

Serie Ordinaria n. 48 - Venerdì 30 novembre 2012

D.G. Sanità

D.d.g. 20 novembre 2012 - n. 10507

Approvazione del documento "Indirizzi per regolamentare le biobanche di ricerca in Lombardia"

IL DIRETTORE GENERALE

Premesso che:

- i progressi della ricerca biomedica per indagare l'eziopatogenesi delle malattie e sviluppare nuovi farmaci «intelligenti» sono riconducibili, tra l'altro, alla disponibilità di una massa critica di campioni biologici raccolti e conservati secondo standard di elevata qualità;
- al fine di assicurare tali elevati standard di qualità e sicurezza del materiale biologico e dei dati raccolti, le biobanche devono essere organizzate secondo un sistema di qualità certificato;
- strutture quali le biobanche, capaci di collezionare in maniera sistematica, organizzata e professionale materiale biologico di origine umana e di metterlo a disposizione della comunità scientifica, rappresentano una risorsa chiave per la promozione della ricerca scientifica di avanguardia nel settore biomedico e uno strumento di lavoro prezioso per lo sviluppo della medicina personalizzata;

Preso atto che il CNBB - Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie (poi denominato CNBBSV - Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie e le Scienze della Vita), istituito c/o la Presidenza del Consiglio dei Ministri ha elaborato:

- nel 2006 le «Linee Guida per l'istituzione e l'accreditamento delle biobanche - Rapporto del gruppo di lavoro 19 aprile 2006», che oltre a definire al Paragrafo 3.1 i criteri minimi per la costituzione delle biobanche a livello nazionale, indicano al Paragrafo 4 che le procedure di accreditamento delle biobanche sono demandate alle singole Regioni e raccomandano, al Paragrafo 6, che le biobanche siano coordinate a livello nazionale e regionale per sviluppare studi e ricerche, promuovere il trasferimento tecnologico e sviluppare una rete informatica;
- nel 2008 il documento «Biobanche e centri per le risorse biologiche di campioni umani, istituiti a fini di ricerca - Rapporto del gruppo di lavoro 21 novembre 2008», che ribadisce la necessità di una programmazione regionale e di un coordinamento nazionale in materia di biobanche e Centri di Risorse Biologiche, definisce i criteri minimi per la costituzione delle biobanche a livello nazionale, sottolineando la necessità di un atto normativo sulla donazione di campioni biologici per la ricerca a beneficio della comunità, che dovrebbe prevedere:
 - il riconoscimento/accreditamento delle biobanche affidato alle Regioni;
 - la costituzione di reti regionali collegate con una rete nazionale;
 - lo sviluppo di un modello standardizzato di consenso;
 - un regime specifico per le collezioni storiche;

Richiamate le seguenti deliberazioni regionali:

- la d.g.r. n. VIII/7707 del 24 luglio 2008 «Determinazioni in merito al <Progetto biobanca per il carcinoma colon-rettale>: progetto di ricerca biomedica post-genomica in ambito oncologico» che ha approvato il progetto di durata triennale cofinanziato dalla Fondazione CARIPLO;
- la d.c.r. n. IX/088 del 17 novembre 2010 che ha approvato il «Piano Socio Sanitario regionale 2010-2014» che, al capitolo «Programmazione Sanitaria, reti di patologia e piani di sviluppo», ribadisce come in uno scenario di sviluppo, la ricerca vada perseguita in sussidiarietà orizzontale anche mediante il consolidamento dei «cluster sanitari» e dei network di ricerca regionali, sviluppando la collaborazione con le Università, i Centri di ricerca, gli Enti e le Fondazioni che esistono nel territorio lombardo, per servizi e progetti industriali del mondo farmaceutico, biomedicale e biotech, tendenti allo sviluppo tecnologico regionale;
- la d.g.r. n. IX/2401 del 26 ottobre 2011 «Costituzione della Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica e contestuale approvazione del relativo Statuto» che istituisce la Fondazione (FRRB) quale unico ente preposto, a livello regionale, al coordinamento e all'integrazione degli ap-

porti dei centri di ricerca pubblici e privati operanti sul territorio lombardo, al fine di favorire l'indipendenza della ricerca e il conseguimento delle opportune sinergie;

