

**QUESTIONARIO DA PRESENTARE
PER LA RICHIESTA DI VALUTAZIONE
DI UNO STUDIO O SOTTO-STUDIO DI GENOMICA
(CHECK LIST)**

Premessa

Gli studi genomici (quali WGS, WES, WGAS, RNAseq, epigenomici, farmaco genomici) si sono diffusi nella ricerca e nella pratica clinica in tutti gli ambiti disciplinari, con focus su vari aspetti germinali e somatici, consentendo grandi avanzamenti in tutti i campi biologici e della ricerca biomedica, ma imponendo una attenzione specifica al rispetto dei diritti del paziente.

La checklist è intesa come ausilio per affrontare al meglio tale aspetto.

Definizioni	
Analisi genomica	Analisi di sequenza panel multigenici, analisi di intero esoma (WES) o di intero genoma (WGS)
Alterazioni somatiche	Alterazioni del DNA tessuto specifiche non ereditabili e/o trasmissibili
Alterazioni costituzionali (o germinali)	Alterazioni del DNA ereditabili e/o trasmissibili
Risultati secondari	Alterazioni del DNA individuale non strettamente correlate alle finalità dello studio, rilevate secondariamente, come conseguenza della metodica utilizzata
Risultati “actionable” o fruibili	Alterazioni del DNA potenzialmente rilevanti in termini di terapia o prevenzione, anche per consanguinei (ci sono azioni precise che il medico può intraprendere per intervenire o prevenire le malattie correlate all’alterazione). Se non altrimenti specificato ci si riferisce alla specifica lista di geni predisposta dalla ACMG e largamente condivisa
Risultati di consapevolezza riproduttiva	Alterazioni del DNA potenzialmente rilevanti per l'intera linea genetica (es. stato di portatori sani eterozigoti per gravi patologie congenite)
Varianti di significato incerto	Alterazioni del DNA che, sulla base delle attuali conoscenze scientifiche, hanno significato clinico incerto o non chiaro in relazione ad una condizione patologica

CRITICITA' per le quali la check list è mirata per una valutazione etica

La normativa italiana è stata fin dal 2007 molto attenta agli aspetti etici dei test genetici eseguiti per diagnosi, ricerca o motivi medico legali e a tutt'oggi il GDPR è in Italia integrato con norme dettagliate (Provvedimento n 146 del 5 giugno 2019 recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101, Pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 176 del 29 luglio 2019) che esplicitano i principi da rispettare.

1. Diritto del paziente di partecipare

Il diritto a partecipare indica come sia superato proporre solo un'incondizionata "donazione" e sia più adeguato eticamente fornire anche le opportunità per una partecipazione alla ricerca, che si concretizzano in un'agevole possibilità per il paziente di conoscere l'andamento e gli sviluppi della ricerca cui partecipa.

2. Diritto del paziente a sapere

Il colloquio con il medico e l'informativa devono comunicare con chiarezza le finalità della ricerca genetica, anche quando ancillare ad un trial clinico, chiarire gli specifici obiettivi, la tipologia di dati genetici che si otterranno, le specifiche strategie di protezione della privacy adottate, i rischi rappresentati da una eventuale indesiderata fuga di tali dati genetici e le sue possibili conseguenze generali.

3. Diritto del paziente a scegliere

Quando la ricerca genetica rappresenti un sottostudio, non essenziale per il raggiungimento degli obiettivi primari, deve essere opzionale per il paziente, nel rispetto del principio della granularizzazione del consenso. Il paziente ha inoltre il diritto di conoscere o meno risultati genetici di beneficio per sé e/o per consanguinei e questa opzione deve essere esercitata con piena conoscenza del suo significato.

Si possono distinguere:

- risultati genetici somatici, che soprattutto in ambito oncologico possono rappresentare informazione di grande rilievo per la specifica patologia ed anche per la partecipazione alla ricerca in corso;
- risultati genetici costituzionali, per i quali è eticamente e normativamente necessario prevedere una politica di gestione di tali dati che preveda prioritariamente la corretta informazione al paziente.

Nel caso di analisi somatiche in cui venga eseguito il confronto con **tessuto sano** (es. non neoplastico, saliva, scrub, leucociti), esso equivale anche ad un'analisi costituzionale.

Le **biopsie liquide**, quando eseguite con approccio esplorativo genomico o di panel, non targeted a mutazioni somatiche già riscontrate come tali, generano dati genetici misti tumorali e costituzionali; pertanto, sono da considerare studi genomici anche costituzionali.

