικών υλικών έχει γίνει για να μιμείται πραγματικούς ιστούς, στα πλασματικά υλικά δεν υπάρχει ροή αίματος ούτε μεγάλη σκέδαση. Έτσι επιτυγχάνεται μεγαλύτερη αύξηση της θερμοκρασίας. Συνεπώς η χρήση των υπερήχων στη κλινική μελέτη θα επιφέρει χαμηλότερες θερμοκρασίες. Για την επιτυχία νέκρωσης ιστών, θα πρέπει να αυξηθεί η ισχύς των υπερήχων.

Σκοπός του προγράμματος

Η διασφάλιση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του PROSTASONIC στους ασθενείς με σκοπό τη καθιέρωσή του ως μη-επεμβατική και οικονομικότερη θεραπεία για τον καρκίνο του προστάτη με λιγότερες παρενέργειες.

Αντικειμενικοί στόχοι προγράμματος

Η διασφάλιση της αξιοπιστίας και ασφάλειας της συσκευής θεραπευτικών υπερήχων για θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Με τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης, θα αποκτηθεί πιστοποίηση CE με στόχο την εμπορική διάθεση της συσκευής σε κλινικά περιβάλλοντα.

Όφελος που θα προκύψει από το πρόγραμμα

Το όφελος των ασθενών είναι η ταχεία ανάρρωση. Η μη-επεμβατική φύση της θεραπείας μειώνει το χρόνο νοσηλείας του ασθενή μετά τη θεραπεία και αποφεύγονται οι μολύνσεις. Η προτεινόμενη θεραπεία δεν κάνει χρήση φαρμακευτικής αγωγής ούτε ραδιενεργούς ακτινοβολίας. Η εστιασμένη δέσμη δεν προκαλεί βλάβη σε άλλους ιστούς παρά μόνο στο σημείο εστίασης. Σε περίπτωση επανεμφάνισης των καρκινικών κυττάρων σε μελλοντικό χρόνο ο ασθενής μπορεί να υποβληθεί ξανά στη θεραπεία χωρίς παρενέργειες, εν αντιθέσει με τις υφιστάμενες θεραπείες.

Το όφελος της εταιρείας είναι η απόκτηση πιστοποίησης CE που θα κατοχυρώσει την εμπορική διάθεση της συσκευής στην αγορά. Η συμβατότητα της συσκευής με μαγνητικούς τομογράφους διαφόρων κατασκευαστών έχει ως όφελος μεγαλύτερο εύρος κλινικών περιβαλλόντων, εν αντιθέσει με υφιστάμενες συσκευές που παρέχουν τεχνικούς περιορισμούς.

Σχεδιασμός του προγράμματος

Το πρόγραμμα έχει σχεδιαστεί για 40 ασθενείς. Η επιλογή των ασθενών θα καθορίζεται από την Πολυκλινική Υγεία βάση των κριτηρίων εισδοχής. Οι 20 από αυτούς θα λάβουν θεραπεία με υπέρηχους ενώ οι υπόλοιποι θα υποβληθούν σε προστατεκτομή. Η κατανομή για του ποιοι ασθενείς θα υποβληθούν σε προστατεκτομή ή θεραπεία με υπέρηχους θα γίνεται τυχαία. Μετά το τέλος της θεραπείας οι ασθενείς θα κάνουν αναλύσεις κάθε 1, 3, 6, 12 μήνες. Μετά τους 12 μήνες θα παρακολουθούνται ανά διαστήματα 6 μηνών. Η εκπόνηση του προγράμματος σε συνεργασία με την Πολυκλινική Υγεία διασφαλίζει την εκτέλεση της μελέτης υπό ιατρικό προσωπικό πλήρως εξειδικευμένο. Η κλινική μελέτη θα διενεργηθεί κάτω από τους κανόνες βιοηθικής και λαμβάνοντας υπόψη τις αρχές καλής κλινικής πρακτικής όπως προκύπτουν από τη Διακήρυξη του Ελσίνκι του 2008. Οι συμμετέχοντες είναι όλοι ενήλικες που έχουν λάβει πλήρη επεξήγηση της διαδικασίας και των παρενεργειών και έχουν δηλώσει την συνειδητή συγκατάθεσή τους.

Αριθμός μεγέθους δείγματος

Η μελέτη θα αποτελείται από 40 ενήλικους άντρες άνω των 40 ετών. Οι 20 από αυτούς θα λάβουν θεραπεία με υπέρηχους, ενώ οι άλλοι 20 θα υποβληθούν σε ριζική προστατεκτομή. Οι ίδιες εξετάσεις και αναλύσεις θα λαμβάνονται σε όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως θεραπείας. Με αυτό τον τρόπο, θα μπορεί να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητά της θεραπείας του καρκίνου του προστάτη με εστιασμένη πηγή υπερήχων σε σύγκριση με την ριζική προστατεκτομή. Επίσης τα ποσοστά ανεπιθύμητων συμβάντων όπως προκύπτουν για τις δύο ομάδες θα μπορούν να ποσοτικοποιηθούν.