- la d.g.r. n. IX/3521 del 23 maggio 2012 «Schema di Convenzione con la Fondazione regionale per la ricerca biomedica per lo sviluppo e l'implementazione di nuovi percorsi di ricerca finalizzati alla cura delle patologie sul territorio lombardo» - successivamente integrata con la d.g.r. n. IX/4234 del 25 ottobre 2012 - che assegna, tra i compiti istituzionali della Fondazione, quello di sviluppare una rete per la raccolta, conservazione e caratterizzazione di cellule e tessuti a scopi diagnostici e di ricerca, con le finalità prioritarie di incentivare e ottimizzare la ricerca, costituire una facility per i ricercatori, costituire un'interlocuzione con le aziende farmaceutiche, promuovere lo sviluppo di una diagnostica molecolare avanzata e l'implementazione della terapia personalizzata;
- la d.g.r. n. IX/3966 del 6 agosto 2012 «Rinnovo dell'anticipazione finanziaria concessa da Finlombarda s.p.a a favore della Fondazione regionale per la ricerca biomedica' inserimento nel SIREG e provvedimenti per il finanziamento degli investimenti», che inserisce, tra l'altro, la FRRB nel Sistema degli Enti Regionali (SiReg) di cui all'Allegato A2 della l.r. 30/2006, così come modificata dalla l.r. 14/2010;

Considerato che:

- il territorio lombardo si caratterizza per la presenza in numerose strutture cliniche o di ricerca di 'biobanche' che collezionano, a vario titolo, un notevole patrimonio di materiale biologico umano;
- tali 'biobanche' sono caratterizzate da notevole eterogeneità per quanto riguarda le finalità, la tipologia del materiale raccolto, dei dati clinici ed epidemiologici, nonché le modalità di raccolta e conservazione dei campioni;

Dato atto che, al fine di avviare un programma di sostegno istituzionale alle attività di *biobanking* a livello regionale e di promuovere elevati livelli di qualità, il Direttore generale della Direzione generale Sanità con nota del 16 aprile 2012, protocollo n. H1.2012.0011991, ha istituito il Gruppo di Approfondimento Tecnico (GAT) «Biobanche per diagnosi e ricerca», con il compito di:

- fornire supporto alla Regione nelle attività di regolamentazione delle biobanche di ricerca e nella realizzazione di una rete di biobanche, allo scopo di rendere le collezioni di campioni più facilmente fruibili e disponibili alla comunità scientifica e alla collettività, secondo regole predefinite;
- supportare l'identificazione di criteri per regolamentare le biobanche affinché siano organizzate e strutturate secondo regole comuni e condivise;

Visto il documento «Indirizzi per regolamentare le biobanche di ricerca in Lombardia», elaborato dal GAT citato;

Considerato che tale documento:

- è coerente e funzionale al raggiungimento degli obiettivi previsti per la realizzazione di una rete per la raccolta, conservazione e caratterizzazione di cellule e tessuti a scopi di ricerca;
- costituisce un supporto tecnico da destinare alle Strutture pubbliche e private del Servizio Sanitario Regionale, nonché ai centri e agli istituti coinvolti nella ricerca biomedica;

Ritenuto, pertanto, di approvare il documento «Indirizzi per regolamentare le biobanche di ricerca in Lombardia», contenuto nell'Allegato 1, parte integrante del presente provvedimento;

Ritenuto di disporre la pubblicazione del presente provvedimento sul Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia e sul sito web della Direzione generale Sanità;

Viste:

- la l.r. 20/2008 «Testo Unico delle leggi regionali in materia di Organizzazione e Personale» nonché i provvedimenti organizzativi della IX legislatura;
- la l.r. 33/2009 «Testo Unico delle leggi regionali in materia di sanità» e s.m.i.;

DECRETA

1. Di approvare il documento «Indirizzi per regolamentare le biobanche di ricerca in Lombardia» - Allegato 1, parte integrante del presente provvedimento.

2. Di disporre la pubblicazione del presente provvedimento sul Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia e sul sito web della Direzione generale Sanità.

