

Ricerca farmacogenetica: problematiche etiche

Documento preliminare per la discussione del Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera ICP sui criteri di valutazione dei protocolli di ricerca farmacogenetica

a cura di Stefania Radaelli

La farmacogenetica e la farmacogenomica hanno aperto, studiando sotto prospettive distinte e complementari le basi genetiche della risposta ai farmaci, nuove prospettive alla personalizzazione delle terapie, alla realizzazione di farmaci focalizzati su un preciso bersaglio genetico ed alla produzione di alcuni di essi ricorrendo non solo alle sintesi chimiche tradizionali, ma anche a cellule, tessuti e animali transgenici. Sebbene la risposta ai farmaci sia influenzata anche da molti altri fattori, quali l'ambiente, la dieta, l'età, lo stile di vita, lo stato di salute o di malattia, rimane indubbio che la conoscenza delle caratteristiche genetiche individuali possa contribuire alla realizzazione di terapie sempre più sicure ed efficaci.

Ne derivano svariati problemi bioetici, che comprendono i possibili conflitti tra bisogni e diritti individuali e collettivi, la corretta distribuzione dei relativi oneri e benefici, le incognite ed i rischi di interventi che incidono, in senso lato, sul corso stesso della vita.

Ci troviamo a nuovi orizzonti epistemologici, che non possono essere ridotti a slogan, per quanto efficaci, come il ben noto il farmaco giusto al paziente giusto nella dose giusta: le questioni in gioco non solo sfuggono ancora per la massima parte alla pubblica opinione, ma sono il più delle volte ancora ignorate o conosciute troppo sommariamente dagli stessi bioeticisti.

Il **Comitato Nazionale di Bioetica** si è espresso in varie circostanze sugli sviluppi e sulle applicazioni della genetica e delle biotecnologie. Lo ha fatto sia in senso generale, sia in riferimento a problemi specifici, come ad esempio la terapia genica, l'allocazione delle risorse, il consenso libero ed informato, la sperimentazione sull'animale e sull'uomo, la riservatezza dei dati personali e l'impiego degli animali transgenici. Si vedano in particolare i seguenti documenti:

- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): Terapia genica, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1991, a
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): Documento sulla sicurezza delle biotecnologie, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1991, b
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): Diagnosi prenatali, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1992, a

- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): La sperimentazione dei farmaci, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1992, b
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): Rapporto sulla brevettabilità degli organismi viventi, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1993
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): Progetto genoma umano, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1994, a
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): Pareri del Comitato Nazionale per la Bioetica su “Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e la biomedicina” (Consiglio d'Europa) e “Bozza preliminare di dichiarazioni universali sul genoma umano e i diritti umani” (UNESCO, 1997). Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1997, a
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): Sperimentazione sugli animali e salute dei viventi. Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1997, b
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): La clonazione. Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1997, c
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): Etica, sistema sanitario e risorse, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1998
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): Orientamenti bioetici per i test genetici, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 1999
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): Parere del Comitato Nazionale della Bioetica sull'impiego terapeutico delle cellule staminali. Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2000
- CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica): Considerazioni etiche e giuridiche sull'impiego delle biotecnologie, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2001

Sono però del 2006 due documenti che toccano specificamente le questioni legate agli sviluppi più recenti della ricerca genetica applicata alla produzione e sviluppo di farmaci, nonché alla conservazione e utilizzo dei dati e delle informazioni tratte dalle ricerche effettuate su materiale biologico umano (quest'ultimo si intitola “Parere del CNB su una Raccomandazione del Consiglio d'Europa e su un documento del Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie”).

In questa sede, allo scopo di introdurci nelle complesse questioni di ordine etico sollevate dagli sviluppi della farmacogenetica e da tenere in considerazione nella

valutazione di protocolli di ricerca farmacogenetica, sembra opportuno analizzare, seppur in modo sintetico, il documento intitolato **“Dalla farmacogenetica alla farmacogenomica” (CNB, 2006)**

Il documento è strutturato in capitoli, di cui riportiamo una breve sintesi:

CAPITOLO I: Il primo capitolo è volto a collocare la farmacogenetica e la farmacogenomica all'interno del processo che ha trasformato la genetica in una delle grandi protagoniste del progresso scientifico e tecnologico.

CAPITOLO II: Il secondo capitolo è dedicato al farmaco.

Il capitolo dedicato al farmaco si conclude con un accenno al **brevetto** farmaceutico, il cui impianto tende a valorizzare più l'innovazione chimica, che quella terapeutica. Questo problema, che dopo avere distorto la ricerca e gli sviluppi dei farmaci tradizionali rischia di esercitare un'influenza negativa anche sui prodotti biotecnologici, merita di essere approfondito ed affrontato a livello legislativo.

Il brevetto è l'attestato amministrativo della paternità di un'invenzione e del diritto di goderne, nel rispetto delle norme della convivenza civile, i frutti. La sua rilevanza etica è principalmente legata all'influenza che esso esercita sulle scelte della ricerca scientifica.

L'estensione al settore delle biotecnologie della privativa brevettuale, concepita e collaudata con riferimento ai tradizionali ambiti industriali, solleva delicati problemi giuridici. Assume importanza centrale, al riguardo, stabilire se i brevetti biotecnologici debbano essere autorizzati secondo il modello classico della disciplina brevettuale, in virtù del quale l'inventore può rivendicare il diritto all'esclusivo sfruttamento di tutti i possibili impieghi futuri dell'invenzione brevettata, o se la portata del brevetto vada circoscritta in modo che possa essere rivendicato unicamente l'uso dichiarato nella domanda di brevetto (“tutela basata sugli scopi”)

CAPITOLO III: Il terzo capitolo si addentra nel controllo genetico della risposta ai farmaci. Dopo alcuni chiarimenti sul significato e sull'uso dei termini farmacogenetica e farmacogenomica e alcuni cenni storici, i metodi di analisi farmacogenetica sono delineati nella loro evoluzione verso la genomica e la proteomica.

Si considerano innanzitutto le varie definizioni di “farmacogenetica” e “farmacogenomica” apparse in letteratura. Sulla prima sembra esserci un vasto consenso:

“farmacogenetica è lo studio degli effetti delle variazioni genetiche nella risposta individuale ai farmaci, includendo in ciò la sicurezza, l'efficacia e le interazioni tra farmaci”. Come tale la farmacogenetica è finalizzata allo sviluppo di terapie personalizzate.

