

Allegato A: Documento programmatico

CENTRO RISORSE BIOLOGICHE I.R.S.T. (CRB-IRST)

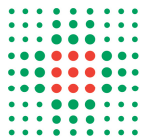
DOCUMENTO PROGRAMMATICO

In epoca post-genomica, l'utilizzo di materiale biologico rappresenta il fulcro su cui si basa gran parte dell'attività di ricerca in ambito biomedico, sia essa finalizzata all'approfondimento di conoscenze di base che allo sviluppo di nuove terapie o test diagnostici.

Diventa pertanto sempre più pressante l'esigenza da parte degli istituti di ricerca di poter utilizzare tale materiale biologico e le informazioni clinicamente o biologicamente rilevanti ad esso collegate (es. età e sesso del paziente, ma anche stadio di malattia, tipo istologico, risposta ai diversi tipi di terapia etc). Tale necessità si accompagna all'esigenza di poter disporre di tale materiale "in qualità", ovvero di conservare tali materiali e le informazioni ad esso associate secondo criteri metodologici operativi condivisi e conformi alle linee guida nazionali ed internazionali che ne assicurino l'affidabilità.

Tali esigenze sono già state riconosciute dall'organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico nel 2001 (OCSE), identificando un ruolo centrale dei "centri di risorse biologiche" nella promozione e facilitazione della ricerca biomedica ed affidando ai governi centrali l'organizzazione ed il controllo di tali risorse.

In tale contesto, Alleanza contro il cancro, la rete di informazione e collaborazione tra gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) di diritto pubblico e privato ad indirizzo e/o interesse oncologico, ha promosso la costituzione della rete italiana delle biobanche oncologiche (RIBBO), cui partecipa anche IRST IRCCS ed in virtù della cui appartenenza il CRB-IRST è nodo della rete europea di biobanche BBMRI. Inoltre, il CRB-IRST è stato identificato dalla regione Emilia-Romagna quale nodo principale della rete regionale delle biobanche di tessuti per ricerca per quanto concerne l'oncologia (esclusa la patologia oncologica muscolo-scheletrica di pertinenza dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna).



Il Laboratorio di Bioscienze dell'IRST, nel corso della sua storia, ha costituito alcune raccolte di materiale biologico proveniente da pazienti con specifiche patologie di pertinenza oncologica (cosiddette biobanche) per l'esecuzione di progetti di ricerca specifici. Nel contesto di tale attività, si sono quindi acquisite sia l'expertise umano che la dotazione strutturale e tecnologica necessarie.

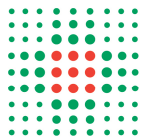
Quale continuazione naturale del percorso finora tracciato, è stato quindi istituito il Centro per le Risorse biologiche dell'IRST (CRB-IRST).

Obiettivo primario del CRB-IRST è rappresentato dalla raccolta, gestione e conservazione di materiale biologico (tessuti, sangue e derivati, urine, ecc.) e informazioni di qualità certificata a supporto della ricerca biomedica, nel pieno rispetto delle normative nazionali ed internazionali, dei diritti dei donatori, nel contesto socio-territoriale dell'Area Aosta Romagna (AVR).

I tessuti asportati chirurgicamente analizzati vengono di norma inviati ai fini diagnostici all'Unità Operativa di Anatomia Patologica: qui una parte di tessuto viene sottoposta ad analisi al microscopio per classificarne la natura (tumorale o sano) sulla base dell'aspetto (diagnosi istologica) e base delle caratteristiche molecolari (diagnosi immunohistochimica, biomolecolare e citofluorimetrica); chirurgicamente mentre la parte di tessuto che non viene utilizzata ai fini diagnostici, viene smaltita e distrutta come rifiuto speciale. Questo materiale di "scarto" è tuttavia una miniera di informazioni per la ricerca medico-scientifica. Pertanto il CRB-IRST si propone di raccogliere e conservare questi frammenti di tessuti, non utilizzati per la diagnosi, ai fini di ricerca medica.