Il direttore generale direzione generale sanità
Carlo Lucchina

— • —

INDIRIZZI PER REGOLAMENTARE LE BIOBANCHE DI RICERCA IN REGIONE LOMBARDIA**INDICE****Premessa**

- 1. Finalità del documento**
 - 2. Caratteristiche delle biobanche**
 - 2.1 Definizione di Biobanca**
 - 2.2 Tipologia del materiale conservato**
 - 2.3 Tipologia delle biobanche e loro finalità**
 - 2.3.1 *Biobanche di Popolazione*
 - 2.3.2 *Biobanche di Patologia*
 - 3. Istituzione delle biobanche**
 - 3.1 Criteri minimi per la costituzione delle biobanche**
 - 3.2 Organizzazione delle biobanche**
 - 4. Aspetti etici e giuridici**
 - 4.1 Tutela della riservatezza**
 - 4.2 Identificazione del campione (rintracciabilità) e anonimato**
 - 4.3 Proprietà del materiale biologico e divieto di commercializzazione**
 - 4.4 Informativa e Consenso**
 - 4.5 Accesso e controllo dell'interessato sulle proprie informazioni**
 - 5. Raccomandazioni specifiche per la costituzione delle biobanche**
-

PREMESSA

Il successo delle ricerche mediche atte a identificare l'etio-patogenesi delle malattie e la possibilità di sviluppare nuovi farmaci "intelligenti" è derivato anche dalla disponibilità di campioni biologici e delle numerose collezioni di materiale biologico sorte in tutto il mondo, grazie alle donazioni dei malati e delle loro famiglie.

Il progresso delle tecniche di caratterizzazione biomolecolare dei materiali biologici consente la raccolta di imponenti mole di dati, che vengono attualmente analizzati con sofisticate procedure bioinformatiche. Questi progressi hanno consentito notevoli miglioramenti a livello diagnostico, con importanti potenziali ricadute per la terapia e la prognosi di numerose malattie.

Gli sviluppi tecnologici della medicina biomolecolare hanno generato un importante dibattito relativo all'uso dei materiali biologici a scopo di ricerca. Molte attività, tradizionalmente definite e condotte da gruppi ristretti di ricercatori nell'ambito di uno o pochi laboratori, sono divenute oggetto di approfondimento non solo scientifico, ma anche etico, giuridico, economico, sociale, indicando una maggiore sensibilità e attenzione della società nel suo complesso a questi temi.

Tuttavia, i risultati delle moderne tecniche di analisi biomolecolare sono fortemente condizionati dalla qualità dei campioni biologici su cui vengono eseguite. Inoltre, la "parcellizzazione diagnostica" favorita da tecniche di caratterizzazione biomolecolare sempre più sofisticate, specifiche e sensibili, renderà in futuro più che in passato necessario lo scambio di materiali e dati di elevata e certificata qualità fra i ricercatori.

Tutto ciò rende necessario lo sviluppo di programmi economicamente sostenibili e socialmente condivisi, finalizzati ad armonizzare ad un elevato livello di qualità le procedure delle biobanche, facilitando lo scambio di campioni e dati in modo da disporre di numerosità adeguate a svolgere ricerche caratterizzate da sufficiente potenza statistica.

Un recente censimento eseguito dalla Direzione generale Sanità indica che in Regione Lombardia è presente un notevole patrimonio di materiali biologici raccolti, caratterizzati e utilizzati da molti anni da numerosi gruppi impegnati nella ricerca biomedica e biotecnologica. Questo patrimonio di materiali biologici, che ha consentito di eseguire ricerche di base e traslazionali con importanti ricadute sui protocolli di prevenzione, diagnosi e terapia di numerose malattie, è attualmente conservato in biobanche sviluppate prevalentemente su iniziativa dei ricercatori, degli ospedali e degli istituti maggiormente impegnati nella ricerca scientifica.

In assenza di normative nazionali specifiche per la regolamentazione delle biobanche di ricerca, il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV) della Presidenza del Consiglio dei Ministri ha sottolineato nel 2008 la necessità di una programmazione regionale.

In tale contesto, Regione Lombardia ha inteso promuovere un programma di sostegno istituzionale alle attività di *biobanking* a livello regionale, finalizzato alla creazione di una rete regionale di biobanche che operi con elevati livelli di qualità. La strategia regionale prevede di integrare tale programma con analoghe iniziative nazionali e internazionali, con particolare riferimento al progetto europeo Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI), al progetto internazionale Public Population Project in Genomics (P3G), alle Linee Guida sui Centri di Risorse Biologiche dell'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE), agli standard dell'International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER) e alle Linee Guida per l'Accreditamento delle Biobanche pubblicate nel 2006 dal CNBBSV.