Sulla definizione di **“farmacogenomica”** non c'è invece identità di vedute. Alcuni la interpretano come una semplice evoluzione operativa della farmacogenetica a seguito

dei progressi realizzati soprattutto col sequenziamento del DNA e quindi la definiscono come “lo studio del genoma e dei suoi prodotti (inclusi l’RNA e le proteine) in quanto tale studio è correlato alla scoperta e sviluppo di nuovi farmaci” (Pharmacogenetics Working Group). Altri invece identificano una differenza concettuale rispetto alla farmacogenetica: la fonte di variazioni correlate alla risposta ai farmaci studiata dalla farmacogenetica è di tipo “strutturale” e quindi costituisce una caratteristica statica e globale dell’individuo, mentre la farmacogenomica studia una seconda fonte di variazione che è “funzionale”, legata cioè all’espressione dei geni nelle cellule dei vari tessuti. Mentre la prima fonte non è tessuto-specifica, la seconda fonte è tessuto-specifica e quindi costituisce un fattore di variabilità dinamico e mutevole in risposta a stimoli endogeni ed esogeni (Consortium on Pharmacogenetics).

Più in generale la farmacogenetica può essere definita come la disciplina che “si occupa delle basi genetiche delle differenze individuali nella risposta ai farmaci”, mentre spetta alla farmacogenomica il compito di trasferire le nuove conoscenze sul genoma umano alla ricerca sia per la scoperta e sviluppo di nuovi farmaci che per l’individualizzazione delle terapie.

Nel suo significato più ampio, la farmacogenetica può essere definita come la disciplina che studia le basi genetiche delle differenze individuali riscontrabili nella risposta ai farmaci. La farmacogenomica non va intesa come un semplice aggiornamento della farmacogenetica in relazione ai recenti sviluppi delle ricerche sul genoma umano, ma come un approccio nuovo, basato sull’analisi della variazione genetica estesa all’intero genoma in un sistema dinamico formato da una rete di interazioni tra geni e proteine.

Il controllo genetico della risposta ai farmaci può esercitarsi a diversi livelli: a) assorbimento del farmaco; b) metabolismo, trasporto ed eliminazione; c) caratteristiche del bersaglio; d) reazioni avverse. I sistemi genetici sui quali si basa questo controllo possono avere vari gradi di complessità, che vanno dalla situazione più semplice dell’eredità monogenica, spesso definita come mendeliana semplice, a quelli costituiti da molteplici componenti, che caratterizzano l’eredità poligenica. e multifattoriale.

L’effetto finale sul fenotipo dei geni che controllano le caratteristiche associate alla patologia curata da uno specifico farmaco, oppure al metabolismo del farmaco stesso, è una variazione quantitativa o qualitativa, anche in senso patologico, della risposta al farmaco. Le conseguenze possono riguardare sia l’azione terapeutica, sia effetti avversi, come le reazioni tossiche secondarie, l’intolleranza e l’ipersensibilità.

L’approccio farmacogenetico offre il duplice vantaggio di migliorare l’efficacia del trattamento con la scelta del farmaco più adatto e di aumentarne la sicurezza, evitando il rischio di reazioni avverse.

Obiettivo finale della farmacogenetica è l’uso delle conoscenze, delle metodologie e dei dati genetici per il miglioramento della sicurezza e dell’efficacia dei farmaci. Per quanto riguarda la sicurezza, l’approccio farmacogenetico offre il vantaggio di evitare trattamenti terapeutici inappropriati e che possano comportare rischi per il paziente dovuti principalmente a reazioni avverse. L’efficacia può essere migliorata in due

modi: a) con la scelta del farmaco più adatto fra quelli in uso e con la progettazione di nuovi farmaci, operate sulla base dei dati sulle caratteristiche genetiche del paziente e sulle varianti genetiche della malattia; b) con la prescrizione ed il dosaggio del farmaco aggiustati sulle diverse capacità metaboliche legate alla costituzione genetica del paziente.

L'accumulo delle informazioni necessarie per la definizione dei profili genetici richiede l'elaborazione di sistemi di deposito e gestione dei dati. A questa necessità risponde la **bioinformatica**, che è un'area in rapida espansione e un prezioso strumento di lavoro.

Si accenna, infine, allo sviluppo logico della farmacogenetica e della farmacogenomica: la **terapia genica**, il cui bersaglio è il gene che dirige o regola la sintesi del prodotto proteico. A differenza delle patologie d'origine ambientale, quelle ereditarie sono legate ad anomalie genetiche insite nell'organismo fin dal momento del suo concepimento. Finora il problema è stato affrontato cercando di limitarne la diffusione attraverso la consulenza genetica e le diagnosi prenatali. Gli sviluppi della ricerca genetica hanno aperto la strada alla correzione di queste anomalie a livello delle cellule somatiche e, in prospettiva, anche di quelle germinali. La costituzione genetica, tuttavia, spesso conferisce solo una potenzialità, che nel corso dell'esistenza può tradursi in caratteristiche psicofisiche diverse, talvolta perfino opposte. Prima di correggerli o cancellarli per sempre occorre approfondirne il significato e, quando è possibile, valorizzarne i risvolti positivi. In sintesi, si può affermare che mentre alcuni tratti genetici hanno una connotazione patologica indiscussa, altri presentano risvolti positivi e negativi, che vanno attentamente valutati e soppesati. Anche questa nozione appartiene al patrimonio di conoscenze fondamentali dal quale la ricerca non solo farmacologica, ma anche genetica non può prescindere qualunque sia la prospettiva teorica o applicativa, etica o meramente tecnica, sotto la quale essa è considerata.

CAPITOLO IV: Il quarto capitolo propone una riflessione strettamente bioetica. Si ribadisce sia il collegamento tra la farmacogenetica e la farmacogenomica, sia l'impulso dato a queste due discipline dalla mappatura e dal sequenziamento del genoma umano, ricordando che il CNB ha precedentemente espresso un giudizio positivo su questi sviluppi, ovviamente nella misura in cui essi contribuiscono al bene e alla salute dell'uomo.

Il giudizio appare positivo allorché si ottengano – da tale collegamento – maggiori benefici terapeutici e si riducano i rischi di reazioni avverse, secondo i principi di “beneficialità” e di “non-maleficenza”.

Questo indirizzo di ricerca, tuttavia, non deve portare all'esasperazione del “**riduzionismo genetico**”, sia come linea di pensiero, sia anche come volontà di superamento delle interrelazioni che l'organismo umano – anche nella sua fisicità – sviluppa con l'ambiente.

Sotto il profilo delle interpretazioni distorte, potrebbe paventarsi un'ulteriore spinta al cosiddetto "riduzionismo genetico radicale", o "determinismo genetico", già oggi diffuso in molti ambienti, con l'affermazione che ogni manifestazione del fenotipo, e perfino del comportamento umano, sia correlato a (e determinato da) un particolare assetto genico: in questo caso nelle ricerche sulla proteomica, sarebbe solamente da sostituire nell'equazione riduttivistica quella particolare proteina al gene ed il risultato non cambierebbe.

