

From the biobank to the research biorepository: ethical and legal recommendations

*An initiative of the Independent Ethics Committee
Fondazione IRCCS
“Istituto Nazionale dei Tumori – Milano”*

From the biobank to the research repository: ethical and legal recommendations

Editors:

Marco A. Pierotti¹ (Milan) and Claudio Lombardo² (Genoa)

Writing Committee:

Roberto Satolli¹, Mariachiara Tallachini³,
Matthew Macilotti⁴, Paolo G. Casali¹,
Maria Grazia Daidone¹, Robert de Miro d'Ajeta⁵,
Francesco De Lorenzo⁵, Roberto Labianca⁶
and Marco A. Pierotti¹.

1. *Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan*
2. *Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genoa*
3. *University of Milan; Philosophy of Law, University of Piacenza*
4. *University of Trento*
5. *Italian Federation of Voluntary Associations in Oncology, Rome*
6. *Ospedali Riuniti, Bergamo*

The contents of this document are under the
responsibility of the Writing Committee.

*Publisher: OECHEEIG Reg. Brussels REEIG n. 277
D/2010/12.243/2 - ISBN: 9789080625655
Organisation of European Cancer Institutes
European Economic Interest Grouping
c/o Fondation Universitaire, Rue d'Egmont 11
B-1000 Brussels, Belgium
www.oeci.eu - oeci@oeci.eu*

*Editorial Office: Francesca d'Alessandro and Daniela Majerna
Translation: Betty Johnston*

Graphic Designer: Studio Sichel, Piacenza

Printed in Piacenza Italy, September 2010

From the biobank to the research biorepository: ethical and legal recommendations

*An initiative of the
Independent Ethics Committee*



FONDAZIONE IRCCS
ISTITUTO NAZIONALE
DEI TUMORI

 **OEICI**
ORGANISATION OF EUROPEAN CANCER INSTITUTES
EUROPEAN ECONOMIC INTEREST GROUPING

In 2009, *Time* magazine devoted a special issue to 10 ideas that are changing the world: among them there were biobanks for research purposes. The ability to store human tissue (mostly blood samples, but also isolated cells and solid parts) separated from the body, to gain molecular, and particularly genetic, information, to cross match with clinical information, even on large numbers of individuals with similar conditions, represents a great opportunity for medical science. In particular, this is true for the study of cancer, the only pathological tissue that has a genome (and therefore a molecular make-up) which is different from that of the carrier and is capable of rapid evolution.

The potential of these tools is given by the enormous amount of information contained in the samples, which, along with the continuing evolution of technologies, renders their use for research or therapy unpredictable.

It follows that, at the time of sampling, we are inherently unable to specifically inform the donor about all assessments that might be carried out in the future on his/her tissue. However, it is possible to fully and specifically inform the donor about the methods and aims regarding the use of personal data that will be obtained from the sample.

Biobanks are designed to maximize this research potential, with foreseeable advantages for the community, in terms of knowledge, treatment and technologies. There are also foreseeable gains for the industry which may be able to transform such knowledge into products, whether diagnostic or therapeutic, to bring to the market.

Many ethical and legal issues are thus open, particularly affecting relationships with donors, researchers and sponsors. Today the main problems have to do with:

- **the meaning and implications of the concept of donation;**
- **the extent of informed consent;**
- **withdrawal of consent and its consequences;**
- **protection of personal data (privacy);**
- **guarantees for individuals and the community.**

In 2008, the Independent Ethics Committee of Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy, focused on the issue of uses of human tissue samples for research purposes, and embarked in consultations thereon with other ethics committees and different stakeholders: researchers, bioethicists, lawyers, patient representatives, industry representatives, and experts on regulatory issues, including some from the Italian Drug Agency and the Authority for Protection of Personal Data.

NOTE

In the Italian edition, we use the term “bio-teca”, instead of “bio-banca”, to designate the institutions complying with the criteria listed in this booklet. The reason for this choice of word is to avoid the connotation of financial profitability carried by the word “banca”, which is inappropriate for the sort of entities we are discussing here and might result in a biased labelling of this new field of biomedicine. For the same reason, in the English edition we opted for “biorepository” instead of “biobank”.

The goal of this initiative was to develop a set of recommendations on critical aspects pertaining to the use of biological samples for research purposes. There was a first meeting, held in November 2008, ending up in the first draft of a consensus document. On this basis, a second meeting was organized in June 2009, and consultation ended in November 2009 with a public workshop. At the end of this process, a writing committee was set up with the task of summarizing the ethical and legal recommendations into a final document, which is presented herein for diffusion and possible subscription by all interested parties.

ETHICAL AND LEGAL CRITICAL ISSUES

Donation for research purposes:

Is donation a metaphoric concept or should it be taken seriously?

This is not the place to discuss how much the concept of “ownership” applies to the body and its parts. For the aims of this document, it is enough to state that with his/her disposition the donor allows the use of samples for research purposes and transfers some powers of control over them in their material nature. However, the donor retains a social interest as regards the correct use of samples for research and an individual interest as regards the information content of samples, especially for two aspects:

- **protection of personal data;**
- **availability of information useful for him/herself or family members.**

Consent to the processing of personal data:

How specific should the consent be? Can it be broad or open?

Experts underline difficulties in querying samples, due to the need to get back to donors to seek their approval every time a new, previously unforeseen biological assessment on samples is done: this would prevent functioning and continuity of biobanks.