Per avviare questo programma, la Direzione Generale Sanità ha istituito un Gruppo di Approfondimento Tecnico (GAT) "Biobanche per diagnosi e ricerca" con il compito di fornire supporto alla Regione nelle attività di regolamentazione delle biobanche di ricerca secondo regole comuni e condivise, e nella realizzazione di una rete di biobanche, allo scopo di rendere le collezioni di campioni più facilmente fruibili e disponibili alla comunità scientifica e alla collettività (pazienti, accademia, clinici, industria farmaceutica) secondo regole predefinite.

Questo vantaggio per la collettività è un concetto importante richiamato in diversi documenti a livello internazionale; in particolare, nella Dichiarazione sul Genoma Umano, all'articolo 12 si afferma che "l'applicazione del progresso della conoscenza, specialmente nell'ambito della genetica, dovrebbe migliorare la salute degli individui e contribuire al benessere dell'umanità in genere. Inoltre i benefici dello sviluppo della genetica dovrebbero essere resi disponibili a tutti, con doveroso riguardo alla dignità e ai diritti di ciascun individuo".

Il presente documento è stato predisposto dal GAT utilizzando come documento di riferimento le "Linee Guida per l'istituzione e l'accreditamento delle biobanche" prodotte nel 2006 dal CNBBSV, al quale si riconosce la paternità intellettuale dei contenuti, che sono stati dal GAT riconsiderati e aggiornati.

1. FINALITÀ DEL DOCUMENTO

I risultati della genomica e la storia delle biobanche hanno dimostrato che l'utilità del materiale biologico conservato deriva sia dalla numerosità dei campioni che dalla quantità di informazioni cliniche, fisiologiche e familiari associate a ciascun campione e dalla disponibilità di materiali diversi (ad esempio: tessuti, cellule, acidi nucleici e liquidi biologici) che possono essere conservati e utilizzati per scopi anche molto diversi da quello per cui erano stati originariamente raccolti.

Le collezioni di materiale biologico ("Biobanche") devono essere organizzate e strutturate secondo regole comuni e condivise per costituire delle risorse istituzionali, utilizzabili da diversi gruppi di ricerca.

In Italia, vi sono attualmente molti gruppi di ricerca che, a titolo individuale, hanno collezionato e tuttora collezionano materiale biologico all'interno di enti di ricerca, ospedali, ASL, etc. Si tratta, in genere, di collezioni eterogenee per quanto riguarda dimensioni e livello di organizzazione. Le strutture dedicate a questo scopo sono spesso carenti di personale specializzato e soprattutto di fondi sufficienti per adeguare gli impianti alle normative vigenti in modo da garantire la qualità, lo stoccaggio dei campioni in sicurezza, la loro distribuzione e la gestione informatizzata dei dati secondo quanto previsto dalle leggi per la tutela della riservatezza. L'utilizzo dei campioni conservati risulta, inoltre, generalmente limitato al gruppo di ricerca che ne ha curato la costituzione.

Il presente documento ha la finalità di:

1. definire le tipologie e i ruoli delle diverse biobanche umane a scopo di ricerca;
2. indicare, sulla base di documenti nazionali e internazionali, le modalità per la loro istituzione e regolamentazione.

Nelle strutture sia pubbliche che private è iniziato da tempo il processo di razionalizzazione delle risorse e di centralizzazione di piccole/medie raccolte esistenti nei diversi reparti al fine di fornire un servizio istituzionale di alta qualità a più gruppi di ricerca.

In diversi Paesi europei il passaggio da "collezioni di materiale biologico" a "biobanche" è avvenuto attraverso due differenti percorsi:

1. trasformazione di una precedente collezione in biobanca certificata tramite adeguamento di personale ed infrastrutture;
2. trasferimento della collezione presso una biobanca certificata. Tale trasferimento avviene in osservanza di protocolli di intesa per il rispetto della originaria proprietà intellettuale e per il mantenimento della disponibilità di utilizzo.

Serie Ordinaria n. 48 - Venerdì 30 novembre 2012

Il presente documento fornisce definizioni, principi, documentazione e propone un possibile modello organizzativo per la regolamentazione delle strutture presenti in Regione Lombardia che chiedono di essere riconosciute come biobanche di ricerca.

Nel presente documento, non verranno considerate le biobanche già regolamentate da specifiche norme come quelle relative ad esempio a: organi per il trapianto; sangue e i suoi derivati a scopo trasfusionale, embrioni, spermatozoi e oociti per la procreazione assistita, cellule staminali. Si precisa inoltre che il documento non riguarda le raccolte di materiale biologico dei Servizi di Medicina di Laboratorio a scopo diagnostico, già regolamentate a livello regionale e nazionale.