Poter ottenere dati costituzionali implica dover prevedere l'opzione per il paziente di essere o meno ricontattato per ricevere il dato genetico costituzionale, anche incidentale (non correlato alla malattia in studio), qualora comporti un beneficio concreto e diretto in termini di terapia, prevenzione o di consapevolezza delle scelte riproduttive, anche per gli appartenenti alla stessa linea genetica. Considerando i possibili rischi di premorienza ed il possibile beneficio per i consanguinei del paziente, appare necessario richiedere al paziente di autorizzare o meno la restituzione di risultati potenzialmente fruibili ai consanguinei che ne facciano richiesta, raccomandando di informare i consanguinei di tali studi genetici in corso. Potrebbe essere considerata anche l'opportunità di fornire al paziente moduli informativi e di richiesta per l'ottenimento di dati genetici di rilievo,

da consegnare a cura del paziente stesso a suoi consanguinei, in modo che possano successivamente accedere al dato di linea genetica.

Esistono tuttavia motivi per i quali uno studio genomico non può, già a priori, produrre risultati fruibili per il paziente o per il suo gruppo familiare.

Ad esempio, può verificarsi che un gene possa essere stato incluso nella generazione di dati grezzi di sequenziamento ma poi non processato per individuarne le varianti, oppure in caso di individuazione delle varianti, non averle sottoposte ad un'adeguata interpretazione e verifica per classificare le varianti patogeniche. In questi casi il dato genetico non è "di beneficio" in quanto non correttamente analizzato e interpretato, ma è stato comunque generato e vi è la possibilità teorica che sia rianalizzato con caratteristiche tecniche e interpretative diverse, atte a produrre risultati rilevanti anche a livello individuale. Il paziente deve pertanto essere informato della generazione di questi dati genomici rilevanti anche se non produrranno risultati sufficienti per una fruibilità diagnostica e, di conseguenza, non comunicati né inseriti in cartella, fermo restando la necessità di renderli disponibili su richiesta specifica.

In tali casi, ove si generino dati genomici, ma non si preveda di rendere al paziente eventuali risultati, sarebbe preferibile, eseguire le analisi su campioni sin dall'inizio irreversibilmente anonimizzati, associati solo ai dati clinici di interesse (tenendo presente che non è possibile anonimizzare irreversibilmente campioni biologici dei quali siano disponibili già studi genomici oppure genetici sufficientemente ampi o specifici da risultare identificativi anche se condotti in regime di pseudonimizzazione).

4. Ricerche genomiche dinamiche e future, strettamente connesse con le finalità dello studio

Il fondamento giuridico per una ricerca genetica è il consenso informato (salvo eccezioni: articolo 110 D.Lgs. 30 giugno 2003, n. 196 e punto 4.11.3 *Conservazione a fini di ricerca e ulteriore trattamento provvedimento 146 succitato*). Un consenso fornito per future ricerche, anche se strettamente connesse con le finalità dello studio presentato o anche con obiettivi esplorativi genericamente espressi in protocollo non è un consenso valido, per la insufficiente granularizzazione del consenso stesso (provvedimento Garante 30 giugno 2022). Tuttavia, una richiesta al paziente se sia contrario o meno a successive ricerche non sembra errato ed anzi utile considerando l'eventuale ricorso per tali future ricerche ad un diverso fondamento giuridico quale il punto 4.11.3 del citato provv. 146 *"... e non risulta che questi ultimi abbiano in precedenza fornito indicazioni contrarie"*. Un consenso in questo contesto comprova una non contrarietà pregiudiziale del paziente, ma non costituisce consenso giuridicamente valido per la conduzione di tali studi futuri, che dovranno seguire un successivo iter autorizzativo adeguato, che dovrà prevedere necessariamente una nuova valutazione da Comitato Etico competente ed indipendente ed un nuovo consenso informato, ove possibile o la individuazione di un valido fondamento giuridico alternativo. Tali studi dovrebbero essere previsti come opzionali.

5. Ricerche e studi genetici futuri non strettamente correlati con le finalità dello studio sottoposto al CET

Il parere del Garante N. 238 del 30 giugno 2022 preclude la validità del consenso prestato per ricerche non ben definite da un protocollo. Se ne desume che tali attività di biobancaggio possano essere legittimate solo mediante strutture adeguate sotto tutti i profili (riferimento anche al documento sulle Biobanche SIGU e alle linee guida ELSI di BBMRI), riconosciute e certificate, che assicurino la massima possibilità di partecipazione dei pazienti agli studi che verranno eseguiti con tutti gli strumenti di contatto disponibili e forniscano ai ricercatori tutti gli elementi di fondamento giuridico necessari.

Infatti, il consenso ad un conferimento di dati e/o campioni biologici in questo contesto ha validità limitata alla possibilità di conservazione di dati e materiali biologici, inoltre comprova una non contrarietà pregiudiziale del paziente, ma non costituisce consenso giuridicamente valido per la conduzione di tali studi futuri, che dovranno pertanto seguire un successivo iter autorizzativo adeguato, che dovrà prevedere necessariamente una nuova valutazione da Comitato Etico competente ed indipendente ed un nuovo consenso informato ove possibile o la individuazione di un valido fondamento giuridico alternativo. Tali studi dovrebbero essere previsti come opzionali.