Indeed, according to the Italian Authority for the Protection of Personal Data: “The storage and further use of biological samples and genetic data collected for research projects and statistical studies, different from those for which the informed consent was originally acquired, are permitted but limited to the pursuit of scientific and statistical purposes directly related to the original aims.”

However, the interest of the donor to protect his/her data does not apply to the “scientific and statistical purposes” of further studies, but rather to the procedures and limitations of data handling, namely:

- **possibilities and modalities of identification of data (anonymous, identifiable, tagged with aliases);**
- **flow of information (to whom, how);**
- **processing (comparisons, linkages);**
- **retention and subsequent availability of data.**

As far as all this is concerned, there is no doubt that the consent to the processing of data must be specific, and any use of the biobank that goes beyond what was specified in the original consent should imply a new consent.

On the contrary, specificity in regard to the scientific purposes of further researches improperly assimilates the “consent to data processing”, which protects confidentiality, and the “consent of an individual to participation in a clinical research”, which protects directly the safety and dignity of the person. In the case of biological samples, safety and dignity of the person are at stake only indirectly, when an abuse takes place.

If this is true, the debate on the need for a broad or open consent (or other variants thereof) could be settled by keeping the two areas distinct: the protection of personal data on one side and the protection of safety and dignity on the other.

Withdrawal of consent to the processing of personal data:

What does the withdrawal implies? How can we reconcile the citizen's right to withdrawal with stability of biobanks?

In accordance with what stated above, the withdrawal of patient's consent to the processing of data cannot include an obligation to destroy samples in their material consistency, but only the obligation to render them no longer identifiable.

The main European document on the collections of biological materials for scientific purposes, Recommendation 4 (2006) of the European Council, assimilates the destruction of samples and their anonymity, reserving to Member States the power to decide between the two modalities of protection of confidentiality. Indeed, making the two options equivalent would have serious consequences. In order to avoid the instability of biobanks in time, the donation should not be subject to withdrawal in regard to the donation of the material itself. In the case of withdrawal of consent to data processing, the biological sample could be made anonymous, respecting the provisions of the Italian Authority: *“If the person withdraws consent to treatment of data for research purposes, the biological sample is also destroyed, provided it was collected for such purposes, unless the sample, originally or after being manipulated, can no longer be associated to an identified or identifiable person.”*

Mention should be made of the objection that genetic data are inherently self identifiable, so that it would be impossible to make a biological sample anonymous: proof of that is the use of genetic data for criminal identifications. Yet, the possibility to trace back the identity of the person from whom samples were taken is concrete only if it is possible to match data extracted from samples with the genetic data of the alleged donor (to say that this is a sample of Tom, I need to compare it with another sample of Tom). However, in the case of samples made anonymous as per donor's willingness, this would result in a double violation of provisions on protection of personal data. Furthermore, any damage would result only from discriminatory uses of the information, which can effectively be prohibited by law (see Genetic Information Nondiscrimination Act in the U.S.).

Guarantees for individuals and the community:

How can we make biobanks “third” parties, guaranteeing citizen donors and the society?

In return for transferring to the biobank some control over the sample, the citizen donor may have some benefits (such as the free conservation of his/her samples for personal use, or the retrieval of information useful for him/herself or family members), and, above all, some guarantees.

Guarantees can protect both individual interests (confidentiality of data) and interests of the community (availability of the results of research and technologies derived).

The guarantees should affect:

- **the function of the biobank** and its procedures (functions of public interest, independence, transparency, confidentiality and professional secrecy, explicit agreements of transfer, standards of conservation);
- **decision-making processes and players involved** (Institutional Review Board, Ethics Committee, Boards of Trustees including representatives of associations of patients and citizens);
- **information and communication to all stakeholders** (citizens and their associations, health institutions, public and private research institutes, industry, political institutes);
- **the rights of donors** (personal information, use of the samples, consent withdrawal).

To ensure these guarantees, the biobank should be conceived as a body that:

- **exercises a public function** (which does not exclude that it can be private, but implies compliance with rules and standards established to ensure the public interest);
- **is independent of** donors, researchers (and their sponsors) and institutions of research and health care (this does not exclude that it is located within a research institution, but its independence must be recognized, as is the case for institutional Ethics Committees);
- **is a tool for collecting, sharing, spreading knowledge and for technology transfer** (which implies procedures to encourage that knowledge gained from studies on samples get back to it and explicit policies regarding eventual patents developed using the samples).

ETHICAL-LEGAL RECOMMENDATIONS FOR THE OPERATION OF RESEARCH BIOREPOSITORIES

1. For the purposes of this document, the term “Research biorepository” (“Bioteca”) means an institution that collects, preserves, and transfers to third parties, human biological samples, for purposes of scientific research. Biological samples can be made up of cells, tissues and biological fluids, including all molecular fractions (proteins, RNA, DNA, etc.) derived from them. Such materials can come both from healthy volunteers and patients. Given the social and civil dimensions of the activities of the Research biorepositories, it is recommended that all donors are viewed primarily as citizens.

2. With their activities, Research biorepositories exert a public function for improving health care in the interest of the general public. Thus, it is recommended that the constitution and the activity of Research biorepositories is regulated at a national and an international level, in order to set operative standards and shared quality criteria.