Per quanto riguarda i campioni biologici non tissutali (sangue, urine e derivati) è stata definita una 'policy', condivisa dai responsabili dei gruppi di patologia e il direttore scientifico di IRST, per i prelievi destinati al CRB: tipo di patologia, tipo di campione (siero, plasma, RNA, parte corpuscolata, ecc.), timing della terapia, ecc.

Il percorso proposto prevede che i soggetti potenziali donatori di campioni biologici vengono contattati da personale medico delle strutture partecipanti allo studio autorizzato



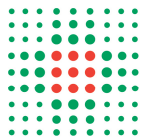
dal CRB-IRST che illustra le finalità del CRB-IRST e le modalità di trattamento dei materiali e dei dati sensibili relativi. Una volta che il soggetto donatore ha ben compreso le implicazioni individuali e sociali della donazione del proprio materiale biologico, può scegliere se acconsentire a tale donazione sottoscrivendo l'apposito modulo di "Informativa e Consenso Informato"; la formulazione di tale volontà consiste in una serie di esplicite autorizzazioni e di eventuali restrizioni all'uso dei campioni. Oltre alla volontà di donare i campioni, il donatore può esprimere una serie di indicazioni specifiche: può decidere come tali campioni ed i dati relativi dovranno essere trattati, se e con quali modalità desidera essere informato delle eventuali scoperte fatte sul campione, etc.

Il CRB-IRST funge da garante per i soggetti donatori sia per quanto riguarda l'appropriatezza della raccolta e della conservazione dei biomateriali che per quanto riguarda la qualità delle informazioni relative ai campioni: tali attività sono infatti eseguite secondo procedure e istruzioni operative sviluppate in accordo alle linee guida IARC "Common minimal technical standards and protocols for biological resource centers dedicated to cancer research" (vedi allegato). In tale contesto, sono predisposti controlli a campione periodici per valutare la qualità del materiale biologico ai fini dell'utilizzo in attività di ricerca e verificare l'efficacia del percorso di raccolta e conservazione del materiale biologico.

È inoltre possibile che lo studio di tali biomateriali porti anche alla identificazione di informazioni utili al donatore stesso in termini di migliore diagnosi o migliore cura; in tal caso, se il donatore acconsente, sarà cura del CRB-IRST contattarlo e informarlo nelle circostanze e nei modi di preferenza del donatore.

I campioni biologici ed i relativi dati non saranno in alcun modo utilizzati a fini di lucro diretto.

Non possono dunque essere oggetto di compravendita, come espressamente dichiarato nella Convenzione di Oviedo del 1997. Tuttavia nei limiti e nelle forme previste dalla legge 22 febbraio 2006, n.78 (riguardante i limiti e condizioni per la brevettabilità del corpo umano) una invenzione ottenuta a partire dai campioni biologici conservati nel CRB-IRST potrebbe essere oggetto di brevetto, il cui sfruttamento potrebbe originare dei profitti per

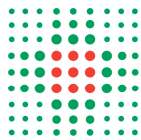


l'Ente che ha effettuato la scoperta. La concessione del brevetto anche in ambito di ricerca medica è un riconoscimento all'attività dell'inventore; gli eventuali profitti derivanti dallo sfruttamento del brevetto sono pertanto considerati il frutto della capacità tecnico-scientifica di chi ha svolto la ricerca e quindi saranno gestiti e apparterranno unicamente a tale istituzione.

1.1 Percorso di raccolta e conservazione dei campioni tissutali

La raccolta del materiale tissutale destinato al CRB-IRST si articola secondo il seguente percorso (schematizzato in figura 1)