Αιτιολόγηση για τον αριθμό του δείγματος

Το 2018, στη Κύπρο διαγνώστηκαν 751 καινούριες περιπτώσεις καρκίνου του προστάτη [12]. Λαμβάνοντας υπόψη αυτό τον αριθμό, τα κριτήρια εισδοχής που πρέπει να έχουν οι ασθενείς για να λάβουν μέρος στη κλινική μελέτη καθώς και ότι

ποσοστό λιγότερο από 5 % λαμβάνει μέρος σε κλινικές δοκιμές [13], θεωρούμε ότι ο αριθμός του δείγματος θα είναι αντιπροσωπευτικός του πληθυσμού των ασθενών.

Κριτήρια εισδοχής στο πρόγραμμα

- Ενήλικοι άντρες μεταξύ ηλικιών από 40 ετών μέχρι 80 ετών
- Σωματική μάζα μικρότερη των 140 κιλών
- Χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου καρκίνος του προστάτη επιβεβαιωμένος με βιοψία
- Στάδιο καρκίνου T1- T2cN0M0
- Gleason score ≤ 7
- Επίπεδο εξέτασης PSA ≤ 15 ng/mL
- Προθυμία συμμετοχής σε όλες τις επισκέψεις μελέτης
- Προθυμία συμπλήρωσης εντύπων αξιολόγησης
- Χωρίς αλλεργίες στο λατέξ
- Ελάχιστος όγκος 80 % των καρκινικών κυττάρων προσβάσιμος για θεραπεία
- Ολικός όγκος προστάτη ≤ 40 cc
- Πάχος του ορθικού τοιχώματος ≤ 10 mm

Κριτήρια για μη εισδοχή στο πρόγραμμα

- Ύπαρξη ασβεστοποίησης του προστάτη ή κυστών
- Έξω-προστατική επέκταση καρκίνου
- Προηγούμενη ορχεκτομή, πυελική ραδιοθεραπεία ή χημειοθεραπεία
- Θεραπεία στέρησης ανδρογόνων ADT για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 12 μηνών
- Συρίγγιο ή άλλη ανατομική ανωμαλία του ουροποιητικού συστήματος ή του ορθού
- Εντερική λοίμωξη, ουρογεννητική λοίμωξη ή προστατίτιδα τη στιγμή της θεραπείας
- Προηγούμενη ορθική χειρουργική επέμβαση που αποτρέπει την εισαγωγή της πηγής υπερήχων ενδοπρωκτικά
- Πάχος του ορθικού τοιχώματος > 10 mm
- Ιστορικό σκλήρυνσης του αυχένα της ουροδόχου κύστης ή στένωση της ουρήθρας
- Αλλεργία στο λατέξ
- Χειρουργικά κλιπ, εμφυτεύματα ή ουλώδης ιστός κατά τη διαδρομή της δέσμης των εστιασμένων υπερήχων
- Αντενδείξεις χρήσης MRI σύμφωνα με την τυποποιημένη διαδικασία λειτουργίας του
- Προστατικό καρκίνωμα μη ποσοτικοποιημένο με μαγνητικό τομογράφο
- Ο ασθενής δεν είναι ικανός ή πρόθυμος να ανεχθεί την παρατεταμένη στάσιμη ύπτια θέση που απαιτείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Διαδικασίες και μέθοδοι

Χορήγηση αναισθησίας στον ασθενή και εισαγωγή του στο μαγνητικό τομογράφο σε ύπτια θέση. Εισαγωγή της πηγής εστιασμένων υπερήχων ενδοπρωκτικά και θεραπεία για το απαιτούμενο χρονικό διάστημα.

Μετά το τέλος της θεραπείας θα γίνει εισαγωγή καθετήρα στην ουροδόχο κύστη, ο οποίος θα παραμείνει στον ασθενή για διάστημα 7 ημερών μετά το τέλος της θεραπείας. Ο ασθενής θα πρέπει να παραμείνει στη κλινική μονοήμερα για παρακολούθηση.

Ο ασθενής μετά τη θεραπεία μπορεί να παρατηρήσει πυελικό πόνο, κατακράτηση ούρων, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, ακράτεια και στυτική δυσλειτουργία. Τα συμπτώματα αυτά θα παρακολουθούνται από ιατρικό προσωπικό και τείνουν να μειώνονται με την πάροδο του χρόνου.

Τρόποι επιμέτρησης ή εκτίμησης των αποτελεσμάτων

Εικόνες μαγνητικού τομογράφου, τεστ επιπέδων PSA θα λαμβάνονται ανά διαστήματα 1,3,6,12 μηνών μετά τη θεραπεία για να παρατηρηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας στους ανθρώπους. Μετά το τέλος της μελέτης, ο ασθενής θα συνεχίσει να παρακολουθείται από ιατρικό προσωπικό και να κάνει τις εξετάσεις κάθε 6 μήνες. Τα αποτελέσματα των ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία με υπερήχους θα συγκριθούν με τα αντίστοιχα των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε προστατεκτομή.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση θα πραγματοποιηθεί με τα δεδομένα που θα προκύψουν από τις δύο ομάδες. Οι εργαστηριακές αναλύσεις και τα επίπεδα PSA των ατόμων που υποβλήθηκαν στη θεραπεία θα συγκριθούν με τα αντίστοιχα αυτών που υποβλήθηκαν σε προστατεκτομή για να παρατηρηθεί η όποια διαφορά μπορεί να προκύψει. Στατιστική ανάλυση θα γίνει μεταξύ των συμμετεχόντων για να καθοριστούν τα ποσοστά παρενεργειών της θεραπείας. Ανάλυση των επιπέδων νέκρωσης θα γίνει μεταξύ των συμμετεχόντων που θα λάβουν τη θεραπεία με τους υπερήχους, για να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε άτομα ανάλογα με το στάδιο παρουσίασης του καρκίνου. Συνολικά ποσοστά επιβίωσης και επιβίωσης χωρίς υποτροπή θα υπολογιστούν για τις δύο ομάδες.