R.Lewontine, S.Rose e J.Kamin (1984) hanno proposto una riflessione sulle conseguenze negative di un'impostazione riduzionistica, che essi individuano a livello scientifico in un'errata concezione dei processi biologici, per loro natura complessi; a livello etico-sociale nel fatalismo, nella deresponsabilizzazione e, a livello della politica della ricerca, nel perseguimento di obiettivi sbagliati nell'allocazione delle risorse. Sempre lo stesso autore conclude che le nuove conoscenze derivate dallo studio del genoma umano, usate in modo corretto e appropriato offrono la possibilità di migliorare la qualità della vita della nostra società, ma devono essere sottratte alla matrice riduzionista ed inserite in una visione integrata della biologia umana, nella sua dimensione individuale e sociale.

E' importante prima di tutto distinguere tra riduzionismo genetico come metodologia di ricerca e riduzionismo genetico come ideologia.

riduzionismo genetico come metodologia non va confuso con riduzionismo genetico come ideologia, che è un fenomeno culturale più complesso e solo in parte legato, un po' paradossalmente se si vuole, ai successi ottenuti dal modello analitico e riduzionista proprio del programma di ricerca perseguito dalla biologia molecolare (S. Sarkar. 1998). L'idea di fondo è che i geni assumano un peso così rilevante nella nostra vita da dar luogo a un suo impoverimento culturale e spirituale che, nell'annosa questione del rapporto tra natura e cultura, tornerebbe a far prevalere la natura, ovviamente con tutte le conseguenze - anche, ad esempio, in termini di politiche educative o di razzismo di ritorno - che ciò potrebbe comportare.

Potrebbe risorgere il vecchio determinismo genetico, ossia la tendenza, stile anni '20 e '30, per intenderci, a favorire la spiegazione genetica non solo delle malattie e della risposta ai farmaci, ma di qualsiasi forma di "devianza" dalla norma sociale.

Sono un problema che riguarda il modo in cui la società percepisce e recepisce gli avanzamenti della scienza e, quindi, un problema di politica culturale, di grande rilevanza in specie in un paese come il nostro nel quale il processo di diffusione delle conoscenze scientifiche è lento. Se questo è vero, la critica del riduzionismo genetico come ideologia implica un impegno culturale per preparare la società ad accogliere e a saper valutare nella loro giusta dimensione i risultati della ricerca genetica, che non ha per nulla bisogno di essere esaltata per produrre i suoi effetti benefici. Questo è indubbiamente un compito cruciale che le autorità pubbliche devono assumersi:

altrimenti rischiamo di avere in mano strumenti di grande efficacia senza però essere adeguatamente preparati ad usarli a beneficio dei nostri pazienti.

Emergono alcune indicazioni, che possono essere così riassunte:

1. In senso generale, si ribadisce il valore della ricerca scientifica e tecnologica come strumento di progresso e l'obbligo morale di assicurarle un sostegno adeguato, anche sul piano legislativo, in termini di risorse umane ed economiche;

2. Il sostegno alle punte più avanzate della ricerca non deve pregiudicare, tuttavia, la valorizzazione delle conoscenze scientifiche già acquisite, che attendono solo di essere tradotte in applicazioni pratiche;

3. Per quanto riguarda la farmacogenetica e la farmacogenomica, l'analisi genetica dovrebbe essere considerata, nei casi in cui esista una correlazione certa tra costituzione genetica e risposta al farmaco, come uno dei criteri fondamentali della scelta terapeutica;

4. Si raccomanda che l'analisi genetica sia tenuta in maggiore considerazione anche a livello della sperimentazione dei medicinali, oltre che della ricerca medica ed epidemiologica in generale, così da consolidare ed estendere la conoscenza di questo settore;

5. Si attira l'attenzione su un aspetto cruciale, ma poco conosciuto del brevetto: il peso eccessivo che esso attribuisce alla novità chimica, anche a discapito del beneficio terapeutico. Questa anomalia merita d'essere approfondita e, eventualmente, corretta a livello legislativo;

6. Si rileva, infine, che la farmacogenetica e la farmacogenomica si collocano in una svolta critica del progresso scientifico e tecnologico, che offre per la prima volta all'uomo la possibilità d'intervenire direttamente sul progetto della vita. E' di fondamentale importanza, di conseguenza, promuovere da parte del mondo scientifico un'informazione al pubblico non solo corretta, ma anche chiara ed accessibile a chiunque. Solo così sarà possibile diffondere il clima di fiduciosa collaborazione reciproca indispensabile per ricavare da

Sia le finalità della ricerca (migliorare la salute degli esseri umani e ridurre i costi, sia in termini di sofferenze, sia in termini economici) sia i mezzi usati per perseguirle sembrano esenti da controversie morali incompensabili e, in effetti, non risulta che esistano posizioni contrarie alla ricerca in farmacogenetica e farmacogenomica per ragioni di principio (se non quelle, per fortuna minoritarie, ispirate a un pregiudiziale rifiuto dell'innovazione scientifica).

Può essere sollevata una questione generale sul piano della **giustizia globale** e riguarda la moralità di **allocare ingenti risorse** in un tipo di ricerca i cui benefici ridonderanno sicuramente (e almeno per un lungo periodo) solo ai pazienti dotati di maggiori mezzi

finanziari, col rischio quindi di esacerbare le già esistenti diseguaglianze nell'accesso alle cure mediche.

I problemi bioetici sollevati da questo specifico campo di ricerca non sono qualitativamente differenti da quelli pertinenti all'intero campo della ricerca biomedica avanzata e quindi possono essere affrontati con l'applicazione, e l'eventuale adattamento al caso specifico, di principi generali e di strumenti normativi già ben collaudati ed espressi in numerosi documenti nazionali e internazionali.

Principi generali e fondanti sono enunciati in solenni documenti, quali ad es. la **“Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina” (1997) Oviedo e relativo “Protocollo addizionale sulla ricerca”, e inoltre nella “Dichiarazione universale sul genoma umano ed i diritti dell'uomo dell' UNESCO (1996) .**

Per quanto riguarda le indagini sull'uomo, si fa riferimento ai criteri nazionali ed internazionali concernenti da un lato la sperimentazione dei farmaci e, dall'altro, le indagini genetiche, avendo come obiettivo la tutela sia del malato sia del soggetto sano.

Questi criteri riguardano:

la solidità dei presupposti scientifici di ciascuna indagine, la valutazione del rapporto rischio/beneficio, il consenso libero ed informato; la tutela della riservatezza, l'accurata conservazione dei campioni e della documentazione, l'obbligo di rendere conto dei risultati ottenuti.

Valutazione rapporto rischi/benefici

In ragione di quanto sopra detto, i problemi bioetici posti dalla farmacogenetica nei suoi sviluppi verso la farmacogenomica attengono alla valutazione e al bilanciamento (da compiere sia a livello della ricerca, sia a livello delle ricadute applicative) dei benefici e dei costi/rischi, con lo scopo di individuare le regole più idonee a massimizzare i primi e a minimizzare i secondi.