- 1) I centri che aderiscono al protocollo, in accordo con le proprie Direzioni Sanitarie, identificano al loro interno medici referenti per le diverse Unità Operative o Strutture Semplici Dipartimentali (SSD) coinvolte nel processo di raccolta (Anatomia Patologica, UO chirurgiche). I referenti delle UO chirurgiche individuano i soggetti potenziali donatori e ad essi propongono l'adesione al protocollo di raccolta campioni biologici per fini di ricerca. Se i pazienti acconsentono, i referenti delle UO di Chirurgia raccolgono l'Informativa e il Consenso informato opportunamente compilato e firmato. In caso di positività ad agenti infettivi trasmissibili noti (HBV, HCV, HIV ...) il chirurgo responsabile dichiara la non eleggibilità del campione per la conservazione presso il CRB-IRST.
- 2) Al ricevimento del pezzo chirurgico o bioptico, l'anatomo patologo responsabile dell'esecuzione del prelievo valuta la possibilità di campionare materiale biologico tumorale e/o normale "a fresco" in eccesso rispetto alle necessità diagnostiche per l'eventuale crioconservazione presso il CRB-IRST. Nel caso in cui il campionamento per lo stoccaggio in CRB-IRST sia possibile, l'anatomo patologo responsabile del processo provvede al congelamento secondo le procedure operative standard relative elaborate utilizzando le linee guida IARC "Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biological Resource Centers Dedicated to Cancer Research" (Capitolo "Specimen collection, processing and storage"). Ogni passaggio in cui sia prevista la manipolazione del materiale biologico viene eseguito, in accordo alle linee guida IARC (capitolo "Protection of persons"), considerando ogni campione come "potenzialmente infetto". Gli operatori



sanitari coinvolti sono inoltre sottoposti a sorveglianza sanitaria secondo il protocollo del medico competente aziendale IRST in base alla legislazione vigente in merito. Tutte le fasi di lavorazione del materiale prevedono che gli operatori utilizzino i dispositivi individuali di protezione identificati nel documento di valutazione dei rischi elaborato dal Servizio di Prevenzione e Protezione IRST in accordo con il Medico competente. E' inoltre predisposto un programma di formazione/informazione continua specifica in relazione ai rischi connessi alle attività svolte dai singoli operatori.

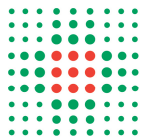
- 3) Il materiale donato verrà conservato presso il CRB-IRST per un periodo indefinito, e comunque fino al completo utilizzo, e reso disponibile per ricerca secondo il percorso definito e descritto nel paragrafo 1.3.

1.2 Percorso di raccolta e conservazione dei campioni ematici ed urine

Per la raccolta dei campioni ematici ed urine il clinico (oncologo, ematologo, radioterapista, medico nucleare) individua il paziente idoneo alla donazione di materiale biologico per il CRB e gli sottopone Informativa e Consenso informato, spiegando le finalità della raccolta in ogni sua parte e lasciando al paziente il tempo necessario alla lettura, comprensione e richiesta di eventuali chiarimenti. Il percorso per la raccolta e lo stoccaggio deve essere gestito dalla Procedura operativa condivisa tra i settori coinvolti. La lavorazione e lo stoccaggio dei campioni avviene nei locali del CRB.

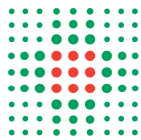
1.3 Percorso di cessione del materiale biologico donato per ricerca

Nel rispetto dei principi sanciti dall'articolo 24 del documento di indirizzo del Consiglio d'Europa ("Recommendation Rec(2006)4 of the Committee of Ministers to member states on research on biological materials of human origin"), ed alle raccomandazioni etico-giuridiche OECI (in allegato) ciascuna ricerca che preveda l'utilizzo del materiale biologico donato verrà sottoposto ad un esame del merito scientifico il Comitato Medico Scientifico (CMS) IRST. In seguito a parere positivo del CMS, il progetto verrà sottoposto alla valutazione da parte del Comitato Etico di Area Vasta Romagna e IRST (CEAVR IRST).



Il percorso di cessione del materiale biologico prevede i seguenti passaggi (schematizzati in figura 2):

