



**LINEE GUIDA PER I PROTOCOLLI
CLINICI DI RICERCA GENETICA**
L'approccio etico alla ricerca genetica

Antonio G. Spagnolo, M.D.
Professore Straordinario di Bioetica
Università degli Studi di Macerata
Comitato Etico Policlinico "A. Gemelli" – UCSC, Roma



Un duplice e “forte” approccio etico

- ◆ le norme ed i principi etici per la ricerca clinica in generale: razionale e obiettivi dello studio – adeguatezza del disegno sperimentale (*conditio sine qua non*)
- ◆ linee guida e norme specifiche, necessarie per gli aspetti peculiari della ricerca genetica

RACCOMANDAZIONI L.G.

28. Il protocollo ed il consenso informato devono essere redatti applicando gli stessi criteri di ogni ricerca biomedica, ma devono contenere informazioni dettagliate in particolare sul rilascio dei risultati individuali della ricerca genetica e sulla raccolta, conservazione, uso dei campioni biologici



**Necessità delle linee-guida:
Comitati etici e protocolli di ricerca genetica in Italia**

Problemi ricorrenti nei pareri negativi su:

- **Informazioni fornite sui campioni biologici**
- **misure per la tutela della privacy, informazioni fornite sui rischi**



Implicazioni etico-sociali della ricerca genetica

- **Soggetti di sperimentazione "vulnerabili"**
- **Informazione genetica**
- **Gestione e conservazione dei campioni**
- **Dati genetici e tutela della riservatezza**
- **Informazione e consenso**
- **Pubblica fruibilità dei dati generati dalla ricerca genetica**



RACCOMANDAZIONI L.G.

27. *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.



Implicazioni etico-sociali della ricerca genetica

- **Soggetti di sperimentazione "vulnerabili"**
- **Informazione genetica**
- **Gestione e conservazione dei campioni**
- **Dati genetici e tutela della riservatezza**
- **Informazione e consenso**
- **Pubblica fruibilità dei dati generati dalla ricerca genetica**



Informazione genetica

- Informazione medica e informazione genetica
- natura (studi su caratteri monogenici \neq studi su caratteri multifattoriali)
- rischi per i soggetti (informazioni ricercate, previste, collaterali e/o inaspettate): *comunicazione e counselling*
- benefici diretti (molto limitati) per i soggetti



LINEE-GUIDA

- ♦ ***“non c’è ragione per considerare l’informazione generata da un test genetico qualitativamente diversa da ogni altra informazione medica, con l’eccezione dei test genetici presintomatici”***
- ♦ ***“devono essere distinti protocolli che studiano malattie rare rispetto a protocolli che studiano malattie complesse poiché per le due tipologie valgono considerazioni diverse”***



Il rischio in una ricerca genetica

♦ Rischio fisico:

- Prelievo del campione

**Rischio fisico 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
- compromissione della 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**



Informazione genetica e rischi non fisici

RACCOMANDAZIONI LG

26. La stipula di una **polizza assicurativa** è indispensabile per coprire i rischi di **danni materiali**.

*E' di vitale importanza per tutelare il soggetto nei confronti di **rischi non fisici** (ma anche lo sperimentatore e il promotore della ricerca) che **il protocollo dello studio ed il foglio informativo chiariscano adeguatamente gli aspetti critici ai fini dei rischi non materiali e le relative responsabilità**.*

A tal fine risultano particolarmente critici tutti gli aspetti legati alla conservazione, uso, livello di identificazione dei campioni e dei dati, diffusione dei risultati individuali dell'analisi genetica e la corretta e completa informazione del paziente circa i rischi che può correre.



