



Fondazione Smith Kline



*Linee Guida
per i protocolli clinici di Ricerca Genetica*

Raccomandazioni per la realizzazione e la valutazione
dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico

23 Ottobre 2006

Illustrazione delle linee guida

Antonella Pirazzoli

Perché linee guida

Anno 2005	Totale protocolli esaminati	Prot Gen	Prot FG	Prot Gen + FG
Verona	115	13 (11%)	11(10%)	24 (21%)
Bari	109	18 (17 %)	12 (11 %)	30 (28%)

Protocolli di ricerca genetica esaminati dai Comitati Etici dell'Azienda Ospedaliera di Verona e dell'Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari

Si può stimare che almeno il 20% dei protocolli esaminati dai Comitati Etici in Italia sia rappresentato da ricerche di genetica

Perché linee guida

Anno	Pareri positivi	Pareri negativi	Rich. chiar /mod.	Parere dopo chiar. /mod
2005	54 (95%)	3 (5%)	16 (28%)	Positivi 10 (83%) Negativi 2 (17%)

Richieste di chiarimenti/modifiche ai protocolli di ricerca genetica promossi da GlaxoSmithKline

L'interazione tra sponsor e Comitato Etico sembra possa risolvere la maggioranza delle problematiche evidenziate dal Comitato

I temi maggiormente oggetto di discussione

Motivo e N. pareri negativi stesso oggetto	Oggetto richiesta chiar.i/mod. e N.
<ul style="list-style-type: none">• Tutela privacy (1)• Campioni conservati dopo la fine dello studio (1)• Motivazione non fornita (1)	<ul style="list-style-type: none">•Più informazioni su campioni di DNA/RNA (11)•Più informazioni su tutela privacy (8)•Specificare i geni candidati (1)•Più informazioni su rationale ed obiettivi (1)

Motivazioni dei pareri negativi e delle richieste di chiarimenti/modifiche ai protocolli di ricerca genetica promossi da GlaxoSmithKline nel 2005

Le norme per la ricerca clinica si applicano a quella genetica ma non sono sufficienti

- **il gruppo lavoro ritiene che tutte le norme ed i principi validi per la ricerca clinica siano applicabili alla ricerca genetica**
- **Per contro queste norme e principi non sono sufficienti a guidare la ricerca genetica, perché lasciano non definiti importanti aspetti tipici della ricerca genetica, come ad esempio tutti gli aspetti legati alla conservazione ed uso dei campioni di DNA o RNA raccolti.**
- **E' quindi necessario che la sperimentazione genetica sia guidata da linee guida e norme specifiche, che si rifacciano alle norme sulla ricerca clinica e le estendano ed integrino opportunamente.**

Il metodo di elaborazione



le società/istituzioni



Il metodo di elaborazione

- Riunioni plenarie (2004 e 2005)
- Stesura di bozze successive commentate ed integrate dai partecipanti al gruppo di lavoro
- Previilegiato il raggiungimento di una posizione condivisibile da tutto il gruppo, rispetto la descrivere le diverse posizioni

Un documento per tutti

Documento “esecutivo”

Sintesi e raccomandazioni
Check lists per valutazione
protocollo e consenso

Linee guida

Riquadri di
approfondimento

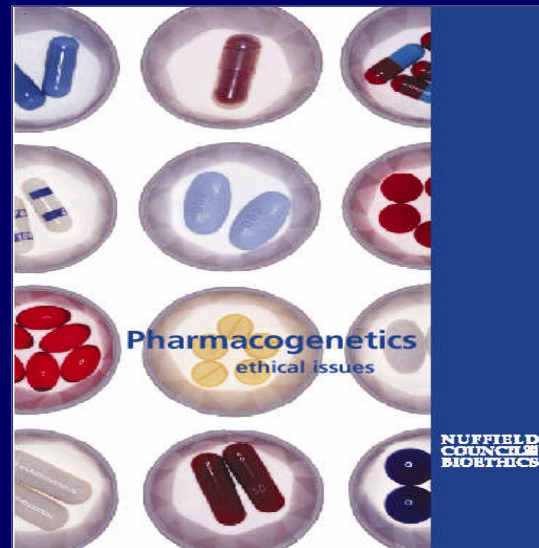
La natura dell'informazione genetica

**L'informazione genetica è
diversa o uguale alle altre
informazioni mediche?**

**Eccezionalità genetica o
semplice informazione medica?**

La non eccezionalità dell'informazione genetica

There is no reason to assume that genetic information, including pharmacogenetic information, is qualitatively different from other medical information. The nature of the information provided by a medical test is key to considering its implications, not whether it involves genetics data.