Συνειδητή συναίνεση για συμμετοχή στο πρόγραμμα

Τα άτομα που ενδιαφέρονται να συμμετάσχουν στη μελέτη, λαμβάνουν πλήρη επεξήγηση για το τι θα τους ζητηθεί, τη διαδικασία εκπόνησης της θεραπείας, τυχόν παρενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν καθώς και για το σκοπό της κλινικής μελέτης. Όλα αυτά επεξηγούνται από το ιατρικό προσωπικό το οποίο θεωρεί κατάλληλους τους ασθενείς για συμμετοχή τους στη μελέτη. Ο κάθε συμμετέχων καλείται να συμπληρώσει έντυπα συγκατάθεσης (Συνημμένη ΕΕΒΚ03) τα οποία περιγράφουν πλήρως όλα τα πιο πάνω καθώς και ενημερώνουν τον ασθενή για την ελεύθερη αποχώρησή του από τη κλινική μελέτη, όποια χρονική στιγμή θέλει χωρίς κύρωση. Σε περίπτωση που η συμπλήρωση γραπτού εντύπου δεν είναι εφικτή τότε η

συγκατάθεση του ατόμου θα γίνει με εναλλακτικά μέσα (βιντεοσκόπηση, ηχητική ηχογράφηση).

Δικαστικές αποζημιώσεις προς άτομα που θα λάβουν μέρος(ποιος θα φέρει την ευθύνη?)

Δικαστική αποζημίωση δεν μπορεί να καθοριστεί από το πρωτόκολλο. Η όποια καταβολή αποζημίωσης και ο υπεύθυνος για αυτή θα καθοριστεί μετά από δικαστική απόφαση. Λαμβάνοντας υπόψη το ότι η προτεινόμενη θεραπεία δεν δημιουργεί παρενέργειες υπολογίζουμε ότι η ηθική εκπόνηση της κλινικής μελέτης δεν θα επιφέρει σοβαρά προβλήματα, συνεπώς δεν θα υπάρχουν συμμετέχοντες που θα προσφύγουν δικαστικώς.

Σχετικές αποζημιώσεις ατόμων που θα συμμετάσχουν στο πρόγραμμα ή περιορισμοί στη δικαστική αποζημίωση

Οι συμμετέχοντες θα ανταμειφθούν για τη συμμετοχή τους στη κλινική μελέτη με το ποσό το οποίο τους προτάθηκε με την έναρξη της διαδικασίας συμμετοχής τους. Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω δεν μπορούν να γίνουν εκτιμήσεις για δικαστική αποζημίωση. Ωστόσο το ποσό της αποζημίωσης καθορίζεται από το ασφαλιστήριο έγγραφο που καλύπτει την κλινική μελέτη.

Λεπτομέρειες για τα προσωπικά δεδομένα που θα συνοδεύουν το δείγμα πληθυσμού του προγράμματος

Τα προσωπικά στοιχεία που θα αποθηκεύονται για κάθε συμμετέχοντα θα είναι το όνομα και το επίθετό, τα στοιχεία επικοινωνίας και διεύθυνσης, καθώς και πληροφορίες εγγράφων ταυτοποίησης του. Επίσης, ως μέρος των προσωπικών στοιχείων θα είναι και οι εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις των συμμετεχόντων.

Λεπτομέρειες για τα δημογραφικά δεδομένα που θα συνοδεύουν το δείγμα πληθυσμού του προγράμματος

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά που θα αποθηκεύονται για κάθε συμμετέχοντα θα είναι η ηλικία, το φύλο και η εθνικότητα του.

Διάχυση προσωπικών δεδομένων

Η MEDSONIC είναι αφοσιωμένη στη διαφύλαξη και σωστή χρήση των προσωπικών δεδομένων. Η συλλογή των προσωπικών δεδομένων θα γίνεται κυρίως από το ηλεκτρονικό σύστημα καταχώρησης και αποθήκευσης δεδομένων που κατέχει η εταιρεία. Τα δεδομένα θα κωδικοποιούνται και θα καταχωρούνται ανώνυμα με την κωδικοποιημένη μορφή τους. Ένα άτομο της εταιρείας θα έχει το δικαίωμα πρόσβασης και διαχείρισης των προσωπικών δεδομένων καθώς και τη δυνατότητα ταυτοποίησης ονόματος με βάση τον κωδικό. Το ηλεκτρονικό σύστημα αποθήκευσης

των δεδομένων διαθέτει λογισμικό ασφαλείας για προστασία των δεδομένων από απώλεια, μη εξουσιοδοτημένη πρόσβαση ή οποιασδήποτε μορφής παράβαση. Μετά τη διάρκεια 10 ετών από το πέρας της μελέτης, τα προσωπικά δεδομένα θα καταστραφούν πλήρως. Δικηγόρος θα βεβαιώνει ότι η διαχείριση των προσωπικών δεδομένων θα γίνεται σύμφωνα με τους περί Επεξεργασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα (Προστασία του ατόμου) Νόμος Αρ. 138 (1) του 2001 και ο Τροποποιητικός Νόμος Αρ. 37 (1) του 2003.