Misure per limitare i rischi correlati al rilascio di informazioni

- ✓ fornire i risultati dell'analisi genetica esclusivamente al soggetto stesso che li richiede
- ✓ informare il soggetto dei rischi che corre se diffonde i suoi risultati
- ✓ usare campioni e dati codificati (o anonimizzati) dai quali solo lo sperimentatore (o nessuno) possa risalire all'identità del soggetto
- ✓ conservare i campioni in stanze ad accesso controllato e limitato a chi lavora alla ricerca
- ✓ documentare ogni attività eseguita sui campioni: spedizione ad altri laboratori, distruzione ecc.
- ✓ proteggere adeguatamente i database cartacei o elettronici da intrusioni esterne e limitarne l'accesso a chi lavora alla ricerca



Il rischio di stigmatizzazione/discriminazione

LINEE-GUIDA

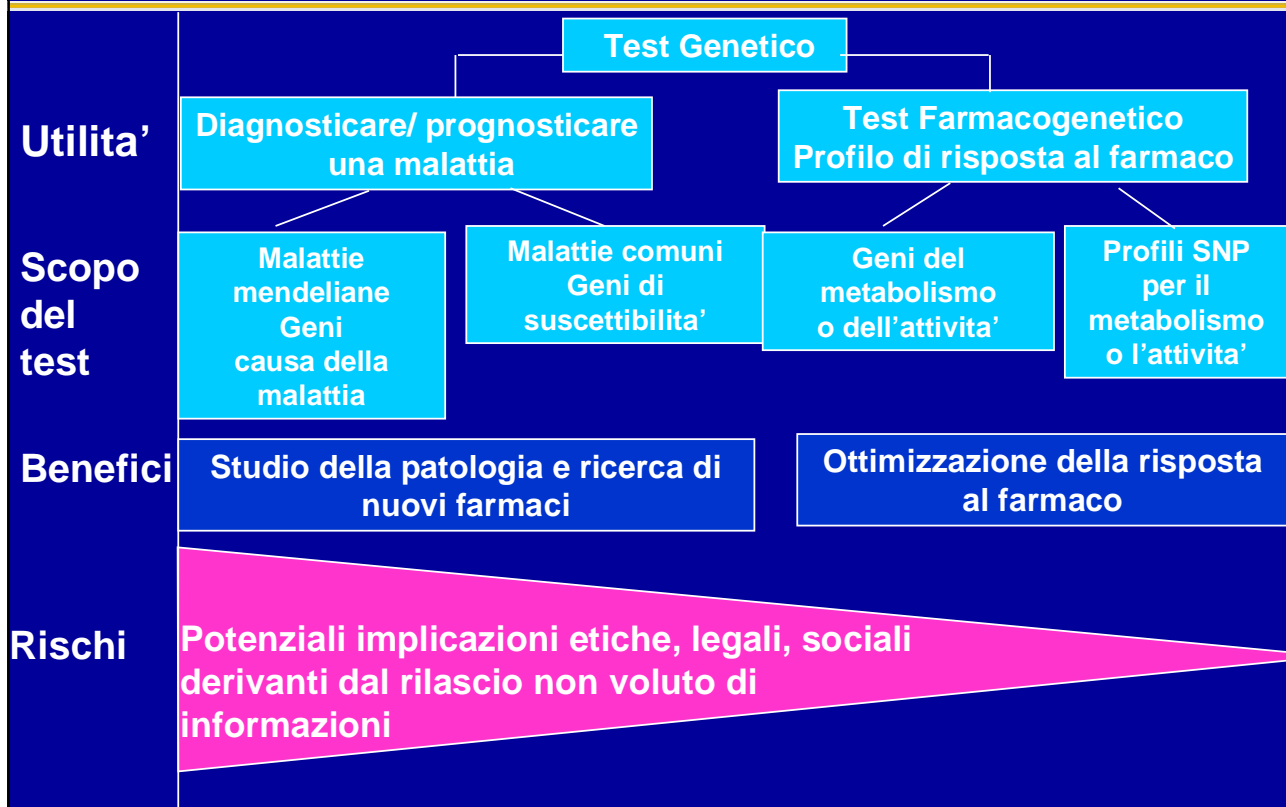
"Il gruppo di lavoro, nella consapevolezza che non esistono presupposti scientifici e medici per considerare persone con determinati genotipi o appartenenti a specifici gruppi etnici come "geneticamente sfavoriti" in senso generale, ritiene che si debba combattere l'erronea e talvolta involontaria creazione di gruppi di popolazione catalogati o percepiti come "geneticamente sfavoriti" e che la ricerca, in particolare quella pubblica, debba orientarsi verso farmaci per pazienti con genotipi poco frequenti che potrebbero non essere di interesse per la ricerca privata."