Dall'analisi della letteratura pertinente, benefici e rischi possono essere così sintetizzati:

a) Benefici

- comprensione delle basi genetiche del meccanismo di risposta ai farmaci
- sviluppo di nuovi farmaci più efficaci e sicuri, e in maniera più rapida e meno costosa grazie a studi clinici di nuova concezione
- uso più sicuro (in relazione agli eventi avversi) e più efficace (con la possibilità di distinguere i non-rispondenti o i lenti e veloci rispondenti) dei farmaci, con conseguenti risparmi nei costi a carico del SSN
- miglioramento nella farmacovigilanza post-market dei farmaci, che può anche consentire di salvaguardare farmaci benefici che in determinati genotipi possono avere effetti avversi (e che oggi vengono ritirati dal mercato)

b) Rischi

- correlati al reperimento, uso e conservazione dei reperti biologici necessari per la ricerca
- correlati all'uso delle informazioni ottenute, per evitare usi discriminanti
- correlati all'inclusione ed esclusione negli studi clinici
- correlati all'eventuale inasprimento del fenomeno delle malattie orfane
- correlati all'introduzione di test farmacogenetici non sufficientemente validati.

Si propone di identificare le questioni etiche sollevate dalla farmacogenetica in riferimento a tre livelli: a) ricerca di base; b) ricerca applicativa (in specie in farmacologia); c) applicazione alla pratica clinica.

A tutti e tre i livelli - e, ovviamente, con diversa pregnanza ad ognuno di essi - i problemi bioetici riguardano essenzialmente i seguenti punti:

- a. la corretta gestione delle informazioni acquisite;**
- b. i problemi relativi al consenso informato, alla privacy e alla confidenzialità;**
- c. le implicazioni etiche e sociali della stratificazione**
- d. le implicazioni circa l'equità nell'accesso alle cure mediche.**

a. corretta gestione delle informazioni acquisite

Al livello generale della ricerca in farmacogenetica il problema fondamentale che si pone riguarda il **controllo del flusso delle informazioni**.

I principi regolatori emersi sono tre: l'ottenimento del consenso informato, la protezione della privacy e la garanzia della confidenzialità.

b. consenso

Il tema del consenso informato va analizzato sotto tre principali aspetti: i) la sua estensione; ii) il suo contenuto; iii) le sue nuove modalità.

i) estensione: ampio o ristretto

Scontato ovviamente il principio generale che l'ottenimento del consenso deve essere preceduto da una corretta, ampia e comprensibile opera di informazione (compito particolarmente arduo per il genetista), anche dal punto di vista terminologico, il primo problema (l'estensione del consenso) riguarda il tempo, gli usi e le persone autorizzate. Possiamo, per comodità espositiva, identificare due ipotesi estreme, tra le quali si situano varie ipotesi mediane. La prima (consenso ampio) è quella in cui il consenso equivale a una sorta di cambiale in bianco che il soggetto rilascia al ricercatore sia in relazione ai

ii) contenuto

Passando al secondo aspetto (i contenuti), la letteratura sottolinea in particolare i seguenti punti.

-In primo luogo, una accurata e imparziale illustrazione dei benefici (se ve ne sono) e dei rischi della partecipazione alla ricerca. Qui con rischi non si intendono ovviamente quelli connessi alle metodologie di raccolta dei campioni (davvero minimi), quanto quelli psicosociali conseguenti all'uso improprio o non autorizzato delle informazioni.

-Per questa ragione - in secondo luogo - è necessaria l'illustrazione specifica delle procedure previste per salvaguardare la privacy e la confidenzialità: non, quindi, solo il semplice riferimento alle norme già esistenti in proposito, ma l'esplicita indicazione delle tecniche usate per conservare il campione biologico e le informazioni, le persone che vi hanno accesso e per quali scopi, il responsabile dell'intera procedura ecc.

-In terzo luogo, dovrà essere indicato lo sponsor della ricerca e la possibilità che questa generi risultati commercialmente sfruttabili. Infine, il consenso deve includere la menzione della possibilità che nel corso della ricerca vengano scoperte informazioni secondarie rispetto allo scopo della ricerca e potenzialmente benefiche (ma anche comportanti rischi psicosociali) per il soggetto stesso: in questo caso, dovrà essere chiaramente precisato che cosa avviene di queste informazioni, chi ne valuta l'attendibilità, chi ha il compito di informare il soggetto e, ovviamente, se il soggetto richiede o non richiede di essere informato.

L'allentamento dei vincoli deve essere compatibile con le garanzie e la protezione della privacy e della confidenzialità. Si può infatti ipotizzare che, anche nel più favorevole degli scenari di ricerca, i dati di farmacogenetica possano generare informazioni secondarie alle quali altri potrebbero avere interesse ad accedere. Ecco alcuni degli scenari evocati in letteratura: a) il genotipo che influenza la risposta al farmaco gioca un ruolo nella predisposizione e/o l'evoluzione di una certa malattia, oppure nella suscettibilità alla dipendenza da droghe o altre sostanze; b) un test di farmacogenetica può persino veicolare informazioni circa la non-paternità (un bambino "acetilatore lento" non può essere figlio di un padre che non ha almeno uno degli alleli responsabili di questo tratto recessivo); c) il mero fatto di essere dichiarato non-responder a un dato farmaco o a una classe di farmaci può avere conseguenze, quando, ad esempio, quel farmaco è l'unico efficace per una data malattia: virtualmente, il soggetto viene dichiarato inguaribile.

iii) nuove modalità. Consenso di gruppo

L'idea centrale consegue alla preoccupazione che un determinato individuo, anche se non ha partecipato direttamente (o ha rifiutato di farlo) a una ricerca, possa riceverne comunque un danno psicosociale (nella forma di **stigmatizzazione o discriminazione**) conseguente all'essere percepito come membro del gruppo sociale, ben identificabile, sul quale la ricerca viene condotta. Si può ipotizzare, ad esempio, che una ricerca di farmacogenetica possa appurare che un gruppo sociale individuabile su basi etniche o razziali (termini ancora conservati nel linguaggio comune) sia non-responder a un

determinato farmaco: in determinate condizioni, ciò potrebbe tradursi in discriminazioni nell'accesso ai trattamenti, che nel caso specifico potrebbero essere collegati a pregiudizi a sfondo etnico e coinvolgerebbero tutti gli individui appartenenti al gruppo, anche quelli che non hanno direttamente partecipato alla ricerca.

Tutto quello che viene scoperto sul corredo genetico di un individuo fornisce informazioni non solo su quell'individuo, ma anche sui suoi congiunti. Il tema non è specifico della farmacogenetica, ma pone anche in questo settore un problema di gestione delle informazioni, che richiama la necessità di sviluppare il **counseling genetico**.

b. privacy, flusso delle informazioni

si usa distinguere tre diverse procedure applicabili ai campioni biologici per il controllo del flusso delle informazioni: **identificabilità, codificazione (semplice o doppia), anonimizzazione**.

