



LINEE GUIDA

**PER I TRATTAMENTI DI DATI PERSONALI NELL'AMBITO
DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE DI MEDICINALI,
DELLE ANALISI GENETICHE/GENOMICHE E DELLE
BIOBANCHE**

PRESENTAZIONE

Le conoscenze acquisite con lo studio del genoma umano hanno progressivamente condizionato, le strategie di sviluppo di nuovi farmaci e, soprattutto negli ultimi anni, hanno favorito la nascita della medicina personalizzata.

La messa a punto di nuove linee guida e raccomandazioni, nonché di specifici programmi di incentivazione, ha contribuito alla sostanziale affermazione della farmacogenetica e della farmacogenomica come discipline scientifiche, destinate ad avere un progressivo impatto sulla disponibilità di nuovi farmaci, sulle modalità di cura di molte malattie e sui relativi costi sanitari.

Un quadro unitario di misure e accorgimenti necessari e opportuni potrebbero fornire orientamenti utili per i promotori e gli altri operatori che, a vario titolo, intervengono nelle sperimentazioni cliniche riguardo al trattamento dei dati delle persone coinvolte.

Pertanto,

- vista la Legge n. 171/2018 *“Protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali”*;
- visto il Decreto Delegato 14 ottobre 2021 n.177 *“Recepimento delle linee guida di buona pratica di laboratorio clinico nella conduzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano nella Repubblica di San Marino*;
- vista la richiesta del Presidente del Comitato Sammarinese di Bioetica formulata in data 17 giugno u.s. al Direttore Generale, con la quale chiede di predisporre *“strumenti che permettano alla Repubblica di inserirsi in eventuali progetti di ricerca”* attraverso il supporto di Linee Guida;

è opportuno adottare un documento di linee guida unitario, con approccio tuttavia multidisciplinare sull’argomento, che coordini e suggerisca alle associazioni delle varie figure degli operatori sanitari, nonché *accountability*, alle istituzioni responsabili della formazione, i livelli essenziali di formazione specialistica e le *core competences* di cui devono essere dotate diverse figure professionali.

Ovviamente il progetto – studio, una volta completato della fase istruttoria andrebbe sottoposto all’esame dell’Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali per il relativo parere consultivo, nonché per apportare alle presenti *“Linee guida”* eventuali integrazioni riguardanti le concrete modalità di trattamento dei dati.

Ciò premesso, di seguito è riportata una ipotesi di prospetto, oggetto di valutazione in sede multidisciplinare, contenente ***“Linee guida per i trattamenti di dati personali nell’ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali, delle analisi genetiche/genomiche e delle biobanche”***.

SOMMARIO

PRESENTAZIONE.....	1
CONSIDERAZIONI PRELIMINARI	3
NORMATIVA DI RIFERIMENTO	4
NATURA DEI DATI TRATTATI.....	5
TITOLARITÀ DEI TRATTAMENTI FINALIZZATI ALLA SPERIMENTAZIONE	6
ALTRI SOGGETTI CHE INTERVENGONO NELLA SPERIMENTAZIONE DEI FARMACI	7
INFORMATIVA AI PAZIENTI	9
CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI	10
ESERCIZIO DEI DIRITTI DI ACCESSO AI DATI PERSONALI.....	11
TRASFERIMENTO DI DATI ALL'ESTERO	11
PERIODO DI CONSERVAZIONE E TRATTAMENTO DI DATI PER ULTERIORI FINIDI RICERCA	12
CUSTODIA E SICUREZZA DEI DATI.....	13
ALTRE TIPOLOGIE DI STUDI CLINICI	13
ANALISI GENETICHE E GENOMICHE DI FARMACOGENETICA, FARMACOGENOMICA E BIOBANCHE	14
Modalità di raccolta e revoca del consenso	15
Comunicazione e diffusione dei dati	15
Tutela della salute di un soggetto terzo	16
Trattamento di dati genetici per finalità di ricerca scientifica e statistica.....	16
Informazioni agli interessati.....	17
Il consenso nei soggetti non in grado di fornire il proprio consenso.....	17
Conservazione a fini di ricerca e ulteriore trattamento.....	18
Comunicazione e diffusione dei dati	18
Custodia e sicurezza.....	18
Altri aspetti dell'informativa	19
Consulenza genetica e attività di informazione.....	19
ALLEGATO 1: BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA DI RIFERIMENTO	21
ALLEGATO 2: GLOSSARIO	23

CONSIDERAZIONI PRELIMINARI

Ai fini della conduzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano nella Repubblica di San Marino e nell'ambito della valutazione e analisi dei campioni biologici connessi con tali sperimentazioni, sono recepite le Buone Pratiche di Laboratorio Clinico il cui testo figura nell'Allegato "A" del Decreto Delegato n.177/2021 in vigore nella Repubblica di San Marino.

La Buona Pratica Clinica (GCP) è uno standard internazionale di qualità etica e scientifica per la progettazione, lo svolgimento, la registrazione e il resoconto di studi che prevedono la partecipazione di soggetti umani. Il rispetto di questo standard fornisce la garanzia pubblica che i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti dello studio sono protetti, coerentemente con i principi che hanno la loro origine nella Dichiarazione di Helsinki (Linee Guida ICH GCP).

La Buona Pratica di Laboratorio (GLP) ha lo scopo di promuovere la qualità e la validità dei dati dei test. È un concetto manageriale che copre il processo organizzativo e le condizioni in cui gli studi di laboratorio sono pianificati, svolti, monitorati, registrati e comunicati (Linee Guida GLP dell'OCSE).

La Buona Pratica di Laboratorio Clinico (GCLP) applica i principi stabiliti nell'ambito della GLP per la generazione di dati utilizzati nelle richieste di autorizzazione relative all'analisi dei campioni di uno studio clinico. Allo stesso tempo, assicura che gli obiettivi dei principi della GCP siano realizzati. Ciò garantisce l'affidabilità e l'integrità dei dati generati dai laboratori di analisi, in conformità ai requisiti definiti nell'Allegato A al Decreto Delegato 14 ottobre 2021 n.177.

Gli studi condotti su esseri umani nell'ambito della sperimentazione clinica mirano a scoprire o verificare gli effetti di medicinali sperimentali, compresa qualsiasi reazione avversa, al fine di accertarne la sicurezza e l'efficacia. Tali studi vengono generalmente promossi da una società farmaceutica o da promotore non profit (committente o *sponsor*, di seguito individuato come "promotore") a livello nazionale e internazionale.

A tal fine detto soggetto, dopo aver predisposto un protocollo che descrive la progettazione, gli obiettivi e la metodologia della sperimentazione, cura la presentazione alle Autorità competenti e ai Comitati Etici interessati della documentazione necessaria all'attivazione della sperimentazione.

Le attività collegate allo studio vengono eseguite presso una o più strutture ospedaliere o universitarie o istituti di ricerca pubblici o privati autorizzati in base alla legge (centri di sperimentazione) e appositamente individuati dai committenti. Vengono raccolti, in conformità al protocollo e a più riprese nel corso dello studio, varie informazioni di carattere medico/clinico e i campioni biologici delle persone che accettano di far parte dello studio (a seguito della firma del relativo consenso informato) tramite visite mediche e accertamenti diagnostici effettuati da medici sperimentatori. Si rimanda alle informative specifiche che dovranno essere sottoposte a parere del Comitato Etico.

A queste informazioni non ha accesso soltanto il personale sanitario operante presso i centri. Il promotore supervisiona, infatti, l'andamento dello studio, per garantire che esso venga effettuato in osservanza del protocollo. Ciò, avvalendosi di propri collaboratori (clinical study monitor) i quali, nell'ambito della loro attività di monitoraggio, visitano i centri di sperimentazione e, se necessario,

esaminano la documentazione medica originale degli individui partecipanti allo studio messa a loro disposizione dai medici (ad es. cartelle ospedaliere, registri clinici, note di laboratorio, referti ecc.).

Le informazioni medico/cliniche raccolte da medici sperimentatori presso ciascun centro vengono condivise con il promotore a più riprese nel corso dello studio, ovvero al termine della sperimentazione presso il centro. Conclusa la fase della sperimentazione presso il centro, le medesime informazioni sono normalmente inserite dal promotore, direttamente o tramite soggetti esterni di cui si avvale, su un data-base unico attraverso il quale viene effettuato il controllo e la validazione dei dati e, successivamente, l'elaborazione statistica, con l'obiettivo di conseguire i risultati dello studio da documentare poi in un rapporto.