- 1) Il ricercatore richiedente (sia esso appartenente a IRST IRCSS che ad altre istituzioni di ricerca nazionali ed internazionali) fa pervenire la propria richiesta al Responsabile del CRB-IRST utilizzando l'apposito modulo in lingua inglese (allegato E).
- 2) Il responsabile CRB-IRST verifica la disponibilità di materiale biologico rispondente alle richieste del richiedente (anche in base alle disposizioni definite dal paziente all'atto del consenso). In caso di disponibilità del materiale invia la richiesta al CMS IRST per la valutazione di merito scientifico del progetto di ricerca presentato. In accordo a quanto definito dalle linee guida IARC ("Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biological Resource Centers Dedicated to Cancer Research", capitolo "Access to stored materials and data for research purposes"), criteri di valutazione delle ricerche proposte saranno la rilevanza scientifica, la qualificazione dell'Istituzione e del ricercatore richiedente, e la sostenibilità finanziaria.
- 3) In caso di approvazione del progetto da parte del **CMS**, la segreteria del medesimo trasmette al responsabile del CRB-IRST l'esito di tale valutazione utilizzando la sezione relativa al parere rilasciato presente nel modulo stesso. Nel caso in cui il parere espresso fosse negativo, il responsabile del CRB-IRST provvede a trasmettere il parere stesso al ricercatore richiedente.
- 4) In caso di parere positivo da parte del CMS, il responsabile del CRB-IRST invia al CEAVR IRST il progetto di ricerca proposto per la valutazione.
- 5) In caso di approvazione del progetto di ricerca da parte del CEAVR IRST, il responsabile del CRB-IRST invia al ricercatore richiedente il modulo "Accordo per il trasferimento di materiale", con il quale il ricercatore accetta le condizioni di cessione del materiale biologico descritte nel form stesso. Il ricercatore provvede quindi a restituire al CRB-IRST l'Accordo di trasferimento firmato quale accettazione delle condizioni di utilizzo.
- 6) Al ricevimento dell'Accordo di trasferimento firmato dal ricercatore il responsabile del CRB-IRST dispone quindi la spedizione del materiale biologico richiesto in

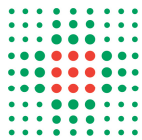


accordo alle linee guida IARC . Nel caso in cui il parere espresso fosse negativo, il responsabile del CRB-IRST provvede a trasmettere il parere stesso al ricercatore richiedente.

La gestione del **CRB-IRST**, ricade all'interno della SSD 'Immunoterapia, Terapia Cellulare Somatica e Centro Risorse Biologiche' formata da diverse professionalità dotate delle competenze necessarie al soddisfacimento delle esigenze esecutive e gestionali della struttura. All'interno del CRB è stato individuato un responsabile operativo che assieme al Direttore della SSD ha il compito di valutare dal punto di vista tecnico e logistico i percorsi e le criticità legate all'attività del CRB individuando le risorse strumentali, strutturali ed umane necessarie. Tali valutazioni vengono periodicamente finalizzate in un documento di analisi e di proposizione dei percorsi, in sinergia con l'unità di Innovazione e Sviluppo, che viene sottoposto alla Direzione Scientifica per le valutazioni necessarie e l'approvazione definitiva. Hanno inoltre la responsabilità della preparazione ed dell'aggiornamento del manuale della qualità del CRB, stabilendo in modo dettagliato e secondo le linee guida internazionali (IARC, OCSE) le modalità di processazione dei campioni biologici e le modalità di controllo di qualità dei campioni stessi. Il Responsabile del CRB e il Direttore della SSD valutano inoltre l'andamento complessivo delle attività del CRB per segnalare alle Direzioni Scientifica e Sanitaria eventuali necessità di adeguamento normativo, impiantistico, strutturale.

I campioni biologici stoccati nel CRB sono sotto la diretta responsabilità gestionale dell'Istituto, che ne coordina e regola l'utilizzo attraverso il CMS, mediante l'approvazione di singoli progetti presentati da ricercatori interni o esterni all'Istituto ed in seguito all'approvazione da parte del CEAVR IRST.

I dati derivanti dai campioni vengono trattati nel rispetto di quanto previsto dalle vigenti disposizioni di legge ed in accordo a quanto definito nelle linee guida IARC (capitolo: "Data management and informatics security"). In particolare i dati ed i relativi campioni verranno trattati solo da personale autorizzato dal Responsabile del CRB e l'accesso ai sistemi informatici ed ai locali ove essi saranno custoditi è controllato mediante adeguate



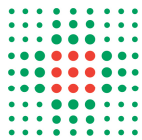
misure di sicurezza. Verranno inoltre adottate tutte le misure tecnologiche idonee a prevenire la diffusione dei dati personali o il loro utilizzo da parte di persone non autorizzate.