LINEE-GUIDA

" ... sebbene le implicazioni etiche, legali e sociali di ogni test genetico possano essere correttamente valutate solo caso per caso, sia in generale corretto affermare che i test genetici per caratteri semplici hanno maggiori implicazioni etiche, sociali, legali di quelli per caratteri complessi e che i test genetici relativi allo studio di una patologia hanno maggiori implicazioni etiche, sociali, legali di quelli di farmacogenetica."

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



Ricerca di genetica di malattia

- Maggiore rischio di discriminazione e stigmatizzazione
- Maggiori potenziali conseguenze in ambito assicurativo e lavorativo
- Maggior necessità di tutela della privacy
- Maggior Impatto psicologico (“morbidificazione”) sul soggetto e sulla famiglia
- Difficile comprensione: poco chiaro il significato di probabilità e di rischio

Prevale il principio di autonomia

Ricerca farmacogenetica

- Non diagnosi o predizione di malattia ma previsione di risposta ad uno specifico farmaco
- Soggetto con già una diagnosi di malattia o portatore di un fattore di rischio
- Attuazione del test quando esiste già un trattamento noto per la sua condizione

Prevale il principio terapeutico



Implicazioni etico-sociali della ricerca genetica

- **Soggetti di sperimentazione "vulnerabili"**
- **Informazione genetica**
- **Gestione e conservazione dei campioni**
- **Dati genetici e tutela della riservatezza**
- **Informazione e consenso**
- **Pubblica fruibilità dei dati generati dalla ricerca genetica**



Gestione e conservazione dei campioni. 1

Biobanche ≠ raccolta di campioni biologici nell'ambito di una definita ricerca genetica

- ✓ diritti del donatore
- ✓ responsabilità del promotore

LINEE-GUIDA

- 14. Devono essere fornite informazioni e garanzie circa la conservazione dei campioni ed i loro possibili usi, in particolare oltre il termine dello studio**
- 16. Deve essere data garanzia che i campioni vengano impiegati per i soli usi futuri descritti nel protocollo e nel consenso informato fornito dal soggetto**



Gestione e conservazione dei campioni. 2

LINEE-GUIDA

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.**



Utilizzo dei campioni al di fuori del protocollo. 1

LINEE-GUIDA

*17. Nel caso in cui si intenda usare i campioni raccolti per finalità non descritte nel protocollo e nel consenso informato fornito al soggetto si deve previamente ottenere **un nuovo parere del Comitato Etico ed un nuovo consenso del soggetto**, ad esclusione del caso di campioni anonimizzati non correlabili al soggetto stesso.*



Utilizzo dei campioni al di fuori del protocollo

LINEE-GUIDA

18. I campioni possono essere spediti ad altri gruppi di ricerca o laboratori, purché ciò avvenga **nella pura ottica della collaborazione scientifica** o per l'esecuzione di determinate analisi sui campioni che possono anche essere retribuite, **purché le garanzie di conservazione del campione, i possibili usi, il livello di tutela della privacy non differiscano rispetto a quanto indicato nel consenso informato.**

Questa eventualità deve, in tal caso, essere menzionata nel consenso informato e devono essere garantiti il livello di qualità nella gestione dei campioni e nell'analisi, la tutela della privacy, il rispetto degli usi previsti citati nel consenso. I campioni non possono invece essere ceduti per denaro



Implicazioni etico-sociali della ricerca genetica

- **Soggetti di sperimentazione "vulnerabili"**
- **Informazione genetica**
- **Gestione e conservazione dei campioni**
- **Dati genetici e tutela della riservatezza**
- **Informazione e consenso**
- **Pubblica fruibilità dei dati generati dalla ricerca genetica**