2. CARATTERISTICHE DELLE BIOBANCHE

2.1 Definizione di Biobanca

L'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE) ha definito i Centri di Risorse Biologiche (CRB) come centri che "... forniscono servizi di conservazione di cellule viventi, di genomi di organismi e informazioni relative all'ereditarietà e alle funzioni dei sistemi biologici. Conservano banche di organismi coltivabili (microrganismi, cellule vegetali, animali e umane), parti replicabili di essi (genomi, plasmidi, virus, cDNA), organismi vitali ma non più coltivabili, cellule e tessuti, così come anche banche dati contenenti informazioni molecolari, fisiologiche e strutturali rilevanti per quelle collezioni". Le biobanche nascono sul modello organizzativo dei CRB e si differenziano essenzialmente in funzione della diversa tipologia dei campioni e dei dati conservati.

Secondo le "Regulations" previste per l'*European Biobank* dell'Università di Maastricht, con il termine "biobanca" si intende un'unità operativa che fornisce un servizio di conservazione e gestione del materiale biologico e dei relativi dati clinici, in accordo con un codice di buon utilizzo e di corretto comportamento e con ulteriori indirizzi forniti da Comitati Etici e Università.

Lo "Swedish Medical Research Council" in un documento del 1999 definisce le biobanche come raccolte di campioni di tessuti umani, la cui origine sia sempre rintracciabile, conservati per un periodo definito o indefinito per specifici progetti di studio.

La Raccomandazione del Consiglio d'Europa R(94)1 del 14 marzo 1994 definisce la banca di tessuti umani una organizzazione "non-profit" che deve essere ufficialmente riconosciuta dalle autorità sanitarie competenti degli Stati membri, e deve garantire il trattamento, la conservazione e la distribuzione del materiale.

In Islanda, è in atto il progetto "DECODE" che prevede la raccolta di campioni di DNA, dei dati anagrafici e di quelli clinici, fisiologici, genealogici e genetici di tutta la popolazione. La biobanca DECODE è costituita da una collezione di campioni biologici e da dati sulle patologie, tratti qualitativi e quantitativi e sui genotipi conservati per tempo indefinito.

Alla luce di quanto sopra riportato le biobanche possono essere definite come "unità di servizio, senza scopo di lucro, finalizzate alla raccolta e alla conservazione di materiale biologico umano utilizzabile per diagnosi, per studi sulla biodiversità e sulla genetica e per ricerca".

2.2 Tipologia del materiale conservato

Le biobanche si propongono la raccolta e la conservazione di materiali biologici normali o patologici (ad esempio: cellule, colture cellulari, tessuti, acidi nucleici, proteine e liquidi biologici).

Tutte le fonti di materiale biologico collezionabili a scopo scientifico necessitano di opportuni controlli atti a garantire al ricercatore le qualità intrinseche del campione. Per qualità intrinseche si intendono la provenienza anagrafica del campione e la sua natura (tessuto vs cellula o altro materiale, patologico vs normale), le informazioni cliniche e l'eventuale diagnosi (isto-citomorfológica, genetica, bio-molecolare, etc.). Tale controllo pre-analitico è affidato ai singoli specialisti del settore (genetisti, anatomopatologi, patologi clinici, ricercatori) che certificano l'origine, la natura e le corrette modalità di prelievo e conservazione del campione pervenuto alla biobanca.

2.3 Tipologia delle biobanche e loro finalità

Si possono distinguere due gruppi di biobanche, a seconda che il materiale provenga dalla popolazione generale o di individui affetti da patologie.

2.3.1 Biobanche di popolazione

I campioni biologici (ad esempio: cellule, tessuti e liquidi biologici) provengono da soggetti che possono far parte della popolazione generale, o di particolari popolazioni, come quelle caratterizzate da una ridotta variabilità genetica dovuta all'isolamento e a una forte endogamia. Il materiale e le informazioni contenute in queste biobanche costituiscono una risorsa preziosa per lo sviluppo delle conoscenze sul genoma umano e le cause di malattie, in particolare per identificare le basi genetiche di fattori di rischio per malattie comuni e la conseguente predisposizione all'insorgenza di patologie dell'adulto.

Le biobanche di popolazione mettono a disposizione dei ricercatori una risorsa comune e ben caratterizzata, utilizzabile per molti studi di genetica e farmacogenomica.