Il secondo sistema assicura un grado maggiore di protezione e conosce due varianti. Nel sistema a singolo codice un numero identificativo lega il campione al soggetto. Il codice è noto solo al ricercatore e può essere utilizzato per l'identificazione entro i limiti e i casi previsti nel modulo di consenso informato, dove possono essere previsti anche gli altri soggetti che, in determinate circostanze, possono avere accesso al codice. Ancora maggiore è il grado di protezione assicurato dal sistema a doppio codice, dove il numero identificativo del campione e il numero identificativo del soggetto sono legati da un codice che non è noto al ricercatore. Questo sistema viene ritenuto il più idoneo a conciliare le esigenze della ricerca e la protezione degli interessi dei soggetti. Esso mantiene aperta e maggiormente controllabile la possibilità di accedere agli altri dati medici eventualmente necessari per la ricerca, senza che il ricercatore possa risalire all'identità personale del soggetto. Tuttavia ha costi sensibilmente più alti rispetto agli altri sistemi e pone il problema (cruciale per l'agibilità della procedura) dell'identificazione dell'organismo abilitato alla tenuta del codice di collegamento. A tal proposito, in letteratura si parla della creazione di "organismi fiduciari intermediari" cui affidare la gestione di questo compito.

c. stratificazione

la ricerca in farmacogenetica è destinata a stratificare (qualcuno preferisce dire: differenziare) in sottogruppi sia i pazienti (in base ai loro profili di risposta ai farmaci), sia le malattie, dando luogo a una nuova "tassonomia molecolare delle malattie", cioè all'idea che certe malattie, finora intese come una singola condizione, rappresentano in realtà, dal punto di vista genetico, un quadro più eterogeneo e quindi richiedano trattamenti differenziati, ossia trattamenti "tagliati su misura" per quel singolo paziente e col minor carico di effetti collaterali possibile.

In sostanza, diventa possibile oggi fornire una base scientifica a fenomeni già noti anche prima dello sviluppo della farmacogenetica: ad esempio, quello dei farmaci che non superano la fase II perché non dimostrano una sufficiente efficacia e/o sicurezza da giustificare il passaggio alla fase III e quindi vengono abbandonati; oppure i calcoli costi-benefici che influenzano (o determinano) l'inclusione o l'esclusione di un farmaco nella lista di quelli offerti dal sistema sanitario; o, ancora, il fenomeno dei farmaci che vengono ritirati dal commercio per l'alto numero di eventi avversi registrati (e di cui, grazie alla farmacogenetica, si potrebbe proporre il recupero). L'unica differenza è che prima dell'avvento della farmacogenetica l'incidenza di questi fenomeni e le relative valutazioni, anche in termini di politiche pubbliche, potevano essere accertate solo su basi statistiche e a posteriori, coi relativi costi, specialmente in termini di sofferenza, che ciò comporta. La farmacogenetica potrebbe permettere di prevenire il verificarsi di questi fenomeni e ciò rappresenta indubbiamente un beneficio: il problema reale sta nel creare le condizioni per perseguire questo beneficio evitando gli effetti collaterali negativi in termini di giustizia ed equità nell'accesso alle cure mediche, o addirittura in termini di negazione dell'accesso per quei genotipi di cui si accerti l'impossibilità di metabolizzare un certo farmaco. Questo fenomeno potrebbe accentuarsi in futuro per ragioni che attengono alle politiche di investimento nella ricerca farmacologica da parte delle ditte farmaceutiche.

Sebbene, in letteratura, si suggerisca anche la possibilità che piccole ditte potrebbero trovare conveniente concentrarsi su una nicchia del mercato e che, inoltre, i pazienti potrebbero essere indotti a pagare volentieri di più un farmaco sicuramente efficace (a parità di altre condizioni) e più sicuro, i costi sarebbero comunque proibitivi e i sistemi sanitari verrebbero sottoposti a pressioni finanziarie difficilmente sopportabili. Si tratta, ovviamente, di scenari per ora solo ipotizzabili, ma che non dovrebbero essere sottovalutati al fine di potere già da ora individuare i possibili correttivi. Nel dibattito vengono indicate due possibili strade.

La prima è quella di un maggiore coinvolgimento diretto del settore pubblico nel finanziamento della ricerca, con particolare riguardo ai settori di grande interesse per la salute della gente (e potenzialmente suscettibili di diminuire i costi a carico dei sistemi sanitari), ma non appetibili per le ditte private.

La seconda strada (non alternativa, ma complementare alla prima) consiste nel creare condizioni affinché le ditte private trovino convenienza ad investire e a continuare ad investire nella farmacogenetica. Il modello è quello usato per affrontare il fenomeno delle malattie orfane.

Il modello è stato pensato per affrontare le eccezioni allo standard attuale di ricerca e sviluppo dei farmaci; se l'eccezione, in conseguenza di una estesa stratificazione, dovesse diventare la regola, tutto il sistema andrà ripensato e nessuno è in grado di prevederne la dimensione e i costi.

d. Farmacogenetica e pratica clinica

Il punto di riferimento più idoneo per individuare questi problemi è quello di comprendere quali potrebbero essere le implicazioni della farmacogenetica per i medici, per i pazienti e per altri soggetti potenzialmente interessati.

A parte il fatto, già ricordato, che tali test possono veicolare direttamente o indirettamente "informazioni secondarie", dovrebbe restare fermo che - anche a causa del carattere sensibile delle informazioni genetiche e della attuale comune percezione dei fenomeni ereditari - ragioni prudenziali consigliano di mantenere per i test di farmacogenetica applicati ai pazienti di stessi standard attualmente applicati agli altri test genetici, soprattutto in relazione alla qualità dell'informazione da fornire.

L'integrazione della farmacogenetica nella pratica clinica routinaria richiederà la disponibilità di tecnologie "user-friendly", di facile eseguibilità, creando così il problema (di cui si dirà più avanti) dell'offerta diretta al consumatore senza la mediazione di un professionista sanitario.

C'è una tendenza generale a scoraggiare l'autosomministrazione dei test genetici, ma non è affatto chiaro quali strumenti di controllo potrebbero essere messi in atto per controllare il fenomeno, anche perché non è detto che, almeno in certi scenari, un paziente che pretenda un accesso diretto, e cioè senza la mediazione del medico, ai test non possa avanzare qualche argomento a sostegno della sua pretesa. Ad esempio, in un regime assistenziale basato su assicurazioni private, il mero fatto di sottoporsi a un test di farmacogenetica potrebbe attirare sull'individuo l'attenzione della sua compagnia assicurativa. Per non perdere i vantaggi di una migliore efficacia e sicurezza dei farmaci, un individuo potrebbe quindi ricorrere ai test di farmacogenetica in forma diretta. Sempre a proposito della commercializzazione diretta, occorre anche ricordare che, potenzialmente, i test di farmacogenetica possono avere un'espansione al di là dell'ambito medico. Si può ipotizzare, ad esempio, che possano servire a modulare un regime dietario, oppure un regime di integratori vitaminici ecc.: tutto questo creerebbe indubbiamente una spinta al mercato della quale qualcuno potrebbe ben approfittare.

