

LINEEGUIDA PER STUDI DI FARMACOGENETICA PROMOSSE DALL'INDUSTRIA FARMACEUTICA

Di seguito vengono descritti gli aspetti etici generali che devono essere considerati in una sperimentazione di farmacogenetica. Alcune di queste considerazioni sono parimenti applicabili a qualsiasi sperimentazione, altre sono specifiche. Gli argomenti elencati di seguito sono stati identificati come specifici degli studi di farmacogenetica, oppure meritevoli di una riflessione approfondita e sono stati esaminati in capitoli dedicati:

- Razionale, rilevanza clinica e rapporto rischio beneficio fisico e costo-rilevanza economica
- Protocollo
- Consenso informato
- Accesso dei partecipanti ai risultati individuali e globali della ricerca
- Livello di anonimità dei campioni e dei dati
- Diritti commerciali e brevettuali - Diffusione dei risultati
- Assicurazione

Considerazioni Etiche Generali

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

1. Qualsiasi raccolta di campioni umani di sangue e/o di altro tessuto per ricerche coinvolgenti test genetici deve essere **sotto il controllo e la supervisione del Comitato Etico**.
2. Ogni nuovo studio o uso di campioni biologici che non era stato previsto al momento della raccolta dei campioni stessi deve essere sottoposto all'approvazione del Comitato Etico, indipendentemente dal fatto che il materiale sia anonimo o meno. In questo secondo caso occorrerà ottenere anche un nuovo consenso da parte del soggetto. Quando i campioni o i dati da utilizzare sono anonimi, non è possibile richiedere un nuovo consenso informato, perciò **solo il Comitato Etico può decidere un nuovo o diverso utilizzo dei campioni per garantire l'uso responsabile delle risorse biologiche**. Lo sponsor può chiedere al Comitato etico e al soggetto che partecipa alla sperimentazione l'autorizzazione ad un uso futuro dei campioni raccolti una volta che lo studio in oggetto sia completato, specificando i possibili impieghi e le modalità di conservazione dei campioni e dei dati raccolti. Nel valutare questa estensione per usi ulteriori dei campioni biologici oltre la fine dello studio, il Comitato Etico considererà in particolare l'adeguatezza delle informazioni e le garanzie fornite in relazione a questi impieghi 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 e 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. Il Comitato di Bioetica valuterà con attenzione le competenze e le credenziali degli sperimentatori. 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 devono 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. La ricerca in farmacogenetica può portare a risultati differenti quali la identificazione di gruppi di persone con genotipi tali da rendere poco utilizzabili farmaci noti, o di gruppi di persone con genotipi per i quali i dosaggi farmacologicamente utili possono essere anche molto diversi da quelli soliti; meno probabile, ma possibile, la identificazione di genotipi per i quali i farmaci usuali siano del tutto inutilizzabili. In una situazione del genere in cui non è del tutto prevedibile il tipo di risultati che la ricerca porterà soprattutto in termini di "identificazione di genotipi diversi" dalla media della popolazione, è di fondamentale importanza la esistenza di organismi di controllo che garantiscano la diffusione dell'informazione e la salvaguardia dei diritti di accesso ai farmaci anche per le "minoranze" eventualmente definite da genotipi particolari. Questo tipo di problematica può valersi anche della esperienza relativa al problema delle "malattie orfane".

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

E' necessario che ogni studio proposto sia sorretto da un serio razionale (ragionevole ipotesi scientifica). **La raccolta di campioni biologici senza uno scopo chiaro nelle intenzioni e ben definito, o solo per usi futuri che non vengano precisati deve essere evitata** (fatta salva la istituzione di banche dati *ad hoc* da parte dell'Ente).

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

Ogni qualvolta siano disponibili, il protocollo deve far riferimento a studi simili condotti in precedenza. Tuttavia va ricordato che la ricerca farmacogenetica è un campo relativamente recente e potrebbero essere proposti studi innovativi per disegno e razionale. E' importante in questi casi bilanciare la mancanza di informazioni su studi precedenti con la novità della ricerca, in modo che la ricerca più innovativa non sia penalizzata e nello stesso tempo non siano sottoposte al Comitato Etico ricerche che non abbiano alla base una ragionevole ipotesi scientifica. La valutazione della rilevanza clinica dello studio dipende da molti aspetti specifici, quali l'importanza clinica del farmaco, la gravità della malattia o della condizione studiata, le prospettive di una applicazione in tempi rapidi dei risultati dello studio e da tutti gli altri aspetti che vengono considerati nella valutazione di ricerche non genetiche.