3. The Research biorepositories, even if located in hospitals or public or private research institutes, must be able to act as warranters, in a position of “neutrality” towards citizen donors as well as researchers and their institutions, including the hosting institution, and their sponsors. It is therefore recommended to foresee regulations that ensure the independence of Research biorepositories in terms of responsibilities, procedures and financing, with a Chair and a dedicated staff. A good model for the legal structure of the Research biorepositories is that of the Charitable Trusts, by which a citizen donor transfers his/her own powers to a trustee, who has a legal duty to use them in the interest of a beneficiary, in this case the community.

4. Biological samples may be acquired by Research biorepositories only with the consent of donors, who thus transfer for free their powers on the biological samples to the biorepository, also defining the limits within which they can be used. To ensure compliance with the wishes of donors, it is recommended that the Research biorepository uses the samples in the public interest and in accordance to the purposes set out in the consent. In no way samples can be considered, or become, owned by private for-profit entities.

5. Although the transfer of samples to a Research biorepository represents an absolutely free act, it is necessary to give citizens who donate their tissues the possibility to access the information these harbour, if available. It is therefore recommended that the Research biorepository foresees to store samples for a sufficiently long period and ensures that donors, as long as technically feasible, have access to their own samples for personal investigations. Moreover, it is recommended that the Research biorepository

allows interested donors to have access to the results of assessments done on their samples, in the case that such information may be useful for predictions regarding diagnosis, treatment and prevention of diseases, following agreed procedures and standards of quality of the communication process (counseling).

6. Continuous developments in biomedical sciences do not allow to give prior notice to donors of all possible assessments that may be performed in the future on donated samples. However, this does not lead to any limitation to the rights of parties involved, in that donors will not be involved directly in such assessments, nor will their health or dignity be at stake. Nevertheless, privacy of citizens involved must be protected, and they have the right to be informed in detail about how their data are handled.

It is therefore recommended that the consent to the processing of personal data extracted from samples at least include information on:

- the degree to which samples can be identified (being marked by a code, a pseudonym, a double code, or being anonymous);
- arrangements for return to the citizen donor (on notice, on request, toward other recipients) of personal information useful for diagnosis, treatment or prevention of diseases.

It is also recommended that — under secrecy constraints, definition of procedures and through appropriate technological tools — only the staff of the Research biorepository can link the identity of donors to the stored samples and update the clinical data related to samples.

7. The consent to the processing of personal data should be revocable, whereas the donation of the specimen to the Research biorepository should be irreversible. It is therefore recommended that, in case of consent withdrawal, the Research biorepository does not need to destroy the sample but only to make it anonymous. It is important to inform the citizen donor that fully anonymous samples are of little or no use for research, since it is impossible to correlate them to clinical data.

8. As far as biological samples taken during diagnostic or therapeutic interventions during normal clinical activity and liable to be destroyed (“left over”) are concerned, in the absence of any reasonable opportunity to ask the patient to consent to donation for research purposes and to the processing of personal data, aside from the case of an explicit refusal by the patient him/herself, it should be permitted to keep them in the Research biorepository and to use them for research purposes, provided it is impossible to trace patient’s identity. It is therefore recommended that such samples are stored only after they have been made completely anonymous, and that also the clinical data related to the samples are such that they do not allow retracing the identity.

9. The Chair's office of the Research biorepository should be responsible for the use of biological samples. It is recommended that it is supported by a scientific committee (Institutional Review Board), which evaluates the scientific value of projects, and a Board of Trustees, including representatives of patient associations and citizens.

10. Researchers from the same institution where the Research biorepository is set up, or other researchers, who want to use the biological samples stored therein, should apply by submitting a research protocol to the Chair of the Research biorepository, which can authorize the research after evaluating its scientific consistency and appropriateness, with the assistance of the Scientific committee, the Ethics Committee and the Board of Trustees. It is recommended that biological samples and related clinical data are given to applicant researchers or research institutions only in coded form and under an explicit transfer agreement (Material Transfer Agreement). Denials to release the biological samples should be motivated by the Chair of the Research biorepository.

11. The Research biorepository should have rules that explicitly and clearly define all procedures. It is recommended that these rules lay down the minimum requirements which applicant researchers and research institutions must comply with in order to obtain samples, and criteria to use for prioritization in the event of multiple requests.

12. The use of biological samples and related data for each specific research project should be subject to authorization by an independent Ethics Committee, which may be that of the institution where the Research biorepository is located, on the basis of a submitted research protocol. The Independent Ethics Committee has to verify that the use of samples complies with the objectives agreed upon by the citizen donor in his/her consent. It is also recommended that citizen donors may be informed of proposed and approved projects, within the limitations imposed by the protection of intellectual and industrial property, and that the criteria followed by the independent Ethics Committee are made public.

13. Samples cannot be sold for money, but the Research biorepository may ask for a reasonable fee to cover its operating costs and sample storage. It is recommended that the Research biorepository's rules also govern economic transactions with research organizations and their sponsors. Moreover, the Research biorepository can also foresee specific policies for the development of patents from research carried out on samples and require researchers to adhere to such policies. In this regard, criteria shared at national and international level should be adopted, in order to avoid that patent policies give rise to inappropriate competitions among different Research biorepositories. In the absence of common guidelines, patent policies adopted by Research biorepositories should be worked out with the aim of protecting the public interest to enjoy new technologies for health at reasonable costs.