L'etica professionale obbliga il medico a fornire al suo paziente il migliore trattamento disponibile per la sua malattia e senza dubbio la farmacogenetica è destinata a cambiare qualcosa nella procedura standard attraverso la quale finora la scelta veniva compiuta. Il medico potrà prescrivere un farmaco specificamente mirato a un dato genotipo se il paziente rifiuta di sottoporsi al test? E come valutare il caso in cui il risultato del test consente solo una interpretazione probabilistica in ordine all'efficacia e/o alla sicurezza? Quale può essere considerata una soglia di rischio accettabile, anche in considerazione del fatto che il farmaco potrebbe essere l'unico disponibile per quella malattia? In letteratura le risposte a queste e ad altre domande presentano una grande variabilità, ma c'è accordo nel ritenere che non si tratta di questioni inedite e che, quindi, le risposte possono essere trovate attraverso una paziente analisi delle singole fattispecie alla luce dei principi e delle normative esistenti.

Ad esempio, un sistema sanitario potrebbe decidere di allocare un farmaco molto costoso solo ai pazienti qualificati come "pienamente rispondenti" e di negarlo ai pazienti "poco rispondenti": la decisione potrebbe essere facilmente fondata sui principi usuali della farmacoeconomia che, per quanto tenti - ed è questo l'auspicio comune - di integrare considerazioni di equità nell'accesso alle cure mediche, è fortemente limitata da approcci macroeconomici aggregativi poco sensibili alla distribuzione individuale dei benefici. Ma - come si diceva - questo non è un tema specifico della farmacogenetica, anche se potrebbe essere accentuato in conseguenza a una massiccia integrazione della farmacogenetica nell'assistenza sanitaria.

Da alcuni anni si sta assistendo alla proliferazione di documenti e proposte di linee guida sulle ricerche e le sperimentazioni di farmacogenetica, spesso elaborati da case farmaceutiche in collaborazione con società scientifiche e fondazioni del settore medico-farmaceutico. Non di rado questi documenti sono studiati e redatti avendo come interlocutore primario i Comitati Etici, con l'obiettivo dichiarato di individuare e sviluppare criteri condivisi per la valutazione dei protocolli di ricerca farmacogenetica. Si propone, a titolo esemplificativo, l'analisi di alcuni di questi documenti, al fine di trarne spunti di riflessione per l'elaborazione e l'applicazione di criteri precisi nell'analisi dei protocolli di ricerca sottoposti all'attenzione del nostro Comitato Etico.

1) Documento su Sperimentazione farmacogenetica: pubblicazione dei risultati degli studi clinici (SIF, SIFO, SSFA)

In questo documento viene innanzitutto sottolineata la differenza tra sperimentazione farmacogenetica (obiettivo confrontare DNA di pazienti che hanno risposto al farmaco con quello di pazienti che non hanno risposto nell'intento di verificare variazioni genetiche associate alla risposta individuale) e ricerca genetica delle malattie (obiettivo sviluppare test genetici in grado di diagnosticare malattie)

Ci si sofferma poi sul ruolo dei Comitati etici nella sperimentazione farmacogenetica:

Vista la rapida espansione della ricerca farmacogenetica, i Comitati etici si trovano direttamente coinvolti nella valutazione di protocolli di studio che propongono indagini farmacogenomiche e farmacogenetiche.

Proprio per la novità della disciplina, i Comitati etici sentono la necessità di avere a disposizione delle linee guida di riferimento sul comportamento da adottare nella valutazione di queste sperimentazioni.

I punti salienti da tenere presenti nella valutazione di un protocollo di farmacogenetica riguardano i seguenti aspetti:

a. protocollo e disegno dello studio

pratica comune proporre analisi farmacogenetica come sottostudio a una ricerca clinica controllata di fase III, accettabile vista la fase precoce di questo tipo di ricerca da preferire la presentazione come studio ancillare anziché come emendamento, perché consente appropriata valutazione e possibilità di due pareri distinti
deve essere sostenuto da un forte razionale, con citazioni bibliografiche, semplice ed esauriente

b. gestione dei campioni genetici

tutela della riservatezza del paziente: minimizzare rischi di accesso all'identità del paziente da parte di personale non autorizzato
possibilità di ritirare consenso informato
possibilità di conoscere risultati del test farmacogenetico, unico beneficio diretto della partecipazione del paziente allo studio: è un diritto del paziente?

Soluzione più adeguata sembra quella intermedia tra completa anonimità e completa identificazione

Da evitare conservazione dei campioni per tempi molto lunghi, in modo da evitare analisi genetiche non previste da protocollo di studio

c. testo di informazione al paziente e consenso

prevedere due testi di informazione separati per studio di efficacia e studio di farmacogenetica ancillare, in modo che paziente possa decidere se partecipare ad entrambe oppure ad uno solo

deve contenere

- 1) informazioni dettagliate sulle modalità di conservazione dei campioni biologici: per quanto tempo, con quale livello di identificabilità;
- 2) dettagli sulle analisi che verranno condotte;
- 3) implicazioni sia per il paziente che per la famiglia che lo studio di farmacogenetica comporta;
- 4) spiegazione dei benefici per il paziente (ad es. la comunicazione dei risultati del test farmacogenetico);
- 5) possibilità di essere informato dei risultati del test (qualora questi siano considerati affidabili).

d. riservatezza

sui campioni biologici vengono condotti solo test dichiarati nel protocollo

alla fine dello studio campioni eliminati

campione non dovrebbe essere completamente anonimo per permettere ritiro del consenso

e. responsabilità nella sperimentazione

quelle previste e delineate precisamente nelle *Good clinical practice*

necessario ulteriore training specifico su farmacogenetica per gli sperimentatori

predisporre sistema di counselling genetico per comunicazione dei risultati al paziente

Pubblicazione dei risultati degli studi clinici

Necessario instaurare delle procedure per assicurare che risultati di tutte le ricerche cliniche, sia positivi che negativi, raggiungano la comunità scientifica; attraverso registri di trias: la registrazione dovrebbe essere resa obbligatoria per ottenere approvazione da parte del CE; ruolo attivo degli sperimentatori, al fine di assicurare pubblicazione dei risultati negativi (azienda non dovrebbe essere unica a possedere controllo dei dati e della loro pubblicazione); ruolo del CE nel monitoraggio della pubblicazione e

diffusione dei risultati (entrare in possesso dei risultati degli studi approvati non appena si rendano disponibili)

2) Proposta di lineeguida per la valutazione di una sperimentazione farmacogenetica (2001- SIFO e Glaxo SMith Kline)

Riferimento a “Dichiarazione di erice sui principi etici della ricerca farmacogenetica”, 2001

In particolare risulta interessante la parte del documento dedicata ai **Compiti dei comitati etici nella revisione dei protocolli di farmacogenetica**

RIASSUNTO DEI CONCETTI BASILARI DELLA PROPOSTA DI LINEEGUIDA

Ø 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.