Al fine di confermare la validità della conduzione dello studio e l'integrità dei dati raccolti anche in occasione di eventuali verifiche da parte delle autorità dotate di poteri ispettivi, le informazioni ottenute nel corso dello studio sono oggetto di conservazione per un periodo di tempo e con le modalità che saranno definite dagli organi competenti dopo il completamento della sperimentazione, in linea con le normative vigenti nazionali ed internazionali

Nella raccolta, circolazione e conservazione massiva, anche in Paesi terzi, di molteplici informazioni attinenti alla salute e, in alcuni casi, alla vita sessuale, delle persone coinvolte in sperimentazioni cliniche occorre adottare specifiche cautele volte a prevenire rischi della protezione dei dati degli interessati.

Le presenti "*Linee guida*" sono pertanto rivolte a individuare gli accorgimenti e le misure necessari e opportuni riguardo al trattamento dei dati personali dei partecipanti a sperimentazioni cliniche da parte dei promotori degli studi. Gli accorgimenti e le misure indicati vanno, altresì, prese in considerazione da tutti gli altri titolari di trattamenti di dati personali effettuati a fini di sperimentazione clinica, quali promotori diversi dalle società farmaceutiche, organizzazioni di ricerca a contratto e centri di sperimentazione. Gli aspetti specifici di ogni singolo studio vengono declinati all'interno delle singole sperimentazioni e rimessi alla valutazione del Comitato Etico. Tutte le sperimentazioni, si ribadisce, vengono effettuate nel rispetto delle normative vigenti, nazionali ed internazionali, di riferimento.

NORMATIVA DI RIFERIMENTO

Gli studi condotti nell'ambito della sperimentazione clinica devono essere gestiti nel rispetto dei principi etici, i quali traggono origine dalla Dichiarazione di Helsinki (1964 e successive modificazioni), dei requisiti previsti dagli standard internazionali di buona pratica clinica (GCP) adottati anche dall'Unione europea (e recepiti nell'ordinamento sammarinese).

Per la descrizione dettagliata del quadro normativo di riferimento, sammarinese e internazionale, si rimanda all'Allegato 1.

Al fine di tutelare la protezione dei dati delle persone coinvolte nello studio la normativa prevede che il centro partecipante alla sperimentazione debba assegnare un codice di identificazione a

ciascun interessato, al momento del suo coinvolgimento, e utilizzarlo al posto del relativo nominativo in ciascuna comunicazione al promotore di dati collegati allo studio. Una lista, che consente di associare ai codici i dati nominativi dei pazienti, è detenuta esclusivamente da ciascun centro di sperimentazione che la custodisce come documento riservato essenziale alla conduzione dello studio clinico.

Anche le schede raccolta dati, le segnalazioni e i rapporti relativi agli eventi e alle reazioni avverse, in quanto documenti essenziali alla conduzione dello studio, devono essere conservati, in base alla normativa vigente, sia presso il promotore, sia presso i singoli centri, per il periodo temporale che è determinato dalle normative internazionali di riferimento e/o dagli organi competenti.

NATURA DEI DATI TRATTATI

I promotori hanno sviluppato in genere specifiche procedure interne per consentire ai medici sperimentatori di codificare i dati medico/clinici delle persone coinvolte nello studio: solitamente, si utilizzano codici numerici che consentono di identificare univocamente i singoli interessati all'interno dello stesso studio, senza utilizzare il nominativo, l'indirizzo o numeri di identificazione personale. Tuttavia, alcuni promotori stabiliscono nel protocollo dello studio che i medici sperimentatori debbano registrare sulle schede raccolta dati e sulle segnalazioni di reazioni ed eventi avversi -da trasmettere ai primi- le iniziali del nome e cognome dei singoli individui partecipanti, oltre ai rispettivi codici identificativi. Inoltre, in base alle finalità della ricerca e alle caratteristiche dello studio, il protocollo può prevedere che i medici raccolgano informazioni ulteriori rispetto ai dati medico/clinici riferiti agli interessati, quali dati di carattere demografico (data di nascita e/o età, sesso, origine etnica, peso e statura) o relativi alla storia medica dei soggetti, agli stili di vita o alla vita sessuale. Queste informazioni, riportate sui documenti essenziali alla conduzione dello studio, sono conservate dai centri partecipanti e dal promotore per un periodo di tempo che può essere collegato all'intera durata dell'autorizzazione all'impiego del medicinale. Anche in questo caso tempi e modalità vengono declinati in funzione della specifica sperimentazione.

Sebbene sia previsto che soltanto ciascun centro abbia la disponibilità della lista che consente di associare il nominativo della persona al relativo codice identificativo e che il promotore non debba venire a conoscenza della sua identità; quest'ultimo, tramite propri collaboratori addetti al monitoraggio, nell'ambito delle visite effettuate presso il centro di sperimentazione volte a controllare che lo studio è effettuato in osservanza del protocollo, ha tuttavia accesso sotto il controllo dei medici alla documentazione sanitaria originale delle persone coinvolte nello studio (per verificare l'accuratezza e la completezza dei dati), nonché alla lista contenente i dati nominativi degli interessati (per controllare le procedure riguardanti l'acquisizione del consenso informato).

Va, inoltre, rilevato che tra le informazioni raccolte nel corso degli studi in esame compaiono, in genere, uno o più elementi specifici caratteristici dell'identità delle persone coinvolte (ivi compresa la statura o particolari patologie), la combinazione di tali elementi è suscettibile di consentire il riconoscimento dell'interessato (ad esempio, mediante combinazione delle iniziali del nome e del

cognome della persona con la data di nascita o con la sua collocazione geografica desumibile dai dati identificativi del centro di sperimentazione e del medico sperimentatore). E' garantita la sicurezza dei dati mediante la cifratura e anonimizzazione dei medesimi.

La quantità e la tipologia di informazioni fornite al promotore, le modalità di trattamento previste e le diverse categorie di soggetti che possono accedere ai dati della sperimentazione comportano, quindi, la possibilità di identificare gli interessati, sia pure indirettamente, mediante il riferimento ad altre informazioni detenute dal promotore medesimo o a qualsiasi altra informazione non necessariamente nella disponibilità di quest'ultimo, ma detenuta da terzi. Ciò, considerando, in conformità alla disciplina comunitaria, l'insieme dei mezzi che possono essere ragionevolmente utilizzati dal promotore, come pure da soggetti terzi, per identificare gli interessati.

Pertanto, le informazioni collegate al codice identificativo del paziente solo nei casi previsti dalle leggi di riferimento e nei casi espressamente riportati nelle suddette leggi, possono/devono essere comunicati al Promotore nell'interesse e sicurezza del soggetto, il quale provvederà secondo le modalità di legge in materia.

TITOLARITÀ DEI TRATTAMENTI FINALIZZATI ALLA SPERIMENTAZIONE

Risulta essenziale verificare quale rapporto intercorre tra i promotori di sperimentazioni cliniche e i centri di sperimentazione, per ciò che riguarda il trattamento dei dati personali. In questo quadro, occorre approfondire il ruolo effettivamente svolto da tali società per quanto concerne l'individuazione delle finalità e delle modalità del trattamento, anche alla luce di eventuali delucidazioni fornite dall'Autorità Garante della Protezione dei Dati, ai sensi dell'art. 37 della Legge 171/2018.

Al riguardo, va evidenziato che il promotore, prima dell'avvio della sperimentazione, identifica i possibili centri partecipanti verificandone l'idoneità e il relativo interesse; predispone il protocollo da osservare nel corso dello studio; quindi, impartisce ai centri le necessarie direttive sul trattamento dei dati, ivi compresi i profili relativi alla loro custodia e sicurezza, nonché le istruzioni relative alle modalità di utilizzo dei sistemi informativi eventualmente previsti, e, se necessario, forniti al centro; verifica poi, a mezzo di propri collaboratori, l'osservanza del protocollo e delle proprie procedure interne da parte del centro; predispone i documenti da impiegare per informare le persone partecipanti e per ottenerne il consenso anche per ciò che riguarda il trattamento dei dati che li riguardano; infine, avverte i centri quando non è più necessario conservare la documentazione relativa allo studio.

Il promotore non effettua, quindi, alcuna attività di raccolta diretta dei dati, né può interloquire con gli individui inclusi nella sperimentazione, compiti, questi, spettanti ai medici sperimentatori. Tuttavia, il promotore acquisisce, come detto, in diverse ipotesi – previste dalla Legge - i dati dei pazienti raccolti dai centri e sugli stessi effettua diverse operazioni di trattamento; tramite i propri collaboratori addetti al monitoraggio esamina, infatti, presso i centri le informazioni contenute nella documentazione medica originale e nella lista di identificazione delle persone coinvolte nello studio;

è destinatario dei dati registrati da ciascun centro sulle schede raccolta dati e sulle segnalazioni di reazioni ed eventi avversi; ne cura direttamente, ovvero tramite soggetti esterni ai quali può demandare alcunio tutti i compiti in materia di sperimentazione, il loro inserimento sul data-base, nonché il controllo, la validazione e la successiva elaborazione statistica dei dati al fine di conseguire i risultati dello studio.