Πρόσβαση σε πληροφορίες από τους συμμετέχοντες στο πρόγραμμα αλλά και συγγενών τους

Οι συμμετέχοντες στο πρόγραμμα έχουν τη δυνατότητα ελέγχου και τροποποίησης των προσωπικών τους στοιχείων οποιαδήποτε στιγμή επιθυμούν επικοινωνώντας με την εταιρεία. Τα άτομα έχουν το δικαίωμα να προβάλουν ένσταση για νόμιμους λόγους στην επεξεργασία των προσωπικών τους δεδομένων σύμφωνα με τον Κανονισμό (ΕΕ) 2016/679- Γενικός Κανονισμός Προστασίας Δεδομένων. Πρόσβαση στα ιατρικά τους αρχεία παρέχεται από τον υπεύθυνο ογκολόγο ιατρό τους. Συγγενείς των συμμετεχόντων δεν έχουν πρόσβαση σε πληροφορίες. Τα μόνα άτομα που έχουν το δικαίωμα πρόσβασης σε πληροφορίες είναι τα άτομα που είναι εξουσιοδοτημένα από τον ίδιο το συμμετέχοντα.

Χρόνος αποθήκευσης και καταστροφής δειγμάτων και δεδομένων

Τα προσωπικά και δημογραφικά στοιχεία των ασθενών θα υπάρχουν καταχωρημένα για διάστημα 10 ετών μετά την εκπόνηση της κλινικής μελέτης. Μετά από αυτό το διάστημα όλα τα αρχεία θα καταστραφούν. Δεδομένα ασθενών που συνειδητά αποσύρθηκαν πριν από το τέλος της κλινικής μελέτης, θα καταστρέφονται αμέσως μετά την αποχώρηση του ατόμου εάν το άτομο το επιθυμεί. Εναλλακτικά, όσα αποτελέσματα πάρθηκαν θα μείνουν καταχωρημένα για το προαναφερόμενο διάστημα.

Τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης που απαιτούνται για την επαλήθευση της διεξαγωγής της μελέτης θα καταχωρηθούν ανώνυμα στον κύριο φάκελο ο οποίος θα αρχειοθετηθεί για διάστημα 25 ετών από την ημερομηνία λήξης της κλινικής δοκιμής.

Διαδικασία υποβολής παραπόνων ή καταγγελιών

Ο ασθενής ή το πρόσωπο που έχει θέσει ως αντιπρόσωπο του μπορεί να αναφέρει τυχόν ενοχλήσεις ή παράπονα στο ιατρικό προσωπικό, το οποίο θα ενημερώσει τους υπεύθυνους της μελέτης. Εναλλακτικά, ο ασθενής έχει τη δυνατότητα συμπλήρωσης φόρμας παραπόνων η οποία θα πρέπει να παραδοθεί στην εταιρεία ακολουθώντας τα στοιχεία επικοινωνίας που αναγράφονται πάνω.

Βιβλιογραφία:

- [1] Warmuth M., Johansson T., Mad P., Systematic Review of the efficacy and safety of High-Intensity Focused Ultrasound for the Primary and Salvage treatment of prostate cancer., *European Urology*, 2010; 50(6): 803-815
- [2] Murat F.J., Poissonnier L., Pricaz E., Rouviere O., Mege F., Chapelon J.Y., Colombel M., Gelet A., Prognostic factors for salvage HIFU success after external beam radiation (EBRT) failure, *European Urology Supp*, 2008; 7:119
- [3] Toyaki U., Hiroshi O., Hideyuki Y., Synao S., Yoshihiro N., Toru H., Takefumi S., Five years experience of transrectal high-intensity focused ultrasound using the Sonablate device in the treatment of localized prostate cancer, *International Journal of Urology*, 2006; 13: 228-233
- [4] Lidner U., Ghai S., Spensieri P., Hlansy E., Van der Kwast T., McCluskey S.A., Haider M.A., Kucharczyk W., Trachtenberg J., Focal magnetic resonance guided focused ultrasound for prostate cancer: Initial North American experience, *Can. Urol. Assoc. J.*, 2012; 6(6): 283- 286
- [5] Wolf M, Rothke M., Pahernik S., Chin J., Relle J., Burtnyk M., Dubler S., Motsch J., Hohenfellner M., Schlemmer H., Bonekamp D., Transurethral MR-thermometry guided ultrasound ablation of the prostate-the Heidelberg experience during phase I of the TULSA-PRO device trial, *Magnetom Flash*, 2016; 66(3)
- [6] Hisamitsu I., Takashi N., Yuichi T., Mitsuko Y., Yutaka K., Satoru M., Shigeo H., DNA damage response in prostate cancer cells after High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) treatment, *Anticancer Research*, 2008; 28: 639-644
- [7] Muto S., Yoshii T., Saito K., Kamiyama Y., Ide H., Horie S., Focal therapy with high-intensity-focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2008; 38(3): 192-199
- [8] Blana A., Walter B., Rogenhofer S., Wieland W.F., High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5 year experience, *Adult Urology*, 2004; 63(2): 297-300
- [9] Napoli A., Pediconi F., Anzidei M., Catalano C., Passariello R., Noninvasive treatment of prostate and breast cancer: Initial experience using high intensity focused ultrasound therapy with 3T Magnetic Resonance Guidance, *Interventional Oncology Series, Clinical Foci, Code VO41-16.RSNA*, 2010
- [10] Napoli A., Anzidei M., De Nunzio C., Cartocci G., Panebianco V., Dominicis C., Catalano C., Petrucci F., Leonardo C., Real-time Magnetic Resonance-guided High-Intensity focused ultrasound focal therapy for localized prostate cancer: preliminary experience, *European Urology*, 2013; 63(2): 395-398
- [11] Yu B., Liu A., Beatty R., Jung A., Wong J.Y.C., Focal therapy using magnetic resonance image-guided focused ultrasound in patients with localized prostate cancer, *Journal of Therapeutic Ultrasound*, 2016; 4(8)