Dati genetici e tutela della riservatezza

- ✓ obbligo di legge (D. Lgs. 196/03) e dovere etico e deontologico
- ✓ notifica al Garante della Privacy (nel caso delle ricerche genetiche, l'Autorizzazione Generale – art. 37 del Codice - non esonera gli sperimentatori dalla notifica del trattamento, poiché i dati genetici trattati a fini di ricerca non rientrano nella tipologia di dati che il Provvedimento esonera da notifica).
- ✓ misure di sicurezza proporzionate a livello di identificazione (d. non anonimi – identificabili o codificati; d. anonimi; d. anonimizzati)
- ✓ informazione e consenso del soggetto al trattamento dei dati



Tipologie di dati ai sensi dell' art. 4 del D. Lgs. 196/03

- ♦ **Dati personali**: qualunque informazione relativa a persona fisica, persona giuridica, ente od associazione, identificati o identificabili, anche indirettamente, mediante riferimento a qualsiasi altra informazione, ivi compreso un numero di identificazione personale;
- ♦ **Dati identificativi**: i dati personali che permettono l'identificazione diretta dell'interessato;
- ♦ **Dati anonimi**: dati che in origine o a seguito di trattamento non possono essere associati con qualsiasi dato del soggetto identificato o identificabile. Questi dati sono esclusi dalla applicazione del D. Lgs. 196/03.



Livelli di identificazione di campioni/dati

- ◆ Scale con diversi livelli (5 per EMEA, 3 per Comitato Direttivo per la Bioetica del Consiglio d'Europa)
- ◆ Scelta del livello di identificazione in relazione al protocollo di ricerca
- ◆ Il massimo livello di protezione (anonimizzazione) rende impossibile al soggetto donatore la gestione del campione, la revisione e il ritorno informativo di nuovi dati

LINEE-GUIDA

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

Categoria	Legame tra identità del soggetto e dati genetici	Soggetto identificabile per controllo clinico	Interventi possibili in caso di ritiro del consenso	Ritorno al soggetto dei suoi risultati individuali	Livello di protezione della privacy del soggetto
Identificazione (Completa)	Si, direttamente	Si	Il campione può essere sottratto con effetto immediato ad ogni futuro uso.	Possibile	Simile alla riservatezza dei dati sanitari generali
Codifica semplice	Indirettamente, tramite un codice	Si, tramite procedure specificate dal protocollo	Il campione può essere sottratto con effetto immediato ad ogni futuro uso.	Possibile	Quello standard per le ricerche cliniche. Conforme ai Principi delle GCP
Codifica doppia	Molto indirettamente, tramite un set di due codici	Si, tramite procedure specificate dal protocollo	Il campione può essere sottratto con effetto immediato ad ogni futuro uso	Possibile	La doppia codifica offre una aumentata protezione della confidenzialità rispetto alla codifica singola
Anonimizzato	No. La chiave che identifica il collegamento tra i dati genetici e l'identità del soggetto è stata cancellata	No	Il campione e i dati non sono identificabili. Una volta cancellata la chiave di collegamento il campione non può essere sottratto a futuri usi	Non possibile	Dati genetici non collegati al soggetto
Anonimo	No	No	Nessuno	Non possibile	Completo



LINEE-GUIDA

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*

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***



Implicazioni etico-sociali della ricerca genetica

- **Soggetti di sperimentazione "vulnerabili"**
- **Informazione genetica**
- **Gestione e conservazione dei campioni**
- **Dati genetici e tutela della riservatezza**
- **Informazione e consenso**
- **Pubblica fruibilità dei dati generati dalla ricerca genetica**



LINEE-GUIDA

9. *Rischi e benefici della specifica ricerca devono essere adeguatamente descritti nel consenso informato*
22. *L'eventualità che la ricerca generi conoscenze inaspettate o informazioni collaterali è rara e richiede di essere gestita solo nel caso in cui tali informazioni siano rilevanti per la salute del soggetto, eventualità che oggi non si presenta per la quasi totalità dei risultati delle ricerche genetiche.*

L'eventualità che il soggetto possa scegliere all'atto della firma del consenso se conoscere o non conoscere le informazioni collaterali o le conoscenze inaspettate che eventualmente si generassero non è praticabile né opportuna, poiché l'evento è raro, normalmente imprevedibile e non permette una corretta informazione preventiva del paziente che lo metta nelle condizioni di effettuare una scelta consapevole