CHECK LIST PER STUDIO O SOTTOSTUDIO DI GENOMICA

Codice di identificazione dello studio:

Titolo dello studio:

Studio o sottostudio cui si riferisce il questionario (compilare una form per ciascun studio/sottostudio)

- ☐ Screening preliminare
- ☐ Studio main
- ☐ Sottostudio 1
- ☐ Sottostudio 2

A	QUESITO	SI'	NO	NR
1	Il protocollo prevede un'analisi genomica che includa dati germinali ivi inclusi studi di farmacogenomica (intesa come studio di un panel-multigenico, esoma o genoma)?			
2	Il protocollo prevede un'analisi genomica "somatica"?			
3	Indicare tessuti e metodologie previste per analisi genomiche somatiche:			
4	Lo studio prevede una forma di conservazione finalizzata a future analisi genomiche?			
B	In caso di risposta positiva a 1 e/o a 2 proseguire			
5	Si effettua anonimizzazione irreversibile prima di analisi genomiche?			
6	Si effettua pseudonimizzazione (dati codificati) prima delle analisi genomiche?			
7	È stata prodotta DPIA?			
8	È prevista per il paziente la scelta di ricevere o meno risultati genetici individuali somatici di beneficio concreto e diretto in termini di terapia o prognosi?			
C	Se risposta no a quesiti 5 e 7 motivare nel rigo 9			
9	Motivazione:			

10	È prevista per il paziente la scelta di ricevere o meno risultati genetici costituzionali individuali, anche incidentali, qualora questo comporti un beneficio concreto e diretto in termini di terapia (“actionable”), prevenzione o di consapevolezza delle scelte riproduttive, anche per gli appartenenti alla stessa linea genetica?			
D	Se risposta <u>negativa</u> a 10 compilare righe 11 e 12			
11	Non sarà possibile comunicare alcuna informazione su rilievi incidentali costituzionali, poiché il livello tecnico o interpretativo non è sufficiente neppure per individuare dati incidentali potenzialmente rilevanti da approfondire o confermare a livello diagnostico			
12	Non sarà possibile comunicare alcuna informazione su rilievi incidentali costituzionali in quanto la pipeline di analisi prevede una filtrazione del dato grezzo che non consente potenzialmente di individuare dati incidentali di beneficio			
13	Il dato genomico potrebbe essere analizzato/rianalizzato con una pipeline di caratteristiche attualmente non definite?			
E	Se risposta <u>positiva</u> a 10 compilare i righe seguenti			
14	Il consenso descrive in modo specifico la tipologia di risultati che verranno riportati ed il loro impatto possibile?			
15	La policy del promotore prevede di escludere le varianti di significato incerto dalle comunicazioni ai pazienti?			
16	La policy del promotore prevede che le varianti da riportare al paziente siano preventivamente confermate con metodica diagnostica?			
17	Vengono ritenuti “actionable” quelli indicati da ACMG?			
18	Il protocollo e/o il consenso prevede un elenco di geni i cui risultati verranno comunicati al paziente?			
19	Il protocollo e/o il consenso definisce specificamente la copertura minima di sequenza ad una data profondità su un elenco di geni definiti “actionable”			
20	È stato definito nella policy locale e/o nel consenso il percorso nell’eventualità della consulenza genetica?			
21	Il costo della consulenza genetica e di eventuali studi famigliari è a carico del Promotore?			
22	Il consenso prevede l’opzione per il paziente ad autorizzare la comunicazione di dati di potenziale beneficio ai consanguinei che ne facciano richiesta?			
23	È previsto un modulo per consanguinei di richiesta dati genetici di potenziale beneficio?			
24	È prevista conservazione in Biobanca per possibili utilizzi futuri?			

F	In caso di risposta positiva a 24 proseguire			
25	Si tratta di biobanca pubblica riconosciuta? (necessaria documentazione)			
26	La struttura è UNI ISO 20387:2020 certificata? (necessaria documentazione)			
27	È stata prodotta documentazione aggiornata sugli indicatori di struttura (riguardanti sicurezza tecnologica per la conservazione di materiali biologici; sicurezza privacy informatica coerente con punto 4.2 prescrizioni specifiche provvedimento 146/2019); adeguatezza quali quantitativa del personale), di processo (includente CQI e VEQ) e di esito (partecipazione a reti di banche e a progetti di ricerca)?			
28	Documento policy di accesso ai campioni da parte dei ricercatori			
29	Documentazione circa specifici consensi di partecipazione con opzione per ritorno di eventuali risultati genetici di beneficio			
30	Documentazione su garanzie di portabilità dei diritti			
31	Documentazione su consultabilità dei progetti di ricerca cui la biobanca partecipa o ha partecipato			
32	Documentazione policy di coinvolgimento e informazione aggiornata ai pazienti o volontari partecipanti			

Data.....

.....

Firma del PI o del Promotore