http://www.nuffieldbioethics.org/go/ourwork/pharmacogenetics/publication_314.html

La natura dell'informazione genetica

Raccomandazione n. 1

- **Non c'è ragione per considerare l'informazione generata da un test genetico qualitativamente diversa da ogni altra informazione medica, con l'eccezione forse dei test genetici presintomatici**

Distinguere caratteri mendeliani e caratteri complessi

Raccomandazione n. 2

- **Devono essere distinti protocolli che studiano malattie rare rispetto a protocolli che studiano malattie complesse poiché per le due tipologie valgono considerazioni diverse**

CATEGORIE DI TEST GENETICI

CARATTERI MONOGENICI

DIAGNOSTICI (SINTOMATICI)

Su individui affetti
Per porre o confermare una
diagnosi

PRESINTOMATICI (PRECLINICI)

Su individui sani
Se il test e' positivo la malattia si
manifestera' con certezza

IDENTIFICAZIONE ETEROZIGOTI

Per malattie autosomiche
recessive

**DIAGNOSI DI
MALATTIA**

CARATTERI COMPLESSI

PREDITTIVI (O DI SUSCETTIBILITA')

Per malattie complesse o per predire
la risposta
a farmaci

Individuano una predisposizione o
resistenza ad una malattia o agli
effetti di un farmaco

Sono probabilistici

**DETERMINAZIONE DI
SUSCETTIBILITA'**

Distinguere test genetici eseguiti a scopo diagnostico ed a scopo di ricerca

Raccomandazione n. 3

- **Vi è una fondamentale distinzione e vi sono diverse e minori implicazioni etiche, sociali, legali per i test genetici eseguiti a scopo di ricerca rispetto a quelli eseguiti a scopo clinico**

Distinguere test genetici a scopo diagnostico da test genetici a scopo di ricerca

Test genetici a scopo diagnostico

- **Generano informazioni sullo stato di salute futura del soggetto**

Test genetici a scopo di ricerca

- **Non generano informazioni sullo stato di salute futura del soggetto ma conoscenze scientifiche generali che, se confermate e validate, potranno portare ad un test genetico a scopo clinico**