D'altra parte, va rilevato che il centro non è assoggettato a vincoli di subordinazione nei confronti del promotore: accetta il protocollo concordandone con il promotore alcuni aspetti, compresi quelli relativi alla formulazione del consenso informato delle persone partecipanti in ottemperanza al parere del Comitato Etico di riferimento; esegue la sperimentazione con propria autonomia organizzativa, sebbene nel rispetto del protocollo, delle procedure operative *standard* e delle direttive del promotore; per l'esecuzione della sperimentazione si avvale di collaboratori che ritiene idonei ed è responsabile del loro operato; fornisce l'informativa alle persone coinvolte nello studio e acquisisce il loro consenso anche per ciò che attiene al trattamento dei dati che le riguardano; permette che i collaboratori del promotore accedano alla documentazione medica originale dei soggetti coinvolti per svolgere le attività di monitoraggio; gestisce e custodisce sotto la propria responsabilità tale documentazione.

Dalla ricostruzione delle attività svolte anche nell'ambito degli accertamenti ispettivi effettuati, i singoli centri di sperimentazione e i promotori hanno in genere responsabilità distinte nell'ambito degli studi clinici e si configurano, quindi, quali autonomi titolari o, a seconda dei casi, contitolari del trattamento. Per poter effettuare lecitamente il trattamento dei dati relativi alle sperimentazioni, tali soggetti sono pertanto tenuti al rispetto delle disposizioni di legge e delle eventuali prescrizioni impartite dall'Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali. La trasmissione dei dati dello studio da parte dei centri di sperimentazione ai promotori configura una vera e propria "comunicazione" di dati e un trattamento di dati da parte di terzi, i quali vanno indicati nominativamente e distintamente nell'informativa agli interessati e nel modello di consenso, anche per ciò che riguarda l'esercizio del diritto di accesso.

ALTRI SOGGETTI CHE INTERVENGONO NELLA SPERIMENTAZIONE DEI FARMACI

Il promotore può stipulare un contratto con soggetti esterni (organizzazioni di ricerca a contratto, laboratori di analisi, ecc.) per demandare loro alcuni, o tutti i compiti e le funzioni di sua competenza inerenti alle sperimentazioni di farmaci, specificandoli per iscritto. In tal caso questi soggetti, i quali possono essere singole persone fisiche ovvero società, istituzioni e altri organismi, possono svolgere nell'ambito degli studi clinici attività che, a seconda delle mansioni di volta in volta affidate, comportano il trattamento di dati personali riferiti ai singoli individui inclusi nelle sperimentazioni, come accade nelle ipotesi in cui essi vengano incaricati del monitoraggio degli studi, dell'inserimento, della validazione o dell'analisi statistica dei dati, ovvero della farmacovigilanza.

In tutte queste ipotesi è necessario che il promotore definisca chiaramente, nei contratti di affidamento o in altri atti idonei, il ruolo svolto nel trattamento dei dati personali da eventuali

collaboratori esterni ai quali demanda attività o parti di attività inerenti agli studi clinici.

Nell'ambito delle sperimentazioni questi soggetti eseguono generalmente attività per conto e, in alcuni casi, in nome del promotore, nel rispetto delle modalità operative standard di quest'ultimo, o di proprie procedure visionate e approvate dal promotore stesso, ovvero di puntuali direttive di volta in volta impartite per iscritto da quest'ultimo. A tal fine, il promotore espleta spesso un'attività di formazione specifica nei confronti di tali collaboratori e, talvolta, si riserva il diritto di esprimere il proprio gradimento sui singoli. I medesimi soggetti possono inoltre utilizzare le informazioni e i documenti eventualmente ottenuti dai centri di sperimentazione nell'ambito dello studio soltanto in funzione dell'espletamento delle mansioni loro delegate; a conclusione della collaborazione, consegnano di regola al promotore tutte le informazioni e la documentazione che ne è conseguita.

Con specifico riferimento alle attività di monitoraggio, i promotori di studi clinici possono avvalersi, come detto, non solo di personale interno all'azienda, ma anche di collaboratori esterni. In entrambii casi, gli addetti al monitoraggio (*clinical study monitor*) vengono selezionati, nominati e addestrati in modo specifico dal promotore che stabilisce l'estensione e il tipo di monitoraggio da effettuare; nello svolgimento della loro attività sono tenuti a osservare le procedure del promotore e le sue specifiche istruzioni; sono inoltre soggetti al controllo del promotore medesimo al quale devono sottoporre un rapporto scritto dopo ogni visita ai centri di sperimentazione o dopo ogni comunicazione riguardante la sperimentazione stessa.

La relazione fra i promotori, da un lato e, dall'altro, i soggetti esterni ai quali vengono affidate alcune, o tutte le mansioni riguardanti gli studi clinici (ivi compresi gli addetti al monitoraggio) vanno utilmente inquadrati nell'ambito di un rapporto fra "titolare" e "incaricati" (unicamente persone fisiche) o, eventualmente, in base al grado di autonomia da osservare nel trattamento dei dati, "responsabili del trattamento" (persone fisiche o giuridiche). Tali soggetti devono quindi essere designati, in conformità alle disposizioni di legge sugli incaricati e sui responsabili, e ricevere idonee istruzioni alle quali attenersi nel trattamento dei dati della sperimentazione. I soggetti che, in quanto collaboratori dei promotori, accedono ai dati personali delle persone incluse nello studio per le finalità della sperimentazione devono essere inoltre menzionati, anche per categorie, nell'informativa da fornire agli interessati; qualora vengano designati più responsabili, occorre indicare anche gli estremi identificativi di almeno uno di essi, nonché le modalità per reperire, anche on-line, il loro elenco aggiornato.

Diversamente, qualora i promotori ritengano, in base alla legge, di non poter designare i soggetti esterni di cui si avvalgono quali "incaricati" o "responsabili", in quanto i ruoli svolti da questi non possono essere ricondotti alle predette figure previste dal Codice, il flusso delle informazioni riferite agli individui partecipanti di cui siano eventualmente destinatari tali collaboratori costituirebbe una comunicazione di dati personali che potrebbe essere effettuata lecitamente in presenza del consenso specifico e informato degli interessati o di altro presupposto equipollenti.

Analoghe cautele devono essere adottate dai centri di sperimentazione nel caso in cui essi demandino attività o parti di attività inerenti agli studi clinici a soggetti esterni quali, ad esempio, laboratori di analisi.

I promotori devono prestare, comunque, particolare attenzione nella scelta dei soggetti, responsabili e incaricati, ai quali affidare, alcune o tutte le mansioni inerenti alle sperimentazioni di farmaci, specie con riferimento al monitoraggio dello studio, assicurandosi che essi possiedano requisiti di esperienza, capacità e affidabilità tali da fornire idonee garanzie del pieno rispetto delle istruzioni da impartire e delle regole di riservatezza e confidenzialità previste dalla disciplina in materia di protezione di dati personali e dalle disposizioni di settore. Gli addetti al monitoraggio devono essere sottoposti a regole di condotta analoghe al segreto professionale. Il loro processo di designazione deve prevedere la frequenza di una specifica attività formativa concernente l'illustrazione dei rischi e delle responsabilità derivanti dal trattamento di queste informazioni, le istruzioni da rispettare per la loro custodia e sicurezza, nonché le regole di riservatezza e confidenzialità previste dalle disposizioni normative applicabili e le specifiche precauzioni da utilizzare per tutelare l'identità degli interessati anche nei riguardi dello stesso promotore.

INFORMATIVA AI PAZIENTI

I promotori, di regola, individuano le informazioni da comunicare alle persone coinvolte nello studio e la procedura da seguire per raccogliere il loro consenso tramite i centri di sperimentazione, anche per ciò che riguarda il trattamento dei dati che li riguardano, per consentirne l'esame da parte dei Comitati Etici interessati.

Tuttavia, ritenendo erroneamente di non dover applicare la disciplina di protezione dei dati alle informazioni riconducibili agli individui inclusi nella sperimentazione, alcuni promotori invitano i centri a informare i pazienti interessati che i dati che li riguardano saranno trasmessi dal medico dello studio a chi lo ha commissionato esclusivamente in forma anonima. Questa indicazione, oltre a essere erronea, non consente alle persone interessate di comprendere quali siano i ruoli effettivamente svolti dal promotore e dagli altri soggetti, della cui collaborazione questo eventualmente si avvalga, riguardo al trattamento dei dati.

Così formulata, l'informativa agli individui partecipanti in sperimentazioni cliniche è, quindi, inidonea; non permette altresì agli interessati di esprimere una volontà consapevole riguardo al fatto che i trattamenti effettuati presso il promotore o i soggetti che con esso eventualmente collaborano (anche al di fuori del territorio nazionale) concernono informazioni che, seppure codificate, come sopra evidenziato, sono riconducibili ai medesimi interessati.

