

Si ringraziano tutti coloro che hanno contribuito con la loro competenza ed il loro lavoro alla realizzazione di questa proposta di lineeguida.

PROPOSTA DI LINEEGUIDA PER LA VALUTAZIONE DI UNA SPERIMENTAZIONE FARMACOGENETICA

Novembre 2001

Questa proposta di Lineeguida vuole essere uno strumento operativo che ci auguriamo sia utile per quanti devono impostare un protocollo di sperimentazione di farmacogenetica, o per coloro che hanno il compito di valutarlo.

Pur nella consapevolezza che nell'intero campo della genetica sono in corso rapidi sviluppi nella ricerca scientifica e nella riflessione etica e culturale abbiamo ritenuto opportuno fissare almeno alcune linee operative.

Le presenti Lineeguida non devono essere considerate come una serie di principi fissi, ma come una tappa di un processo di evoluzione verso ulteriori specificazioni che potranno derivare da nuove conoscenze e dalla corrispondente riflessione etica e culturale.

Le idee, i suggerimenti, le conoscenze che costituiscono il contenuto di questo documento rappresentano quanto emerso dalle riflessioni di un gruppo multidisciplinare di esperti sul tema trattato e riteniamo esprimano una vasta area di consenso, pur nella pluralità e diversità delle opinioni.

Presentazione

Già con il Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997, che recepiva le Good Clinical Practice, ma soprattutto con il Decreto del 18 marzo 1998, sono stati definiti i compiti e le responsabilità dei Comitati Etici, chiamati oggi ad esprimersi sulla scientificità, eticità ed economicità delle sperimentazioni. A fronte di questi nuovi compiti il Ministero della Sanità, le Regioni e le Società Scientifiche hanno attivato numerosi programmi di formazione per i componenti dei Comitati Etici.

Tra le Società scientifiche la SIFO si è particolarmente impegnata nella formazione dei farmacisti ospedalieri, che in virtù del Decreto del 18 marzo sono diventati membri obbligatori dei Comitati etici, oltre a svolgere le già note funzioni di gestione dei campioni sperimentali. Tra i programmi formativi della SIFO, particolare importanza ha rivestito il Progetto Intersanità svolto in collaborazione con GlaxoWellcome, che partendo da un Documento elaborato congiuntamente da un gruppo multidisciplinare a Mondello nel luglio 1996, organizzò a seguire dieci incontri di carattere regionale per discutere a livello locale i problemi legati alla Sperimentazione Clinica e ai Comitati etici.

L'occasione per continuare questa interessante collaborazione è stata offerta dal recente sviluppo delle sperimentazioni di farmacogenetica. Questi studi, per le peculiarità ad essi connesse, richiedono competenze e conoscenze aggiuntive sia degli sperimentatori, che dei Comitati Etici. Per tale motivo, SIFO ha ritenuto utile riprendere con GSK il progetto di formazione già a suo tempo iniziato, non limitandolo questa volta ai Farmacisti, ma

estendendolo ai Comitati etici, attraverso il coinvolgimento di alcuni rappresentanti degli stessi. Se è vero che ogni Comitato etico è indipendente e non subordinato ad altri organismi, è altrettanto vero che un grosso contributo allo sviluppo e alla conduzione delle ricerche può derivare dalla adozione di principi condivisi in merito alla progettazione, valutazione e svolgimento degli studi di farmacogenetica, così come di ogni altra sperimentazione. Criteri troppo difformi finiscono per creare ostacoli insormontabili nella conduzione degli studi multicentrici, dove è invece necessario assicurare standard di comportamento omogenei in tutti i centri ove si svolge la sperimentazione.

Certi che la strada da percorrere per arrivare alla condivisione tra Sperimentatori, Comitati etici, Aziende farmaceutiche e Agenzia regolatorie, delle regole non formali, ma sostanziali della buona sperimentazione clinica, sia ancora lunga da percorrere, ci auguriamo tuttavia di poter offrire attraverso la stesura, ma soprattutto la discussione del presente documento, un contributo allo sviluppo della ricerca italiana di buona qualità.

Giovanna Scroccaro

Presidente della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera

Premessa

Perché' lineeguida per la sperimentazione di farmacogenetica

Sulla scia delle enormi prospettive aperte dal Progetto Genoma Umano e da altre ricerche in campo genetico, si è fatta strada negli ultimi anni una nuova, molto promettente disciplina: la farmacogenetica. Grazie alla influenza che i fattori genetici hanno sulla risposta individuale ai farmaci, la farmacogenetica si propone di individuare quelle mutazioni nei geni che fanno sì che una persona risponda bene oppure no ad un farmaco o che abbia, oppure no, effetti collaterali. L'obiettivo finale è mettere a disposizione *test farmacogenetici* capaci di predire a livello individuale se un certo paziente risponderà al farmaco e se questo gli potrà causare un effetto collaterale, realizzando così la personalizzazione dell'approccio terapeutico. I vantaggi che potrebbero derivare sia dal punto di vista clinico che socioeconomico sono facilmente intuibili. Attraverso la farmacogenetica si potranno realizzare anche altri vantaggi: inserendo valutazioni di farmacogenetica fin dalle prime fasi della sperimentazione clinica si potrebbero ridurre tempi e costi dello sviluppo dei farmaci e quindi mettere a disposizione della società più farmaci in tempi più brevi. La farmacogenetica potrebbe trovare applicazione anche nella farmacovigilanza: si potranno forse predire gli effetti collaterali gravi, sui quali non vi è oggi possibilità di prevenzione. E' difficile dire in quali tempi tutto ciò potrà realizzarsi, ma è indubbio che è necessaria una estesa sperimentazione prima che i test farmacogenetici possano essere proposti per l'uso. La maggiore difficoltà che si incontra nel disegnare o nel valutare una sperimentazione di farmacogenetica è la mancanza di criteri condivisi su come sia opportuno impostare e condurre questo tipo di ricerca. Il primo passo verso la risoluzione di questa carenza, che può compromettere lo sviluppo di approcci innovativi alla terapia, è stato fatto con la pubblicazione della "Dichiarazione di Erice sui principi etici della ricerca farmacogenetica", elaborata da un gruppo di esperti di diversa estrazione, del mondo medico e sociale, che si è riunito nell'ambito della Scuola Internazionale di Farmacologia del centro Ettore Majorana il 17 e 18 Marzo 2001.

E' per continuare in questa direzione che GlaxoSmithKline e la Societa' Italiana di Farmacia Ospedaliera hanno avviato, con il patrocinio di varie societa' scientifiche nazionali, il progetto "Verso una buona pratica farmacogenetica", nell'ambito del quale e' stata realizzata questa "Proposta di lineeguida per la valutazione di una sperimentazione farmacogenetica". Il documento nasce dalla interazione tra genetisti, farmacisti ospedalieri, clinici, medici di medicina generale, farmacologi, esperti di bioetica e legislazione, rappresentanti di comitati etici, dei cittadini e dell'industria farmaceutica. Dalla fusione di tutte queste competenze ci auguriamo abbia avuto origine un documento di utilita' pratica sia per quanti devono impostare un protocollo di sperimentazione di farmacogenetica, sia per coloro che hanno il compito di valutarlo.

Giuseppe Recchia
Direttore Medico GlaxoSmithKline
Antonella Pirazzoli
Responsabile Genetica Clinica GlaxoSmithKline

RIASSUNTO DEI CONCETTI BASILARI DELLA PROPOSTA DI LINEEGUIDA

- La farmacogenetica e' quella branca della ricerca genetica e della pratica clinica che si occupa delle differenze individuali nella risposta ai farmaci che sono dovute a variazioni genetiche.
- Nonostante molti problemi etici siano comuni a differenti campi applicativi della genetica, alcuni problemi e considerazioni si applicano piu' propriamente agli studi di farmacogenetica che ad altre aree correlate, come ad esempio la suscettibilita' genetica alle malattie.
- Poiche' questo campo di ricerca, come molti altri campi della genetica umana, si sta espandendo molto rapidamente, e' di estrema importanza definire le condizioni che devono essere soddisfatte perche' una sperimentazione di farmacogenetica sia condotta con pieno rispetto dell'etica.
- Qualsiasi raccolta di campioni umani di sangue e/o di altro tessuto per ricerche coinvolgenti test genetici deve essere sotto il controllo e la supervisione del Comitato etico, come pure ogni nuovo uso di campioni biologici non inizialmente previsto e quindi autorizzato.
- E' responsabilita' dello sponsor e dello sperimentatore fornire al Comitato etico informazioni esaurienti e chiare ai fini della valutazione della ricerca proposta, ed e' responsabilita' del Comitato etico fornire una valutazione in tempi che consentano la effettiva conduzione dello studio e vadano incontro alle necessita' di programmazione dello sponsor e dello sperimentatore.
- Molti degli aspetti che e' necessario considerare nel valutare una sperimentazione di farmacogenetica sono comuni a qualsiasi protocollo di ricerca clinica, ma altri sono specifici.
- E' necessario che ogni studio sia sorretto da un serio rationale. La raccolta di campioni biologici senza uno scopo chiaro, o solo per usi futuri che non vengano precisati deve essere proibita.

- Un protocollo per uno studio di farmacogenetica deve includere lo stesso livello e profondita' di discussione su tutti i punti standard di un protocollo di ricerca clinica su soggetti umani. Cio' include il razionale e lo scopo dello studio, il disegno sperimentale, la dettagliata descrizione delle procedure e metodologie impiegate, la novita' e il valore dello studio, l'analisi dei rischi e dei benefici per il soggetto e per la comunita'.
- In aggiunta a quanto sopra il protocollo deve contenere informazioni su aspetti che sono specifici degli studi di genetica, come le modalita' di conservazione dei campioni di DNA e dei dati raccolti o generati, le misure che sono attuate per una sicura conservazione del campione e dei dati, il livello di anonimita' applicato.
- Per il consenso informato valgono gli stessi principi di tutela del soggetto che vengono richiesti per gli altri tipi di sperimentazione. In aggiunta, devono essere trattati quegli aspetti tipici di una sperimentazione genetica, quali gli usi correnti e futuri dei campioni e dei dati del soggetto, il livello di anonimizzazione di campioni e dati, le misure attuate per la protezione della confidenzialita' delle informazioni del soggetto, l'accesso del soggetto ai suoi risultati genetici individuali. Tutte queste informazioni devono essere presentate e spiegate dallo sperimentatore in maniera da poter essere comprese dal soggetto.
- Una attenzione particolare deve essere riservata sia nel protocollo che nel consenso informato agli aspetti legati alla confidenzialita' delle informazioni.
- Devono essere definiti e descritti il livello di accesso che viene riconosciuto al soggetto in relazione ai suoi risultati individuali assieme alle misure che devono essere prese per fornire adeguata informazione e counselling, quando necessario, per il soggetto e i suoi famigliari.
- Il livello di anonimita' dei campioni e dei dati, che puo' variare secondo 4 diverse classi, deve essere descritto e la scelta giustificata. Ogni livello di anonimita' ha vantaggi e svantaggi, e quindi a seconda delle caratteristiche e dei possibili rischi legati ad uno specifico protocollo deve essere di volta in volta fatta la scelta piu' appropriata.