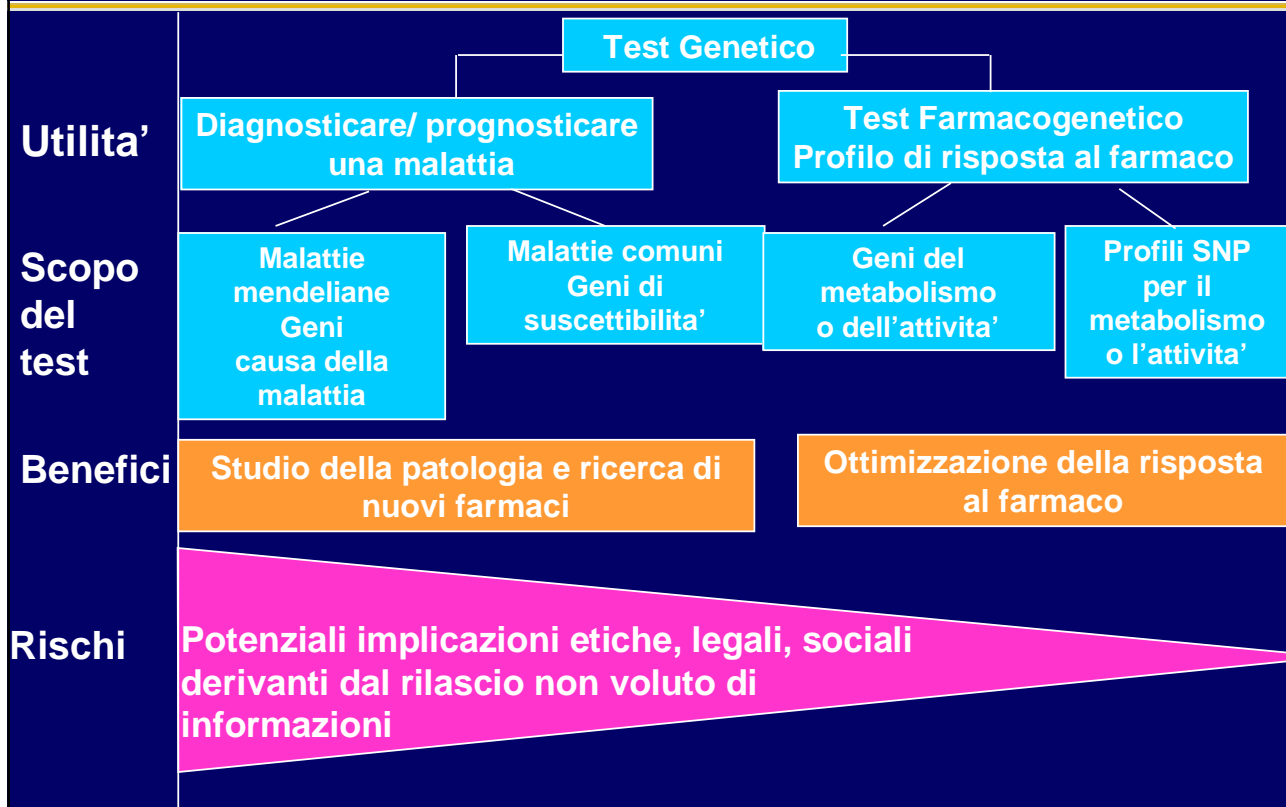
POTENZIALE DI RISCHIO MOLTO DIVERSO

Le diverse implicazioni dei diversi test genetici

Raccomandazione n. 4

- **Vi sono diverse e minori implicazioni etiche, sociali, legali per i test di farmacogenetica rispetto ai test per malattie complesse e questi ultimi hanno minori implicazioni rispetto ai test per caratteri semplici**

DIVERSE IMPLICAZIONI ETICHE DEI DIVERSI TEST GENETICI (Tradotto da Lancet 15 Aprile 2000, 1358-1361)



Il rischio in una ricerca genetica

Rischio fisico:

- **Prelievo del campione**

Rischio materiale derivante dalla procedura di prelievo del campione o dai farmaci somministrati durante lo studio

Rischio non fisico:

- danno psicologico al soggetto dalla conoscenza dei propri risultati individuali
- lesione alla riservatezza del soggetto dalla conoscenza da parte di altri dei suoi risultati individuali
- danni derivanti dalla stigmatizzazione di un gruppo etnico cui appartiene il soggetto

Rischio “informativo” derivante dal rilascio di informazioni

Qual è il rischio in una ricerca genetica

Raccomandazione n. 5

- **Il rischio in una ricerca genetica è essenzialmente conseguente alle informazioni raccolte durante la ricerca o generate dall'analisi genetica**
- **L'entità di tale rischio differisce a seconda della tipologia della ricerca e del carattere studiato**

Qual è il beneficio in una ricerca genetica

Raccomandazione n. 7

- Il beneficio in una ricerca genetica è oggi spesso per la comunità e non per il soggetto interessato, ma studi che possono offrire un beneficio al soggetto sono già in corso e potrebbero divenire più frequenti in un prossimo futuro
- Rischi e benefici della specifica ricerca devono essere adeguatamente descritti nel consenso informato

La tutela della privacy

Raccomandazione n. 10

- La privacy del soggetto deve essere tutelata, nel rispetto del D. Lgs. 196/03 e di un più generale dovere etico e deontologico. Ogni ricerca deve ottemperare a quanto previsto dal D. Lgs. 196/03 a seconda della natura dei dati trattati...

Cosa considerare anonimo?

Può essere anonimo un dato contraddistinto da un codice?