14. To act as an instrument of accumulation, sharing and transmission of knowledge and technology transfer, the Research biorepository must rely on feedback from researchers who use the samples, in order to make such information available to the entire scientific community. It is therefore recommended that in the agreement of transfer of samples to researchers it is requested to communicate to the Research biorepository the type of tests and assessments carried out on samples, in order to enable the biorepository to record such information. It is also recommended to provide incentives and priority of access to researchers and research institutions that pledge to fully communicate to the Research biorepository the results of tests and assessments.

15. The Research biorepository should effectively disclose its rules, activities and results to the scientific community, and the general public. It is recommended that the organization of Research biorepositories explicitly foresees information and communication activities, with allocation of proper resources, also to promote a culture of solidarity and consent to donations.

References

- A. Park. Biobanks. Time 2009, 12 march ([Http://www.time.com/time/specials/packages/article / 0,28804,1884779 1,884,782 1,884,766.00. html](http://www.time.com/time/specials/packages/article/0,28804,1884779,1,884,782,1,884,766,00.html)).
- F. De Lorenzo, R. de Miro d'Ajeta, E. Iannelli, A. Vecchione, F. Cimino, M. Pierotti, R. Satolli, P. Casali. Guidelines for the use of biological samples scientific research. Forum Biolaw, Trento 21-22 May 2009.
- M. Tallacchini. A public space for fabrics human. Beyond the dichotomy between autonomy and ownership, in F. Rufus (ed.), The third scientific revolution, 2010.
- M. Macilotti. Informed consent and biobanks for research. The new law civil commentary. 2009, 3: 153-165.
- M. Macilotti. Property, information and interests in the regulation of biobanks for research purposes, The new civil case commentary, 2008, see 7-8, pp. 222-235.
- D. Rascals, A Hicks, Pramstaller P, Wjst M. Informed consent in the genomic era. PLoS Med 2008; 5: E52.
- D.E. Winickoff, R.N. Winickoff. The charitable Trust as a model for genomic biobanks. N Engl J Med 2003, 349: 1180-1184.
- R. Yassin, N. Lockhart, M. Riego of Gonzales, K . Pitt, JW. Thomas L. Weiss, C. Compton. Custodianship as an ethical framework for biospecimen-based research. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19: 1012-1015.
- H. Gottweis, G. Lauss. Biobank governance in the post-genomic age. Personalized Med, 2010; 7 (2): 187-195.

GROW THE FUTURE



FUTURO

IL



COLTIVARE

con il fine di tutelare l'interesse della collettività a godere di nuove tecnologie per la salute a costi ragionevoli.

14. La Bioteca, per agire come uno strumento di accumulazione, di condivisione, di trasmissione delle conoscenze e di trasferimento tecnologico, deve poter contare su un ritorno di informazioni da parte dei ricercatori che utilizzano i campioni, per poter mettere a disposizione dell'intera comunità scientifica. Si raccomanda perciò di richiedere, nell'accordo di trasferimento dei campioni ai ricercatori, l'impegno a comunicare alla Bioteca la tipologia di test ed esami effettuati sui campioni, in modo da consentire alla Bioteca di annotare tali informazioni. Si raccomanda inoltre di prevedere incentivi e priorità di accesso per i ricercatori e gli enti di ricerca che si impegnino a comunicare interamente alla Bioteca i risultati degli esami e dei test effettuati sui campioni.

15. La Bioteca deve comunicare efficacemente alla comunità scientifica ed alla generalità dei cittadini le regole, le attività e i risultati. Si raccomanda che nell'organizzazione della Bioteca sia esplicitamente prevista l'attività di informazione e comunicazione, con la dotazione dei necessari strumenti anche al fine di promuovere una cultura solidale ed il consenso alle donazioni.

Bibliografia essenziale

- A. Park. *Biobanks*. Time 2009; 12 march (<http://www.time.com/time/specials/packages/article/0,28804,188477918847821884766,00.html>), 9 e52.
- D. Mascalzoni, A Hicks, P Pramstaller, M Wjst. *Informing consent in the genomic era*. Plos Med 2008; 5: 349; 1180-1184.
- D.E. Winickoff, R.N. Winickoff. *The charitable trust as a model for genomic biobanks*. N Engl J Med 2003; 349: 1180-1184.
- R. Yassin, N. Lockhart, M. Gonzales del Riego, K. Pitt, J.W. Thomas, L. Weiss, C. Compton. *Custodianship as an Ethical Framework for Biospecimen-Based Research*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19:1012-1015.
- H. Gottweis, G. Lauss. *Biobank governance in the post-genomic age*. Personalized Medicine 2010; 7(2): 187-195.
- M. Maciotti. *Proprietà, informazione ed interessi nella giurisprudenza civile commentata*, 2008, v. 7-8, pp. 222-235.
- M. Maciotti. *Consenso informato e biobanche di ricerca*. La nuova giurisprudenza civile commentata. 2009; 3: 153-165.
- M. Maciotti. *Consensus informato e biobanche di ricerca*. La nuova giurisprudenza civile commentata. 2009; 3: 153-165.
- M. Tallacchini. *Uno spazio pubblico per i tessuti umani. Oltre la dicotomia tra autonomia e proprietà*, in F. Rufo (a cura di). *La terza rivoluzione scientifica*, 2010.
- De Lorenzo, R. de Miro d'Almeta, E. Iannelli, A. Vecchione, F. Cimino, M. Pierotti, R. Satolli, P. Casali. *Linee guida nell'uso di campioni biologici a fini di ricerca scientifica*. Forum biodiritto, Trento 21-22 maggio 2009.