I. INTRODUZIONE

Negli ultimi cinquant'anni la conoscenza scientifica nei diversi campi della genetica è avanzata ad un passo estremamente accelerato. Già' nel secolo scorso e' iniziato un processo di conversione della conoscenza scientifica pura in miglioramenti effettivi per l'umanità, che ha conseguito ottimi successi. Il fine ultimo di gran parte della ricerca biomedica in campo genetico, inclusa la recente mappatura del genoma umano, è stato quello di continuare ad estendere questo processo e ci si attende che da questa ricerca derivino applicazioni completamente nuove in campo sanitario. L'avvicinarsi di possibili ricadute operative in campo clinico ha focalizzato l'attenzione sugli aspetti etici associati al grado di conoscenza attuale ed a quello verosimilmente ottenibile nel futuro, e sulle ripercussioni sociali e culturali che le applicazioni del progresso scientifico in campo genetico possono avere. Nell'affrontare questo tema e' importante capire che poiché la genetica, in quanto disciplina scientifica, ha numerose diramazioni, ciascuna con obiettivi e metodologie diverse, anche gli aspetti etici relativi a ciascuna di queste diramazioni sono diversi. Gli aspetti etici connessi con la terapia genica, per esempio, sono diversi da quelli connessi agli screening per identificare un certo tipo di suscettibilità genetica. E' vitale pertanto definire con attenzione, per ogni area della ricerca genetica o della pratica clinica, quali siano i punti più importanti collegati all'etica, alla giurisprudenza e all'area sociale. La farmacogenetica è un'area della genetica moderna che è strettamente focalizzata sull'interazione tra geni e farmaci. Per formulare una serie di principi etici e linee guida per la ricerca farmacogenetica è innanzitutto necessario essere estremamente chiari su cosa sia la farmacogenetica, e definire le condizioni per una buona pratica in farmacogenetica che sia rispettosa dell'etica.

La recente "Dichiarazione di Erice sui principi etici della ricerca farmacogenetica" ha in gran parte fatto luce sugli aspetti etici fondamentali di questo tipo di ricerca. E' da questa indispensabile premessa che la presente lineaguida prende l'avvio per esplorare ulteriormente il difficile campo della ricerca di farmacogenetica, con l'obiettivo di fornire indicazioni pratiche per la impostazione, la valutazione, la conduzione di questo tipo di ricerca.

E' importante sottolineare che nell'intero campo della genetica stanno avvenendo cambiamenti molto rapidi nella metodologia e negli approcci, e che tale ambito ha importanti conseguenze sugli aspetti etici e legali. La stessa percezione di tali aspetti e' in evoluzione. E' ragionevole pensare che rapidi cambiamenti riguarderanno anche la farmacogenetica e l'approccio etico alla ricerca farmacogenetica. Ne consegue che ogni parte di questo documento potrà necessitare di modifiche nel tempo. Le idee, i suggerimenti, le conoscenze che costituiscono il contenuto di questo documento rappresentano lo stato dell'arte al momento della scrittura, ma potrebbero in qualsiasi momento essere superate da evidenze o posizioni più aggiornate. Perciò le presenti linee guida non devono essere considerate come una serie di principi fissi, ma come una tappa di un processo di evoluzione verso futuri, più stabili orientamenti.

Che cos'è la farmacogenetica

Soggetti diversi rispondono in modo diverso allo stesso farmaco somministrato alla stessa dose. La ragione di ciò risiede in parte alle differenze nell'assorbimento, metabolismo ed eliminazione dei farmaci tra diversi individui. Altre differenze si possono avere nelle modalità specifiche con cui il farmaco esercita il suo effetto, ad esempio vi possono essere differenze individuali del legame del farmaco con il bersaglio su cui agisce.

Tali differenze sono mediate da un largo numero di enzimi, ciascuno dei quali è prodotto da uno specifico gene. Molti di questi geni sono polimorfici nella popolazione, ed alcune varianti genetiche producono enzimi con diversi livelli di attività metabolica o attività in processi che determinano l'efficacia e/o la tossicità di un certo particolare farmaco.

Grazie alle conoscenze acquisite sul del genoma umano, che includono la identità e le sequenze dei geni che codificano per enzimi coinvolti nell'attività e nella tossicità di farmaci, è ora possibile studiare le cause della variabilità individuale nella risposta al trattamento farmacologico usando tecnologie nuove. Questo nuovo campo della ricerca medica è chiamato farmacogenetica. Quando la ricerca, anziché essere limitata ad un numero definito di geni noti, si riferisce all'intero genoma (per esempio nella ricerca di nuovi bersagli da colpire con farmaci nuovi), si parla di farmacogenomica. Le ragioni del grande interesse nella farmacogenetica risiedono nel fatto che la conoscenza dei geni responsabili dell'efficacia e della tossicità dei farmaci potrebbe permettere ai clinici di predire la dose appropriata e/o il farmaco giusto per ciascun individuo, riducendo il rischio di effetti collaterali o di mancanza di effetto. Tale abilità predittiva, se potrà essere adeguatamente realizzata, permetterà al medico di evitare processi lunghi e rischiosi di ricerca della giusta dose, come si usa fare al giorno d'oggi. La possibilità di eliminare o drasticamente ridurre gli effetti collaterali ha la potenzialità di salvare molte vite, oltre a ridurre le enormi spese associate a questi eventi e conseguenti ad ospedalizzazioni, mancata produttività, impiego di altri farmaci. L'informazione sulla risposta genetica individuale ad un particolare farmaco potrebbe diventare parte della pratica medica, in analogia a quanto in uso nel campo dell'allergia ai farmaci.

La sperimentazione di farmacogenetica

Per le motivazioni cui si è accennato, è auspicabile che la farmacogenetica si instauri come una procedura di routine nella pratica medica. Perché ciò possa avvenire è necessario condurre una grande quantità di ricerca per capire, per ogni gene coinvolto nel metabolismo dei farmaci, quali polimorfismi esistono, la loro frequenza nelle varie popolazioni, il loro effetto sull'attività enzimatica, e la loro interazione con altri geni e con l'ambiente. Questo tipo di ricerca richiede la partecipazione di pazienti e volontari, poiché si deve esaminare un grosso numero di campioni di DNA per produrre risposte a tali domande.

La valutazione di farmacogenetica è spesso inserita o collegata ad una sperimentazione clinica su un nuovo farmaco, o su un farmaco già noto sul quale si stanno generando nuove informazioni. Uno studio clinico di efficacia e tollerabilità produce infatti quelle informazioni cliniche sull'effetto del farmaco che sono indispensabili per la ricerca di farmacogenetica. Questa ricerca può prendere la forma di un protocollo separato, ad esempio uno studio ancillare, o essere inserita all'interno dello stesso protocollo della ricerca clinica.

In qualsiasi modo venga presentata, la ricerca farmacogenetica consiste in pratica nel confrontare il DNA di pazienti che hanno risposto al farmaco somministrato con quello di pazienti che non hanno risposto, nell'intento di identificare variazioni nel DNA associate alla risposta individuale al farmaco, cioè identificare "il profilo genetico di risposta al farmaco". In un futuro non troppo lontano, quando la ricerca avrà fornito informazioni sufficienti, questo profilo potrà permettere ai medici di predire se un certo paziente che non ha mai assunto il farmaco risponderà o no, o se potrà avere effetti collaterali, sulla base del risultato del test farmacogenetico condotto su di lui.

I comitati etici, che hanno la responsabilità di valutare e autorizzare la realizzazione di queste ricerche, dovrebbero essere a conoscenza degli aspetti peculiari con i quali si trovano a confronto quando si valuta un protocollo di studio farmacogenetico. In genere, tali studi includono l'analisi di un campione di sangue oppure di cellule prelevate tramite lavaggio della mucosa buccale, o altre fonti di DNA di raccolta facile e routinaria. Perciò a livello fisico è possibile affermare che i rischi per il soggetto sono praticamente assenti. D'altro canto, c'è un grande numero di aspetti etici connessi alla raccolta di informazioni genetiche che rende questi studi diversi da tutti gli altri tipi di trial clinici. È universalmente riconosciuto che le ricerche comprendenti informazioni genetiche richiedono la considerazione di aspetti etici particolari prima di essere approvati da un Comitato etico.

Le differenze tra la sperimentazione di farmacogenetica e gli altri tipi di ricerca genetica.

Nella ricerca farmacogenetica i risultati generati si riferiscono di solito alla sensibilità e risposta individuale ad un particolare farmaco o classe di farmaci. La ricerca farmacogenetica produce perciò informazioni che in futuro, una volta completate le necessarie ricerche e sviluppati idonei test farmacogenetici, potranno fornire informazioni molto utili al soggetto, alla sua famiglia ed al medico curante. Benché a prima vista tale tipo di ricerca sulla costituzione genetica di un soggetto sembri molto simile ad altri tipi di ricerca genetica, quali lo screening per la ricerca della suscettibilità genetica a certe patologie, le implicazioni etiche sono invece generalmente molto diverse. L'impatto psicologico sul soggetto e sulla sua famiglia può essere molto forte quando lo scopo del test genetico è di determinare se il soggetto ha un rischio elevato di sviluppare una patologia grave quale la Corea di Huntington o il cancro. L'impatto sarà invece molto minore se i risultati del test sono collegati alla risposta ad un trattamento farmacologico. Infatti, per molte delle patologie per le quali si conoscono alcuni geni responsabili, e per le quali è possibile fare screening predittivi non esistono cure o trattamenti noti. Pertanto bisogna essere molto prudenti nel condurre questo tipo di screening. D'altra parte chi si dimostra geneticamente poco sensibile agli effetti di un certo farmaco alle dosi normalmente prescritte potrebbe essere semplicemente informato del fatto che è necessaria una dose più elevata, o l'utilizzo di un altro farmaco. Perciò l'impatto del risultato del test genetico condotto nell'ambito di una ricerca farmacogenetica sul futuro stato emotivo e di salute del soggetto e degli altri membri della sua famiglia è di solito molto inferiore di quello di altri test genetici quali quelli utilizzati per fare screening di suscettibilità a patologie croniche.

Un altro aspetto da considerare è che, diversamente da studi genetici con altre finalità, negli studi di farmacogenetica vengono generalmente reclutati pazienti la cui malattia è già stata diagnosticata in precedenza e per la quale esiste un trattamento.

Detto questo, è importante ricordare che, data la complessità del genoma umano e le interazioni tra geni, è senz'altro possibile che durante il corso di uno studio di farmacogenetica alcuni risultati possano avere un impatto più significativo sulla salute di un certo individuo. Per esempio, quando si effettua un test su un gene coinvolto nel metabolismo di un certo farmaco, si potrebbe riscontrare che il soggetto è portatore di un polimorfismo che lo rende più suscettibile della media agli effetti cancerogeni del fumo di tabacco. Inoltre, quando si usa l'approccio dei geni candidati, può capitare che lo stesso gene sia correlato sia alla risposta al farmaco che alla suscettibilità alla patologia o alla sua velocità di progressione e quindi in questo caso si può fare, in maniera non voluta, una diagnosi di suscettibilità alla malattia.

Considerando pertanto il fatto che questo campo di ricerca è così nuovo e che ci sono molte aree incerte correlate ad esso, è prudente esercitare il massimo livello di attenzione etica per i soggetti inclusi nella ricerca.