Nelle biobanche di popolazione tutti i campioni conservati devono essere collegabili a dati anagrafici, genealogici e clinici relativi ai soggetti da cui deriva il materiale depositato. E' naturalmente indispensabile che vengano attuate e rispettate le normative sulla sicurezza e sulla tutela dei dati personali.

Le informazioni accumulate in seguito alle analisi (genetiche, epidemiologiche, istologiche, ecc.) fatte da diversi gruppi di ricercatori rendono le biobanche di popolazione uno strumento importante per stabilire profili genetici e funzionali delle popolazioni, utilizzabili per lo sviluppo di medicina predittiva.

Le biobanche di popolazione possono essere impiegate anche come popolazioni di controllo per studi caso-controllo di patologie di interesse.

2.3.2 Biobanche di patologia

I campioni biologici (ad esempio: cellule, tessuti e liquidi biologici) provengono da soggetti affetti da specifiche patologie e da individui sani, in particolare:

- persone e famiglie con patologie rare e comuni;
- individui o gruppi di popolazioni affetti da patologie genetiche e idonei per studi di farmacogenetica;
- gruppi di popolazione di controllo.

Spesso il materiale conservato in queste biobanche è il sangue e i suoi derivati o altri liquidi biologici. Negli ultimi anni accanto agli archivi tradizionali di Anatomia Patologica si sono costituite raccolte di tessuto normale e patologico congelato che utilizzano i cosiddetti "left-over tissues" dei laboratori di Anatomia Patologica. Molti ricercatori, inoltre, utilizzano campioni biologici umani derivati dagli archivi di Anatomia Patologica, dai laboratori di istopatologia, citologia e biologia molecolare, che processando strisci, biopsie, altri

materiali biologici e campioni chirurgici per fini diagnostici, possono raccogliere materiale fresco durante le procedure di routine diagnostica. In tal modo i campioni possono essere conservati, dopo adeguata campionatura, per diagnosi e ricerca. Il controllo dell'origine e natura del campione è quindi demandato allo specialista che certifica la conformità del campione ai requisiti della biobanca.

Le fonti più comuni di tessuti, organi umani e liquidi biologici per dette banche sono:

- materiale derivato da interventi diagnostici (tra cui screening) o terapeutici (noto anche come surplus di materiale rispetto alle richieste cliniche);
- materiale specificamente prelevato per un progetto di ricerca e conservato per successivo uso;
- materiale donato per trapianto e non utilizzato o ritenuto inadatto;
- materiale proveniente da persone decedute e sottoposte ad autopsia.

Campioni biologici possono essere raccolti in molteplici ambiti clinici, sempre più frequentemente nell'ambito di trials clinici o di specifici progetti di ricerca, o sono prelevati da pazienti, previa acquisizione del consenso informato, in grado di portare valore aggiunto alla biobanca.

Tutti i campioni prelevati per fini diagnostici e/o terapeutici vengono inviati ai Servizi di Anatomia Patologica ove vengono eseguiti i prelievi a fini diagnostici. Nei casi in cui è presente del materiale tessutale in eccesso (left over), sia patologico sia normale, è possibile sottoporre tale materiale a conservazione, previo consenso del soggetto da cui provengono i campioni.

Il controllo dell'origine, natura e qualità del campione è quindi demandato allo specialista anatomopatologo, che certifica la conformità del campione ai requisiti della biobanca. Il team anatomopatologico deve assicurare le corrette procedure per l'identificazione, prelievo e trattamento dei campioni da indirizzare a conservazione. Per conseguire la maggiore qualità possibile del materiale è particolarmente rilevante considerare le modalità ed i tempi di trasporto e di trattamento dei campioni.

Il campione può essere conservato mediante diverse tipologie di preservazione, partendo da quelle più classiche quali la fissazione in formalina ed inclusione in paraffina sino alla crioconservazione in azoto liquido.

In aggiunta, data la necessità di sottoporre tutti i campioni tessutali ad esame anatomopatologico, si precisa che presso tutti i servizi di Anatomia Patologica esistono archivi di tessuti fissati in formalina e inclusi in paraffina che rappresentano una risorsa unica e di incommensurabile valore. Questi archivi, in considerazione dell'obbligo alla conservazione dei tessuti sottoposti a diagnosi (il periodo minimo di conservazione deve essere di 20 anni per il materiale istologico - vetrini e blocchetti), raggiungono dimensioni considerevoli rappresentando, inoltre, un patrimonio di valore inestimabile per la comunità scientifica ed una potenziale sorgente di una mole imponente di dati personali. L'utilizzo ai fini di ricerca è ora facilitato alla luce dell'Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali (e dei campioni biologici ad essi assimilati) effettuato per scopi di ricerca scientifica da parte del Garante per la protezione dei dati personali, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 72 del 26 marzo 2012.