LINEE-GUIDA

29. Quando l'indagine genetica avviene nell'ambito di uno studio clinico, **uno specifico foglio informativo/modulo di consenso** è opportuno venga redatto in relazione alla partecipazione del soggetto alla ricerca genetica. **Al soggetto dovrebbe essere consentito, se lo desidera, di partecipare allo studio clinico ma non a quello genetico**

31. La completezza e comprensibilità della informazione fornita al soggetto risultano particolarmente importanti per una ricerca genetica



Informazione e consenso del soggetto: elementi irrinunciabili

- ✓ modalità di raccolta, livello di identificazione, tempo di conservazione, usi per cui i campioni potranno essere impiegati, garanzia di sicura conservazione, possibilità del soggetto di richiedere la distruzione del campione, possibilità che i campioni vengano spediti ad altri laboratori
- ✓ tempi, modalità, misure di sicurezza per il trattamento e la conservazione dei dati raccolti o generati nell'ambito della ricerca, possibilità che i dati vengano forniti ad altri laboratori e, se all'estero, la garanzia che questi potranno garantire gli stessi standards di sicurezza nella tutela della riservatezza
- ✓ disponibilità dell'interessato a che i propri dati/campioni vengano utilizzati per ulteriori scopi (se pertinente)
- ✓ che il soggetto, previa richiesta, può avere i suoi risultati anche se non utili per la sua salute
- ✓ chi oltre al soggetto che li richiede può avere i risultati individuali

Le tipologie del consenso informato

TIPO	CARATTERISTICHE	PRO E CONTRO
Modello “ristretto”	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Usi del campione dettagliatamente descritti ▪ Campione distrutto al termine della ricerca 	Riduce i potenziali rischi ma non favorisce la ricerca in un’area promettente per la salute pubblica
Modello “allargato”	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Possibilità di “altri usi” non specificati dei campioni oltre quelli descritti (per campioni anonimizzati) ▪ Campioni liberamente ceduti ad altri ricercatori ▪ Conservazione dei campioni a tempo indeterminato 	Favorisce il progresso della ricerca, ma il soggetto non viene reso partecipe delle ulteriori finalità per le quali cede il suo campione
Modelli “intermedi”	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediano le caratteristiche dei modelli precedenti in maniera mirata a seconda della finalità e implicazioni della ricerca 	Sono probabilmente i migliori perché tendono a bilanciare il progresso della ricerca e l’informazione dovuta al soggetto



Implicazioni etico-sociali della ricerca genetica

- **Soggetti di sperimentazione "vulnerabili"**
- **Informazione genetica**
- **Gestione e conservazione dei campioni**
- **Dati genetici e tutela della riservatezza**
- **Informazione e consenso**
- **Pubblica fruibilità dei dati generati dalla ricerca genetica**



Pubblica fruibilità dei dati generati dalla ricerca genetica. 1

Banche dati per studi con risultati positivi e negativi

- ✓ **evitare ripetizioni di studi già effettuati**
- ✓ **... o errori procedurali precedenti**
- ✓ **l'accessibilità tempestiva ai dati più aggiornati migliora la qualità e i tempi della ricerca**



LINEE-GUIDA

23. *Generare e rendere noti i risultati della ricerca costituisce, come per ogni ricerca clinica, un **dovere di ottemperanza alle indicazioni di Helsinki 2000** e di **rispetto della volontà del soggetto** di contribuire all'avanzamento delle conoscenze scientifiche attraverso la sua partecipazione alla ricerca*
24. *Gli sperimentatori che partecipano alla ricerca dovrebbero ricevere un **report** contenente i risultati globali.*



D.M. 12 maggio 2006:

Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali (GU n. 194 del 22-8-2006)

Art. 5 – Funzionamento del Comitato etico

[...]

3. Il comitato etico, nell'esprimere le proprie valutazioni, tiene conto: [...]

c) che nel protocollo della sperimentazione deve essere garantito il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati da parte degli sperimentatori che hanno condotto lo studio, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettale, *e che non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione dei risultati da parte dello sponsor.*