I compiti dei Comitati Etici nella revisione dei protocolli di farmacogenetica

Pur essendo il presente documento specificatamente dedicato alla Sperimentazione in Farmacogenetica, è sembrato utile riassumere in questo paragrafo i compiti più generali che la normativa attuale affida ai Comitati Etici, per non dimenticare che l'eticità di uno studio non è condizionata solamente dalle modalità di conservazione dei campioni o dal tipo di informazione che viene offerta ai pazienti o ai volontari sani – argomenti che rivestono una importanza particolare nel caso di studi di farmacogenetica e che verranno quindi affrontati in modo molto analitico- ma da principi più ampi e generali che riguardano l'utilità pubblica di uno studio, le risorse impegnate per la sperimentazione rispetto alle risorse destinate all'assistenza, la capacità dello Sperimentatore di condurre lo studio secondo le GCP garantendo quindi la bontà dei risultati e l'utilizzo che si andrà a fare dei risultati.

Il termine Comitato *Etico* può infatti trarre in inganno rispetto alle funzioni che esso deve espletare : l'ambito di interesse del Comitato spazia dalla valutazione della sicurezza del prodotto in sperimentazione, alla analisi della scientificità del protocollo, alla tutela del paziente , alla valutazione della sostenibilità economica per l'Ente sede dello studio. Tutti i compiti dei Comitati Etici nella Sperimentazione clinica con farmaci sono stati dettagliati nei Decreti 15 luglio 1997 e 18 Marzo 1998. Più di recente è stata pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 53 del 09 luglio 2001 la Direttiva 2001/20/Comitato etico del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano. Tale Direttiva dovrà essere adottata dagli Stati membri anteriormente al 1 maggio 2003 e applicata al più tardi a decorrere dal 1 maggio 2004. In questi tre importanti documenti è possibile individuare i seguenti ambiti di interesse e competenza:

➤ **la competenza scientifica e l'utilità pubblica:**

il Comitato è chiamato ad esprimersi sulla scientificità della sperimentazione e quindi sul disegno, scelta del controllo, numerosità del campione, durata dello studio, ma non solo: la Direttiva Europea rende più esplicito il concetto di utilità pubblica della

sperimentazione: “ per una tutela ottimale della salute, non devono essere eseguite sperimentazioni superate o ripetitive”; e ancora :“ una sperimentazione clinica può essere avviata solo se i benefici previsti, terapeutici e in materia di sanità pubblica giustificano i rischi”

➤ le conoscenze sul prodotto in sperimentazione:

nelle normative si fa esplicito riferimento al dossier per lo sperimentatore quale documento che deve essere preso in considerazione dal Comitato etico prima di esprimere un parere; il Comitato etico deve prendere visione delle caratteristiche farmacologiche e tossicologiche del prodotto e dei risultati degli studi precedentemente condotti

➤ le modalità con cui vengono informati i pazienti o i volontari sani, con cui si ottiene il consenso informato, nonché i metodi utilizzati per il reclutamento

➤ gli aspetti legali:

il risarcimento o indennizzo in caso di danno o di decesso imputabili alla sperimentazione; le assicurazioni o indennità a copertura della responsabilità dello sperimentatore e dello sponsor

➤ gli aspetti economici:

il contratto tra sponsor e sito sperimentale; la retribuzione dei ricercatori, il rimborso delle spese e la compensazione per mancato guadagno di volontari sani

➤ la fattibilità della sperimentazione:

intesa come possibilità di arruolare un numero adeguato di soggetti per la durata dello studio, come spazi e risorse di personale, strutturali e tecnologiche , nonché sostenibilità e convenienza dei costi per l’Istituzione

➤ la competenza e l’idoneità dei ricercatori e di tutte le persone coinvolte nella sperimentazione

➤ la sorveglianza sull’andamento e la conclusione della sperimentazione:

il Comitato Etico è tenuto ad esaminare le reazioni avverse insorte nel corso della sperimentazione e le variazioni (emendamenti) proposti dallo Sponsor e a rivalutare, se è il caso, il parere già espresso alla luce di queste nuove informazioni.

A questo proposito sembra importante riprendere i suggerimenti recentemente pubblicati su JAMA(M.M Morse, Monitoring and ensuring safety during Clinical Research. JAMA 2001) che invitano i Comitati Etici a richiedere agli Sponsor rapporti cumulativi periodici sugli eventi avversi e sulle possibili correlazioni con i trattamenti in studio. Questi rapporti aggiornati sarebbero certamente maggiormente di aiuto ai Comitati Etici per eventuali decisioni da assumere in ordine alla sicurezza dei pazienti, rispetto al ricevimento delle singole, a volte difficilmente interpretabili, segnalazioni di Reazioni avverse.

Il Comitato etico è inoltre tenuto ad esaminare, con una frequenza almeno annuale, i rapporti sull’andamento della sperimentazione e la relazione conclusiva dello studio, predisposti dallo Sperimentatore.

Non può in questa sede non essere ricordato il problema dell’accesso ai risultati delle sperimentazioni, se non altro per la posizione ufficialmente assunta rispetto a ciò, dalle principali riviste scientifiche (Lancet, 15 settembre 2001). Gli editori di queste riviste si oppongono fortemente agli accordi che negano agli sperimentatori ogni diritto di esaminare i dati in modo indipendente o a pubblicare i risultati senza un previo assenso dello Sponsor. Gli stessi editori riconoscono tuttavia il diritto dello sponsor di tutelare la possibilità’ di brevettare le scoperte che possono derivare dalla sperimentazione condotta:

tale diritto può essere completamente invalidato dalla pubblicazione precoce e non concordata tra sperimentatore e sponsor di risultati della sperimentazione. Gli editori invitano i ricercatori a valutare attentamente i contratti prima di accettare di condurre uno studio e dichiarano che non pubblicheranno in futuro articoli che si basino su studi in cui il controllo dei dati e della pubblicazione sia unicamente dello Sponsor.

In attesa che vengano elaborate linee pratiche di comportamento che discendano da questi principi e che siano sufficientemente condivise, ci sentiamo di affermare che rientra tra i compiti dei Comitati etici, la valutazione della adeguatezza degli accordi raggiunti tra Sperimentatore e Sponsor relativamente ai piani di pubblicazione di dati che si originano dalla sperimentazione. Tali accordi per la pubblicazione dei risultati dovrebbero essere esplicitati nel protocollo dello studio e dovrebbero consentire la pubblicazione di risultati sia positivi che negativi, per assicurare trasparenza ed in considerazione dei pesanti risvolti di tipo clinico che possono derivare dal trasferimento alla pratica clinica di informazioni pubblicate non del tutto correttamente, seppure nel rispetto dei tempi necessari allo sponsor per conseguire i fini brevettuali che si prefigge.

Al fine della valutazione di protocolli di farmacogenetica sarebbe opportuno che i Comitati etici venissero integrati con componenti *ad hoc* esperti nel campo della genetica. Sarebbe auspicabile, inoltre, che i comitati etici si accordassero su alcune procedure operative per la valutazione etica dei protocolli, nel rispetto dell'autonomia di ciascuno di essi, così da facilitare la stesura e la valutazione di protocolli di ricerca multicentrici.

Mentre è responsabilità dello sponsor e dello sperimentatore fornire al Comitato etico informazioni esaurienti e chiare ai fini della valutazione della ricerca proposta, è responsabilità del Comitato etico fornire una valutazione in tempi adeguatamente brevi e tali da consentire la effettiva conduzione dello studio, andando incontro alle necessità di programmazione dello sponsor e dello sperimentatore. In considerazione della novità della ricerca in questo campo è più che mai importante che si instauri un dialogo aperto tra il Comitato etico, lo sperimentatore e lo sponsor perché si possa giungere in tempi brevi a sviluppare criteri condivisi su come è opportuno condurre le sperimentazioni di farmacogenetica. Nell'ambito di questa collaborazione, quando il Comitato etico ravveda carenze nello studio proposto dovrebbe formulare suggerimenti e commenti che lo sponsor dovrebbe essere disponibile ad accogliere.

La condivisione del protocollo tra sperimentatore, sponsor e Comitato etico è sempre auspicabile, ma diventa imperativa soprattutto quando il Comitato etico svolge il ruolo di Comitato etico coordinatore, cioè il Comitato chiamato per primo ad esprimere un parere sullo studio.

II. LINEEGUIDA

Le considerazioni e le raccomandazioni esposte nella proposta di lineeguida che segue sono state ispirate all'intento di promuovere una ricerca che potrà produrre benefici clinici in tempi brevi e al contempo garantire la massima tutela dei soggetti che vi partecipano, tenuto conto anche delle aree non totalmente chiarite che ancora esistono. Un altro aspetto che è stato considerato con attenzione è quello di definire criteri per le sperimentazioni di farmacogenetica che, pur nel loro rigore, possano essere attuati anche da gruppi di ricerca che non hanno la possibilità di appoggiarsi a sistemi organizzativi complessi.

Gli aspetti che è necessario considerare nel valutare una sperimentazione di farmacogenetica possono essere distinti in due categorie: gli aspetti che sono comuni a qualsiasi protocollo di ricerca clinica e quelli che sono specifici degli studi di genetica, ed in particolare di quelli di farmacogenetica. Nelle pagine che seguono verranno trattati questi ultimi, intendendo che per gli altri vi sia già una documentazione ed una esperienza consolidate. Nel paragrafo successivo vengono descritti gli aspetti etici generali che dovrebbero essere considerati in una sperimentazione di farmacogenetica. Alcune di queste considerazioni sono parimenti applicabili a qualsiasi sperimentazione, altre sono specifiche. Gli argomenti elencati di seguito sono stati identificati come specifici degli studi di farmacogenetica, oppure meritevoli di una riflessione approfondita e sono stati trattati in capitoli dedicati:

- Razionale, rilevanza clinica e rapporto rischio beneficio e costo-beneficio
- Disegno dello studio
- Protocollo
- Consenso informato
- Accesso dei partecipanti ai risultati individuali e globali della ricerca
- Livello di anonimata' dei campioni e dei dati
- Diritti commerciali e brevettuali - Diffusione dei risultati
- Assicurazione

Un capitolo finale viene dedicato a considerazioni sulla revisione etica dei protocolli di farmacogenetica alla luce delle raccomandazioni della presente proposta di lineeguida.

Considerazioni etiche generali

Poiché qualsiasi nuova tecnologia applicata alla medicina può produrre benefici per la società senza però escludere conseguenze negative, è importante assicurarsi che, nelle fasi iniziali della ricerca in un campo nuovo quale è la farmacogenetica, ogni protocollo di ricerca proposto rispetti standard elevati di controllo e responsabilità.