L'informativa da fornire agli interessati tramite i centri di sperimentazione deve invece comprendere, anche con formule sintetiche, ma pur sempre agevolmente comprensibili, indicazioni specifiche relative a: a) la natura dei dati trattati dal promotore e la circostanza che tali dati vengono trasmessi all'estero; b) il ruolo effettivamente svolto dal promotore riguardo al trattamento dei dati e le finalità e modalità di quest'ultimo; c) i soggetti o le categorie di soggetti ai quali i dati possono essere comunicati o che possono venirne a conoscenza in qualità di incaricati o di responsabili; d) l'esercizio del diritto d'accesso e gli altri diritti in materia di dati personali nei confronti del promotore e degli altri soggetti eventualmente destinatari dei dati.

Inoltre, deve essere cura dei centri di sperimentazione garantire che il personale coinvolto nelle

sperimentazioni cliniche e, in particolare, nei colloqui preliminari volti all'acquisizione del consenso informato, sia formato adeguatamente anche sugli aspetti rilevanti della disciplina sulla protezione dei dati personali, in modo da essere in grado di spiegare accuratamente e con completezza agli interessati gli elementi essenziali riguardanti il trattamento dei dati. I promotori, nell'individuare i centri presso i quali condurre sperimentazioni cliniche, devono verificare l'adeguatezza del personale del centro a gestire tale procedura predisponendo, ove necessario, appositi interventi formativi.

CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI

Anche il modello che i centri di sperimentazione devono sottoporre agli interessati per acquisire le dichiarazioni di consenso al trattamento dei dati che li riguardano viene di regola predisposto dai promotori e sottoposto all'esame del Comitato Etico interessato.

Le formule solitamente utilizzate per la manifestazione del consenso si limitano ad autorizzare il medico a far esaminare la documentazione medica originale delle persone che si sottopongono alla sperimentazione da parte del personale del promotore addetto al monitoraggio (o da personale esterno da questi delegato), dei componenti del Comitato Etico e delle autorità sanitarie competenti, al fine di verificare le procedure dello studio e/o l'accuratezza dei dati raccolti. Tali formule non consentono, invece, agli interessati di esprimere la propria volontà circa gli ulteriori trattamenti di dati effettuati presso lo *sponsor* e/o i soggetti che, anche all'estero, collaborano eventualmente con esso nell'ambito della sperimentazione.

Il promotore e i suoi eventuali collaboratori non possono utilizzare lecitamente i dati personali degli individui partecipanti allo studio clinico se non provvedono ad acquisire previamente dagli interessati, tramite i centri di sperimentazione, idonee e specifiche manifestazioni di consenso riguardo ai trattamenti di dati da essi effettuati.

Per facilitare anche tale adempimento da parte dei promotori si rimanda ai modelli di consenso informato presenti nel sito del Comitato Etico per la Ricerca e la Sperimentazione (di seguito "CERS").

Particolare attenzione deve essere prestata anche alle modalità con cui il consenso degli interessati viene acquisito, specie quando si tratta di persone che, per il loro particolare stato di vulnerabilità, sono suscettibili di essere sottoposti a forme di coercizione o influenza tali da ostacolare la libera espressione del loro consenso. Si pensi a pazienti affetti da malattie incurabili o in situazioni di emergenza, a persone indigenti o ospitate nelle case di riposo o, ancora, ad appartenenti a gruppi "strutturati gerarchicamente", come gli studenti di medicina, il personale subordinato di un ospedale o di un laboratorio, i dipendenti di una società farmaceutica, ecc. In tali casi, oltre ad adottare le specifiche cautele richieste dalla normativa di settore, è opportuno utilizzare procedure per acquisire il consenso informato degli interessati che non si limitino ad approcci meramente formali e individualizzati con i singoli individui, organizzando, ad esempio, momenti di confronto con la generalità o con gruppi di partecipanti, o coinvolgendo le associazioni, anche locali, di pazienti interessati.

ESERCIZIO DEI DIRITTI DI ACCESSO AI DATI PERSONALI

Le persone partecipanti a sperimentazioni cliniche di medicinali possono esercitare in ogni momento il diritto di accedere ai dati che li riguardano e di ottenerne la comunicazione in forma intelligibile, ovvero l'integrazione, l'aggiornamento o la rettifica, rivolgendosi direttamente al centro di sperimentazione o, per il tramite del medico sperimentatore (che è a conoscenza della loro identità e, mediante l'accesso alla lista di identificazione, può individuare il codice identificativo di ciascun interessato), al promotore, come previsto dagli artt. 12 e ss. della Legge 171/2018.

Quest'ultimo, come pure il centro di sperimentazione, anche per il tramite dei rispettivi responsabili, eventualmente designati, qualora siano destinatari di simili istanze (per la presentazione delle quali non sono, peraltro, richieste particolari formalità) devono fornire il prima possibile all'interessato un riscontro compiuto e analitico. In particolare, va fornito riscontro alle richieste di accesso ai dati personali estrapolando dagli archivi le informazioni detenute e comunicandole all'interessato con modalità tali da renderne agevole la comprensione, nonché, se richiesto, trasponendole su supporto cartaceo o informatico, non potendo opporre rifiuto se non nei casi espressamente previsti dalla legge di riferimento. In tema di ricerche in ambito medico, biomedico ed epidemiologico il principio alla base della disciplina in materia è che il riscontro a istanze di integrazione, aggiornamento e rettificazione dei dati può essere fornito annotando le modifiche richieste dall'interessato senza modificare questi ultimi, quando il risultato di tali operazioni non produce effetti significativi sul risultato della ricerca.

Dal momento che la partecipazione allo studio clinico è su base volontaria, gli interessati possono interrompere in ogni momento e senza fornire alcuna giustificazione la loro partecipazione allo studio. In questo caso, non è più possibile raccogliere ulteriori dati che riguardano gli interessati e i campioni biologici eventualmente prelevati e conservati in una forma che consente di identificarli vanno distrutti. Resta impregiudicata la possibilità di utilizzare i dati eventualmente già raccolti per determinare, senza alterarli, i risultati della ricerca.

TRASFERIMENTO DI DATI ALL'ESTERO

Nelle sperimentazioni cliniche dei medicinali accade, frequentemente, che le informazioni e i campioni biologici degli individui partecipanti, raccolti dai medici sperimentatori in un Paese, vengano trasferiti a soggetti ubicati in altri Paesi, anche al di fuori dell'Unione Europea, o siano resi accessibili a diverse categorie di soggetti aventi sede in tali Paesi. Ciò, avviene specialmente negli studi promossi da promotori che operano nell'ambito di gruppi multinazionali nei quali gli stessi promotori, gli addetti al monitoraggio dello studio, il laboratorio di analisi e gli altri soggetti esterni che collaborano con il promotore, possono avere sede in Paesi terzi.

Tali informazioni, in quanto riconducibili alle singole persone coinvolte nello studio, possono essere trasferite lecitamente in Paesi extra-Ue che non garantiscono un livello adeguato di protezione dei dati personali a condizione che i pazienti interessati ne siano stati previamente informati e abbiano manifestato per iscritto un consenso specifico, ovvero vengano adottate garanzie equipollenti e adeguate per i diritti degli interessati. In particolare, costituiscono garanzie sufficienti per la tutela

della vita privata e dei diritti degli interessati le clausole contrattuali standard per il trasferimento di dati personali a "responsabili del trattamento" residenti in Paesi terzi, nonché quelle previste per il trasferimento di dati effettuati da un "titolare del trattamento" avente sede nell'Unione Europea a un diverso "titolare" residente al di fuori del territorio europeo. Ai fini dell'utilizzazione delle citate clausole è necessario definire preventivamente, con chiarezza e precisione, i ruoli svolti dai soggetti nell'ambito del trasferimento dei dati e delle operazioni di trattamento effettuate in conformità ai parametri indicati (l'esportatore deve risultare effettivamente "titolare" del trattamento e, l'importatore, deve essere l'effettivo "responsabile" o "titolare" autonomo del trattamento), nonché specificare le attività principali di trattamento. Per ciò che concerne il trasferimento di dati verso organizzazioni stabilite negli Stati Uniti d'America fornisce, parimenti, adeguate garanzie per l'interessato l'adeguata adesione ai principi in materia di riservatezza contenuti nel c.d. accordo del "Safe Harbor" (cfr. decisione della Commissione europea del 26 luglio 2000 n. 2000/520/Ce).

PERIODO DI CONSERVAZIONE E TRATTAMENTO DI DATI PER ULTERIORI FINI DI RICERCA

I dati e i campioni biologici delle persone che si sottopongono alle sperimentazioni devono essere conservati per un arco di tempo non superiore a quello necessario per conseguire le finalità per le quali sono stati raccolti e trattati. Al riguardo, i documenti essenziali relativi allo studio (compresa la documentazione medica riferita ai singoli individui) devono essere conservati presso il promotore e i centri partecipanti per il periodo temporale che è determinato dalle normative internazionali di riferimento e/o dagli organi competenti.