Ciò considerato, la ricerca verosimilmente non genera risultati costanti di immediata utilità per il singolo soggetto partecipante, tali da assicurare un sicuro bilanciamento tra rischi e benefici. Il rapporto tra i due termini tenderà tuttavia a equilibrarsi, se non anzi a privilegiare i benefici, con il progredire della ricerca, allorquando ne potranno essere tratte informazioni utili per la salute.

Nella valutazione del rapporto rischio/beneficio (dal punto di vista della salute fisica), un aspetto che un Comitato Etico considera 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 utilizzo dal punto di vista commerciale. Nel valutare l'adeguatezza di questi diritti e doveri terrà presente la ragionevolezza scientifica della ricerca con peculiare riguardo ai potenziali 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/rilevanza economica 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/rilevanza economica 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 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. Nel valutare gli aspetti di utilità sul piano economico possono essere presi in considerazione anche gli eventuali risparmi dovuti ad una riduzione degli effetti collaterali negativi, o la possibilità di dosaggi anche sensibilmente ridotti in soggetti con genotipi particolari. Va sottolineato che le valutazioni del Comitato sui possibili benefici derivanti dalla sperimentazione devono essere strettamente dipendenti dalle modalità specifiche con cui si intende condurre lo studio. Infatti la probabilità di una ricerca farmacogenetica di generare dati affidabili, e quindi di dare origine a benefici, dipende in maniera strettissima dalla metodologia in uso, dal disegno proposto, dal numero di campioni raccolti, dal metodo per l'analisi dei dati, ecc.

B. 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 deve descrivere gli aspetti prettamente scientifici e procedurali.

Il protocollo deve 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. l'esito dei campioni eccedenti al termine della ricerca [distruzione, conservazione (indicare chi, dove, per quanto tempo saranno conservati), possibili ulteriori utilizzi]**
- 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 positivo e/o negativo che lo studio potrebbe avere sulla società in generale, oltre che sul soggetto/famiglia che ha fornito il materiale genetico.**

Il protocollo deve 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 deve anche includere una descrizione degli aspetti etici collegati allo studio e dei sistemi di protezione utilizzati per prevenire qualsiasi potenziale rischio.

C. Consenso informato

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

L'ottenimento del consenso allo studio non dovrebbe essere visto come un atto unico di acquisizione di una firma, ma come un processo che si attua tramite un dialogo libero ed aperto tra lo sperimentatore ed il soggetto. Durante tale dialogo, bisogna rispondere a tutte le domande ed i dubbi del soggetto relativi alla sua partecipazione allo studio. Spesso ci sono motivazioni di ordine pratico per avviare lo studio in tempi brevi. Nonostante questo, al soggetto deve essere lasciato il tempo necessario per raggiungere una decisione ben ponderata. **Dopo aver posto la firma sul modulo di consenso, il soggetto riceve copia del documento**

stesso ed inoltre viene informato, con indicazioni di base, su i progressi importanti subito evidenti, nonché sui rischi subito evidenti.

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

In questa fase della ricerca farmacogenetica il Comitato Etico considera più appropriato che le informazioni e il consenso per lo studio farmacogenetico siano disgiunte da quelle relative allo studio clinico. In pratica è richiesto che al soggetto siano sottoposti un consenso per lo studio clinico e un diverso consenso per lo studio genetico. Ciò consentirà una maggior chiarezza e focalizzazione della informazione, oltre a permettere ai soggetti di partecipare allo studio clinico senza necessariamente partecipare anche a quello farmacogenetico. Le considerazioni che seguono si allineano all'ipotesi di un consenso specifico per la parte di farmacogenetica. La dimensione del consenso deve essere il più possibile limitata e specifica della sola ricerca proposta in quel momento. Un particolare sforzo deve essere fatto perché le informazioni fornite siano esaurienti di tutti i punti importanti e nel contempo vengano fornite in maniera semplice e comprensibile.

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

- 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.
- 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. **Occorre illustrare inoltre al soggetto le procedure utilizzate al fine di assicurare la protezione della confidenzialità, il diritto di accesso ai risultati, le modalità di conservazione e di protezione dei campioni biologici.**
- Il soggetto deve essere messo in grado di comprendere i possibili rischi ed i potenziali benefici personali.
- 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.
- **Il soggetto deve inoltre essere informato circa possibili implicazioni, riguardanti i familiari (specificando genitori, fratelli, sorelle, figli), derivanti dalle informazioni genetiche ottenute.**
- **I soggetti devono essere informati circa l'eventuale uso futuro dei campioni biologici e dei dati provenienti dai campioni stessi (es. 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 riguardo alle procedure che garantiranno il futuro uso responsabile delle informazioni contenute in archivio circa i suoi campioni biologici. A studio concluso, il soggetto deve avere la possibilità di richiedere la distruzione dei campioni che ha fornito, oppure permetterne l'inclusione in una banca-dati sotto forma di campioni anonimi. Potrebbe altresì esercitare il diritto ad essere informato circa 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 avere per di più la possibilità di limitare l'uso futuro dei loro campioni biologici a particolari ricerche genetiche. 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).