1. Qualsiasi raccolta di campioni umani di sangue e/o di altro tessuto per ricerche coinvolgenti test genetici deve essere sotto il controllo e la supervisione del Comitato etico.
2. Ogni nuovo studio o uso di campioni biologici che non era stato previsto al momento della raccolta dei campioni stessi deve essere sottoposto all'approvazione del Comitato etico, indipendentemente dal fatto che il materiale sia anonimo o meno. In questo secondo caso occorrerà ottenere anche un nuovo consenso da parte del soggetto. Quando i campioni o i dati da utilizzare sono anonimi, non è possibile

richiedere un nuovo consenso informato, perciò solo il Comitato etico può garantire l'uso responsabile delle risorse biologiche. Lo sponsor può chiedere al Comitato etico e al soggetto che partecipa alla sperimentazione l'autorizzazione ad uno uso futuro dei campioni raccolti una volta che lo studio in oggetto sia completato, specificando i possibili usi e le modalità di conservazione dei campioni e dei dati raccolti. Nel valutare questa estensione ad usi dei campioni biologici oltre la fine dello studio il Comitato etico dovrà in particolare considerare l'adeguatezza delle informazioni e delle garanzie fornite relativamente a questi usi futuri.

3. Lo sponsor e la persona responsabile dello studio devono essere definiti in modo chiaro ed esplicito. Lo sponsor è responsabile del contenuto del protocollo che descrive lo studio ed ha quindi l'obbligo di accertarsi che il protocollo sia stato preparato in modo adeguato e completo, e che in esso siano stati descritti tutti gli aspetti rilevanti di una sperimentazione di farmacogenetica, da quelli prettamente scientifici a quelli etici, a quelli legati alla gestione dei campioni e dei dati. Come in ogni altro protocollo, lo scopo della ricerca deve essere chiaro e scientificamente valido, e contenere una affermazione chiara di quale sarà la rilevanza dei risultati attesi nei confronti della salute.
4. È vitale che il comitato valuti con attenzione le competenze e le credenziali degli sperimentatori, specialmente nel caso in cui la ricerca abbia degli sponsor. Lo sperimentatore deve mantenere la sua indipendenza ed avere la preparazione, competenza ed abilità di condurre la ricerca e rispettare quelli che sono gli obblighi etici verso i soggetti in studio.
5. In conformità con gli orientamenti espressi dagli articoli n. 13 e 17 della Dichiarazione dell' UNESCO "Universal Declaration On The Human Genome And Human Rights", gli sponsor e gli sperimentatori dovrebbero impegnarsi (e gli organismi di controllo nazionali a vigilare) a che le ricerche non portino ad una stigmatizzazione di gruppi di pazienti con un particolare genotipo per i quali potrebbe essere più difficile utilizzare i farmaci disponibili. La ricerca farmacogenetica dovrebbe portare, invece, ad aumentare l'impegno verso la messa a punto di nuovi farmaci anche per genotipi meno frequenti.

A. Razionale, rilevanza clinica e rapporto rischio- beneficio e costo-beneficio

È necessario che ogni studio che viene proposto sia sorretto da un serio razionale. La raccolta di campioni biologici senza uno scopo chiaro, o solo per usi futuri che non vengano precisati dovrebbe essere proibita.

La valutazione del razionale dello studio dovrebbe seguire gli stessi criteri, procedure e linee guida che vengono generalmente impiegati per valutare il razionale di qualsiasi ricerca biomedica.

Ogni qualvolta siano disponibili, il protocollo dovrebbe far riferimento a studi simili condotti in precedenza. Tuttavia va ricordato che la ricerca farmacogenetica è un campo relativamente recente e potrebbero essere proposti studi che sono davvero nuovi per disegno e razionale. È importante in questi casi bilanciare la mancanza di informazioni su studi precedenti con la novità della ricerca, in modo che la ricerca più innovativa non sia penalizzata e nello stesso tempo non siano autorizzate ricerche che non abbiano alla base una seria ipotesi scientifica. La valutazione della rilevanza clinica dello studio dipenderà da molti aspetti specifici quali l'importanza clinica del farmaco e/o la gravità

della malattia o condizione studiata, le prospettive di una applicazione in tempi rapidi dei risultati dello studio e da tutti gli altri aspetti che vengono considerati nella valutazione di ricerche non genetiche.

Per quanto riguarda il rapporto rischi/benefici, in questo stadio della ricerca farmacogenetica permane il problema di un certo sbilanciamento, in quanto non e' molto verosimile che la ricerca generi risultati di utilita' immediata per il singolo soggetto partecipante. E' evidente che tale rapporto tendera' a bilanciarsi in futuro, quando dai risultati dello studio il paziente potra' trarre informazioni utili. In attesa che la riflessione etica e scientifica getti maggiore luce sulla questione, pur nell'ambito di posizioni diverse, emerge un criterio di prudenza che porta a ritenere inappropriata l'offerta di denaro ai pazienti o ai soggetti arruolati in studi di farmacogenetica. Questa posizione tiene conto di possibili discriminazioni e conseguenze negative sulla qualita' dello studio a causa di una rappresentazione della popolazione non bilanciata che l'offerta di denaro potrebbe contribuire a selezionare. D'altra parte e' ipotizzabile il rimborso delle spese eventualmente sostenute per partecipare alla sperimentazione, purché le modalita' con cui viene realizzato il rimborso consentano il rispetto della privacy per il soggetto. Un'altra modalita' da considerare consiste in benefici non economici. Nella valutazione del rapporto rischio/beneficio, un aspetto che un Comitato etico dovrebbe considerare con particolare attenzione e' che siano chiaramente indicati quali sono i diritti e doveri del soggetto e dello sponsor sui dati e sui campioni di DNA raccolti e sul loro sfruttamento commerciale. Nel valutare l'adeguatezza di questi diritti e doveri si dovra' tenere presente l'opportunita' che dallo studio si possano originare vantaggi, se non direttamente per l'individuo che partecipa, almeno per la societa', ad esempio per i pazienti con la stessa malattia del donatore. Una modalita' con cui cio' potrebbe essere realizzato consiste nel diffondere i risultati della ricerca alla comunita' scientifica, medica e alla collettivita'. Un ulteriore aspetto da considerare e' che l'impatto delle informazioni generate dalla ricerca nel campo della farmacogenetica puo' esercitarsi sia a livello individuale che collettivo. Queste informazioni infatti possono avere un effetto sui singoli individui che partecipano allo studio, e più in generale sulle conoscenze di genetica umana in relazione alla funzione di certi farmaci nella popolazione generale.

Per quanto riguarda le considerazioni relative al rapporto costo/beneficio si deve tenere presente che le applicazioni della farmacogenetica potrebbero incidere proprio su questo parametro. Infatti, se un farmaco molto costoso, ma efficace in un numero limitato di casi, viene somministrato alla popolazione generale dei pazienti, il rapporto costo beneficio potrebbe essere sfavorevole. Se pero' lo stesso farmaco viene somministrato solo alla popolazione di pazienti che, sulla base di un test farmacogenetico ha elevata probabilita' di rispondere, allora lo stesso rapporto potrebbe diventare favorevole. Quindi uno studio di farmacogenetica sembrerebbe particolarmente appropriato proprio in quei casi in cui il farmaco ha un cattivo rapporto costo/beneficio, perche' il risultato dello studio potrebbe migliorare tale rapporto se la sua somministrazione viene mirata ad alla sottopopolazione che risponde. In ogni caso, gli obiettivi che lo studio si prefigge di raggiungere non possono prescindere dall'aspetto di utilita' sul piano economico.

Va sottolineato che le valutazioni del Comitato sui possibili benefici derivanti dalla sperimentazione devono essere strettamente dipendenti dalle modalita' specifiche con cui si intende condurre lo studio. Infatti, la probabilita' di una ricerca farmacogenetica di generare dati affidabili, e quindi di dare origine a benefici, dipende in maniera

strettissima dalla metodologia in uso, dal disegno proposto, dal numero di campioni raccolti, dal metodo per l'analisi dei dati ecc.

B. Disegno dello studio

Uno studio di farmacogenetica ha lo scopo di determinare l'esistenza di una associazione fra una caratteristica genetica, rappresentata da un polimorfismo del DNA, e un fenotipo, rappresentato dalla risposta a un farmaco, come la maggiore o minore efficacia terapeutica o la presenza di reazioni avverse. Il polimorfismo può essere localizzato in un gene noto, oppure no e in quest'ultimo caso si definisce polimorfismo casuale del DNA. In uno studio di farmacogenetica si possono usare entrambi i tipi di polimorfismo: polimorfismi in geni noti in seguito alla formulazione di una ipotesi sul loro possibile coinvolgimento nel fenotipo, e polimorfismi casuali per scoprire nel genoma intero nuove associazioni con il fenotipo. Nel primo approccio, detto del *gene candidato*, la scelta del polimorfismo da studiare è difficile, dato il gran numero di geni e la limitatezza delle conoscenze. Se la scelta del polimorfismo si rivela corretta, si può avere una rapida definizione della associazione. Nel secondo approccio, dei *marcatori casuali del DNA*, è necessario un gran numero di polimorfismi, ma lo sviluppo di metodi rapidi di analisi genetica multipla permette studi di associazione più convenienti. I polimorfismi di singolo nucleotide (SNPs) sono spesso impiegati in questo approccio. La identificazione di più marcatori fra loro in disequilibrio permette la costruzione di profili di rischio farmacogenetici non necessariamente collegati a geni noti, ma sulla base dei quali si potrebbero comunque sviluppare dei test farmacogenetici predittivi della risposta ad un farmaco.

Due sono le metodologie generali di studio che vengono impiegate negli studi di farmacogenetica: la *associazione* in individui non geneticamente correlati o in famiglie, e il *linkage* in famiglie o in coppie di fratelli o sorelle. Nello studio di associazione in casi e controlli è necessario considerare i possibili confondenti, come la stratificazione dovuta a differenze etniche, età, sesso, e altri fattori correlati al fenotipo. Per aggiustare per la stratificazione una possibilità è la analisi di associazione in famiglie, con il test del disequilibrio di trasmissione e altro. Lo studio di linkage con marcatori casuali è utile per una prima identificazione di una posizione nel genoma correlata al fenotipo, ma è limitato dalla necessità di avere numerose famiglie nelle quali vi sia una diversa risposta al farmaco. Poiché la larga maggioranza degli studi di farmacogenetica viene eseguita nell'ambito o con lo stesso schema operativo di una sperimentazione clinica, la associazione di individui non geneticamente correlati è una modalità molto più frequente in questi studi rispetto al reclutamento di famiglie.

Lo studio di farmacogenetica deve essere corredato da una stima del potere, cioè la probabilità di trovare risultati significativi. Questa dipende dalla numerosità del campione, gli effetti del gene, la frequenza del polimorfismo. Nella stima del campione, è bene ricordare che per uno studio di associazione sono necessari centinaia di individui, per uno studio di linkage centinaia di famiglie. Per un gene con un forte effetto è possibile il linkage, per geni con effetto debole è preferita la associazione. Gli effetti di un gene si possono esprimere tramite odd ratio, relative risk, genotype relative risk, o altro, cioè rispettivamente rapporto di rischio fra casi e controlli, rispetto alla popolazione generale, a un genotipo di riferimento. È bene puntualizzare che la stima accurata della potenza di uno studio di farmacogenetica, e quindi la conseguente valutazione della

numerosità di individui necessaria per raggiungere gli obiettivi dello studio col potere fissato, non è sempre possibile. Ad esempio può non essere nota la frequenza del polimorfismo, o essere nota in una popolazione con caratteristiche diverse da quella che si intende studiare e ciò rende non possibile una valutazione della potenza. In questi casi la numerosità scelta per lo studio potrà essere giustificata sulla base di ipotesi o considerazioni diverse, che devono essere chiaramente riportate nel protocollo.