In termini generali, in applicazione della disposizione di legge sulla durata di conservazione, i dati devono essere conservati presso i soggetti esterni che eventualmente collaborano con il promotore per la gestione e l'analisi statistica, per il solo periodo di tempo non superiore a quello necessario per definire il rapporto finale della sperimentazione o pubblicare i risultati dello studio.

La possibilità di fissare un periodo di tempo più lungo rispetto a quello previsto dalla normativa applicabile per la conservazione dei medesimi dati presso il promotore e i centri partecipanti può, invece, essere valutata anche alla luce della durata dell'autorizzazione d'immissione in commercio del medicinale in sperimentazione o di eventuali ulteriori esigenze di analisi dei dati, connesse ad esempio, a nuove domande d'immissione in commercio o di estensione dell'autorizzazione, ovvero al manifestarsi di evidenze significative per la sicurezza dei pazienti.

I promotori di uno studio clinico possono utilizzare lecitamente in future attività di studio e di ricerca i dati e i campioni biologici riconducibili a ciascuna delle persone coinvolte, anche avvalendosi dei soggetti esterni che hanno collaborato con essi per l'esecuzione della sperimentazione, a condizione che gli interessati ne siano stati previamente e adeguatamente informati e abbiano manifestato per iscritto un consenso specifico e distinto rispetto a quello manifestato per lo studio principale.

CUSTODIA E SICUREZZA DEI DATI

La particolare delicatezza dei dati trattati nella sperimentazione impone l'adozione di specifici accorgimenti tecnici per incrementare il livello di sicurezza dei dati, senza pregiudizio di ogni altra misura minima che ciascun titolare del trattamento deve adottare. Ciò, con particolare riferimento alle operazioni di registrazione con strumenti elettronici dei dati delle persone coinvolte nello studio presso i centri di sperimentazione, al loro trasferimento in via telematica verso un unico database presso il promotore o gli altri soggetti che svolgono, per conto di quest'ultimo, la validazione e l'elaborazione statistica dei dati, nonché alla gestione della medesima banca dati.

In relazione a tali operazioni di trattamento, i promotori di sperimentazioni cliniche di medicinali, le organizzazioni di ricerca a contratto e i centri di sperimentazione, ciascuno per la parte di propria competenza in relazione al ruolo ricoperto nel trattamento dei dati e alle conseguenti responsabilità ai fini dell'adozione delle misure di sicurezza, devono adottare:

- a. laddove siano utilizzati sistemi di memorizzazione o archiviazione dei dati, idonei accorgimenti per garantire la protezione dei dati registrati dai rischi di accesso abusivo, furto o smarrimento parziali o integrali dei supporti di memorizzazione o dei sistemi di elaborazione portatili o fissi (ad esempio, attraverso l'applicazione parziale o integrale di tecnologie crittografiche a *file system* o *database*, oppure tramite l'adozione di altre misure informatiche di protezione che rendano inintelligibili i dati ai soggetti non legittimati);
- b. protocolli di comunicazione sicuri basati sull'utilizzo di standard crittografici per la trasmissione elettronica dei dati raccolti dai centri di sperimentazione al database centralizzato presso il promotore o gli altri soggetti che effettuano la successiva validazione ed elaborazione statistica dei dati;
- c. con specifico riferimento al menzionato database:
 - idonei sistemi di autenticazione e di autorizzazione per gli incaricati in funzione dei ruoli e delle esigenze di accesso e trattamento;
 - procedure per la verifica periodica della qualità e coerenza delle credenziali di autenticazione e dei profili di autorizzazione assegnati agli incaricati del trattamento;
 - sistemi di *audit log* per il controllo degli accessi al database e per il rilevamento di eventuali anomalie.

ALTRE TIPOLOGIE DI STUDI CLINICI

Le indicazioni fornite nelle presenti "Linee guida" a garanzia dei soggetti interessati possono, in linea generale, essere prese in considerazione come quadro unitario di riferimento per un uso lecito e corretto dei dati personali anche nell'ambito di altre tipologie di sperimentazioni cliniche, vale a dire quelle riguardanti i dispositivi medici e quelle non promosse da società farmaceutiche o da altre strutture private per lo sviluppo industriale di un farmaco. In queste ipotesi, occorre verificare, innanzitutto, il ruolo dei soggetti coinvolti nello studio rispetto al trattamento dei dati (promotore, centro di sperimentazione, centro coordinatore, organizzazione di ricerca a contratto, laboratorio

di analisi, ecc.) in modo da poter individuare il soggetto o i soggetti, titolari del trattamento, tenuti agli adempimenti previsti in materia di notificazione, designazione di incaricati e di eventuali responsabili, consenso informato al trattamento dei dati, predisposizione di adeguate misure per la custodia e sicurezza dei dati, esercizio dei diritti di accesso e degli altri diritti riguardanti i dati personali. Occorre, inoltre, accertare, in base alle previsioni dello studio, eventuali flussi di dati, anche attraverso la loro messa a disposizione o consultazione (ad esempio, a fini di monitoraggio), verso soggetti esterni situati anche al di fuori dell'Unione Europea, in modo da verificare la necessità di acquisire il consenso specifico e informato degli interessati e/o di adottare garanzie equipollenti e adeguate.

Vanno poi formulate in questa sede alcune precisazioni con riferimento ad altri studi, nei quali i medicinali sono prescritti e somministrati ai soggetti che accettano di parteciparvi secondo la normale pratica clinica. Questi studi, c.d. "*osservazionali*", qualora non siano strettamente associati ad attività di tutela della salute svolte da medici o organismi sanitari, ovvero - a differenza delle sperimentazioni cliniche sui medicinali - non possano ritenersi comparabili a tali attività in termini di ricaduta personalizzata sull'interessato, rientrano nell'ambito di applicazione delle previsioni del codice di deontologia e di buona condotta per i trattamenti di dati personali per scopi statistici e scientifici la cui osservanza, oltre a rappresentare un obbligo deontologico, costituisce condizione essenziale per la liceità e la correttezza del trattamento medesimo.

Anche nell'ambito di questi studi, il trattamento di informazioni medico/cliniche può essere effettuato, in linea generale, per gli scopi della ricerca con riferimento ai soli dati personali degli individui che vi acconsentono specificatamente dopo aver ricevuto un'adeguata informativa sul trattamento dei dati.

Ciò, indipendentemente dal fatto che lo studio preveda di raccogliere queste informazioni direttamente presso gli interessati o presso terzi.

In presenza di particolari e comprovate circostanze (di carattere etico, metodologico o di impossibilità organizzativa), dalle quali derivi l'impossibilità di informare gli interessati, lo studio clinico può essere effettuato, anche in assenza del loro consenso, a condizione che il programma di ricerca sia stato oggetto di motivato parere favorevole del CERS. Si pensi, ad esempio, ad alcuni studi di tipo retrospettivo in cui il tempo trascorso dal momento in cui i dati da analizzare sono stati raccolti, l'entità del campione da selezionare e le caratteristiche sulla base delle quali viene effettuato il campionamento (ad esempio, un gruppo di persone affette da patologie ad alta incidenza di mortalità) possono rendere ragionevolmente impossibile raggiungere gli interessati e fornire loro un'adeguata informativa.

ANALISI GENETICHE E GENOMICHE DI FARMACOGENETICA, FARMACOGENOMICA E BIOBANCHE

Il trattamento dei dati genetici e l'utilizzo di campioni biologici genetici per la ricerca clinica e le ricerche future implicano una particolare tutela per gli aspetti etici e normativi correlati a tale

attività sperimentale.

Negli ultimi anni nuove piattaforme biotecnologiche hanno reso accessibile per molti laboratori il sequenziamento dell'intero esoma/genoma che, sempre più spesso, è proposto nell'ambito degli studi sperimentali farmacologici, sia come elemento mandatorio, indispensabile per poter partecipare lo studio, sia sotto la forma di ricerche future con la raccolta del materiale che è stoccato in data base, oppure inserito in un processo di *biobanking* che può assumere ambiti differenti come, ad esempio, la creazione di una biobanca istituzionale, ovvero assumere la forma della proposta di *biobanking* profit per studi futuri prevista dallo studio clinico.

Il sequenziamento dell'intero esoma/genoma presenta una particolare rilevanza etica per la possibilità di evidenziare informazioni differenti da quelle relative agli obiettivi dello studio e per la gestione degli eventuali *Incidental Findings* (IF) che possono derivare dalla ricerca. Tali informazioni inattese, inoltre, possono riguardare non solo il donatore del materiale, ma anche un terzo della stessa famiglia genetica, dando vita al dilemma se informarlo o meno qualora il dato si rivelasse di utilità clinica o importante per una eventuale scelta riproduttiva. Il soggetto interessato inoltre detiene il diritto a non sapere o a descrivere il livello di conoscenza desiderato e può acconsentire ad una consulenza genetica qualora le informazioni la rendessero opportuna.