Ø 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.

Ø 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.

Ø 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.

Ø 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.

Ø 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.

Ø 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.

Ø 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 rationale 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'.

Ø 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.

Ø 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.

Ø Una attenzione particolare deve essere riservata sia nel protocollo che nel consenso informato agli aspetti legati alla confidenzialita' delle informazioni.

Ø 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 familiari.

Ø 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 compiti dei Comitati Etici nella revisione dei protocolli di farmacogenetica

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, cosı da facilitare la stesura e la valutazione di protocolli di ricerca multicentrici. Mentre e' responsabilita' dello sponsor e dello sperimentatore fornire al Comitato etico informazioni esaurienti e chiare ai fini della valutazione della ricerca proposta, e' responsabilita' del Comitato etico fornire una valutazione in tempi adeguatamente brevi e tali da consentire la effettiva conduzione dello studio, andando incontro alle necessita' di programmazione dello sponsor e dello sperimentatore. In considerazione della novita'

della ricerca in questo campo e' piu' che mai importante che si instauri un dialogo aperto tra il Comitato etico, lo sperimentatore e lo sponsor perche' si possa giungere in tempi brevi a sviluppare criteri condivisi su come e' 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.

ILINEEGUIDA

Le considerazioni e le raccomandazioni esposte nella proposta di lineeguida che segue sono state ispirate all'intento di promuovere una ricerca che potra' 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 e' stato considerato con attenzione e' 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 possibilita' di appoggiarsi a sistemi organizzativi complessi.

Gli aspetti che e' 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 gia' 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.

Considerazioni etiche generali

Poiché qualsiasi nuova tecnologia applicata alla medicina puo' produrre benefici per la società senza pero' 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.

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:

Ø Razionale, rilevanza clinica e rapporto rischio beneficio e costo-beneficio

Per quanto riguarda il rapporto rischi/benefici, in questo stadio della ricerca farmacogenetica permane il problema di un certo sbilanciamento, in quanto non è molto verosimile che la ricerca generi risultati di utilità immediata per il singolo soggetto partecipante. È evidente che tale rapporto tenderà a bilanciarsi in futuro, quando dai risultati dello studio il paziente potrà 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 qualità dello studio a causa di una rappresentazione della popolazione non bilanciata che l'offerta di denaro potrebbe contribuire a selezionare. D'altra parte è ipotizzabile il rimborso delle spese eventualmente sostenute per partecipare alla sperimentazione, purché le modalità con cui viene realizzato il rimborso consentano il rispetto della privacy per il soggetto.

Un'altra modalità da considerare consiste in benefici non economici. Nella valutazione del rapporto rischio/beneficio, un aspetto che un Comitato etico dovrebbe considerare con particolare attenzione è 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 dovrà tenere presente l'opportunità che dallo studio si possano originare vantaggi, se non direttamente per l'individuo che partecipa, almeno per la società, ad esempio per i pazienti con la stessa malattia del donatore. Una modalità con cui ciò potrebbe essere realizzato consiste nel diffondere i risultati della ricerca alla comunità scientifica, medica e alla collettività. Un ulteriore aspetto da considerare è che l'impatto delle informazioni generate dalla ricerca nel campo della farmacogenetica può 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 però lo stesso farmaco viene somministrato solo alla popolazione di pazienti che, sulla base di un test farmacogenetico ha elevata probabilità 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, perché 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 utilità sul piano economico.

Ø Disegno dello studio

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.

Ø 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 anonimità dei campioni e dei dati e la metodologia impiegata per la gestione del livello di anonimità 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.

Ø Consenso informato

consenso separato e specifico per la ricerca farmacogenetica 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.

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 è necessario prevedere l'intervento di una équipe di counselling.

5) 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.

Tutela della riservatezza:

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.

La scelta del livello di anonimata' per i campioni e i dati e' uno degli aspetti cruciali di una ricerca di farmacogenetica.

Ø Accesso dei partecipanti ai risultati individuali e globali della ricerca

Particolare attenzione va riservata alle informazioni collaterali che potrebbero scaturire dallo studio, ad esempio la possibilita' che i risultati forniscano informazioni sulla suscettibilita' ad una certa malattia. Va anche tenuta in considerazione la possibilita' che dallo studio si originino informazioni di carattere non strettamente sanitario (come ad esempio indicazioni riguardo alla esclusione di paternita') 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 eventualita' sopra accennata, andra' 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 pu' in grado di accedere ai propri risultati, perche' non esiste pu' una connessione tra i dati e l'identita' 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 responsabilita' 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.

Ø Livello di anonimata' dei campioni e dei dati

Appare evidente che dei 4 livelli di anonimata' descritti sopra nessuno e' perfetto, ma ognuno porta con se' potenziali problemi. E' possibile che in futuro la tecnologia fornira', tramite piu' sofisticati sistemi di codifica informatica o altre metodologie ancor piu' innovative la risoluzione all'attuale problema di come meglio conciliare la privacy con il diritto a sapere e la beneficialita' clinica nelle sperimentazioni di farmacogenetica. Per quanto riguarda la scelta del livello di anonimizzazione che e' piu' opportuno applicare, pur ribadendo la necessita' che la scelta venga fatta con specifico riferimento al protocollo a cui verra' 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 puo' ipotizzare che in futuro molti studi genereranno risultati di questo tipo. E' per contro necessario attuare misure efficienti di protezione della confidenzialita' delle informazioni relative al soggetto

-la anonimizzazione e' un buon approccio solo quando vi e' una particolare necessita' di proteggere la confidenzialita' 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.

Ø Diritti commerciali e brevettuali - Diffusione dei risultati

Il protocollo dovrebbe indicare se e come lo sponsor intende condividere i risultati ed i campioni biologici inclusi nello studio con la comunita' scientifica e medica

Ø Assicurazione

Opportuno distinguere parte clinica e parte farmacologia dello studio.

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 riceverà se richiederà 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.

3) Linee guida per i protocolli clinici di ricerca genetica- Società italiana di genetica umana, Fondazione Smith Kline (2006)

Lungo documento, 128 pagine, molto ben costruito.

Il gruppo di lavoro raccomanda di tenere in considerazione i principi di seguito esposti nella realizzazione e valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico.