C. Protocollo

In termini generali si può affermare che la stesura di un protocollo di farmacogenetica deve seguire gli stessi criteri con cui viene impostato un qualsiasi protocollo di ricerca biomedica e, in aggiunta, deve comprendere alcuni aspetti peculiari della ricerca farmacogenetica. Un protocollo di ricerca farmacogenetica dovrebbe descrivere gli aspetti prettamente scientifici e procedurali, ad esempio dovrebbe chiaramente esplicitare tutti gli aspetti presi in considerazione ai precedenti punti A) e B). Il protocollo dovrebbe inoltre chiaramente indicare:

1. gli usi previsti dei campioni di DNA
2. le modalità della loro conservazione
3. a chi è affidata la conservazione durante le varie fasi della ricerca
4. cosa succede ai campioni quando la ricerca è terminata, e cioè se vengono distrutti e in caso contrario, chi li conserva, per quanto tempo e per quali possibili usi
5. il livello di anonimata dei campioni e dei dati e la metodologia impiegata per la gestione del livello di anonimata scelto (si veda il punto G che segue)
6. quando possibile e ipotizzabile, l'atteso impatto negativo e positivo che lo studio potrebbe avere sulla società in generale, oltre che sul soggetto/famiglia che ha fornito il materiale genetico.

Il protocollo dovrebbe includere un glossario di termini scientifici e tecnici, correlati alla genetica e farmacogenetica, a guisa di assistenza al Comitato etico, ai soggetti inclusi nella ricerca, e a qualsiasi altra figura coinvolta nel progetto.

Un metodo ottimale per fornire informazioni sullo studio potrebbe essere la preparazione da parte del proponente lo studio di una brochure informativa che riassume gli scopi, i risultati attesi e anticipi i benefici dello studio. Questa brochure dovrebbe anche includere una descrizione degli aspetti etici collegati allo studio e dei sistemi di protezione utilizzati per prevenire qualsiasi potenziale rischio.

D. Consenso informato

Le considerazioni generali di seguito riportate sono particolarmente appropriate nel caso di una sperimentazione di farmacogenetica, in conseguenza della scarsa o non corretta conoscenza che molti soggetti hanno in questo campo, che si rivela per loro nuovo e di difficile comprensione.

L'ottenimento del consenso allo studio non dovrebbe essere visto come un atto unico di acquisizione di una firma, ma come un processo che si attua tramite un dialogo libero ed aperto tra lo sperimentatore ed il soggetto. Durante tale dialogo, bisogna rispondere a tutte le domande ed i dubbi del soggetto relativi alla sua partecipazione allo studio. Spesso ci sono motivazioni di ordine pratico per avviare lo studio in tempi brevi.

Nonostante questo al soggetto deve essere lasciato il tempo necessario per raggiungere una decisione ben ponderata. Dopo aver firmato il modulo del consenso, il soggetto riceve una copia del documento firmato e delle informazioni di base sull'esperimento che ha precedentemente potuto leggere e che gli sono state spiegate verbalmente.

Trattandosi di una fase in cui non c'è ancora un chiaro interesse diretto per il soggetto minore/incapace bisognerebbe escludere chi non può dare personalmente il consenso dalla partecipazione a studi di farmacogenetica. Tuttavia, poiché ciò potrebbe penalizzare o impedire la ricerca in talune aree, laddove è prevedibile solo un rischio minimo non si dovrebbero escludere a priori tali soggetti. In questo caso il Comitato etico dovrebbe valutare attentamente il valore del consenso del decisore surrogato.

In questa fase della ricerca farmacogenetica viene considerato più appropriato che le informazioni e il consenso per lo studio farmacogenetico siano disgiunte da quelle relative allo studio clinico. In pratica viene ritenuto preferibile che al soggetto vengano sottoposti un consenso per lo studio clinico e un diverso consenso per lo studio genetico. Ciò consentirà una maggior chiarezza e focalizzazione della informazione, oltre a permettere ai soggetti di partecipare allo studio clinico senza necessariamente partecipare anche a quello farmacogenetico. Le considerazioni che seguono si allineano all'ipotesi di un consenso specifico per la parte di farmacogenetica.

La dimensione del consenso deve essere il più possibile limitata e specifica della sola ricerca proposta in quel momento. Un particolare sforzo deve essere fatto perché le informazioni fornite siano esaurienti di tutti i punti importanti e nel contempo vengano fornite in maniera semplice e comprensibile.

Le informazioni date al soggetto e spiegate dalla persona responsabile devono includere i punti seguenti:

- 1 Deve essere spiegato chiaramente al soggetto, specialmente se è un paziente in un trial clinico, che può dare o meno il suo consenso alla ricerca di farmacogenetica, e può ritirarlo in ogni momento, e che ciò è indipendente dalla sua partecipazione in altre parti del trial clinico tradizionale di cui lo studio farmacogenetico è una parte. Deve essere dichiarato chiaramente che la decisione di un soggetto di non partecipare al progetto di farmacogenetica non avrà alcun effetto negativo sul suo trattamento o su altre procedure mediche a lui indirizzate.
- 2 Il soggetto deve essere informato del fatto che verranno eseguite analisi genetiche sul suo sangue o su altri campioni di tessuto, e, grazie alla interazione con lo sperimentatore, deve aver capito le ragioni ed i metodi scientifici della ricerca nella quale è coinvolto. Tra gli aspetti metodologici da spiegare ci sono le procedure utilizzate per assicurare la protezione della confidenzialità ed il diritto di accesso ai risultati e le modalità di conservazione e protezione dei campioni biologici.
- 3 Il soggetto deve essere messo in grado di comprendere i possibili rischi ed i potenziali benefici personali
- 4 Deve essere spiegato chiaramente quale tipo di informazione potrà derivare dallo studio e quale verrà data al soggetto. Deve essere spiegato il valore che questa informazione potrà avere e il metodo con cui il soggetto (ed i componenti della famiglia se pertinente) verranno informati dei risultati. Tra i possibili metodi c'è l'utilizzo di consulenti genetisti o medici nei casi in cui l'impatto dei risultati potrebbe essere superiore a quello che normalmente deriva da uno studio di farmacogenetica.

- 5 Il soggetto deve anche essere informato di qualsiasi possibile implicazione per gli altri membri della sua famiglia delle informazioni genetiche ottenute. Non sempre sono prevedibili implicazioni per la famiglia del soggetto derivanti da studi di farmacogenetica, ma, nei casi in cui ciò è ipotizzabile e necessario prevedere l'intervento di una équipe di counselling.
- 6 I soggetti devono essere informati relativamente all'eventuale uso futuro dei campioni biologici e dei dati provenienti da loro stessi, ad esempio per un'altra ricerca sullo stesso farmaco o sulla stessa patologia. Devono essere chiare le possibili opzioni tra le quali il soggetto può scegliere e le implicazioni che ne derivano. Il soggetto deve essere informato di quali procedure garantiranno il futuro uso responsabile delle informazioni contenute in archivio e dei suoi campioni biologici. Il soggetto dovrebbe avere la possibilità, dopo la conclusione dello studio, di richiedere la distruzione dei campioni che ha fornito, oppure di permettere l'inclusione dei suoi campioni biologici in una banca sotto forma di campioni anonimi, oppure di esercitare il proprio diritto di essere informato di tutti i risultati ottenuti in futuro sui suoi campioni biologici, se questi non vengono resi anonimi. Se il soggetto decide di non mantenere anonime le informazioni relative al proprio profilo genetico, allora dovrà dare un nuovo consenso per tali progetti futuri. I soggetti dovrebbero anche avere la possibilità di limitare l'uso futuro dei loro campioni biologici a ricerche condotte in aree particolari ma non in altre, quali ad esempio la clonazione o altri tipi di ricerca genetica. Il diritto del soggetto a queste diverse opzioni può essere realizzato tramite l'inclusione nel consenso di più livelli di accettazione dello studio, cioè firme distinte che consentano al soggetto questo tipo di scelta. Per esempio, un soggetto potrebbe scegliere di partecipare allo studio proposto, ma non essere d'accordo che, al termine di questo, il suo campione biologico venga impiegato per usi futuri e quindi firmare solo quella parte del consenso informato che si riferisce allo studio proposto.

E. Tutela della riservatezza

Una prima fondamentale protezione della confidenzialità delle informazioni relative al soggetto si realizza se solo lo sperimentatore ed i suoi collaboratori possono conoscere la sua identità. Per tale ragione, da molte parti si raccomanda di non riportare nella cartella clinica che il soggetto è parte di uno studio clinico farmacogenetico. Questa misura costituisce una doverosa protezione della confidenzialità delle informazioni, anche se occorrerà valutare la sua possibile conflittualità con gli adempimenti legali relativi alle procedure condotte sul soggetto. A livello internazionale la posizione di non riportare la partecipazione del soggetti nella cartella clinica è comunque in questo momento prevalente. Sia lo sponsor che lo sperimentatore devono accordarsi sul fatto che le informazioni genetiche relative ad un soggetto non devono mai essere date a terzi senza il permesso del soggetto stesso.

E' severamente vietato usare sulle provette, sulle cartelle di raccolta dati, o su altro materiale clinico il nome del soggetto o qualsiasi altra informazione che possa facilmente essere collegata ad una persona. La sezione del protocollo contenente la metodologia dovrebbe specificare i metodi usati per mantenere l'anonimato durante la sperimentazione, per esempio se vengono usati i codici a barra, codici random, doppi codici ecc. Un metodo efficiente per proteggere la confidenzialità è di rendere i dati e i campioni biologici anonimi, cioè non riconducibili al soggetto da cui sono stati ottenuti.

Questo processo di anonimizzazione dei dati e dei campioni può essere temporaneo (permanendo cioè solo per la durata della raccolta dati ed analisi) o permanente ed irreversibile. In questo caso si distruggono tutte le connessioni tra i dati e gli identificatori personali. La scelta di anonimizzazione completa offre la massima protezione del diritto alla riservatezza, ma ha anche degli svantaggi che verranno descritti più sotto. Come descritto in dettaglio al paragrafo G) la scelta del livello di anonimità per i campioni e i dati è uno degli aspetti cruciali di una ricerca di farmacogenetica.