In merito all'informativa per la ricerca clinica che prevede dati genetici, si rimanda ai modelli di consenso informato reperibili nel sito del CERS.

Di seguito si riportano gli elementi essenziali:

Modalità di raccolta e revoca del consenso

Per le informazioni relative ai nascituri il consenso è validamente prestato dalla gestante. Nel caso in cui il trattamento effettuato mediante test prenatale possa rivelare anche dati genetici relativi alla futura insorgenza di una patologia del padre, è previamente acquisito anche il consenso di quest'ultimo. L'opinione del minore, nella misura in cui lo consente la sua età e il suo grado di maturità, è, ove possibile, presa in considerazione, restando preminente in ogni caso l'interesse del minore. Negli altri casi di incapacità, il trattamento è consentito se le finalità perseguite comportano un beneficio diretto per l'interessato e la sua opinione è, ove possibile, presa in considerazione, restando preminente in ogni caso l'interesse dell'incapace. In caso di revoca del consenso da parte dell'interessato, i trattamenti devono cessare e i dati devono essere cancellati o resi anonimi anche attraverso la distruzione del campione biologico prelevato.

Comunicazione e diffusione dei dati

I dati genetici devono essere resi noti agli interessati da parte di esercenti le professioni sanitarie ed organismi sanitari solo per il tramite di un medico designato dall'interessato o dal titolare. Il titolare o il responsabile del trattamento possono autorizzare per iscritto gli esercenti le professioni sanitarie diversi dai medici, che nell'esercizio dei propri compiti intrattengono rapporti diretti con i pazienti e sono designati a trattare dati genetici o campioni biologici, a rendere noti i medesimi dati agli interessati. Nelle istruzioni alle persone autorizzate al trattamento dei dati sono individuate appropriate modalità e cautele rapportate al contesto nel quale è effettuato il trattamento di dati. I dati genetici devono essere resi noti, di regola, direttamente all'interessato o a persone diverse dal

diretto interessato solo sulla base di una delega scritta di quest'ultimo, adottando ogni mezzo idoneo a prevenire la conoscenza non autorizzata da parte di soggetti anche compresenti. La comunicazione nelle mani di un delegato dell'interessato è eseguita in plico chiuso. Gli esiti di test e di screening genetici, nonché i risultati delle ricerche qualora comportino per l'interessato un beneficio concreto e diretto in termini di terapia, prevenzione o di consapevolezza delle scelte riproduttive, devono essere comunicati al medesimo interessato anche nel rispetto della sua dichiarazione di volontà di conoscere o meno tali eventi e, ove necessario, unitamente a un'appropriata consulenza genetica. Gli esiti di test e di screening genetici, nonché i risultati delle ricerche, qualora comportino un beneficio concreto e diretto in termini di terapia, prevenzione o di consapevolezza delle scelte riproduttive, anche per gli appartenenti alla stessa linea genetica dell'interessato, possono essere comunicati a questi ultimi, su loro richiesta, qualora l'interessato vi abbia espressamente acconsentito oppure qualora tali risultati siano indispensabili per evitare un pregiudizio per la loro salute, ivi compreso il rischio riproduttivo, e il consenso dell'interessato non sia prestato o non possa essere prestato per effettiva irreperibilità. In caso di ricerche condotte su gruppi di popolazione o popolazioni isolate, devono essere resi noti alle comunità interessate e alle autorità locali gli eventuali risultati della ricerca che rivestono un'importanza terapeutica o preventiva per la tutela della salute delle persone appartenenti a tali comunità.

Tutela della salute di un soggetto terzo

Il trattamento di dati genetici per finalità di tutela della salute di un soggetto terzo può essere effettuato se questi appartiene alla medesima linea genetica dell'interessato e con il consenso di quest'ultimo. Nel caso in cui il consenso dell'interessato non sia prestato o non possa essere prestato per impossibilità fisica, per incapacità di agire o per incapacità d'intendere o di volere, nonché per effettiva irreperibilità, il trattamento può essere effettuato limitatamente ai dati genetici disponibili qualora sia indispensabile per consentire al terzo di compiere una scelta riproduttiva consapevole o sia giustificato dalla necessità, per il terzo, di interventi di natura preventiva o terapeutica. Nel caso in cui l'interessato sia deceduto, il trattamento può comprendere anche dati genetici estrapolati dall'analisi dei campioni biologici della persona deceduta, sempre che sia indispensabile per consentire al terzo di compiere una scelta riproduttiva consapevole o sia giustificato dalla necessità, per il terzo, di interventi di natura preventiva o terapeutica.

Trattamento di dati genetici per finalità di ricerca scientifica e statistica

Il trattamento di dati genetici e campioni biologici per finalità di ricerca scientifica e statistica, è consentito solo se volto alla tutela della salute dell'interessato, di terzi o della collettività in campo medico, biomedico ed epidemiologico, anche nell'ambito della sperimentazione clinica o ricerca scientifica volta a sviluppare le tecniche di analisi genetica. Il trattamento deve essere svolto sulla base di un progetto redatto conformemente agli standard del pertinente settore disciplinare, anche al fine di documentare che il trattamento dei dati e l'utilizzo dei campioni biologici sia effettuato per idonei ed effettivi scopi scientifici. Il progetto specifica le misure da adottare nel trattamento dei dati personali per garantire il rispetto delle presenti "Linee Guida", nonché della normativa sulla protezione dei dati personali, anche per i profili riguardanti la custodia e la sicurezza dei dati e dei campioni biologici, e individua gli eventuali responsabili del trattamento. In particolare, laddove la ricerca preveda il prelievo e/o l'utilizzo di campioni biologici, il progetto indica l'origine, la natura e

le modalità di prelievo e di conservazione dei campioni, nonché le misure adottate per garantire la volontarietà del conferimento del materiale biologico da parte dell'interessato. Il progetto è conservato in forma riservata (essendo la consultazione del progetto possibile ai soli fini dell'applicazione della normativa in materia di protezione dei dati personali) per cinque anni dalla conclusione programmata della ricerca. Quando le finalità della ricerca possono essere realizzate soltanto tramite l'identificazione anche temporanea degli interessati, il titolare del trattamento adotta specifiche misure per mantenere separati i dati identificativi dai campioni biologici e dalle informazioni genetiche già al momento della raccolta, salvo che ciò risulti impossibile in ragione delle particolari caratteristiche del trattamento o richieda un impiego di mezzi manifestamente sproporzionato.

Informazioni agli interessati

Nell'ambito dei trattamenti effettuati per scopi di ricerca scientifica e statistica, nelle informazioni fornite agli interessati vanno esplicitati: a) gli accorgimenti adottati per consentire l'identificazione degli interessati soltanto per il tempo necessario agli scopi della raccolta o del successivo trattamento; b) le modalità con cui gli interessati, che ne facciano richiesta, possono accedere alle informazioni contenute nel progetto di ricerca. I trattamenti effettuati mediante test genetici, compreso lo screening, a fini di ricerca necessitano del consenso degli interessati; in questi casi agli interessati è richiesto di dichiarare se vogliono conoscere o meno i risultati della ricerca, comprese eventuali notizie inattese che li riguardano ("*incidental findings*"), qualora queste ultime rappresentino per gli interessati un beneficio concreto e diretto in termini di terapia o di prevenzione o di consapevolezza delle scelte riproduttive.

Il consenso nei soggetti non in grado di fornire il proprio consenso

I dati genetici e i campioni biologici di persone che non possono fornire il proprio consenso per incapacità, possono essere trattati per finalità di ricerca scientifica che non comportino un beneficio diretto per i medesimi interessati qualora ricorrano contemporaneamente le seguenti condizioni:

- a) la ricerca è finalizzata al miglioramento della salute di altre persone appartenenti allo stesso gruppo d'età o che soffrono della stessa patologia o che si trovano nelle stesse condizioni e il programma di ricerca è oggetto di motivato parere favorevole del CERS;
- b) una ricerca di analoga finalità non può essere realizzata mediante il trattamento di dati riferiti a persone che possono prestare il proprio consenso;
- c) il consenso al trattamento è acquisito da chi esercita legalmente la potestà, ovvero da un prossimo congiunto, da un familiare, da un convivente o, in loro assenza, dal responsabile della struttura presso cui dimora l'interessato;
- d) la ricerca non comporta rischi significativi per la dignità, i diritti e le libertà fondamentali degli interessati. In tali casi, resta fermo quanto sopra previsto in ordine all'esigenza di tenere in considerazione, ove possibile, l'opinione del minore o dell'incapace.