D. Tutela della riservatezza

Una prima fondamentale protezione della confidenzialità delle informazioni relative al soggetto si realizza se solo lo sperimentatore ed i suoi collaboratori possono conoscere la sua identità. Per tale ragione si raccomanda di non riportare nella cartella clinica che il soggetto è parte di uno studio clinico farmacogenetico. Questa misura costituisce una doverosa protezione della confidenzialità delle informazioni, anche se occorrerà valutare la sua possibile conflittualità con gli adempimenti legali relativi alle procedure condotte sul soggetto. A livello internazionale la posizione di non riportare la partecipazione dei 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 cedute o comunicate a terzi (inclusi i familiari) senza il consenso del soggetto stesso.**

E' severamente vietato usare sulle provette, sulle cartelle di raccolta dati, o su altro materiale clinico **il nome del soggetto** o qualsiasi altra informazione che possa facilmente essere collegata ad una persona. **La sezione del protocollo contenente la metodologia dovrebbe specificare i metodi usati per mantenere l'anonimato durante la sperimentazione, per esempio se vengono usati i codici a barra, codici randomizzati, doppi codici ecc.** Un metodo efficiente per proteggere la confidenzialità è di rendere i dati e i campioni biologici anonimi, cioè non riconducibili al soggetto da cui sono stati ottenuti. Questo processo di anonimizzazione dei dati e dei campioni può essere temporaneo (permanendo cioè solo per la durata della raccolta dati ed analisi) o permanente ed irreversibile. In questo caso si distruggono tutte le connessioni tra i dati e gli identificatori personali. La scelta di anonimizzazione completa offre la massima protezione del diritto alla riservatezza, ma ha anche degli svantaggi che verranno descritti più sotto. Come descritto in dettaglio al paragrafo (F) **la scelta del livello di anonimità per i campioni e i dati è uno degli aspetti cruciali di una ricerca di farmacogenetica.**

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

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

Particolare attenzione va riservata alle informazioni collaterali che potrebbero scaturire dallo studio, ad esempio la possibilità **che i risultati forniscano informazioni sulla suscettibilità ad una certa malattia.** Va anche tenuta in considerazione la possibilità che dallo studio si originino informazioni di carattere non strettamente sanitario (come ad esempio indicazioni riguardo alla esclusione di paternità) e il possibile coinvolgimento dei familiari del soggetto. Va peraltro considerato che nella larga maggioranza degli studi di farmacogenetica non vengono reclutate famiglie, ma individui non geneticamente correlati, cosa che limita

questo tipo di rischio. (Se però viene identificato un polimorfismo con significato clinico, positivi o negativi, i familiari del soggetto portatori del polimorfismo hanno ovviamente una probabilità più elevata di avere lo stesso polimorfismo e potrebbero diventare un gruppo selezionato di soggetti da analizzare). Nei casi in cui lo studio implichi invece la eventualità sopra accennata, andrà valutata caso per caso, sia dallo sponsor che dal Comitato Etico, la decisione di comunicare o meno ai soggetti/familiari tali informazioni (soprattutto nel caso sussista un vantaggio o un rischio). Nel caso in cui i dati vengano resi anonimi allo scopo di fornire una protezione massima dal punto di vista della riservatezza, nemmeno i soggetti stessi saranno più in grado di accedere ai propri risultati, perché non esiste più una connessione tra i dati e l'identità dei soggetti. Oltre ai risultati che lo riguardano, il soggetto dovrebbe aver accesso ai risultati generali della ricerca, per la quale ha donato il suo DNA e le sue informazioni.

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

F. Livello di anonimità dei campioni e dei dati

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

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

Viene riportata di seguito una descrizione dei livelli di anonimità più utilizzati assieme a considerazioni sulle relative implicazioni.