I campioni e i dati ad essi relativi verranno gestiti, in accordo a quanto disposto dal soggetto donatore, in forma codificata, ossia mediante l'attribuzione di un codice assegnato dal sistema informatico, o anonimizzata, ossia il legame tra il campione e l'identità del donatore viene distrutta in modo permanente. Nella prima ipotesi, quella della codifica, i ricercatori che studieranno i materiali custoditi in CRB-IRST avranno a disposizione campioni e dati contraddistinti unicamente da un codice, che impedisce loro qualsiasi possibilità di associare i dati delle indagini scientifiche con l'identità dei donatori. Il Responsabile del CRB-IRST, o un suo delegato, potranno attivare una procedura per associare i dati e i campioni alla identità dei donatori solo se il donatore abbia acconsentito e se questo sia indispensabile per condurre uno specifico progetto di ricerca o questo risponda a precise esigenze cliniche nell'interesse del donatore.

La diffusione dei dati scientifici potrà avvenire solo in forma anonima per sole finalità scientifiche. Pertanto i risultati delle ricerche scientifiche potranno essere presentati nell'ambito di Convegni ovvero su riviste specializzate senza mai permettere la precisa identificazione dei pazienti donatori. Spesso peraltro i dati scientifici sono il risultato della analisi di grandi gruppi di campioni biologici, provenienti da numerosissimi pazienti, per cui i risultati finali potranno essere presentati e pubblicati in forma aggregata.

Il risultato relativo ad un singolo caso potrà essere pubblicato, per finalità scientifiche, ma facendo molta attenzione a non fornire indicazioni "accessorie" (ossia altre informazioni) che con un ragionevole impiego di mezzi e tecniche permettano anche potenzialmente, con una buona probabilità, di identificare l'interessato.

Le notizie inattese possono essere di vario tipo e la loro natura dipende dalle informazioni che nei prossimi anni si riusciranno ad estrapolare dal DNA e dalle altre molecole che compongono i nostri tessuti, come, per esempio, potrebbero essere identificate suscettibilità a contrarre determinate patologie, oppure mutazioni che ne determinano l'ereditarietà. Al donatore viene data la possibilità di scegliere se conoscere queste notizie



inattese e anche nel caso di un rifiuto immediato, comunque di riservarsi di poterlo fare in futuro.

Le persone appartenenti alla linea genetica del donatore (figli, fratelli, sorelle, nipoti o altre figure) potranno avere accesso ai dati relativi alle ricerche condotte sul campione solamente se il donatore avrà preventivamente acconsentito e solo nel caso in cui tali informazioni comportino un beneficio concreto e diretto in termini di terapia, prevenzione o di consapevolezza delle scelte riproduttive. Ad esempio, nel caso si identificassero sul campione donato dei marcatori biologici connessi alla insorgenza su base ereditaria o familiare di determinati tumori, i famigliari del donatore potrebbero avere un concreto beneficio in termini di prevenzione e/o diagnosi precoce.

In qualsiasi momento il donatore potrà accedere alla documentazione relativa al suo campione ed ai pareri espressi dal CMS IRST e dal CEAVR IRST in merito a studi scientifici effettuati utilizzando il materiale da esso/essa donato. Potrà inoltre contattare direttamente il Responsabile del CRB e il Titolare al trattamento dei dati per segnalare ogni eventuale difformità tra ciò che avviene e ciò che è stato comunicato.

In ogni momento il donatore potrà comunicare eventuali cambiamenti di opinione sulla donazione e/o su ogni singolo aspetto della donazione da lei/lui deciso. Tutte le decisioni in merito all'utilizzo dei propri campioni biologici possono essere modificati dandone comunicazione al Responsabile del CRB .

Nel caso si desideri accedere alle informazioni relative ai propri campioni biologici, si desideri ottenere ulteriori informazioni oppure si desideri modificare le proprie decisioni in merito all'utilizzo dei campioni, il donatore si potrà rivolgere al Responsabile del CRB o il Titolare al trattamento dei dati secondo i contatti presenti nell'informativa e nel consenso informato di cui viene consegnata copia firmata.