Nel caso in cui l'interessato revochi il consenso al trattamento dei dati per scopi di ricerca, è distrutto anche il campione biologico sempre che sia stato prelevato per tali scopi, salvo che, in origine o a seguito di trattamento, il campione non possa più essere riferito ad una persona identificata o identificabile.

Conservazione a fini di ricerca e ulteriore trattamento

In assenza del consenso degli interessati, i campioni biologici prelevati e i dati genetici raccolti per scopi di tutela della salute possono essere conservati e utilizzati per finalità di ricerca scientifica o statistica nei seguenti casi:

- a) indagini statistiche o ricerche scientifiche autorizzate dalle Autorità competenti;
- b) limitatamente al perseguimento di ulteriori scopi scientifici e statistici direttamente collegati con quelli per i quali è stato originariamente acquisito il consenso informato degli interessati.

Quando a causa di particolari ragioni non è possibile informare gli interessati malgrado sia stato compiuto ogni ragionevole sforzo per raggiungerli, la conservazione e l'ulteriore utilizzo di campioni biologici e di dati genetici raccolti per la realizzazione di progetti di ricerca e indagini statistiche, diversi da quelli originari, sono consentiti se una ricerca di analoga finalità non può essere realizzata mediante il trattamento di dati riferiti a persone dalle quali può essere o è stato acquisito il consenso informato e:

1. il programma di ricerca comporta l'utilizzo di campioni biologici e di dati genetici che in origine non consentono di identificare gli interessati, ovvero che, a seguito di trattamento, non consentono di identificare i medesimi interessati e non risulta che questi ultimi abbiano in precedenza fornito indicazioni contrarie;
2. ovvero il programma di ricerca, preventivamente oggetto di motivato parere favorevole del CERS e delle Autorità competenti.

Comunicazione e diffusione dei dati

I dati genetici e i campioni biologici raccolti per scopi di ricerca scientifica e statistica possono essere comunicati o trasferiti a enti e istituti di ricerca, alle associazioni e agli altri organismi pubblici e privati aventi finalità di ricerca, nell'ambito di progetti congiunti e nel rispetto della Legge 171/2018 e successive modifiche. I dati genetici e i campioni biologici raccolti per scopi di ricerca scientifica e statistica possono essere comunicati o trasferiti ai soggetti sopra indicati, qualora siano autonomi titolari del trattamento, limitatamente alle informazioni prive di dati identificativi, per scopi scientifici direttamente collegati a quelli per i quali sono stati originariamente raccolti e chiaramente determinati per iscritto nella richiesta dei dati e/o dei campioni. In tal caso, il soggetto richiedente si impegna a non trattare i dati e/o utilizzare i campioni per fini diversi da quelli indicati nella richiesta e a non comunicarli o trasferirli ulteriormente a terzi.

Custodia e sicurezza

Per la custodia e la sicurezza dei dati genetici e dei campioni biologici sono adottate, in ogni caso, le seguenti cautele:

- a. l'accesso ai locali deve avvenire secondo una documentata procedura prestabilita dal titolare del trattamento, che preveda l'identificazione delle persone, preventivamente autorizzate, che accedono a qualunque titolo dopo l'orario di chiusura. Tali controlli possono essere effettuati anche con strumenti elettronici. È ammesso l'utilizzo dei dati biometrici con

- riguardo alle richiamate procedure di accesso fisico, nel rispetto dei principi in materia di protezione dei dati personali;
- b. la conservazione, l'utilizzo e il trasporto dei campioni biologici sono posti in essere con modalità volte anche a garantirne la qualità, l'integrità, la disponibilità e la tracciabilità;
 - c. il trasferimento dei dati genetici, con sistemi di messaggistica elettronica ivi compresa la posta, è effettuato con le seguenti cautele: trasmissione dei dati in forma di allegato e non come testo compreso nel corpo del messaggio; cifratura dei dati avendo cura di rendere nota al destinatario la chiave crittografica tramite canali di comunicazione differenti da quelli utilizzati per la trasmissione dei dati; ricorso a canali di comunicazione protetti, tenendo conto dello stato dell'arte della tecnologia utilizzata; protezione dell'allegato con modalità idonee a impedire l'illecita o fortuita acquisizione dei dati trasmessi, come una password per l'apertura del file resa nota al destinatario tramite canali di comunicazione differenti da quelli utilizzati per la trasmissione dei dati. È ammesso il ricorso a canali di comunicazione di tipo "web application" che prevedano l'utilizzo di canali di trasmissione protetti, tenendo conto dello stato dell'arte della tecnologia, e garantiscano, previa verifica, l'identità digitale del server che eroga il servizio e della postazione client da cui si effettua l'accesso ai dati, ricorrendo a certificati digitali emessi in conformità alla legge da un'autorità di certificazione;
 - d. la consultazione dei dati genetici trattati con strumenti elettronici è consentita previa adozione di sistemi di autenticazione basati sull'uso combinato di informazioni note ai soggetti all'uso designati e di dispositivi, anche biometrici, in loro possesso;
 - e. i dati genetici e i campioni biologici contenuti in elenchi, registri o banche di dati, sono trattati con tecniche di cifratura o di pseudonimizzazione o di altre soluzioni che, considerato il volume dei dati e dei campioni trattati, li rendano temporaneamente inintelligibili anche a chi è autorizzato ad accedervi e permettano di identificare gli interessati solo in caso di necessità, in modo da ridurre al minimo i rischi di conoscenza accidentale e di accesso abusivo o non autorizzato. Laddove gli elenchi, i registri o le banche di dati siano tenuti con strumenti elettronici e contengano anche dati riguardanti la genealogia o lo stato di salute degli interessati, le predette tecniche devono consentire, altresì, il trattamento disgiunto dei dati genetici e sanitari dagli altri dati personali che permettono di identificare direttamente le persone interessate.

Altri aspetti dell'informativa

L'informativa deve prevedere la chiara e comprensibile esplicitazione analitica di tutte le specifiche finalità perseguite, i risultati conseguibili anche in relazione alle notizie inattese che possono essere conosciute per effetto del trattamento dei dati genetici, il diritto dell'interessato di opporsi al trattamento dei dati genetici per motivi legittimi, la facoltà o meno per l'interessato di limitare l'ambito di comunicazione dei dati di genetici e il trasferimento dei campioni biologici, nonché l'eventuale utilizzo di questi per ulteriori scopi, periodo di conservazione dei dati genetici e dei campioni biologici.

Consulenza genetica e attività di informazione

In relazione ai trattamenti effettuati mediante test genetici per finalità di tutela della salute o di ricongiungimento familiare è necessario fornire all'interessato una consulenza genetica prima e

dopo lo svolgimento dell'analisi. Prima dell'introduzione di screening genetici finalizzati alla tutela della salute da parte di organismi sanitari sono adottate idonee misure per garantire un'attività di informazione al pubblico in merito alla disponibilità e alla volontarietà dei test effettuati, alle specifiche finalità e conseguenze, anche nell'ambito di pubblicazioni istituzionali e mediante reti di comunicazione elettronica.

Il consulente genetista aiuta i soggetti interessati a prendere in piena autonomia le decisioni ritenute più adeguate, tenuto conto del rischio genetico, delle aspirazioni familiari e dei loro principi etico-religiosi, aiutandoli ad agire coerentemente con le scelte compiute, nonché a realizzare il miglior adattamento possibile alla malattia e/o al rischio di ricorrenza della malattia stessa.

Nei casi in cui il test sulla variabilità individuale è volto ad accertare la paternità o la maternità gli interessati sono, altresì, informati, ponendo in evidenza le eventuali conseguenze psicologiche e sociali dell'esame.

L'attuazione di ricerche scientifiche su isolati di popolazione è preceduta da un'attività di informazione presso le comunità interessate, anche mediante adeguati mezzi di comunicazione e presentazioni pubbliche, volta ad illustrare la natura della ricerca, le finalità perseguite, le modalità di attuazione, le fonti di finanziamento e i rischi o benefici attesi per le popolazioni coinvolte. L'attività di informazione evidenzia anche gli eventuali rischi di discriminazione o stigmatizzazione delle comunità interessate, nonché quelli inerenti alla conoscibilità di inattesi rapporti di consanguineità e le azioni intraprese per ridurre al minimo tali rischi.