[12] World Health Organization, I.A.f.R.o.C. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence in Cyprus in 2018.

Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/196-cyprus-factsheets.pdf>

[13] Unger J.M., Cook E., Tal E., Bleyer M., Role of clinical trial participation in cancer research: barriers, evidence and strategies, Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book, 2016; 35: 185-198

APPENDIX III-Clinical trial inclusion criteria

MEDSONIC LTD



Ages Eligible for Study: 40 Years to 80 Years (Adult)

Sexes Eligible for Study: Male

Accepts Healthy Volunteers: No

Inclusion Criteria:

- Men aged 40 to 80 years
- Weight <140kg
- Low or intermediate risk biopsy-confirmed prostate cancer
- Cancer staging classified T1- T2cN0M0
- Gleason score ≤ 7
- PSA test level ≤ 15 ng/mL
- Willing to attend all study visits
- Willing to complete evaluation forms
- Not having any latex allergies

MR-HIFU Criteria Trial Arm 1:

- Minimum of 80% of cancer cell volume accessible for treatment
- Total prostate volume ≤ 40 cc
- Rectal wall thickness ≤ 10 mm
- Completely non-enhancing tumours should not be treated

Exclusion Criteria:

- Presence of prostatic calcification or cysts
- Extra prostatic extension of cancer
- Previous orchiectomy, pelvic radiation or chemotherapy
- Neoadjuvant ADT for longer than 12 months
- Fistula or other anatomical abnormality of the urinary tract or rectum
- Intestinal inflammation, uro-genital infection or prostatitis at the time of HIFU treatment
- Prior rectal surgery preventing insertion of transrectal probe
- Rectal wall thickness > 10 mm
- History of sclerosis of the bladder neck or urethral stenosis
- Allergy to latex
- Surgical clips, implants or scar tissue in the path of the MR-HIFU beam
- MRI contraindications according to standard operating procedure
- Prostatic carcinoma not quantifiable on MRI
- Subject not able or willing to tolerate the required prolonged stationary supine position during treatment

Ηλικίες κατάλληλες για τη δοκιμή: 40 ετών με 80 ετών (Ενήλικες)

Φύλα κατάλληλα για τη δοκιμή: Άντρες

Δέχεται υγιείς εθελοντές: Όχι

Κριτήρια επιλεξιμότητας:

Ενήλικοι άντρες μεταξύ ηλικιών από 40 ετών μέχρι 80 ετών
Σωματική μάζα μικρότερη των 140 κιλών
Χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου καρκίνος του προστάτη επιβεβαιωμένος με βιοψία
Στάδιο καρκίνου T1- T2cN0M0
Gleason score ≤ 7
Επίπεδο εξέτασης PSA ≤ 15 ng/mL
Προθυμία συμμετοχής σε όλες τις επισκέψεις μελέτης
Προθυμία συμπλήρωσης εντύπων αξιολόγησης
Χωρίς αλλεργίες στο λατέξ

Κριτήρια 1^{ου} σκέλους δοκιμών με MRgFUS:

Ελάχιστος όγκος 80 % των καρκινικών κυττάρων προσβάσιμος για θεραπεία
Ολικός όγκος προστάτη ≤ 40 cc
Πάχος του ορθικού τοιχώματος ≤ 10 mm
Εντελώς μη ενισχυμένοι όγκοι δεν υπόκεινται σε θεραπεία

Κριτήρια μη επιλεξιμότητας:

Ύπαρξη ασβεστοποίησης του προστάτη ή κυστών
Έξω-προστατική επέκταση καρκίνου
Προηγούμενη ορχεκτομή, πυελική ραδιοθεραπεία ή χημειοθεραπεία
Θεραπεία στέρησης ανδρογόνων ADT για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 12 μηνών
Συρίγγιο ή άλλη ανατομική ανωμαλία του ουροποιητικού συστήματος ή του ορθού
Εντερική λοίμωξη, ουρογεννητική λοίμωξη ή προστατίτιδα τη στιγμή της θεραπείας
Προηγούμενη ορθική χειρουργική επέμβαση που αποτρέπει την εισαγωγή της πηγής υπερήχων ενδοπρωκτικά
Πάχος του ορθικού τοιχώματος > 10 mm
Ιστορικό σκλήρυνσης του αυχένα της ουροδόχου κύστης ή στένωση της ουρήθρας
Αλλεργία στο λατέξ
Χειρουργικά κλιπ, εμφυτεύματα ή ουλώδης ιστός κατά τη διαδρομή της δέσμης των εστιασμένων υπερήχων
Αντενδείξεις χρήσης MRI σύμφωνα με την τυποποιημένη διαδικασία λειτουργίας του Προστατικό καρκίνωμα μη ποσοτικοποιημένο με μαγνητικό τομογράφο
Ο ασθενής δεν είναι ικανός ή πρόθυμος να ανεχθεί την παρατεταμένη στάσιμη ύπτια θέση που απαιτείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας

APPENDIX IV-Consent Form

ΕΝΤΥΠΙΑ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ (ΕΕΒΚ03)

για συμμετοχή σε πρόγραμμα έρευνας

(Τα έντυπα αποτελούνται συνολικά από4..... σελίδες)

Καλείστε να συμμετάσχετε σε ένα ερευνητικό πρόγραμμα. Πιο κάτω (βλ. **«Πληροφορίες για Ασθενείς ή/και Εθελοντές»**) θα σας δοθούν εξηγήσεις σε απλή γλώσσα σχετικά με το τι θα ζητηθεί από εσάς ή/και τι θα σας συμβεί σε εσάς, εάν συμφωνήσετε να συμμετάσχετε στο πρόγραμμα. Θα σας περιγραφούν οποιοδήποτε κίνδυνοι μπορεί να υπάρξουν ή ταλαιπωρία που τυχόν θα υποστείτε από την συμμετοχή σας στο πρόγραμμα. Θα σας επεξηγηθεί με κάθε λεπτομέρεια τι θα ζητηθεί από εσάς και ποιος ή ποιοι θα έχουν πρόσβαση στις πληροφορίες ή/και άλλο υλικό που εθελοντικά θα δώσετε για το πρόγραμμα. Θα σας δοθεί η χρονική περίοδος για την οποία οι υπεύθυνοι του προγράμματος θα έχουν πρόσβαση στις πληροφορίες ή/και υλικό που θα δώσετε. Θα σας επεξηγηθεί τι ελπίζουμε να μάθουμε από το πρόγραμμα σαν αποτέλεσμα και της δικής σας συμμετοχής. Επίσης, θα σας δοθεί μία εκτίμηση για το όφελος που μπορεί να υπάρξει για τους ερευνητές ή/και χρηματοδότες αυτού του προγράμματος. **Δεν πρέπει να συμμετάσχετε, εάν δεν επιθυμείτε ή εάν έχετε οποιουδήποτε ενδοιασμούς που αφορούν την συμμετοχή σας στο πρόγραμμα.** Εάν αποφασίσετε να συμμετάσχετε, πρέπει να αναφέρετε εάν είχατε συμμετάσχει σε οποιοδήποτε άλλο πρόγραμμα έρευνας μέσα στους τελευταίους 12 μήνες. Εάν αποφασίσετε να μην συμμετάσχετε και είστε ασθενής, η θεραπεία σας δεν θα επηρεαστεί από την απόφασή σας. **Είστε ελεύθεροι να αποσύρετε οποιαδήποτε στιγμή εσείς επιθυμείτε την συγκατάθεση για την συμμετοχή σας στο πρόγραμμα.** Εάν είστε ασθενής, η απόφασή σας να αποσύρετε την συγκατάθεση σας, δεν θα έχει οποιοσδήποτε επιπτώσεις στην θεραπεία σας. Έχετε το δικαίωμα να υποβάλετε τυχόν παράπονα ή καταγγελίες, που αφορούν το πρόγραμμα στο οποίο συμμετέχετε, προς την Επιτροπή Βιοηθικής που ενέκρινε το πρόγραμμα ή ακόμη και στην Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου.

Πρέπει όλες οι σελίδες των εντύπων συγκατάθεσης να φέρουν το ονοματεπώνυμο και την υπογραφή σας.

Σύντομος Τίτλος του Προγράμματος στο οποίο καλείστε να συμμετάσχετε

PROSTASONIC

Υπεύθυνος του Προγράμματος στο οποίο καλείστε να συμμετάσχετε

Επίθετο:		Όνομα:	
Υπογραφή:		Ημερομηνία:	

ΕΝΤΥΠΑ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ (ΕΕΒΚ03)
για συμμετοχή σε πρόγραμμα έρευνας
(Τα έντυπα αποτελούνται συνολικά από ...4..... σελίδες)

Σύντομος Τίτλος του Προγράμματος στο οποίο καλείστε να συμμετάσχετε

PROSTASONIC

Δίδετε συγκατάθεση για τον εαυτό σας ή για κάποιο άλλο άτομο;

Εάν πιο πάνω απαντήσατε για κάποιον άλλο, τότε δώσετε λεπτομέρειες και το όνομα του.