F. Accesso dei partecipanti ai risultati individuali e globali della ricerca

È innanzitutto necessario chiarire che i risultati di una ricerca farmacogenetica, in questa fase, hanno la natura di risultati preliminari di ricerca di cui è difficile ipotizzare una rilevanza clinica diretta. Ciò è vero per i risultati globali della ricerca che necessitano almeno di essere confermati da un altro studio prima di rivestire una qualche rilevanza clinica, ed è vero a maggior ragione per i risultati individuali, per i quali è in più necessario che venga sviluppato e validato un appropriato test farmacogenetico. Da ciò scaturiscono due possibili posizioni relativamente all'accesso del soggetto ai suoi risultati individuali. Si può ritenere che la natura preliminare del risultato giustifichi che questo non venga fornito. Al contrario si può ritenere che prevalga il diritto del soggetto di conoscere i risultati che lo riguardano, nel caso lo desideri, anche se potranno essere successivamente contraddetti e se comunque non possono e non devono, in questa fase, dare origine ad applicazioni cliniche. In termini generali l'approccio che appare più corretto è di riconoscere che, dopo che la natura preliminare del risultato e la non prevedibile utilità clinica gli è stata spiegata, ciascun soggetto ha il diritto di richiedere ed ottenere accesso a tutti i dati relativi alle proprie informazioni genetiche raccolte durante lo studio. I risultati dovrebbero essere resi disponibili in un formato possibilmente interpretabile e comprensibile da una persona comune. Questo richiede di solito materiale esplicativo aggiuntivo ad uso della persona e del suo medico curante, in termini di quale è il significato di un particolare risultato dal punto di vista genetico ed in riferimento al proprio stato di salute. Va peraltro chiarito che ciò è applicabile solo quando è noto almeno il significato funzionale del polimorfismo individuato (o del gene o della proteina) e non lo è, ad esempio nel caso degli scanning del genoma tramite SNPs, usati solo come marcatori e normalmente privi di significato funzionale. Nei casi in cui una chiara interpretazione del dato globale o individuale non è scientificamente possibile, l'orientamento sopra esposto non appare praticabile.

Particolare attenzione va riservata alle informazioni collaterali che potrebbero scaturire dallo studio, ad esempio la possibilità che i risultati forniscano informazioni sulla suscettibilità ad una certa malattia. Va anche tenuta in considerazione la possibilità che dallo studio si originino informazioni di carattere non strettamente sanitario (come ad esempio indicazioni riguardo alla esclusione di paternità) e il possibile coinvolgimento dei familiari del soggetto. Va peraltro considerato che nella larga maggioranza degli studi di farmacogenetica non vengono reclutate famiglie, ma individui non geneticamente correlati, cosa che limita questo tipo di rischio. Nei casi in cui lo studio implichi invece la eventualità sopra accennata, andrà valutata caso per caso, sia dallo sponsor che dal Comitato etico, la decisione di comunicare o meno ai soggetti/familiari tali informazioni.

Nel caso in cui i dati vengano resi anonimi allo scopo di fornire una protezione massima dal punto di vista della riservatezza nemmeno i soggetti stessi saranno più in grado di accedere ai propri risultati, perché non esiste più una connessione tra i dati e l'identità dei soggetti. Un approccio per superare questo conflitto potrebbe venire dalla moderna tecnologia informatica. Sarebbe possibile fornire ai soggetti interessati, e solo ad essi, un codice che permetta loro di accedere ai propri dati su un sito web. Il codice consentirebbe al soggetto di immettere una parola chiave a lui solo nota, che gli dia accesso al suo file di dati. Con questo metodo i dati sono realmente anonimi per tutti (inclusi lo sperimentatore e lo sponsor) tranne che per il soggetto stesso.

Oltre ai risultati che lo riguardano il soggetto dovrebbe aver accesso ai risultati generali della ricerca, per la quale ha donato il suo DNA e le sue informazioni.

Lo sponsor ha la responsabilità di evitare l'uso prematuro e/o inappropriato di qualsiasi risultato scientifico quale quello di un test genetico, per il quale non sia stato verificato un uso clinico appropriato.

G. Livello di anonimità dei campioni e dei dati

L'argomento del livello di anonimità dei campioni di DNA e dei dati personali è molto difficile ed estremamente importante, perché si riflette in maniera diretta sui rischi e benefici che possono derivare a chi partecipa alla sperimentazione. Ci sono posizioni contrarie a rendere anonimi i campioni biologici, mentre altri sono favorevoli alla anonimizzazione dei campioni, almeno in determinati casi. In termini generali si deve affermare che il livello di anonimità e le modalità con cui realizzarlo vanno definiti caso per caso e richiedono un approfondito esame durante la stesura del protocollo della sperimentazione. Sono infatti possibili varie alternative, dalla completa identificazione del campione fino alla totale e irreversibile anonimità, ognuno dei quali ha vantaggi e svantaggi per il soggetto, per la società, per lo sperimentatore.

Tutti questi fattori dovrebbero essere accuratamente valutati nella definizione e nella valutazione di ogni protocollo di ricerca genetica. Per queste ragioni, il livello di anonimità impiegato per i campioni di DNA e i dati dovrebbe essere chiaramente dettagliato non solo nel protocollo dello studio ma anche nel consenso informato, assieme alle motivazioni della scelta e le implicazioni derivanti per il soggetto. Non vi è un livello di anonimizzazione che possa essere a priori preferito agli altri: vi sono considerazioni generali che devono essere fatte e che vengono di seguito riportate, ma è necessaria una accurata valutazione in relazione allo specifico protocollo.

Viene riportata di seguito una descrizione dei livelli di anonimità più utilizzati assieme a considerazioni sulle relative implicazioni (uno schema riassuntivo viene riportato in appendice2).

1. **Identificazione (completa)**. Questo livello è lo stesso che viene applicato alla maggior parte di dati originati di routine relativamente alla salute. Il nome del soggetto, oppure il codice attribuito ad esempio dal Sistema Sanitario Nazionale, è strettamente associato sia al campione che ai risultati individuali della ricerca. Ciò permette al medico di risalire con facilità e velocemente al soggetto nel caso in cui i risultati generati dalla ricerca siano tali da suggerire un intervento sul soggetto stesso, ad esempio se viene casualmente identificata una malattia o un altro tipo di rischio. Un altro vantaggio risiede nella possibilità del soggetto di richiedere la distruzione

del suo campione di DNA in ogni momento, ad esempio se decide di ritirarsi dalla sperimentazione o se intervengono altri fattori che lo spingano a questa decisione. Inoltre, se il campione e i risultati sono identificati e' possibile comunicare al soggetto l'esito del suo test, ad esempio informarlo che non e' consigliabile per lui assumere un certo farmaco perche' e' predisposto agli effetti collaterali. Questo livello di anonimita' e' minimo, dello stesso tipo di quello di un normale esame clinico, dal momento che, oltre al medico dello studio, molte persone hanno accesso al nome del paziente o al codice che lo identifica, ad esempio gli addetti del laboratorio che esegue il test, coloro che gestiscono i database che raccolgono le informazioni ecc. Per questo motivo la completa identificazione e' molto raramente consentita per qualsiasi tipo di ricerca su soggetti umani e praticamente mai nelle ricerche dove vengono raccolti o generati dati genetici. Percio' sarebbe necessario fornire argomentazioni molto solide per impiegare questo livello di anonimita' in un protocollo di farmacogenetica.

2. Codifica singola. Questo e' il livello di anonimita' tipicamente usato nella maggior parte delle ricerche su soggetti umani. Il nome del soggetto non compare sul suo campione di DNA o sui suoi dati genetici e non puo' esservi direttamente correlato. Al posto del nome si usa un codice casuale e la corrispondenza con il nome del soggetto e' nota solo alle persone direttamente coinvolte nella esecuzione della ricerca, cioe' lo sperimentatore e suoi collaboratori coinvolti nella ricerca. Per quanto riguarda il personale che controlla per conto dello sponsor la corretta conduzione dello studio, a questo dovra' essere consentito di effettuare le necessarie verifiche, ad esempio della reale esistenza del soggetto tramite l'accesso alla documentazione prodotta, ma senza la trascrizione dei dati anagrafici. L'uso di un codice limita drasticamente il numero delle persone che possono accedere alle informazioni del soggetto, ma allo stesso tempo consente di risalire al soggetto in caso sia necessario o opportuno farlo. Questo sistema consente quindi anche di distruggere il campione fornito, se il soggetto lo desidera, e di comunicargli eventualmente i risultati della ricerca che lo riguardano. Tuttavia il livello di protezione della confidenzialita' non e' ancora ottimale, perche' comunque esiste un collegamento tra i campioni, i dati e la persona, anche se in mano a pochi e identificati individui. La bonta' di questo approccio si basa in gran parte sulla integrita' e disciplina dello sperimentatore, sulla affidabilita' dei sistemi di sicurezza che proteggono i dati e sul rapporto di fiducia tra soggetto e sperimentatore. Per studi di genetica questo livello e' applicabile se viene correttamente giustificato dal ricercatore o dallo sponsor fornendo adeguate evidenze che i dati e i campioni godono della massima protezione.
3. Doppia codifica. Questa e' una estensione del livello precedente, ma fornisce un grado di protezione ulteriore. Un codice, che e' quello che lo sperimentatore usa durante lo studio, identifica l'individuo e i suoi dati clinici, mentre i campioni e i dati generati dalla loro analisi sono contrassegnati da un secondo diverso codice che non e' noto allo sperimentatore ed e' tenuto da una terza parte. I due codici sono conservati in maniera separata ed e' necessario collegare questi due codici per risalire all'identita' del soggetto. Cio' aumenta il grado di protezione della confidenzialita' e non fa ricadere sul solo sperimentatore la responsabilita' di mantenere segreta la identita' del soggetto. Questo approccio puo' permettere di risalire al soggetto per interventi di utilita' clinica in particolari circostanze, sebbene risalire alla identita' del soggetto sia ovviamente piu' difficile e richieda piu' tempo che nei casi precedenti.

Le stesse considerazioni possono essere fatte per quanto riguarda la possibilità di distruzione dei campioni e di comunicazione dei risultati individuali della ricerca. Questo può venire considerato un buon approccio quando non è probabile che la ricerca generi informazioni di interesse clinico immediato per il soggetto. Il punto critico di questo approccio è la corretta gestione della chiave di collegamento tra i le due codifiche. Quando impiegato negli studi genetici, questo approccio richiede perciò che venga dettagliato in maniera precisa il sistema di raccolta e conservazione dei dati e di doppia codifica e che venga chiaramente identificato chi ha la responsabilità di conservare la chiave di collegamento, per quanto tempo e con quali modalità e garanzie.

4. Anonimizzato e Anonimo. Quando è praticamente impossibile per chiunque collegare un qualsiasi campione o dato a un soggetto, allora si può affermare che lo studio viene condotto in maniera anonima. A questo livello si può arrivare tramite due vie. Una modalità è usare il sistema del doppio codice o della identificazione indiretta fino ad un certo punto della ricerca e poi distruggere la connessione tra le due liste di codici o tra il codice e l'identità del soggetto: in questo caso si parla di campione anonimizzato. Oppure può non esistere fin dall'inizio della ricerca un collegamento tra i campioni e il soggetto, e allora si usa più propriamente il termine anonimo. Questo approccio conferisce una tutela completa della confidenzialità, ma non consente nessun intervento di utilità clinica sul soggetto, né di comunicargli i suoi risultati, né la distruzione dei suoi campioni in caso di richiesta. Se da un lato questo approccio ha trovato finora poche resistenze da parte degli organismi deputati alla valutazione dei protocolli di genetica, andrebbe tuttavia valutato in maniera approfondita se il valore di una privacy totale giustifichi appieno gli aspetti di tutela degli altri diritti del soggetto. Bisogna aver chiaramente presente che in questo caso i benefici che possono derivare direttamente al soggetto dalla ricerca sono davvero nulli e che i soggetti perdono la possibilità ad esempio, di essere precocemente informati che hanno un allele che li espone a un certo rischio o di avere qualsiasi altra informazione sulla loro costituzione genetica. Bisogna per contro rilevare che, in questo stadio della ricerca farmacogenetica i risultati ottenuti sono solo risultati preliminari di ricerca che non è normalmente utile o opportuno applicare direttamente alle scelte terapeutiche ed è discutibile che sia vantaggioso comunicarli al paziente, ma questa situazione potrebbe evolvere rapidamente. Questo livello di anonimizzazione rende non possibile collegare eventuali ulteriori informazioni generate dallo studio genetico con i dati clinici, e quindi non rende possibili correlazioni future tra caratteristiche genetiche ed aspetti clinici. In ogni caso, se viene impiegato questo approccio è di importanza fondamentale che il soggetto sia consapevole di queste implicazioni.