9. La direzione della Bioteca ha la responsabilità sull'utilizzo dei campioni biologici. Si raccomanda che in tale responsabilità la direzione sia affiancata da un Comitato scientifico (Institutional Review Board), che valuti la consistenza dei progetti, e da un Comitato di garanzia, con rappresentanti delle associazioni di pazienti e di cittadini.

10. I ricercatori, appartenenti alla medesima istituzione presso la quale la Bioteca è stata istituita o esterni, che intendono utilizzare i campioni biologici, devono richiedere sulla base di un protocollo di ricerca alla direzione della Bioteca, la quale autorizza la ricerca previa verifica con l'ausilio dei Comitati scientifico, etico e di garanzia secondo le rispettive competenze della conformità a fini scientifici e della appropriatezza del protocollo. Si raccomanda che i campioni biologici e i relativi dati clinici siano concessi ai ricercatori o agli enti di ricerca richiedenti soltanto in forma codificata e sulla base di un accordo di trasferimento esplicito (Material Transfer Agreement). Il diniego alla concessione dei campioni biologici dovrà essere motivato dalla direzione delle Bioteca.

11. La Bioteca deve dotarsi di un regolamento che definisca in modo esplicito e trasparente tutte le procedure relative al proprio funzionamento. Si raccomanda che tale regolamento stabilisca i requisiti minimi che i ricercatori o gli enti di ricerca richiedenti devono possedere per ottenere i campioni, e i criteri per la definizione delle priorità, in caso di richieste multiple.

12. L'utilizzo dei campioni biologici e dei relativi dati per ogni specifico progetto di ricerca deve essere oggetto di autorizzazione da parte di un Comitato Etico indipendente, che può essere quello dell'istituzione presso cui è collocata la Bioteca di ricerca, sulla base di uno specifico protocollo. Il Comitato Etico indipendente ha il compito di verificare che l'utilizzo dei campioni avvenga nel rispetto delle finalità indicate dai cittadini donatori. Si raccomanda inoltre che i cittadini donatori possano venire a conoscenza dei progetti proposti e approvati, con i limiti imposti dalla tutela della proprietà intellettuale ed industriale, e che sia data pubblicità ai criteri della valutazione effettuata dal Comitato Etico indipendente.

13. I campioni non possono essere ceduti dietro compenso economico, ma la Bioteca può prevedere un ragionevole compenso per coprire le proprie spese di funzionamento e di conservazione dei campioni. Si raccomanda che il regolamento disciplini anche le transazioni economiche tra gli enti di ricerca, e i loro sponsor, e le Bioteche. Inoltre la Bioteca può prevedere politiche specifiche per lo sviluppo di brevetti a partire da ricerche condotte sui propri campioni, e richiedere ai ricercatori di aderire a tali politiche. Si raccomanda, a tal proposito, l'identificazione di criteri condivisi a livello nazionale ed internazionale, onde evitare che le politiche brevettuali possano rappresentare una modalità di competizione inappropriata tra le Bioteche. In mancanza di linee guida comuni, le policy brevettuali adottate dalle Bioteche devono comunque essere elaborate

donatori che lo desiderano la comunicazione dei risultati delle indagini sui loro campioni, nel caso tali informazioni risultassero di utilità in termini predittivi di diagnosi, cura e prevenzione, secondo modalità concordate e standard di qualità della comunicazione (counseling) definiti.

6 Lo sviluppo costante della scienza nel settore biomedico, non consente di informare previamente i cittadini donatori di tutte le possibili indagini scientifiche che potrebbero essere eseguite in futuro sui campioni donati. Tale limitazione non comporta però alcun pregiudizio agli interessati, in quanto le persone dei donatori non saranno coinvolte in tali indagini, né sarà in gioco la loro salute e dignità. Nondimeno, deve essere tutelata la riservatezza dei cittadini coinvolti, i quali hanno il diritto di essere dettagliatamente informati sulle modalità di trattamento dei loro dati.

Si raccomanda perciò che il consenso al trattamento dei dati personali estraibili dai campioni comprenda almeno le seguenti scelte:

- grado di identificabilità del campione (identificabile con un codice, identificabile attraverso uno pseudonimo o doppio codice, anonimato)
- modalità di ritorno delle informazioni personali, utili a scopo di diagnosi, cura o prevenzione, per il cittadino donatore (su avviso, su richiesta, con l'indicazione anche di altri destinatari)

Si raccomanda inoltre che, attraverso vincoli di segretezza, definizione di procedure e predisposizione di idonei strumenti tecnologici, solo il personale della Bioteca possa connettere l'identità dei pazienti con i campioni conservati, ed aggiornare i dati clinici relativi al campione.

7 Il consenso al trattamento dei dati personali è revocabile, mentre la donazione del campione alla Bioteca è irreversibile. Si raccomanda perciò che le procedure delle Bioteche, in caso di revoca del consenso, non prevedano la distruzione del campione, ma solo la sua anonimizzazione. È necessario informare il cittadino donatore che i campioni completamente anonimi sono di scarsa o nulla utilità per la ricerca, in quanto è impossibile collegarli alle informazioni cliniche presenti e prospettiche sul donatore.