“Recommendation of the Committee of Ministers to member states on research on biological material of human origin”
adottato dal Comitato dei Ministri del Consiglio d'Europa in data 16 Marzo 2006

L'applicazione del DLegs 196/03

Come considerare un dato codificato?

- **Anonimo**

- **Non identificabile** (anonimizzato non correlabile) se non è possibile risalire con l'uso di mezzi ragionevoli all'identità del soggetto
- **Codificato** se chi impiega il materiale biologico non può correlare il codice all'identità del soggetto essendo il codice gestito da una parte terza (**anonimizzato correlabile**)



- Chi gestisce i dati **NON** è soggetto al DLegs 196

- **Non anonimo**

- Identificabile direttamente o attraverso un codice (**codificato**) se chi impiega il materiale biologico può correlare il codice all'identità del soggetto



- Chi gestisce i dati è soggetto al DLegs 196

La tutela della privacy

Raccomandazione n. 10

-Alcune misure aggiuntive sono opportune per contribuire a tutelare la privacy del soggetto. Tra queste vi sono una rigida limitazione al solo personale coinvolto nella ricerca dell'accesso agli archivi (cartacei o elettronici) in cui vengono gestiti i dati ed alle stanze in cui sono conservati i campioni biologici e una limitazione dell'accesso ai risultati genetici individuali solo al paziente ed allo sperimentatore nel caso di risultati utili per la salute del paziente descritti nel consenso informato

Quale limite alla libertà della ricerca genetica

Raccomandazione n. 11

- **Il rationale e gli obiettivi della ricerca devono essere sempre descritti. Quando non è possibile descrivere con un elevato livello di dettaglio il rationale e gli obiettivi della ricerca, questi devono essere descritti almeno in termini generali**
- **Il parere del gruppo di lavoro è che la ricerca più innovativa non vada scoraggiata**

Conservazione ed uso dei campioni oltre il termine dello studio

Raccomandazione n. 14

- **Devono essere fornite informazioni e garanzie circa la conservazione dei campioni ed i loro possibili usi, in particolare oltre il termine dello studio**

Quali usi futuri consentiti per i campioni raccolti nell'ambito di una ricerca

- **Senza nuovo parere del Comitato Etico se:**
 - l'uso è coerente con le finalità dello studio iniziale
 - l'uso è diverso dallo scopo della ricerca iniziale, purchè il razionale e lo scopo di tale futuro uso è esplicitato nel protocollo e nel consenso informato della ricerca iniziale e il donatore ha previamente fornito il suo consenso a tale futuro

Quale dettaglio di informazione sull'analisi genetica?

Raccomandazione n. 19

- E' opportuno che l'analisi dei campioni raccolti possa beneficiare di tutti gli strumenti che l'evoluzione in campo scientifico e tecnologico mette a disposizione, al fine di aumentare le possibilità che la ricerca generi risultati utili. Un protocollo di ricerca rigidamente vincolato all'analisi di specifici geni e polimorfismi potrebbe non consentire di cogliere queste nuove opportunità, senza fornire maggiori tutele per il paziente. **Specificare in dettaglio tutti i geni e i polimorfismi studiati e le tecniche impiegate è necessario solo se lo studio ha obiettivi molto mirati e coincidenti con l'analisi di questi specifici geni e polimorfismi.** Nel caso di ricerche con obiettivi più ampi non è necessario che vengano specificati nel protocollo i geni e polimorfismi che verranno studiati e le tecniche di analisi, ma devono essere comunque date indicazioni sulle categorie di geni e sulla tipologia di analisi previste. È opportuno che vengano riportati esempi, se disponibili

E' necessario specificare nel protocollo i geni che si analizzeranno?

- Sì', se si conoscono con precisione quando viene scritto il protocollo (es. studi con obiettivi molto definiti)
- No, se la ricerca ha un obiettivo più ampio. Devono essere riportate informazioni sul tipo di geni che si potranno analizzare (es. del metabolismo, del bersaglio, legati alla malattia ecc.) ed esempi se possibile

Per quanto tempo possono essere conservati ed analizzati i campioni?