Ερώτηση	ΝΑΙ ή ΟΧΙ
Συμπληρώσατε τα έντυπα συγκατάθεσης εσείς προσωπικά;	
Τους τελευταίους 12 μήνες έχετε συμμετάσχει σε οποιοδήποτε άλλο ερευνητικό πρόγραμμα;	
Διαβάσατε και καταλάβατε τις πληροφορίες για ασθενείς ή/και εθελοντές;	
Είχατε την ευκαιρία να ρωτήσετε ερωτήσεις και να συζητήσετε το Πρόγραμμα;	
Δόθηκαν ικανοποιητικές απαντήσεις και εξηγήσεις στα τυχόν ερωτήματά σας;	
Καταλαβαίνετε ότι μπορείτε να αποσυρθείτε από το πρόγραμμα, όποτε θέλετε;	
Καταλαβαίνετε ότι, εάν αποσυρθείτε, δεν είναι αναγκαίο να δώσετε οποιεσδήποτε εξηγήσεις για την απόφαση που πήρατε;	
(Για ασθενείς) καταλαβαίνετε ότι, εάν αποσυρθείτε, δεν θα υπάρξουν επιπτώσεις στην τυχόν θεραπεία που παίρνετε ή που μπορεί να πάρετε μελλοντικά;	
Συμφωνείτε να συμμετάσχετε στο πρόγραμμα;	
Με ποιόν υπεύθυνο μιλήσατε;	

Επίθετο:	Όνομα:
Υπογραφή:		Ημερομηνία:	

ΕΝΤΥΠΑ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ (ΕΕΒΚ03)	
για συμμετοχή σε πρόγραμμα έρευνας	
(Τα έντυπα αποτελούνται συνολικά από4..... σελίδες)	
Σύντομος Τίτλος του Προγράμματος στο οποίο καλείστε να συμμετάσχετε	
PROSTASONIC	

ΠΑΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ή/και ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ

Χορήγηση αναισθησίας στον ασθενή και εισαγωγή του στο μαγνητικό τομογράφο σε ύπτια θέση. Εισαγωγή της πηγής εστιασμένων υπερήχων ενδοπρωκτικά και θεραπεία για το απαιτούμενο χρονικό διάστημα.

Μετά το τέλος της θεραπείας θα γίνει εισαγωγή καθετήρα στην ουροδόχο κύστη, ο οποίος θα παραμείνει στον ασθενή για διάστημα 7 ημερών μετά το τέλος της θεραπείας. Ο ασθενής θα πρέπει να παραμείνει στη κλινική μονοήμερα για παρακολούθηση.

Ο ασθενής μετά τη θεραπεία μπορεί να παρατηρήσει πυελικό πόνο, κατακράτηση ούρων, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, ακράτεια και στυτική δυσλειτουργία. Τα συμπτώματα αυτά θα παρακολουθούνται από ιατρικό προσωπικό και τείνουν να μειώνονται με την πάροδο του χρόνου.

Εικόνες μαγνητικού τομογράφου, τεστ επιπέδων PSA θα λαμβάνονται ανά διαστήματα 1,3,6,12 μηνών μετά τη θεραπεία για να παρατηρηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας στους ανθρώπους. Μετά το τέλος της μελέτης, ο ασθενής θα συνεχίσει να παρακολουθείται από ιατρικό προσωπικό και να κάνει τις εξετάσεις κάθε 6 μήνες. Ένα άτομο της εταιρείας θα έχει πρόσβαση στα προσωπικά αρχεία του ασθενή (όνομα, επίθετο, ημερομηνία γέννησης, τηλέφωνο, προηγούμενες θεραπείες, διαγνωστικές εικόνες και εξετάσεις) για διάστημα 10 ετών μετά την εκτέλεση της θεραπείας. Το ηλεκτρονικό σύστημα που θα χρησιμοποιείται για καταχώρηση των δεδομένων, έχει λογισμικό ασφαλείας για προστασία των δεδομένων από μη εξουσιοδοτημένη πρόσβαση. Τα στοιχεία θα φυλάσσονται υπό μορφή κωδικοποίησης. Δικηγόρος θα διασφαλίζει ότι γίνεται σωστή διαχείριση των προσωπικών στοιχείων.

Με τη διασφάλιση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας στους ασθενείς, το PROSTASONIC έχει σκοπό να γίνει προτεινόμενη θεραπεία για το καρκίνο του προστάτη, που είναι αξιόπιστη όσο η ρομποτική χειρουργική, ενώ είναι οικονομικότερη και πιο φιλική προς τους ασθενείς.

Επίθετο:		Όνομα:	
Υπογραφή:		Ημερομηνία:	

.....

ΕΝΤΥΠΑ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ (ΕΕΒΚ03) για συμμετοχή σε πρόγραμμα έρευνας (Τα έντυπα αποτελούνται συνολικά από4..... σελίδες)
--

Σύντομος Τίτλος του Προγράμματος στο οποίο καλείστε να συμμετάσχετε

PROSTASONIC

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ή/και ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ, συνέχεια:

Στόχος του προγράμματος, είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της συσκευής θεραπευτικών υπερήχων για θεραπεία του καρκίνου του προστάτη.