1. Identificazione (completa). Questo livello è lo stesso che viene applicato alla maggior parte di dati originati di routine relativamente alla salute. Il nome del soggetto, oppure il codice attribuito ad esempio dal Sistema Sanitario Nazionale, è strettamente associato sia al campione che ai risultati individuali della ricerca. Ciò permette al medico di risalire con facilità e velocemente al soggetto nel caso in cui i risultati generati dalla ricerca siano tali da suggerire un intervento sul soggetto stesso, ad esempio se viene casualmente identificata una malattia o un altro tipo di rischio. Un altro vantaggio risiede nella possibilità del soggetto di richiedere la distruzione del suo campione di DNA in ogni momento, ad esempio se decide di ritirarsi dalla sperimentazione o se intervengono altri fattori che lo spingano a questa decisione. Inoltre, se il campione e i risultati sono identificati è possibile comunicare al soggetto l'esito del suo test, ad esempio informarlo che non è consigliabile per lui assumere un certo farmaco perché è predisposto agli effetti collaterali. Questo livello di anonimità è minimo, dello stesso tipo di quello di un normale esame clinico, dal momento che, oltre al medico dello studio, molte persone hanno accesso al nome del paziente o al codice che lo identifica, ad esempio gli addetti del laboratorio che esegue il test, coloro che gestiscono i database che raccolgono le informazioni ecc. Per questo motivo la completa identificazione è molto raramente consentita per qualsiasi tipo di ricerca su soggetti umani e praticamente mai nelle ricerche dove vengono raccolti o generati dati genetici. Perciò sarebbe necessario fornire argomentazioni molto solide per impiegare questo livello di anonimità in un protocollo di farmacogenetica.

2. Codifica singola. Questo è il livello di anonimità tipicamente usato nella maggior parte delle ricerche su soggetti umani. Il nome del soggetto non compare sul suo campione di DNA o sui suoi dati genetici e non può esservi direttamente correlato.

Al posto del nome si usa un codice casuale. La corrispondenza con l'identità del soggetto è nota solo alle persone direttamente coinvolte nella esecuzione della ricerca: sperimentatore e collaboratori stretti coinvolti nella ricerca. Per quanto riguarda il personale che controlla per conto dello sponsor la corretta conduzione dello studio, a questo dovrà essere consentito di effettuare le necessarie verifiche, ad esempio della reale esistenza del soggetto tramite l'accesso alla documentazione prodotta, senza la trascrizione dei dati anagrafici. L'uso di un codice limita drasticamente il numero delle persone che possono accedere alle informazioni del soggetto, ma allo stesso tempo consente di risalire al soggetto in caso sia necessario o opportuno farlo. Questo sistema consente quindi anche di distruggere il campione fornito, se il soggetto lo desidera, e di comunicargli eventualmente i risultati della ricerca che lo riguardano. Tuttavia il livello di protezione della confidenzialità non è ancora ottimale, perché comunque esiste un collegamento tra i campioni, i dati e la persona, anche se in mano a pochi e identificati individui. **La bontà di questo approccio si basa in gran parte sulla integrità e disciplina dello sperimentatore, sulla affidabilità dei sistemi di sicurezza che proteggono i dati e sul rapporto di fiducia tra soggetto e sperimentatore.** Per studi di genetica questo livello è applicabile se viene correttamente giustificato dallo sponsor fornendo adeguate evidenze che i dati e i campioni godono della massima protezione.

3. Doppia codifica. Questa è un'estensione del livello precedente, ma fornisce un grado di protezione ulteriore. Un codice, che è quello che lo sperimentatore usa durante lo studio, identifica l'individuo e i suoi dati clinici, mentre i campioni e i dati generati dalla loro analisi sono contrassegnati da un secondo diverso codice che non è noto allo sperimentatore ed è tenuto da una terza parte. I due codici sono conservati in maniera separata ed è necessario collegare questi due codici per risalire all'identità del soggetto. Ciò aumenta il grado di protezione della confidenzialità e non fa ricadere sul solo sperimentatore la responsabilità di mantenere segreta la identità del soggetto. Questo approccio può permettere di risalire al soggetto per interventi di utilità clinica in particolari circostanze, sebbene risalire alla identità del soggetto sia ovviamente più difficile e richieda più tempo che nei casi precedenti. Le stesse considerazioni possono essere fatte per quanto riguarda la possibilità di distruzione dei campioni e di comunicazione dei risultati individuali della ricerca. Questo può venire considerato un buon approccio quando non è probabile che la ricerca generi informazioni di interesse clinico immediato per il soggetto. Il punto critico di questo approccio è la corretta gestione della chiave di collegamento tra i due codifiche. **Quando viene impiegato in studi genetici, tale approccio richiederà una configurazione dettagliata del sistema di raccolta e conservazione dei dati di doppia codifica. Richiederà inoltre che venga chiaramente identificato il responsabile del mantenimento della chiave di collegamento, i tempi di tale mantenimento, le modalità e le garanzie.**