Il criterio guida dell'utilità

- Il gruppo di lavoro ritiene che non sia opportuno fissare un limite preciso di tempo per la conservazione dei campioni, ma piuttosto identificare un criterio guida. Questo criterio è la **probabilità che hanno i campioni conservati di generare informazioni scientificamente utili**. Distruggere campioni che potrebbero dare, se ri-analizzati, informazioni aggiuntive non è corretto né da un punto di vista scientifico né etico, e così pure non è utile né eticamente corretto conservare campioni che hanno totalmente esaurito le loro potenzialità di contribuire a generare altri risultati. Il gruppo di lavoro raccomanda cautela nella distruzione dei campioni.

QUANTO CONSERVARE I CAMPIONI?

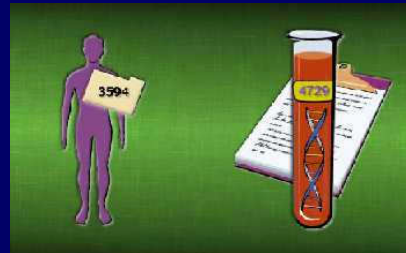
- Per il tempo necessario affinché assolvano alla loro funzione di generare dati scientifici utili per comprendere la patologia o la risposta al farmaco
- Anche per sempre (se il campione è raro)
- Anche per molti anni dopo il termine dello studio (se ciò può permettere di generare dati scientifici utili)

Conservare campioni e dati in maniera sicura

Campioni e dati anonimizzati o riconducibili al donatore?

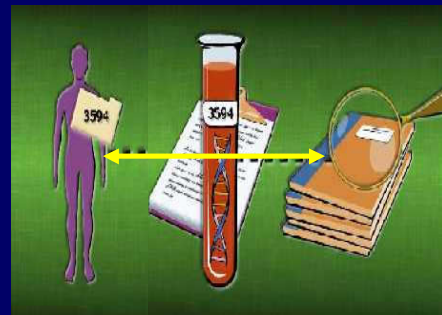
- **Anonimizzati**

- massima protezione della privacy



- **Riconducibili**

- il paziente puo' far distruggere il suo campione di DNA
- il paziente puo' conoscere i risultati che lo riguardano
- possono essere usati a fini registrati



Campioni anonimizzati o codificati?

Raccomandazione n. 15

- **Il livello di identificazione dei campioni e dati deve essere esplicitato e idoneo per le finalità e modalità dello specifico studio**

Il soggetto ed i suoi risultati genetici individuali

Il diritto a conoscere/ non conoscere

Raccomandazione n. 20

- I risultati genetici individuali della ricerca devono essere forniti al paziente **che li richieda** indipendentemente dalla loro possibile utilità clinica, per il tramite del medico dello studio.
- Il consenso informato deve chiarire la natura di tali risultati e se questi potranno essere utili per la tutela della salute del soggetto, in modo che il soggetto abbia le informazioni che gli consentono di decidere se richiederli o meno

Chi altri può avere accesso ai risultati genetici individuali del soggetto?

Raccomandazione n. 21

- **I risultati genetici individuali non devono essere forniti ad altri se non sono di utilità clinica immediata**
- **I risultati individuali che possono essere utili per la salute del soggetto devono essere forniti al medico dello studio al fine che questi li tenga in considerazione e li condivida con il paziente. Il foglio informativo deve specificare se ci si attendono risultati utili per la salute del soggetto ed in caso affermativo che questi verranno comunicati al medico dello studio**

Diritti commerciali e brevettuali

Il divieto di lucro diretto

Raccomandazione n. 25

- I campioni raccolti nell'ambito di una ricerca non devono essere di per sé ed in quanto tali oggetto di lucro, cioè non possono essere venduti o comprati
- Vi è invece la possibilità che i risultati della ricerca diano origine a vantaggi commerciali per il promotore della ricerca e/o a brevetti. Quando vi è la possibilità di uno sfruttamento commerciale o brevettuale questo deve essere esplicitato nel consenso informato e deve essere chiarito che non ne deriveranno al soggetto vantaggi economici