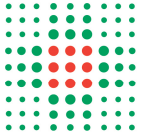
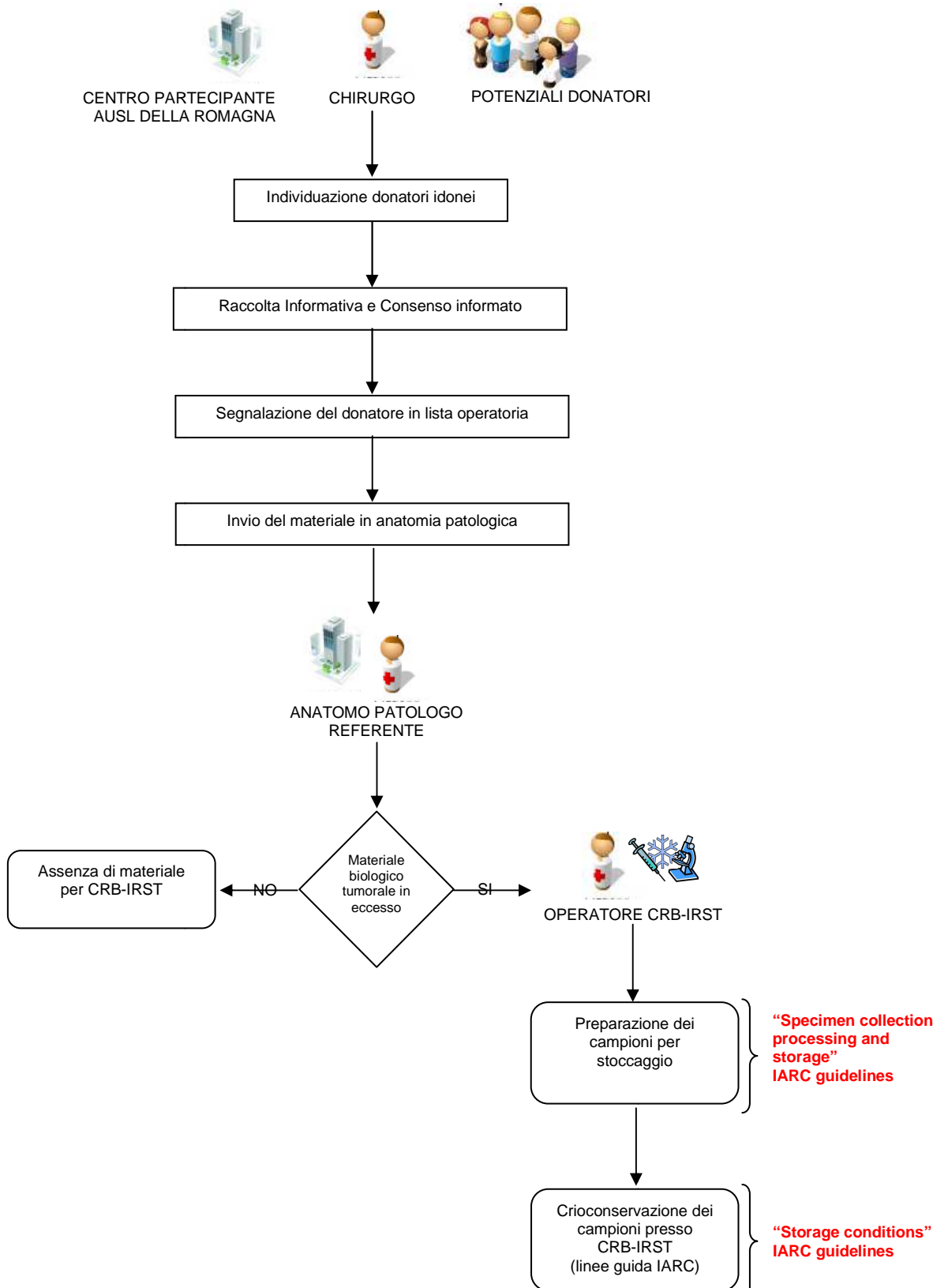


Figura 1. PERCORSO DI RACCOLTA E CONSERVAZIONE DI CAMPIONI TISSUTALI



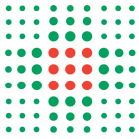


Figura 2. PERCORSO DI CESSIONE DEL MATERIALE BIOLOGICO