ALLEGATO 1: BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA DI RIFERIMENTO

NORMATIVA SAMMARINESE

[LEGGE 21 DICEMBRE 2018 N.171 - PROTEZIONE DELLE PERSONE FISICHE CON RIGUARDO AL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI](#)

[LEGGE 30 GIUGNO 2021 N.122 - RECEPIMENTO ED ADOZIONE DELLE LINEE GUIDA DI BUONA PRATICA CLINICA E DI BUONA PRATICA DI LABORATORIO CLINICO NELLA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE DEI MEDICINALI NELLA REPUBBLICA DI SAN MARINO](#)

[DECRETO DELEGATO 14 OTTOBRE 2021 N.177 – RECEPIMENTO DELLE LINEE GUIDA DI BUONA PRATICA DI LABORATORIO CLINICO NELLA CONDUZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE DEI MEDICINALI PER USO UMANO NELLA REPUBBLICA DI SAN MARINO](#)

[DECRETO DELEGATO 15 OTTOBRE 2021 N.178 – TARIFFE PER LE ISPEZIONI E MODALITA' DI RIMBORSO SPESE DI CUI ALL'ART. 12 DELLA LEGGE 30 GIUGNO 2021 N.122](#)

[DECRETO DELEGATO 11 GENNAIO 2022 N.1 - REQUISITI MINIMI NECESSARI PER LE STRUTTURE SANITARIE CHE ESEGUONO SPERIMENTAZIONI DI FASE I](#)

[DECRETO DELEGATO 11 GENNAIO 2022 N.2 - REQUISITI MINIMI NECESSARI PER LE STRUTTURE SANITARIE CHE ESEGUONO SPERIMENTAZIONI DI FASI SUCCESSIVE ALLA I, BIOEQUIVALENZE E BIODISPONIBILITÀ](#)



<https://www.coe.int/en/web/data-protection/legal-instruments>

[REGOLAMENTO UE 2016/679 PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI](#)

[REGOLAMENTO UE 536/2014 PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI MEDICINALI PER USO UMANO](#)

[REGOLAMENTO UE 16 APRILE 2013 N 536](#)

[CM/REC \(2016\)6 DIRETTA AGLI STATI MEMBRI DEL CONSIGLIO D'EUROPA, RELATIVE AL PRELIEVO DI MATERIALI BIOLOGICI, ALLA LORO CONSERVAZIONE ED AL LORO UTILIZZO PER SCOPI DI RICERCA](#)

[RACCOMANDAZIONE CM/REC \(2016\)8 DEL COMITATO DEI MINISTRI AGLI STATI MEMBRI SUL TRATTAMENTO DI DATI PERSONALI RELATIVI ALLA SALUTE A FINI ASSICURATIVI, COMPRESI I DATI DERIVANTI DA TEST GENETICI](#)

[RACCOMANDAZIONE CM/REC \(2019\)2 DEL COMITATO DEI MINISTRI AGLI STATI MEMBRI SULLA PROTEZIONE DEI DATI RELATIVI ALLA SALUTE](#)

[CARTA DEI DIRITTI FONDAMENTALI UE NIZZA - 2000 \(art. 21\)](#)

[CONVENZIONE DI OVIEDO - 1997 \(art. 11\)](#)

DICHIARAZIONE DI HELSINKI (1964 e successive modifiche e integrazioni)

[DICHIARAZIONE UNIVERSALE SUL GENOMA UMANO E I DIRITTI UMANI – UNESCO, 1997 \(art. 5\)](#)

[DICHIARAZIONE INTERNAZIONALE SUI DATI GENETICI UMANI – UNESCO, 2003 \(art. 18\)](#)

[DICHIARAZIONE UNIVERSALE SULLA BIOETICA E I DIRITTI UMANI – UNESCO, 2005 \(art. 7\)](#)

[PROTOCOLLO ADDIZIONALE ALLA CONVENZIONE SUI DIRITTI DELL'UOMO E SULLA BIOMEDICINA RELATIVO ALLA RICERCA BIOMEDICA DEL 25 GENNAIO 2005 \(art. 15\)](#)

[*Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples \(28 February 2012 - EMA/INS/GCP/532137/2010 GCP Inspectors Working Group\)*](#)



ALLEGATO 2: GLOSSARIO

- **Dati genetici**, i dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie o acquisite di una persona fisica che forniscono informazioni univoche sulla fisiologia o sulla salute di detta persona fisica, e che risultano in particolare dall'analisi di un campione biologico della persona fisica in questione.
- **Campione biologico**, ogni campione di materiale biologico da cui possono essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo.
- **Test genetico**, l'analisi a scopo clinico di uno specifico gene o del suo prodotto o funzione o di altre parti del Dna o di un cromosoma, volta a effettuare una diagnosi o a confermare un sospetto clinico in un individuo affetto (test diagnostico), oppure a individuare o escludere la presenza di una mutazione associata ad una malattia genetica che possa svilupparsi in un individuo non affetto (test presintomatico) o, ancora, a valutare la maggiore o minore suscettibilità di un individuo a sviluppare malattie multifattoriali (test predittivo o di suscettibilità).
- **Test farmacogenetico**, il test genetico finalizzato all'identificazione di specifiche variazioni nella sequenza del Dna in grado di predire la risposta "individuale" a farmaci in termini di efficacia e di rischio relativo di eventi avversi.
- **Test farmacogenomico**, il test genetico finalizzato allo studio globale delle variazioni del genoma o dei suoi prodotti correlate alla scoperta di nuovi farmaci e all'ulteriore caratterizzazione dei farmaci autorizzati al commercio.
- **Test sulla variabilità individuale**, i test genetici che comprendono: il test di parentela volto alla definizione dei rapporti di parentela; il test ancestrale volto a stabilire i rapporti di una persona nei confronti di un antenato o di una determinata popolazione o quanto del suo genoma sia stato ereditato dagli antenati appartenenti a una particolare area geografica o gruppo etnico; il test di identificazione genetica volto a determinare la probabilità con la quale un campione o una traccia di DNA recuperato da un oggetto o altro materiale appartenga a una determinata persona.
- **Screening genetico**, il test genetico effettuato su popolazioni o su gruppi definiti, comprese le analisi familiari finalizzate a identificare - mediante "screening a cascata" - le persone potenzialmente a rischio di sviluppare la malattia genetica, al fine di delinearne le caratteristiche genetiche comuni o di identificare precocemente soggetti affetti o portatori di patologie genetiche o di altre caratteristiche ereditarie.
- **Consulenza genetica**, le attività di comunicazione volte ad aiutare l'individuo o la famiglia colpita da patologia genetica a comprendere le informazioni mediche che includono la diagnosi e il probabile decorso della malattia, le forme di assistenza disponibili, il contributo dell'ereditarietà al verificarsi della malattia, il rischio di ricorrenza esistente per sé e per altri familiari e l'opportunità di portarne a conoscenza questi ultimi, nonché tutte le opzioni esistenti nell'affrontare il rischio di malattia e l'impatto che tale rischio può avere su scelte procreative; nell'esecuzione di test genetici tale consulenza comprende inoltre informazioni sul significato, i limiti, l'attendibilità e la specificità del test nonché le implicazioni dei risultati;

a tale processo partecipano, oltre al medico e/o al biologo specialisti in genetica medica, altre figure professionali competenti nella gestione delle problematiche psicologiche e sociali connesse alla genetica.

- **Informazione genetica**, le attività volte a fornire informazioni riguardanti le specifiche caratteristiche degli screening genetici.
- **Biobanca** di ricerca come struttura di servizio, La biobanca è una struttura di servizio/un'organizzazione senza scopo di lucro, istituita in un'istituzione pubblica o privata, che nel pieno rispetto dei diritti dei soggetti coinvolti, garantisce e gestisce, secondo comprovati standard di qualità, la raccolta, la conservazione e la distribuzione sistematiche, di materiali biologici umani e delle informazioni collegate per ricerca e/o diagnosi future. È ufficialmente riconosciuta dalle autorità sanitarie competenti. La biobanca svolge una funzione pubblica, di servizio, una funzione di terzietà, di garanzia del processo di *biobanking* verso tutti gli attori in gioco e verso la società: la condivisione (sharing) dei campioni biobancati, come dei risultati, è cardine di tutta l'attività di una biobanca di ricerca.
- **Sequencing library** le librerie possono essere di DNA o di RNA, a seconda che si desideri svolgere analisi di genomica o trascrittomica. Il DNA o l'RNA di un individuo viene rotto in numerosissimi piccoli frammenti (ad esempio attraverso l'uso di ultrasuoni) per costituire la cosiddetta libreria di sequenziamento (*sequencing library*). Questi piccoli frammenti fungono da stampo per la sintesi di numerosi frammenti complementari (dette *reads*). Targeted NGS testing sequenziamento mirato di pannelli di geni Reads piccoli frammenti di DNA che fungono da stampo per la sintesi di numerosi frammenti complementari. Il numero di basi che la compongono rappresenta la sua lunghezza (misurata in nt o bp).
- **Utilità clinica** indica la capacità del test di fornire informazioni utili alla diagnosi, trattamento, gestione e prevenzione di una patologia in maniera che il paziente ne tragga beneficio.
- **Whole-Genome Sequencing (WGS)** sequenziamento dell'intero genoma umano.
- **Whole-Exome Sequencing (WES)** sequenziamento dell'intero esoma umano.