4. Anonimizzato e Anonimo. Quando è praticamente impossibile per chiunque collegare un qualsiasi campione o dato a un soggetto, allora si può affermare che lo studio viene condotto in maniera anonima. A questo livello si può arrivare tramite due vie. Una modalità è usare il sistema del doppio codice o della identificazione indiretta fino ad un certo punto della ricerca e poi distruggere la connessione tra le due liste di codici o tra il codice e l'identità del soggetto: in questo caso si parla di *campione anonimizzato*. Oppure può non esistere fin dall'inizio della ricerca un collegamento tra i campioni e il soggetto, e allora si usa più propriamente il termine *anonimo*. Questo approccio conferisce una tutela completa della confidenzialità, ma non consente nessun intervento di utilità clinica sul soggetto, né di comunicargli i suoi risultati, né la distruzione dei suoi campioni in caso di richiesta. Se da un lato questo approccio ha trovato finora poche resistenze da parte degli organismi deputati alla valutazione dei protocolli di genetica, andrebbe tuttavia valutato in maniera approfondita se il valore di una privacy totale giustifichi appieno gli aspetti di tutela degli altri diritti del soggetto. Bisogna aver chiaramente presente che in questo caso i benefici che possono derivare direttamente al soggetto dalla ricerca sono davvero nulli e che i soggetti perdono la possibilità ad esempio, di essere precocemente informati che hanno un allele che li espone a un certo rischio o di avere qualsiasi altra informazione sulla loro costituzione genetica. Bisogna per contro rilevare che, in questo stadio della ricerca farmacogenetica, i risultati ottenuti sono solo

risultati preliminari di ricerca che non è normalmente utile o opportuno applicare direttamente alle scelte terapeutiche ed è discutibile che sia vantaggioso comunicarli al paziente, ma questa situazione potrebbe evolvere rapidamente. Questo livello di anonimizzazione rende non possibile collegare eventuali ulteriori informazioni generate dallo studio genetico con i dati clinici, e quindi non rende possibili correlazioni future tra caratteristiche genetiche ed aspetti clinici. Per tali motivi questo livello di anonimità è sconsigliato.

In ogni caso, se viene impiegato questo approccio è di importanza fondamentale che il soggetto sia consapevole di queste implicazioni.

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

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

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

G. Diritti commerciali e brevettuali - Diffusione dei risultati

In linea di principio lo sponsor non può considerare il DNA e i risultati della ricerca di sua esclusiva proprietà. Attualmente, risulta difficile tradurre questo principio generale in linee operative di comportamento. I diritti di brevetto, e le altre forme di utilizzazione economica dei risultati della ricerca, si configurano come diritti indiscutibili dello sponsor, necessari per garantire i grandi investimenti che devono essere fatti per condurre questo tipo di ricerca. Il principio sopra esposto non deve realizzarsi tramite una compartecipazione dei soggetti che hanno aderito alla sperimentazione, agli utili economici e brevettuali che ne sono derivati, **ma attraverso la condivisione dei risultati o dei campioni biologici inclusi nello studio con la comunità scientifica e medica.**

Deve essere comunque fatto salvo il diritto dello sperimentatore a utilizzare i dati acquisiti in seminari, comunicazioni a congresso e pubblicazioni scientifiche, previo consenso dello sponsor, che non può negarlo, entro 30 giorni dalla sottomissione del documento, senza un valido e documentato fondamento scientifico. Il Comitato Etico valuterà il protocollo tenendo in considerazione questi aspetti e considerando anche possibili piani per la pubblicazione dei risultati nella letteratura e per assicurare "Trasparenza".

H. Assicurazione

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

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

Bisogna innanzitutto definire quale è il rischio della componente prettamente farmacogenetica dello studio. Vi è un rischio fisico molto limitato e relativo all'effettuazione del prelievo di sangue. In alcuni casi il materiale biologico viene ricavato da cellule prelevate con una spazzolino dalla parte interna della guancia, pratica che annulla ogni rischio fisico. Il rischio fisico può certamente essere adeguatamente coperto dalla polizza assicurativa che copre la parte clinica.