Appare evidente che dei 4 livelli di anonimità descritti sopra nessuno è perfetto, ma ognuno porta con sé potenziali problemi. È possibile che in futuro la tecnologia fornisca, tramite più sofisticati sistemi di codifica informatica o altre metodologie ancor più innovative la soluzione all'attuale problema di come meglio conciliare la privacy con il diritto a sapere e la beneficiabilità clinica nelle sperimentazioni di farmacogenetica.

Per quanto riguarda la scelta del livello di anonimizzazione che è più opportuno applicare, pur ribadendo la necessità che la scelta venga fatta con specifico riferimento al protocollo a cui verrà applicata, possono essere fatte alcune considerazioni generali:

- la completa identificazione dovrebbe essere evitata, a meno che non vi siano argomentazioni molto solide a sostegno del contrario
- l'identificazione indiretta e la doppia codifica costituiscono in molti casi un buon approccio quando i risultati dello studio possono avere una rilevanza clinica o di altro tipo per il soggetto. Si può ipotizzare che in futuro molti studi genereranno risultati di questo tipo. E' per contro necessario attuare misure efficienti di protezione della confidenzialità delle informazioni relative al soggetto
- la anonimizzazione e' un buon approccio solo quando vi e' una particolare necessita' di proteggere la confidenzialità delle informazioni e dei risultati. Nonostante un doveroso richiamo a non abusare di questa modalita', che toglie al soggetto alcuni suoi diritti, va ribadito che vi sono situazioni in cui la anonimizzazione e' auspicabile.

H. Diritti commerciali e brevettuali - Diffusione dei risultati

In linea di principio lo sponsor non dovrebbe considerare il DNA e i risultati della ricerca di sua esclusiva proprietà. Allo stato attuale delle cose, risulta particolarmente difficile tradurre questo principio generale in linee di comportamento da suggerire. Infatti, i diritti di brevetto e le altre forme di sfruttamento economico dei risultati della ricerca sembrano indiscutibili diritti dello sponsor, necessari per garantire i grandi investimenti che devono essere fatti per condurre questo tipo di ricerca. Il principio sopra esposto dovrebbe perciò realizzarsi non tramite una compartecipazione dei soggetti che hanno aderito alla sperimentazione agli utili economici e brevettuali che ne sono derivati, ma attraverso la condivisione dei risultati, o dei campioni biologici. Il protocollo dovrebbe indicare se e come lo sponsor intende condividere i risultati ed i campioni biologici inclusi nello studio con la comunità scientifica e medica. Una possibile opzione per il futuro potrebbe essere il devolvere i campioni a quelle banche pubbliche di sangue e/o di DNA che sono in fase di creazione in tutto il mondo. Banche di dati pubbliche con accesso internet potrebbero anche costituire i contenitori dei dati generati dallo studio. Deve essere comunque fatto salvo il diritto dello sperimentatore a utilizzare i dati acquisiti in seminari, comunicazioni a congresso e pubblicazioni scientifiche previo consenso dello sponsor, che non può negarlo senza valido e documentato motivo. Il Comitato etico dovrebbe valutare il protocollo tenendo in considerazione questi aspetti, e considerando anche possibili piani per la pubblicazione dei risultati nella letteratura e per assicurare trasparenza.

I. Assicurazione

Per quanto riguarda la copertura assicurativa per uno studio di farmacogenetica, e' necessario distinguere la componente clinica dello studio e la componente di farmacogenetica vera e propria, sia che queste siano chiaramente separate in due protocolli, sia che si trovino assieme nello stesso documento. Per la parte clinica, cioè la somministrazione del farmaco in studio, valgono le stesse considerazioni che si fanno per ogni studio clinico e quindi questo aspetto non verra' trattato.

Le considerazioni di seguito riportate si riferiscono alla componente farmacogenetica e cioè il prelievo del campione biologico (sangue o altro) da cui si estrae il DNA, la raccolta di informazioni e i risultati relativi all'end point farmacogenetico.

Bisogna innanzitutto definire qual e' il rischio della componente prettamente farmacogenetica dello studio. Vi e' un rischio fisico molto limitato e relativo alla

effettuazione del prelievo di sangue. In alcuni casi il materiale biologico viene ricavato da cellule prelevate con una spazzolina dalla parte interna della guancia, pratica che annulla ogni rischio fisico. Il rischio fisico puo' certamente essere adeguatamente coperto dalla polizza assicurativa che copre la parte clinica.

Si puo' ipotizzare un rischio non fisico che puo' derivare al paziente da un uso improprio del suo materiale genetico o delle sue informazioni. Ad esempio, il soggetto potrebbe essere danneggiato psicologicamente dal conoscere i suoi risultati individuali e scoprire che non rispondera' ad un farmaco importante per curare la sua malattia. Si puo' anche pensare al danno morale e materiale (ma non fisico) che puo' derivare dal fatto che il dato genetico individuale sia conosciuto da assicurazioni, datori di lavoro o altri che potrebbero usare questa informazione anche contro l'interesse del soggetto. Bisogna qui ricordare che gli studi di farmacogenetica forniscono primariamente informazioni relative alla efficacia e tollerabilita' individuale dei farmaci, ma in alcuni casi possono in maniera collaterale emergere informazioni ad esempio sulla predisposizione a malattie. Un'altra considerazione e' che questo tipo di rischio non e' peculiare delle sperimentazioni di farmacogenetica. Ad esempio l'abitudine al fumo, i livelli di colesterolo o altre informazioni raccolte durante molti studi non genetici sono probabilmente piu' predittivi di malattia di qualsiasi risultato farmacogenetico ora ipotizzabile.

La prima tutela del soggetto da questi rischi, e la piu' efficace, e' condurre lo studio con una corretta impostazione. I risultati individuali non devono essere dati a nessuno, ed esclusione del diretto interessato (o del decisore surrogato che ha fornito il consenso nel caso di studi su minori/ incapaci) che li richieda espressamente e solo tramite il medico dello studio. Vanno esclusi da questo i famigliari del soggetto solo quando i risultati possono essere direttamente rilevanti per loro. Questo punto deve essere chiaramente indicato nel protocollo e nel consenso, in modo che la sua eventuale violazione permetta una chiara attribuzione di colpevolezza anche in una eventuale azione legale. Per lo stesso motivo e con la stessa modalita' deve essere esplicitamente indicato nel protocollo e nel consenso per quanto tempo, da chi e con quale livello di anonimizzazione e per quali usi sono conservati i campioni di DNA e i dati. Al soggetto deve essere spiegato chiaramente quale puo' essere il valore e l'utilita' per la sua salute delle informazioni che ricevera' se richiedera' di conoscere i suoi risultati genetici individuali.

In conclusione, uno studio di farmacogenetica puo' essere coperto dallo stesso tipo di polizza assicurativa di uno studio prettamente clinico, ma devono essere attuate quelle misure descritte precedentemente per tutelare il paziente da rischi non fisici che potrebbero derivare da un uso improprio o non corretto del suo materiale genetico e delle sue informazioni.

BIBLIOGRAFIA

Ethics and Health at the Global Level: WHO's Role and Involvement. WHO Executive Board Meeting - Information Document: EB95/INF.DOC./20, 23 January 1995.

Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and the Provision of Genetics Services. Unofficial WHO document, WHO/HDP/GL/ETH/95.1.

Neil A. Holtzman, Michael S. Watson, eds. Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States. Report of the Joint DOE-NIH ELSI Task Force on Genetic Testing. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1998.

Update of NHGRI policy for the use of human subjects issues in large-scale DNA sequencing. 1998.

GJ, Glantz LH, Roche PA The Genetic Privacy Act And Commentary. Final Report "Guidelines for Protecting Privacy of Information Stored in Genetic Data Banks" Ethical, Legal & Social Implications of the Human Genome Project, Office of Energy Research, U.S. Department of Energy, No. DE-FG02-93ER61626

Barr PA, Cox DR, Davis JG, Goodman SI, Grody WW, Holtzman NA, Levin AL, Lowden JA, Murphy PD, Numann J, Odesina VO, Press N, Schneider KA, Singer DB, Watson MS. Interim principles of the task force on genetic testing of the NIH-DOE Working group on Ethical, Legal, and Social Implications of Human Genome Research. 1996.

Deschenes M. Cardinal G. Knoppers BM. Glass KC. Human genetic research, DNA banking and consent: a question of 'form'?. *Clinical Genetics*. 59:221-39, 2001
Landegren U. Consulting the source code: prospects for gene-based medical diagnostics. *Journal of Internal Medicine*. 248:271-6, 2000

Agostini M, Arslan P, Caruso G, Chiamenti G, Del Zompo M, Ferro L, Garattini S, Iacobelli M, Lo Giudice M, Meneguz A, Mori M, Orru A, Pignatti P, Pirazzoli A, Porciani F, Recchia G, Rizzini, Samani F, Santi L, Satolli R, Scroccaro G, Velo G, Venturini F. Dichiarazione Di Erice Sui P Principi Etici Della Ricerca farmacogenetica. 2001

Roses AD: Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000; 405:857

Recchia G: 2010: medicina predittiva e terapia personalizzata: quali problemi etici dovremo affrontare?. *Bioetica*, 1/2000

Robertson A: Consent and privacy in pharmacogenetic testing. *Nature Genetics*, vol 28, July 2001

GLOSSARIO

Allele: una delle forme alternative di un gene

Aplotipo: indica la precisa sequenza di polimorfismi a un locus genico

Cariotipo: l'insieme delle caratteristiche che identificano un corredo cromosomico. In particolare: il numero di cromosomi, la loro grandezza relativa, la lunghezza delle braccia del cromosoma, la posizione del centromero e altre caratteristiche

Clone: insieme di cellule originate da una stessa progenitrice e che hanno quindi lo stesso genotipo

DNA polimerasi: è l'enzima che opera la duplicazione semiconservativa del DNA

Ereditabilità: si tratta di un parametro statistico che serve a indicare il contributo genetico alla determinazione di un carattere (in percentuale)

Esone: si definisce in questo modo ogni sequenza di un gene che viene tradotta a livello proteico

Espressione: si definisce espressione genica il processo di trasferimento dell'informazione codificata nel gene in un prodotto funzionale, cioè la proteina

Eterozigote: portatore di due alleli diversi di un gene specifico sui due cromosomi omologhi

Farmacogenetica: lo studio della variabilità di risposta a un farmaco dovuta a fattori genetici ereditari, negli individui o a livello di popolazione

Farmacogenomica: la determinazione e l'analisi del genoma (DNA) e dei suoi prodotti (RNA e proteine) allo scopo di correlare queste informazioni con lo stato o la risposta presente a livello cellulare, tissutale, di individuo o di popolazione, al fine di individuare nuovi bersagli terapeutici, scoprire e sviluppare farmaci o studiare la risposta ad essi.