8 I campioni biologici prelevati nel corso di interventi diagnostici o terapeutici per la normale attività clinica, e destinati alla distruzione (left over), in mancanza della ragionevole possibilità di sollecitare la donazione a scopo di ricerca e il consenso al trattamento dei dati personali e salvo espresso rifiuto da parte della persona da cui provengono, possono essere custoditi nella Bioteca ed utilizzati a scopo di ricerca a condizione che sia reso impossibile rintracciare l'identità del cittadino dal quale tali campioni provengono. Si raccomanda perciò che tali campioni siano conservati solo a seguito di una completa anonimizzazione e che anche i dati clinici collegati al campione siano tali da non consentire di rintracciare l'identità del cittadino al quale i campioni appartenevano.

RACCOMANDAZIONI ETICO-GIURIDICHE PER IL FUNZIONAMENTO DELLE BIOTECHE DI RICERCA

OECI Dalla Biobanca alla Bioteca di ricerca: raccomandazioni etico-giuridiche

1. Ai fini del presente documento si definisce con il termine di "Bioteca di ricerca" una istituzione che raccoglie, conserva e apre all'accesso di terzi per scopi di ricerca scientifica campioni biologici umani. Sono considerati campioni biologici le cellule, i tessuti e i liquidi biologici, incluse tutte le frazioni molecolari (proteine, RNA, DNA, eccetera) da essi derivabili. Tali materiali possono provenire da volontari sani e da pazienti. In considerazione delle dimensioni sociali e civili dell'attività delle Bioteche di ricerca, si raccomanda che tutti i donatori siano sempre considerati anche in quanto cittadini.
2. Le Bioteche di ricerca, con la loro attività, esercitano una funzione pubblica per la tutela della salute nell'interesse della generalità delle persone. Pertanto si raccomanda che la costituzione e l'attività delle Bioteche sia regolata e certificata a livello nazionale e internazionale, al fine di stabilire standard operativi e di qualità comuni.
3. Le Bioteche di ricerca, ancorché inserite in strutture ospedaliere o in enti di ricerca pubblici o privati, devono poter svolgere una funzione di garanzia, in posizione di "terzietà", sia rispetto ai cittadini donatori sia rispetto ai ricercatori e alle loro istituzioni, compresa quella ospitante, e ai loro sponsor. Pertanto si raccomanda che la normativa assicuri l'indipendenza delle Bioteche sul piano della responsabilità, delle procedure e del finanziamento, con un direttore individuato e personale dedicato. Un buon modello per la struttura legale delle Bioteche di ricerca è quello di Charitable Trust, per cui un cittadino donatore attribuisce i propri poteri dispositivi a un fiduciario, che ha il dovere legale di usarli nell'interesse di un beneficiario, in questo caso la collettività.
4. I campioni biologici possono essere acquisiti dalle Bioteche di ricerca solo con il consenso dei donatori, che in tal modo trasferiscono a titolo gratuito i poteri dispositivi e di controllo sui campioni biologici alla Bioteca, definendo anche i limiti entro cui potranno essere utilizzati. Per garantire il rispetto della volontà dei donatori, si raccomanda che la Bioteca si impegni ad impiegare i campioni nell'interesse della collettività e conformemente alle finalità definite nell'atto di consenso. I campioni non possono in alcun modo essere considerati o diventare proprietà di enti privati aventi scopo di lucro.
5. Sebbene la cessione dei campioni alla Bioteca rappresenti un atto assolutamente gratuito, occorre assicurare ai cittadini che conferiscono i loro tessuti la possibilità di accedere al patrimonio informativo in essi racchiuso. Si raccomanda perciò che le Bioteche garantiscano una adeguata conservazione dei campioni per un tempo sufficientemente lungo, e assicurino ai donatori, nei limiti delle possibilità tecniche, l'accesso ai propri campioni per indagini personali. Si raccomanda inoltre che le Bioteche assicurino ai

dati personali. Inoltre il danno eventuale deriverebbe solo da usi discriminatori delle informazioni ottenute, usi che possono efficacemente essere vietati dalla legge (vedi il Genetic Information Nondiscrimination Act negli Stati Uniti).

Garanzie per gli individui e per la collettività:

Come si può attribuire alle Bioteche la natura di organismi "terzi" con funzione di garanzia per i cittadini donatori e per la società?

A fronte della disposizione con cui trasferisce alcuni poteri di controllo sul campione, il cittadino donatore può ricevere alcuni vantaggi (come la conservazione gratuita del campione anche per scopi personali, o il ritorno di informazioni utili per sé o i familiari) e soprattutto alcune garanzie:

Le garanzie possono tutelare sia gli interessi individuali (riservatezza dei dati) sia gli interessi della collettività (disponibilità dei risultati delle ricerche e delle tecnologie derivate).

Le garanzie dovrebbero riguardare:

- **La funzione della Bioteca e le sue procedure** (funzione di interesse pubblico, indipendenza, trasparenza, riservatezza e segreto professionale, accordi espliciti di trasferimento, standard di conservazione)
- **I processi decisionali e gli attori coinvolti** (Institutional Review Board, Comitato etico, Comitato di garanzia con rappresentanti di associazioni di pazienti/cittadini)
- **L'informazione e la comunicazione verso tutte le parti in causa:** cittadini e loro associazioni, istituzioni sanitarie, enti di ricerca pubblici e privati, industria, istituzioni politiche
- **I diritti dei donatori** (informazioni personali, utilizzo del campione, revoca)

Per assicurare queste garanzie la Bioteca deve essere concepita come un organismo che: **esercita una funzione pubblica** (ciò non esclude che possa essere privata, ma implica l'obbedienza a norme e standard definiti per assicurare l'interesse della collettività)

- **è indipendente e "terzo"** rispetto ai donatori, ai ricercatori (e ai loro sponsor) e alle istituzioni di ricerca e cura (ciò non esclude che sia collocato all'interno di una istituzione, ma deve esserne normata l'indipendenza, come avviene per i CE)

- **costituisce uno strumento di accumulazione, condivisione, trasmissione delle conoscenze e di trasferimento tecnologico** (ciò comporta procedure per incentivare il ritorno alla Bioteca delle conoscenze acquisite con lo studio dei campioni trasferiti, e politiche esplicite riguardo i brevetti eventualmente sviluppati a partire dai campioni).