Si può ipotizzare un rischio non fisico che può 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 risponde ad un farmaco importante per curare la sua malattia. Si può anche pensare al danno morale e materiale (ma non fisico) che può 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 all'efficacia e tollerabilità individuale dei farmaci, ma in alcuni casi possono in maniera collaterale emergere informazioni ad esempio sulla predisposizione a malattie. Un'altra considerazione è che questo tipo di rischio non è 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 più predittivi di malattia di qualsiasi risultato farmacogenetico ora ipotizzabile.

La prima tutela del soggetto da questi rischi, e la più efficace, è condurre lo studio con una corretta impostazione. **I risultati individuali non devono essere ceduti 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 familiari del soggetto solo quando i risultati possono essere direttamente rilevanti per loro. **Questo punto deve essere chiaramente indicato nel protocollo e nel consenso, affinché l'eventuale violazione permetta una chiara attribuzione di responsabilità-colpevolezza anche per adire una possibile azione legale. Per lo stesso motivo, e con la stessa modalità, 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 può essere il valore e l'utilità per la sua salute delle informazioni che riceverà se richiederà di conoscere i suoi risultati genetici individuali.

In conclusione, uno studio di farmacogenetica può 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.

**Esempio di Modulo informativo e di consenso informato
per i pazienti che partecipano a ricerche genetiche**

Codice Protocollo Titolo del protocollo Numero del paziente

Obiettivo e descrizione della ricerca

La ricerca scientifica negli ultimi anni ha acquisito nuove informazioni sui geni e, in particolare, sulle loro possibilità di influire sul nostro aspetto fisico (alcuni geni infatti controllano il colore degli occhi o dei capelli) e sulle condizioni di salute. Le ricerche, tendenti a stabilire le potenziali correlazioni-reazioni esistenti tra geni e buon esito di una terapia, effettuata con un dato farmaco, sono tuttavia ancora in fase iniziale.

La farmacogenetica è la scienza che studia le possibili relazioni esistenti tra le diverse caratteristiche che contraddistinguono i geni e i differenti gradi (livelli) di risposta personale, relativi all'assunzione di un dato farmaco, sia in termini di efficacia che di tollerabilità.

In particolare la ricerca farmacogenetica a cui le proponiamo di prendere parte ha lo scopo di

Questo modulo di consenso descrive dettagliatamente la ricerca invitando la S.V. a prendervi parte.

Lo sponsor della ricerca genetica è

Il medico e/o l'Istituto preposto allo studio ricevono un compenso da per la conduzione dello stesso.

Lo studio coinvolgerà circa n° pazienti in n° Centri.

Procedure

Se acconsente a prendere parte a questo studio, le verrà prelevato un campione di sangue (circa ml) (*in*

caso di altro materiale biologico, specificare quale) da personale specializzato. Il personale dello studio le

porrà alcune domande riguardanti: la condizione medica personale e la relativa terapia; la storia (anamnesi)

medica personale, familiare e le origini etniche. Se acconsente a partecipare, la ricerca prevede di

..... (*illustrare le ragioni e i metodi scientifici della ricerca nella quale il soggetto è coinvolto*).

Tramite le cellule del sangue prelevato, lo Sponsor realizzerà una "linea cellulare" (*se del caso*) preparata in laboratorio in modo da consentire alle cellule ematiche di dividersi ripetutamente. Questo maggior numero di cellule fornirà una quantità maggiore di DNA (materiale genetico) disponibile per lo studio. (*Spiegare chiaramente al soggetto che il suo materiale genetico è costituito dal suo DNA e che, pertanto, contiene tutte le informazioni del suo codice genetico*). Lo Sponsor utilizzerà la linea cellulare per assicurarsi di disporre di DNA sufficiente per portare a termine questa ricerca genetica su(*devono essere chiaramente indicati gli usi previsti dei campioni di DNA, inclusi i possibili ulteriori utilizzi*).

La linea cellulare potrebbe inoltre essere usata per studiare l'RNA (*se del caso*) il quale, a sua volta,

consentirebbe di

Lo sponsor desidera tutelare la privacy personale (*illustrare le procedure utilizzate per assicurare la protezione della confidenzialità, nonché il diritto di accesso ai risultati*). A tale scopo i campioni che La riguardano verranno identificati mediante il numero soggetto (non nome e cognome) (*indicare il livello di anonimità dei*

campioni e dei dati e la metodologia impiegata per la gestione del livello di anonimità scelto). Lo Sponsor prevede di studiare i geni e il materiale genetico potenzialmente coinvolti in Qualora individui i geni correlati a, la Ditta potrà anche usare il suo campione per

Le informazioni raccolte per questo studio saranno indicate con il numero-soggetto, non con l'anagrafica personale. Solo il medico dello studio sarà in grado di associare il numero-soggetto ai diversi soggetti partecipanti alla ricerca (*se del caso*).