Η καθοδήγηση της πηγής των θεραπευτικών υπερήχων γίνεται με τη χρήση μαγνητικού τομογράφου. Έτσι επιτυγχάνεται ακριβής εντοπισμός της δέσμης καθώς και ένδειξη της αύξησης της θερμοκρασίας στον ιστό.

Το όφελος των ασθενών που συμμετέχουν είναι η ταχεία ανάρρωση. Η θεραπεία, εν αντίθεση με υφιστάμενες μεθόδους είναι μη επεμβατική. Αυτό μειώνει το χρόνο νοσηλείας του ασθενή μετά τη θεραπεία και αποφεύγονται σοβαρές πολυπλοκές, όπως μολύνσεις. Η προτεινόμενη μέθοδος θεραπείας δεν κάνει χρήση φαρμακευτικής αγωγής ούτε ραδιενεργούς ακτινοβολίας. Η χρήση εστιασμένης δέσμης υπερήχων έχει το πλεονέκτημα να προκαλεί βλάβη σε ιστούς μόνο στο σημείο εστίασης, αποφεύγοντας τη βλάβη σε ενδιάμεσους ιστούς. Σε περίπτωση επανεμφάνισης των καρκινικών κυττάρων σε μελλοντικό στάδιο, ο ασθενής μπορεί να υποβληθεί ξανά στη θεραπεία.

Τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης θα έχουν ως όφελος την απόκτηση πιστοποίησης CE με σκοπό τη εμπορική διάθεση της συσκευής σε κλινικά περιβάλλοντα. Το αναφερόμενο σύστημα είναι συμβατό με μαγνητικούς τομογράφους διαφόρων κατασκευαστών, επομένως θα απευθύνεται σε μεγαλύτερη αγορά, εν αντίθεση με υφιστάμενα συστήματα που έχουν περιορισμούς.

Επίθετο:		Όνομα:	
Υπογραφή:		Ημερομηνία:	

APPENDIX V- Clinical trial flyers



MEDSONIC LIMITED CLINICAL TRIALS CO-FUNDED BY RESEARCH AND INNOVATION FOUNDATION FOR THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER

VOLUNTEERS NEEDED

The volunteers will undergo a clinical trial study for the treatment of prostate cancer. We will look forward to treating prostate cancer using our state-of-the-art positioning device to guide therapeutic ultrasound under MRI guidance. The treatment is performed completely non-invasively and has many advantages over the traditional invasive surgery. Using this revolutionary technology, the patients will no longer be exposed to surgical knife, so the recovery will be faster with less to none of the complications associated with surgery. The proposed treatment has been evaluated for its efficiency and reliability with outstanding results. Furthermore, there is no harmful radiation emitted neither by the MRI scanner or the ultrasound transducer, therefore the side effects of this method will be minimal. The treatment is considered permanent but, in the event that prostate cancer re-emerges in the future, the treatment can be repeated without introducing any additional health issues. This study is approved by the Cyprus Bioethics Committee which will be supervising this study.

Participants must be,

- Adult men between 40 to 80 years old suffering from prostate cancer.
- Willing to attend to all study visits.
- Willing to complete evaluation forms.
- Not having any latex allergies.
- Willing to tolerate prolonged supine posture

Participants will receive:

- Treatment with high intensity focused ultrasound guided by Magnetic Resonance Image for the ablation of prostate cancer.
- The anatomy can be seen clearly through MRI images which is one of the most detailed and accurate imaging technologies.
- The ultrasonic beam can be reliably monitored and guided with accuracy of less than a millimeter with the use of MR thermometry.

Participants will be reimbursed for their time.

For further information please contact:

Address: Christaki Kranou 35, Germasogia, 4041, Limassol, Cyprus
Email: info.medsonic@gmail.com

Cyprus National Bioethics Committee

MEDSONIC LTD



Cyprus National Bioethics Committee

MEDSONIC LIMITED seeks to recruit male patients between the ages of 40 to 80 suffering from prostate cancer to undergo the new revolutionary treatment with focused ultrasound guided by magnetic resonance imaging.

The purpose of the study is to treat prostatic cancer using high intensity focused ultrasound guided by magnetic resonance imaging. The study involves ablation of the prostatic tumour using this method that is delivered transrectally and therefore does not involve any surgical incision. The treatment has proven good accuracy and reliable monitoring through MR imaging and MR thermometry during the preliminary evaluation. Therefore, the patients that will be treated with this method will recover considerably faster with almost no to minimal side effects over the conventional surgery. The program is co-funded by Cyprus Research Promotion Foundation and supervised by the Cyprus National Bioethics Committee.

Participants must be,

- Adult men between 40 to 80 years old suffering from prostate cancer.
- Willing to attend to all study visits.
- Willing to complete evaluation forms.
- Not having any latex allergies.
- Willing to tolerate prolonged supine posture

Participants will receive:

- Treatment by utilizing high intensity focused ultrasound guided by Magnetic Resonance Image for the ablation of prostate cancer with hyperthermia.
- The anatomy can be seen clearly through MRI images which is one of the most detailed and accurate imaging technologies.
- The ultrasonic beam can be reliably monitored and guided with accuracy of less than a millimeter with the use of MR thermometry.

Participants will be reimbursed for their time

For further information please contact:

Address: Christaki Kranou 35, Germasogia, 4041, Limassol, Cyprus.

Email: info.medsonic@gmail.com