Su questi punti il consenso al trattamento dei dati deve essere specifico e ogni interrogazione della Bioteca che intenda andare oltre quelle indicazioni deve prevedere un nuovo consenso.

La specificità invece rispetto agli scopi scientifici delle ricerche successive assilla impropriamente il “consenso al trattamento dei dati”, che tutela la riservatezza, al “consenso alla partecipazione a una ricerca clinica” con coinvolgimento personale, che tutela direttamente la sicurezza e la dignità della persona; nel caso dei campioni biologici la sicurezza e la dignità della persona sono in gioco solo indirettamente, qualora si verifichi un abuso.

Se questo è vero, tutto il dibattito sulla necessità di un consenso ampio o aperto (o altre varianti proposte) è superabile tenendo ben distinti i due ambiti: la protezione dei dati personali e la tutela della sicurezza e della dignità.

Revoca del consenso al trattamento dei dati personali

Cosa comporta la revoca? Come conciliare il diritto di revoca con la stabilità della Bioteca?

Per quanto sopra riportato, la revoca del consenso al trattamento dei dati non può comportare l'obbligo di distruzione del campione nella sua consistenza materiale, ma solo l'obbligo di renderlo non più identificabile.

Il principale documento europeo in tema di collezioni di materiali biologici per usi di ricerca, la Raccomandazione 4 (2006) del Consiglio d'Europa, pone sullo stesso piano distruzione dei materiali e loro anonimizzazione, riservando agli Stati membri il potere di decidere tra le due modalità di protezione della riservatezza. Tuttavia, ritenere equivalenti le due ipotesi produrrebbe gravi conseguenze. Per evitare l'instabilità nel tempo delle Bioteche, la donazione intesa come materialità del campione donato, non può essere revocabile.

In caso di revoca del consenso al trattamento dei dati, il campione biologico può essere reso anonimo, rispettando la norma del Garante: “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”.

Merita un cenno l'obiezione sulla intrinseca auto-identificabilità dei dati genetici, per cui sarebbe di fatto impossibile rendere anonimo un campione biologico: a riprova di ciò si cita l'uso dei dati genetici a scopi di identificazione criminale. Però la possibilità di risalire da un campione alla identità della persona da cui deriva è reale solo se esiste la possibilità di confrontare i dati estraibili dal campione con i dati genetici del presunto donatore (per dire che questo è un campione di Tizio, ho bisogno di confrontarlo con un altro campione di Tizio). Ma questo, nel caso di un campione reso anonimo per volontà del donatore, comporterebbe una doppia violazione delle norme sulla protezione dei

L'obiettivo dell'iniziativa è quello di formulare un documento di raccomandazioni sui nodi critici dell'uso di campioni biologici a scopo di ricerca. Il percorso si è articolato in un primo incontro, svoltosi nel novembre 2008, cui è seguita una prima bozza di documento di consenso. Su questa base si è organizzato un secondo incontro di discussione nel giugno 2009, e si è conclusa la consultazione nel novembre 2009 con un workshop pubblico. Al termine di questo percorso si è costituito un comitato di scrittura, incaricato di condensare le raccomandazioni etico-giuridiche in un documento finale, che qui si presenta per la diffusione e l'eventuale sottoscrizione da parte degli interessati.

NODI CRITICI SUL PIANO ETICO-GIURIDICO

Donazione a scopo di ricerca:

La donazione è un concetto traslato o va presa sul serio?

Non è questa la sede per discutere la questione di quanto la concezione "proprietaria" si applichi al corpo e alle sue parti.

Per gli scopi del presente documento basta affermare che il donatore con la sua disposizione consente all'uso del campione a scopi di ricerca e trasferisce alcuni poteri di controllo sul campione stesso nella sua consistenza materiale. Il donatore mantiene però un interesse sociale rispetto al buon uso del campione per la ricerca, e un interesse individuale rispetto al contenuto di informazione del campione, soprattutto per due aspetti:

• protezione dei dati personali

• disponibilità di informazioni utili per sé o per i familiari

Consenso al trattamento dei dati personali:

Quanto deve essere specifico il consenso? Può essere ampio o aperto?

Gli esperti concordano che la necessità di ritornare a chiedere il consenso dei donatori per ogni utilizzo dei campioni conservati in una Bioteca ne impedirebbe di fatto il funzionamento e la continuità.

D'altra parte, secondo il Garante per la protezione dei dati personali: "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 per i quali è stato originariamente acquisito il consenso informato degli interessati, sono consentiti limitatamente al perseguimento di scopi scientifici e statistici direttamente collegati con quelli originari". L'interesse del donatore da tutelare però non riguarda gli "scopi scientifici e statistici" delle ricerche successive, ma le procedure e i limiti di trattamento dei suoi dati, e cioè:

- possibilità e modalità di identificazione dei dati (anonimi, identificabili, pseudonimi)
- flusso delle informazioni (a chi, come)
- elaborazioni (confronti, linkage)
- permanenza e reperibilità successiva dei dati

Nel 2009 la rivista americana *Time* ha dedicato un numero speciale alle 10 idee che stanno cambiando il mondo: tra queste si indicano le Biobanche a scopo di ricerca.