I campioni saranno identificati mediante il numero-soggetto per non più di ... anni dopo che lo Sponsor avrà presentato una relazione finale sullo studio alle autorità regolatorie oppure per un massimo di anni dopo il prelievo. La conservazione del campione sarà affidata a(*specificare, se del caso, le diverse responsabilità nelle diverse fasi della conservazione, nonché le procedure di protezione dei campioni biologici*) con le seguenti modalità e presso I campioni eccedenti al termine della ricerca saranno(*indicare l'esito: distruzione, conservazione, nel qual caso riportare, chi, dove, per quanto tempo li conserverà*).

Benefici

Quantunque Lei non ottenga benefici diretti da questa ricerca genetica, la sua partecipazione potrà, in futuro, risultare utile ad altre persone affette dalla medesima patologia (*se del caso il soggetto deve essere messo in grado di comprendere i potenziali benefici personali*). Il contributo personale potrà, anche ed eventualmente, consentire la raccolta di ulteriori informazioni riguardo a

Partecipazione volontaria

La partecipazione personale è del tutto volontaria. Qualora decidesse di non prendere parte allo studio non subirà nessuna penalizzazione. I benefici e l'assistenza a cui si ha diritto restano acquisiti. L'adesione allo studio lascia inalterata la possibilità di ritirarsi in qualsiasi momento dallo studio stesso senza nessuna pregiudiziale conseguenza sotto tutti i punti di vista. In caso di ritiro dallo studio lo Sponsor conserverà le informazioni raccolte fino a quel momento. Facendo seguito ad una, eventuale, personale richiesta la ditta potrà distruggere il campione personale.

Alternative

Alternativa alla partecipazione allo studio è la mancata partecipazione allo studio stesso.

Rischi e disturbi

I rischi fisici e i disturbi correlati al prelievo di sangue sono identici a quelli riguardanti ogni genere di prelievo di campione ematico da vena, ovvero possibilità di piccoli lividi e irritazioni locali, con rari casi (*se del caso precisare la consistenza*) di infezione (*il soggetto deve essere messo in grado di comprendere i possibili rischi, anche in caso di prelievo di materiale biologico diverso*).

Riservatezza

Conservazione dei campioni

Lo sponsor conserverà il campione ematico o il materiale genetico in un luogo sicuro (*specificare quale*) con accesso limitato. Solo lo sponsor e/o le persone che collaborano con l'azienda in questa ricerca genetica

potranno lavorare sul campione personale. I componenti l'equipe coinvolta nell'utilizzo del campione dovranno mantenere stretto riserbo ed estrema confidenzialità circa le informazioni e i risultati della ricerca. A studio concluso, il paziente, potrà richiedere la distruzione dei campioni personali forniti.

Informazioni personali e risultati

Lo Sponsor garantirà rigore, serietà, onestà intellettuale e integrità nel processare e interpretare i dati genetici nel rispetto dei diritti umani, della dignità della persona e della libertà dell'individuo. Lo sponsor, pienamente consapevole della riservatezza riguardante le informazioni e i risultati genetici acquisiti, ha realizzato una serie di misure al fine di impedire la conoscenza a terzi eventuali. Lo sponsor ha impartito precise indicazioni al medico-responsabile principale dello studio affinché **non** includa nessuna notizia riguardante la partecipazione a questa ricerca genetica tra i dati clinici personali. Lo sponsor ha inoltre segnalato al medico-responsabile principale dello studio la custodia del consenso informato per la ricerca genetica in un apposito file protetto, non assimilato ai dati medici personali. Questi ultimi, si ribadisce, non conterranno nessun risultato genetico derivante dalla presente ricerca. L'anagrafica personale non comparirà in nessuna pubblicazione o relazione riguardante la ricerca. Lo sponsor accerterà e controllerà le modalità di accesso ai file aziendali riguardanti le informazioni personali e i risultati genetici dei pazienti. Lo sponsor, tuttavia, non può garantire che i risultati genetici personali non potranno mai essere collegati alla persona che li ha forniti.

Lo sponsor non fornirà nessuna informazione genetica personale ad alcuno (esclusi i casi previsti dalla legge), inclusi familiari, medico, compagnia di assicurazione o datore di lavoro del paziente. I risultati genetici personali vengono utilizzati ai soli fini della ricerca e non per diagnosi clinica.