La ricerca genetica su minori ed incapaci

Raccomandazione n. 28

- La ricerca genetica su minori o incapaci è giustificata solo quando la patologia in studio è tipica del minore o dell'incapace oppure quando vi è un beneficio per il minore/incapace e solo dopo studi eseguiti su adulti.
- L'assenso del minore o incapace in aggiunta a quello del genitore/ tutore deve essere ottenuto ogni volta che ciò sia possibile

Gli autori

- **Dr.ssa Teresa Annecca**
Ufficio del Garante della Privacy
- **Prof. Adriano Bompiani**
Presidente Società Italiana per la Bioetica e i Comitati Etici
Membro del Comitato Direttivo di Bioetica del Consiglio d'Europa (CDBI)
in rappresentanza della Società Italiana per la Bioetica e i Comitati Etici
- **Sig. Roberto Buttura**
Presidente Movimento dei Cittadini
in rappresentanza del Movimento dei Cittadini
- **Dr.ssa Giliola Calori**
Ricercatore presso l'Ufficio Ricerche Cliniche dell'Istituto Scientifico H. S.Raffaele del Monte Tabor, Membro Statistico del Comitato Etico dell'Istituto Scientifico H. S.Raffaele del Monte Tabor
- **Dr.ssa Marisa Dell'Aera**
Vice Presidente Comitato Etico Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari
in rappresentanza del Comitato Etico Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari

Gli autori

- **Dr.ssa Annarita Meneguz**
Direttore del Reparto di Farmacologia Biochimica e Unità di Coordinamento dell'Attività di Consulenza Tecnico Scientifica, Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Membro Italiano al Safety Working party EMEA
- **Prof. Demetrio Neri**
Ordinario di Bioetica Università di Messina
Condirettore di "Bioetica- rivista interdisciplinare"
- **Prof. Giuseppe Novelli**
Ordinario di Genetica Medica Università di Tor Vergata
in rappresentanza della Società Italiana di Genetica Umana
Membro Comitato Farmacogenetica presso l'EMA (Londra)
- **Prof. Pier Franco Pignatti**
Ordinario di Genetica Molecolare Università di Verona
Presidente Società Italiana di Genetica Umana 2002-2005
Presidente eletto European Society of Human Genetics
in rappresentanza della Società Italiana di Genetica Umana
ha coordinato il gruppo di lavoro
- **Dr.ssa Antonella Pirazzoli**
Responsabile Genetica clinica GlaxoSmithKline
Coordinatrice Gruppo di Lavoro Genetica, Fondazione Smith Kline
in rappresentanza della Fondazione Smith Kline
ha svolto la funzione di segretario ed ha redatto il testo del documento

Gli autori

- **Dr. Giuseppe Recchia**
Direttore Medico, GlaxoSmithKline
in rappresentanza di GlaxoSmithKline
- **Dr. Paolo Rizzini**
Direttore Generale Fondazione Smith Kline
in rappresentanza della Fondazione Smith Kline
- **Prof. Antonio G. Spagnolo**
Straordinario di Bioetica, Università di Macerata, Membro del Comitato Etico del Policlinico Universitario "A. Gemelli" Roma
in rappresentanza del Comitato Etico del Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma
- **Prof. Pasquale Spinelli**
Vice Presidente Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane
in rappresentanza della Federazione delle Italiana Società Medico Scientifiche Italiane
- **Prof. Giampaolo Velo**
Professore di Farmacologia, Università di Verona
Direttore Unità di Farmacologia Medica,
Coordinatore Sezione di Farmacologia Clinica, Società Italiana di Farmacologia
Direttore Reference Centre for Education and Communication within the WHO program for International Drug Monitoring



Fondazione Smith Kline



*Linee Guida
per i protocolli clinici di Ricerca Genetica*

Raccomandazioni per la realizzazione e la valutazione
dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico

23 Ottobre 2006

Commenti possono essere inviati entro il 30 Marzo 2007 attraverso i siti internet della Società Italiana di Genetica Umana <http://sigu.accmmed.org> e della Fondazione Smith Kline <http://www.fsk.it>

I commenti ricevuti verranno esaminati e considerati ai fini di una revisione del documento stesso.