1. Non c'è ragione per considerare l'informazione generata da un test genetico qualitativamente diversa da ogni altra informazione medica, con l'eccezione forse dei test genetici presintomatici
2. Devono essere distinti protocolli che studiano malattie rare rispetto a protocolli che studiano malattie complesse poiché per le due tipologie valgono considerazioni diverse
3. Vi è una fondamentale distinzione e vi sono diverse e minori implicazioni etiche, sociali, legali per i test genetici eseguiti a scopo di ricerca rispetto a quelli eseguiti a scopo clinico
4. Vi sono diverse e minori implicazioni etiche, sociali, legali per i test di farmacogenetica rispetto ai test per malattie complesse e questi ultimi hanno minori implicazioni rispetto ai test per caratteri semplici
5. Il rischio in una ricerca genetica è essenzialmente conseguente alle informazioni raccolte durante la ricerca o generate dall'analisi genetica. L'entità di tale rischio differisce a seconda della tipologia della ricerca e del carattere studiato
6. La ricerca deve prevedere opportune misure di tutela della privacy e di gestione delle informazioni individuali che tendano ad annullare tale rischio

7. Il beneficio in una ricerca genetica è oggi normalmente per la comunità e non per il soggetto interessato, ma studi che possono offrire un beneficio al soggetto sono già in corso e potrebbero divenire più frequenti in un prossimo futuro
8. Rischi e benefici della specifica ricerca devono essere adeguatamente descritti nel consenso informato
9. Ogni ricerca genetica deve applicare le stesse norme e principi che regolano la ricerca clinica ed in aggiunta deve opportunamente gestire aspetti tipici come quelli inerenti la gestione dei campioni biologici (DNA, RNA)
10. La privacy del soggetto deve essere tutelata, nel rispetto del D. Lgs. 196/03 e di un più generale dovere etico e deontologico. Ogni ricerca deve ottemperare a quanto previsto dal D. Lgs. 196/03 a seconda della natura dei dati trattati.
Alcune misure addizionali sono opportune per contribuire a tutelare la privacy del soggetto. Tra queste vi sono una rigida limitazione al solo personale coinvolto nella ricerca dell'accesso agli archivi (cartacei o elettronici) in cui vengono gestiti i dati ed alle stanze in cui sono conservati i campioni biologici e una limitazione dell'accesso ai risultati genetici individuali solo al paziente ed allo sperimentatore nel caso di risultati utili per la salute del paziente
11. Il rationale e gli obiettivi della ricerca devono essere sempre descritti. Quando non è possibile descrivere con un elevato livello di dettaglio il rationale e gli obiettivi della ricerca, questi devono essere descritti almeno in termini generali
12. Il disegno dello studio deve essere adeguato per raggiungere gli obiettivi che lo studio si prefigge. In termini generali, il linkage in famiglie è adatto soprattutto allo studio di patologie di tipo mendeliano e per una prima identificazione di una posizione nel genoma correlata al fenotipo; l'associazione caso-controllo per gli studi di farmacogenetica e di epidemiologia genetica
13. Il protocollo dello studio deve riportare una giustificazione della numerosità proposta. Quando una stima accurata della numerosità necessaria non è possibile, devono almeno essere esplicitate le considerazioni in base alle quali si ritiene che la numerosità proposta sia adeguata
14. Devono essere fornite informazioni e garanzie circa la conservazione dei campioni ed i loro possibili usi, in particolare oltre il termine dello studio
15. Il livello di identificazione dei campioni e dati deve essere esplicitato e idoneo per le finalità e modalità dello specifico studio
16. Deve essere data garanzia che i campioni vengano impiegati per i soli usi futuri descritti nel protocollo e nel consenso informato fornito dal soggetto
17. Nel caso in cui si intenda usare i campioni raccolti per finalità non descritte nel protocollo e nel consenso informato fornito al soggetto si deve previamente ottenere un nuovo parere del Comitato Etico ed un nuovo consenso del soggetto, ad esclusione del caso di campioni anonimizzati non correlabili al soggetto stesso
18. I campioni possono essere spediti ad altri gruppi di ricerca o laboratori, purché ciò avvenga nella pura ottica della collaborazione scientifica o per l'esecuzione di

determinate attività sui campioni (ad esempio determinate analisi) che possono anche essere retribuite, purchè le garanzie di conservazione del campione, i possibili usi, il livello di tutela della privacy non differiscano rispetto a quanto indicato nel consenso informato. Questa eventualità deve, in tal caso, essere menzionata nel consenso informato e devono essere garantiti il livello di qualità nella gestione dei campioni e nell'analisi, la tutela della privacy, il rispetto degli usi previsti citati nel consenso. I campioni non possono invece essere ceduti per denaro

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

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

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

22. L'eventualità che la ricerca generi conoscenze inattese o informazioni collaterali è rara e richiede di essere gestita solo nel caso in cui tali informazioni siano rilevanti per la salute del soggetto, eventualità che oggi non si presenta per la quasi totalità dei risultati delle ricerche genetiche. L'eventualità che il soggetto possa scegliere all'atto della firma del consenso se conoscere o non conoscere le informazioni collaterali o le conoscenze inattese che eventualmente si generassero non è praticabile né opportuna, poiché l'evento è raro, normalmente imprevedibile e non permette una corretta informazione preventiva del paziente che lo metta nelle condizioni di effettuare una scelta consapevole

23. Generare e rendere noti i risultati della ricerca costituisce, come per ogni ricerca clinica, un dovere di ottemperanza alle indicazioni di Helsinki 2000 e di rispetto della

volontà del soggetto di contribuire all'avanzamento delle conoscenze scientifiche attraverso la sua partecipazione alla ricerca

24. Gli sperimentatori che partecipano alla ricerca dovrebbero ricevere un report contenente i risultati globali

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

26. La stipula di una polizza assicurativa è indispensabile per coprire i rischi di danni materiali. È di vitale importanza per tutelare il soggetto nei confronti di rischi non fisici (ma anche lo sperimentatore e il promotore della ricerca) che il protocollo dello studio ed il foglio informativo chiariscano adeguatamente gli aspetti critici ai fini dei rischi non materiali e le relative responsabilità.

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

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

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

29. Quando l'indagine genetica avviene nell'ambito di uno studio clinico, uno specifico foglio informativo/modulo di consenso è opportuno venga redatto in relazione alla partecipazione del soggetto alla ricerca genetica. Al soggetto dovrebbe essere consentito, se lo desidera, di partecipare allo studio clinico ma non a quello genetico. Va sottolineato che in alcuni casi tale scelta potrebbe non essere possibile. Sono infatti già in corso alcuni studi di farmacogenetica in cui i pazienti vengono allocati a diversi gruppi di randomizzazione a seconda del loro genotipo. In questo caso il test genetico è mandatorio per partecipare allo studio clinico ed il paziente non ha la possibilità di scegliere se effettuarlo o meno. Studi di questo tipo potrebbero divenire frequenti in futuro e rendere più sfumata la distinzione tra studio clinico e studio genetico e la possibilità del paziente di scegliere l'uno o entrambi

30. La completezza e comprensibilità dell'informazione fornita al soggetto risultano particolarmente importanti per una ricerca genetica

31. Il capitolo “Check list per la preparazione e la valutazione del protocollo e del consenso informato di una ricerca genetica” delle presenti linee guida fornisce una indicazione di cosa dovrebbe essere contenuto nel protocollo e nel consenso informato di una ricerca genetica