Lo sponsor non fornirà spontaneamente (*se del caso le fornirà spontaneamente*) i risultati personali in quanto si tratta di dati preliminari alla ricerca, importanti nel loro insieme, ma non finalizzati ad eventuali diagnosi, come sopra ricordato (*ove pertinente*). L'equipe impegnata nella ricerca non sarà quindi in grado di spiegare il significato dei risultati personali e le eventuali conseguenze pratiche (*ove pertinente*). Tuttavia è diritto del paziente richiedere i risultati personali tramite il medico dello studio. (*Deve essere spiegato chiaramente quale tipo di informazione potrà derivare dallo studio e quale verrà data al soggetto. Deve essere inoltre chiaro il valore che questa informazione potrà avere e il metodo con cui il soggetto verrà informato dei risultati. Il soggetto deve inoltre essere informato circa possibili implicazioni, riguardanti i familiari (specificando genitori, fratelli, sorelle, figli) derivanti dalle informazioni genetiche ottenute.*)

In particolari circostanze, ad esempio nel caso di uno scarso reclutamento di soggetti, si potrebbe decidere di non usare i campioni per ricerche. In tale caso il campione personale sarà distrutto.

Acconsentendo la partecipazione a questo studio, Lei accetta altresì che lo Sponsor o il personale che lavora con lo Sponsor per la presente ricerca, nonché le autorità sanitarie governative possano ispezionare informazioni e risultati genetici personali allo scopo di verificare la corretta conduzione della ricerca stessa.

Informazioni e risultati genetici relativi ai singoli pazienti, redatti nel rispetto delle vigenti normative internazionali e gestiti tramite database computerizzato, potrebbero essere inviati anche ad altri ricercatori collaboratori dello sponsor e alle altre filiali dello sponsor. Circa la gestione dei dati personali sia lo sponsor che gli agenti autorizzati dell'azienda, si atterranno alle vigenti normative internazionali. (*Se del caso il soggetto deve essere informato circa l'eventuale uso futuro dei dati provenienti dai campioni stessi, nonché riguardo le*

procedure che garantiranno il futuro uso responsabile delle informazioni riguardanti i suoi campioni biologici contenute in altri archivi).

A tutela della confidenzialità, considerando inoltre che la partecipazione a questo studio non comporta rischi per la salute personale (se non quelli correlati al prelievo di sangue), non sarà comunicato nulla al medico di famiglia. Qualora si desiderasse informarlo occorre farne esplicita richiesta segnalandolo nell'apposito spazio sul modulo di consenso.

Uso commerciale dei dati della ricerca

I risultati potrebbero avere un valore ai fini commerciali e/o di proprietà intellettuale (es brevetto). *(Indicare come lo sponsor intende condividere i risultati e i campioni biologici con la comunità scientifica e medica).* L'uso dei risultati, delle informazioni e del campione di sangue personali avverrà in accordo con quanto riportato in questo foglio informativo. Lei non avrà specifici diritti economici sui risultati della ricerca o sui benefici economici che potrebbero derivare allo sponsor. L'accettata partecipazione alla ricerca implica inoltre, da parte dello sponsor e dei collaboratori, la possibilità di richiedere ed utilizzare brevetti correlati ai dati, ai risultati e agli eventuali sviluppi della ricerca.

Nome del referente

Eventuali quesiti circa ulteriori caratteristiche della ricerca; diritti del partecipante alla presente ricerca; richieste per eventuali danni subiti derivanti dalla ricerca; ritiro dalla ricerca stessa; contattare in qualsiasi momento

Dott. al numero di telefono

Modulo di consenso

Titolo del Protocollo

Copia del modulo (firmata e datata) deve essere consegnata al paziente o al suo legale rappresentante.

Con la sottoscrizione del presente consenso non rinuncia a nessuno dei suoi diritti legali.

La firma attesta che:

1. Lei ha letto il modulo e ha ricevuto informazioni riguardo lo studio;
2. Lei ha discusso la ricerca con domande ed è soddisfatto delle risposte ricevute;
3. Lei ha avuto tempo per valutare l'eventuale partecipazione personale allo studio;
4. Lei accetta di partecipare a questa ricerca genetica.

Desidera che il medico di famiglia sia informato della sua partecipazione personale a questo studio genetico?

Sì

No

Nome del paziente

Firma del paziente

Data

Rappresentante: terzo (testimone), familiare, legale rappresentante (usare come richiesto a seconda del caso)

Nome

Firma

Data

Persona che riceve il consenso del paziente

Nome

Firma

Data

Acconsento che, al termine dello studio, il mio campione biologico venga impiegato per (*indicare l'uso futuro*)

Nome

Firma

Data