Fenotipo: le caratteristiche morfologiche e fisiologiche dell'individuo che sono determinate dal genotipo e dall'ambiente

Gene: una sequenza di DNA che porta il messaggio per la produzione di una proteina

Gene candidato: un gene la cui funzione o posizione suggerisce che possa essere coinvolto nello sviluppo di una malattia o nella manifestazione di un carattere

Genetica: lo studio della componente ereditaria nella variabilità dei caratteri (per esempio il colore degli occhi eccetera)

Genoma: tutto il materiale genetico contenuto nei cromosomi di un organismo

Genomica: la determinazione e l'analisi del genoma (DNA) e dei suoi prodotti (RNA e proteine). La genomica usa una serie di tecniche di laboratorio (quali la biologia molecolare o tecniche genetiche) dirette alla comprensione di come l'informazione contenuta nel genoma venga convertita nei meccanismi biologici

Genotipo: rappresenta la costituzione genetica dell'individuo e viene rivelato dall'analisi di tipo molecolare

Introne: è una sequenza di DNA presente in un gene che non viene tradotta in proteina

Linkage: rappresenta la tendenza di due locus a essere ereditati insieme in virtù della loro vicinanza fisica su un cromosoma. Si misura in termini di percentuale di ricombinazione; più due geni o loro porzioni sono vicini su un cromosoma, minore è la probabilità che si separino durante il crossing over. L'analisi di linkage ha sfruttato questa caratteristica per identificare, attraverso l'uso di sequenze specifiche di DNA (marcatori), i geni-malattia che si trasmettono in alcune grandi famiglie

Microchip: supporto di silicio, della dimensione di un francobollo, sul quale vengono depositate sequenze di DNA da utilizzare in vari tipi di studi, dalla identificazione dei geni attivati in particolari tessuti, alla variazione genetica individuale

Mutazioni: alterazioni a carico della sequenza nucleotidica del DNA. Possono essere di diverso genere. Le mutazioni missenso (o di senso errato) sono quelle in cui il cambiamento di un solo nucleotide provoca la sostituzione di un aminoacido nella proteina codificata dal gene. A volte queste alterazioni non provocano grandi disturbi alla funzionalità della proteina, ma spesso anche questa minima alterazione può avere effetti gravi. Le mutazioni di frameshift (o di slittamento del modulo di lettura) avvengono quando si ha l'inserzione o la delezione di un singolo nucleotide, con conseguente scivolamento della lettura e della trascrizione dell'RNA messaggero. Può provocare la perdita di funzionalità della proteina. Si ha una mutazione non senso quando il cambiamento nucleotidico provoca la creazione di un codone di stop, per cui la proteina viene troncata prematuramente. In base alla posizione del codone di stop la proteina potrà o meno mantenere la sua funzionalità

Mutazione puntiforme: si tratta di una mutazione che causa una piccola alterazione a livello della sequenza del DNA e consiste nel cambiamento di un solo nucleotide

Nucleotidi: sono i componenti fondamentali degli acidi nucleici, costituiti da una base purinica o pirimidinica, da 2-desossiribosio e da un gruppo fosfato

Omozigote: individuo che porta due alleli identici di un gene specifico sui due cromosomi omologhi

Penetranza: indica la probabilità che, dato un certo genotipo, si manifesti il fenotipo corrispondente

Polimorfismo: l'esistenza, nella popolazione, di uno o più alleli di un gene con una frequenza significativa

Probando: è un individuo che presenta la condizione patologica in esame e da cui si parte per ricostruire l'albero genealogico della famiglia.

Promotore: la porzione di un gene dove si lega l'RNA polimerasi per iniziare la trascrizione di una sequenza di DNA

Single Nucleotide Polymorphism (SNP): variazione di una singola base nucleotidica, che avviene all'incirca ogni 1.000 paia di basi

Traduzione: la sintesi di una proteina realizzata usando l'RNA messaggero come stampo

Trascrizione : la formazione dell'RNA messaggero a partire dal DNA

1. SCHEMA RIASSUNTIVO DEI LIVELLI DI ANONIMITA' DEI CAMPIONI E DEI DATI

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
<i>Identificazione (Completa)</i>	Si, direttamente	Si	Il campione può essere sottratto con effetto immediato ad ogni futuro uso.	Possibile	Simile alla riservatezza dei dati sanitari generali
<i>Codifica semplice o doppia (Identificazione indiretta)</i>	Indirettamente, tramite uno (codifica semplice) o due (codifica doppia) numeri di 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 agli orientamenti ICH GCP* La doppia codifica offre una aumentata protezione della confidenzialità rispetto alla codifica singola
<i>Anonimizzato</i>	No. La chiave di lettura tra i due codici è cancellata	No	Il campione e i dati non sono identificabili e non possono essere distrutti una volta cancellata la chiave di collegamento	Non possibile	Dati genetici non collegati al soggetto: ulteriore protezione della privacy
<i>Anonimo</i>	No	No	Nessuno	Non possibile	Completo

*International Conference on Harmonisation- Good Clinical Practice

LEGENDA:

I **campioni/dati (completamente) identificati** sono quelli contrassegnati con identificativi personali quali nome o codice sanitario. L'uso di un numero di soggetto dello studio clinico non rende i campioni/dati identificati

I **campioni/dati codificati con codifica semplice** sono quelli contrassegnati con un numero che può essere ricondotto o ricollegato al soggetto solo dal ricercatore.

I **campioni/dati codificati con doppia codifica** hanno un doppio codice, uno per i dati clinici e un altro per i campioni e i dati da questi generati. Il legame tra i due codici viene mantenuto da una terza parte e ma non è noto allo sperimentatore e ai pazienti.

I **campioni/dati anonimizzati** sono campioni con un doppio codice nei quali il legame tra i due codici è stato reciso e quindi i codici non possono più essere collegati.

I **campioni/dati anonimi** sono quelli per i quali non esiste nessun legame di alcun tipo tra il campione e l'identità del soggetto che l'ha fornito. I campioni anonimi possono contenere informazioni sul tipo di gruppo di individui (ad esempio i campioni possono provenire da pazienti affetti da diabete), ma nessun altro dato clinico individuale.

Questa proposta di Lineeguida per la valutazione di una sperimentazione farmacogenetica, nasce dalla collaborazione tra la Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e la GlaxoSmithKline, con il patrocinio di: Direzione Generale Valutazione Medicinali e Farmacovigilanza del Ministero della Salute; Genetic Research Institute; Federazione Nazionale Comitati Etici; GlaxoSmithKline; Istituto Superiore della Sanità; Movimento dei Cittadini; Società Italiana di Farmacia Ospedaliera; Società Italiana di Farmacologia; Società Italiana di Genetica Umana; Società Italiana di Medicina Generale; Società Italiana per la Bioetica e i Comitati Etici e il coinvolgimento dei Comitati Etici: Comitato Etico Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziiale, Bari; Comitato Etico Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani IRCCS, Roma; Comitato Etico Azienda Ospedaliera, Verona; Comitato Etico Istituto San Paolo, Milano; Comitato Etico Istituto G. Gaslini, Genova; Comitato Etico Ospedale L. Sacco, Milano; Comitato Etico Ordine Mauriziano, Torino; Comitato Etico Policlinico San Matteo, Pavia.

Alla realizzazione della proposta di lineeguida ha lavorato un gruppo multidisciplinare di Genetisti, Farmacisti ospedalieri, Clinici, Medici di medicina generale, Farmacologi, Esperti di Bioetica e Legislazione, Rappresentanti di Comitati Etici, dei Cittadini e dell'Industria.

Chairman dell'iniziativa: Dr.ssa Giovanna Scroccaro, SIFO; Dr. Paolo Rizzini, GSK, Organizzazione e coordinamento scientifico: Dr.ssa Antonella Pirazzoli, GSK; Dr.ssa Francesca Venturini, SIFO. Coordinamento Operativo: Dr.ssa Alessandra Antonello, GSK. Stesura e coordinamento testo: Dr.ssa Antonella Pirazzoli, GSK; Prof. Seymour Garte, GRI. Autori: Dr.ssa Maria Paola Alberti, Società Italiana di Farmacia Ospedaliera; Prof. Roberto Barale, Università di Pisa; Dr. Ovidio Brignoli, Società Italiana Medicina Generale; Prof. Claudio Buccelli, Federazione Nazionale Comitati Etici; Dr.ssa Maria Dell'Aerea, Comitato Etico Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziiale, Bari; Prof.ssa Maria Del Zompo, Società Italiana di Farmacologia, Università di Cagliari; Dr.ssa Domenica Di Benedetto, Comitato Etico Istituto San Paolo, Milano; Prof. Pierenrico Gallenga, Federazione Nazionale Comitati Etici; Dr. Alberto Garaventa, Istituto G. Gaslini, Genova; Prof. Seymour Garte, Genetic Research Institute, Milano; Dr. Enrico Girardi, Comitato Etico Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani IRCCS, Roma; Dr.ssa Franca Goffredo, Comitato Etico Ordine Mauriziano, Torino; Dr.ssa Annarita Meneguz, Istituto Superiore della Sanità; Prof. Maurizio Mori, Università degli Studi di Torino; Prof. Demetrio Neri, Università di Messina; Prof. Giuseppe Novelli Università Tor Vergata; Dr.ssa Annamaria Orrù, Movimento dei Cittadini, Dr.ssa Cinzia Ortega, Comitato Etico Ordine Mauriziano, Torino; Prof. Pier Franco Pignatti, Società Italiana di Genetica Umana, Comitato Etico Azienda Ospedaliera, Verona, Università agli Studi di Verona; Dr.ssa Antonella Pirazzoli, GlaxoSmithKline; Dr. Leopoldo Ravizza, Comitato Etico Istituto San Paolo, Milano; Dr. Giuseppe Recchia, GlaxoSmithKline; Dr. Giuliano Rizzardini, Comitato Etico Ospedale L. Sacco, Milano; Dr. Paolo Rizzini, GlaxoSmithKline; Dr.ssa Rossella Rossi, Comitato Etico G. Gaslini, Genova; Prof.ssa Giovanna Ruberto, Comitato Etico Policlinico San Matteo, Pavia; Dr.ssa Giovanna Scroccaro, Società Italiana di Farmacia Ospedaliera, Comitato Etico Azienda Ospedaliera, Verona; Prof.ssa Gabriella Serio, Comitato Etico Azienda Ospedaliera Policlinico Consorziiale, Bari; Prof. Antonio G. Spagnolo, Università Cattolica del S. Cuore, Roma; Società Italiana per la Bioetica e i Comitati Etici; Dr.ssa Domenica Tassielli, Comitato Etico Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani IRCCS, Roma; Dr. Carlo Tomino, Direzione Generale Valutazione Medicinali e Farmacovigilanza, Ministero della Salute, Prof. Alberto Turco, Università degli Studi di Verona; Dr.ssa Francesca Venturini, Società Italiana di Farmacia Ospedaliera; Prof. Mario Zanchetti, Università C. Cattaneo, Castellanza.