La possibilità di conservare tessuti umani (per lo più campioni di sangue, ma anche cellule isolate e parti solide) separati dal corpo, di estrarne informazioni sulla costituzione molecolare, e in particolare genetica, e di confrontarle con informazioni cliniche, anche su ampi numeri di individui con condizioni simili, rappresenta una grande opportunità per la scienza medica. In particolare ciò è vero per lo studio dei tumori, gli unici tessuti patologici che possiedono un genoma (e quindi una costituzione molecolare) diversi da quello dell'individuo di origine e capaci di rapida evoluzione.

La potenzialità di questi strumenti consiste nella enorme quantità di informazioni contenute nei campioni, che rende imprevedibili nel presente i possibili usi futuri a scopi di ricerca o terapia, anche per la continua evoluzione degli strumenti di analisi.

Da ciò discende anche l'intrinseca impossibilità di informare il donatore al momento del prelievo in modo specifico su tutte le indagini scientifiche che potranno essere condotte in futuro sul suo tessuto. Vi è però la possibilità di informarlo compiutamente e specificamente sulle modalità e finalità di trattamento dei dati personali che verranno estratti dal campione.

Le Biobanche vengono progettate per sfruttare al massimo questa potenzialità di ricerca, con vantaggi prevedibili per la collettività, in termini di conoscenze, cure e tecnologie, ma anche con prevedibili profitti per le imprese capaci di trasformare le conoscenze in prodotti, diagnostici o terapeutici, da mettere sul mercato.

Numerose questioni etiche e giuridiche si aprono dunque, soprattutto nei rapporti coi donatori, con i ricercatori e con gli sponsor. I principali dilemmi oggi sul tappeto riguardano:

- **Il significato e le implicazioni del concetto di donazione**
- **L'ampiezza del consenso**
- **La revoca del consenso e le sue conseguenze**
- **La tutela dei dati personali (privacy)**
- **Le garanzie per gli individui e per la collettività**

Il Comitato etico indipendente (CEI) della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano ha avviato nel 2008, sul tema dell'uso dei campioni di tessuti umani a scopo di ricerca, un percorso di consultazione e condivisione di criteri con gli altri CEI disponibili e con i diversi attori: ricercatori, esperti di bioetica, giuristi, rappresentanti dei pazienti, esponenti dell'industria, esperti delle attività regolatorie, come quelle dell'Agenzia italiana del farmaco e del Garante per la protezione dei dati personali.

NOTA

Nel presente documento si userà il termine "Bioteca di ricerca", che, alla luce delle considerazioni e delle raccomandazioni che seguono, appare più opportuno rispetto a quello consueto di Biobanca. La metafora della banca, per quanto efficace, porta con sé uno scopo di lucro che non si adatta al tipo di istituzione che si vorrebbe progettare e riduce alla prospettiva del profitto individuale un nuovo settore della biomedicina che andrà ridisegnando profondamente l'idea di salute.

IOECCI



ORGANISATION OF EUROPEAN CANCER INSTITUTES
EUROPEAN ECONOMIC INTEREST GROUPING

FONDAZIONE IRCCS
ISTITUTO NAZIONALE
DEI TUMORI



Un'iniziativa del Comitato Etico Indipendente

Dalla biobanca alla biblioteca di ricerca: raccomandazioni etico-giuridiche

**Dalla biblioteca alla ricerca:
raccomandazioni etico giuridiche**

Editors:

Marco A. Pierotti¹ (Milan)
and Claudio Lombardo² (Genoa)

Comitato di scrittura

Roberto Satolli¹, Mariachiarà Tallacchini³,
Matthew MacLioth⁴, Paolo G. Casali,
Maria Grazia Daidone¹, Robert de Miro d'Ajeta⁵,
Francesco De Lorenzo⁵, Roberto Labianca⁶ and Marco
A. Pierotti¹.

1. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan
2. Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genoa
3. University of Milan, Philosophy of Law, University of Piacenza
4. University of Trento
5. Italian Federation of Voluntary Associations in Oncology, Rome
6. Ospedale Riuniti, Bergamo

Il Comitato di scrittura è responsabile dei contenuti di
questo documento

Publisher: OECLEIG Reg. Brussels REEIG n. 277
D/2010/12.243/2 - ISBN: 9789080625655
Organisation of European Cancer Institutes
European Economic Interest Grouping
c/o Fondation Universitaire, Rue d'Egmont 11
B-1000 Brussels, Belgium
www.oeci.eu - oeci@oeci.eu

Editorial Office: Francesca d'Alessandro and Daniela Majerna
Translator: Betty Johnston

Graphic Designer: Studio Sichel, Piacenza
Printed in Piacenza Italy, September 2010

OECEI 

ORGANISATION OF EUROPEAN CANCER INSTITUTES
EUROPEAN ECONOMIC INTEREST GROUPING

*Un'iniziativa del Comitato Etico Indipendente
Fondazione IRCCS
"Istituto Nazionale dei Tumori – Milano"*

Dalla biobanca alla bioteca di ricerca: raccomandazioni etico-giuridiche