3. ISTITUZIONE DELLE BIOBANCHE

3.1. Criteri minimi per la costituzione delle biobanche

Non esistono indicazioni specifiche per la regolamentazione delle biobanche, ed attualmente vengono seguiti i criteri generali per i laboratori biomedici. La necessità di una programmazione regionale è stata sottolineata dal CNBBSV della Presidenza del Consiglio dei Ministri nel 2008. Esistono pregresse esperienze sviluppate a livello regionale in Trentino e in Liguria.

In particolare la Regione Liguria, designata dal CNBBSV quale regione pilota, con d.g.r. n. 34 del 22 gennaio 2010 ha definito i requisiti per il riconoscimento delle biobanche per diagnosi e ricerca, e ha individuato le biobanche rispondenti a tali requisiti sul territorio regionale, incaricando l'Agenzia Sanitaria Regionale di stabilire, tramite un "Gruppo di lavoro biobanche per diagnosi e ricerca", i principi necessari per armonizzare sul territorio regionale regolamenti e comportamenti delle biobanche, condizioni di carattere generale richieste per la loro istituzione, procedure finalizzate all'autorizzazione delle stesse, indirizzi per realizzare una rete regionale di biobanche e per elaborare uno schema di intesa tra Regione e Azienda sede della biobanca per la realizzazione di programmi di azioni di comune interesse.

I criteri minimi per la costituzione delle biobanche comprendono:

- a) **Appartenenza a un ente** pubblico o privato riconosciuto a livello nazionale e regionale, che dia garanzie di sostenere tale struttura a lungo termine;
- b) Definizione di un **documento programmatico** con gli obiettivi della struttura, in riferimento alle specifiche funzioni da svolgere, tipologia del materiale conservato, quantità dei campioni previsti, modalità di prelievo, processamento e conservazione dei campioni, modalità di gestione delle informazioni, modalità di trasporto dei campioni e ricezione degli stessi da parte dell'ente richiedente;
- c) Definizione di un **Regolamento** per l'utilizzo dei campioni biologici raccolti con finalità di ricerca;
- d) Definizione di un modello di **Consenso Informato**;
- e) Definizione della **modulistica** per la sottomissione dei progetti al Comitato Etico Indipendente (CEI);
- f) Definizione della **logistica** e dei locali dedicati con caratteristiche adeguate alle specifiche funzioni e modalità di controllo degli accessi;
- g) Utilizzo di **personale** qualificato e dedicato con una formazione specifica alle funzioni da svolgere che garantisca la continuità del servizio;
- h) Identificazione del **Responsabile** della struttura con titoli adeguati alle funzioni definite nel documento programmatico;
- i) Utilizzo di un **sistema qualità** certificato;
- j) Infrastruttura **informatica** dedicata alla biobanca;
- k) Disponibilità di una procedura per "**disaster plan**" come misura preventiva in caso di disastro.

Per la componente riferibile a campioni tessutali è necessario prevedere:

1. Supervisione della procedura di prelievo del campione da parte di uno SMeL di Anatomia Patologica;
2. Procedura di registrazione di tempi e temperature dal momento del prelievo alla sua definitiva destinazione e notifica del tempo d'ischemia del campione;
3. Procedura di controllo di qualità biologica del materiale crioconservato.

Alcune raccomandazioni specifiche per la costituzione delle biobanche sono riportate al Capitolo 5.

Serie Ordinaria n. 48 - Venerdì 30 novembre 2012

3.2. Organizzazione delle biobanche

Il GAT raccomanda di riferirsi alle linee guida sulla qualità delle biobanche redatte dall'OCSE (OECD) nel 2007. Altri documenti utili di riferimento sono: le norme UNI EN ISO 9001:2008 (Certificazione di Sistemi di gestione per la Qualità); EN 1619:1996 Biotechnology-large-scale process and production - General requirements for management and organisation for strain conservation procedures; ISO 17025:1999 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories; ISO Guide 34: 2000(E) General requirements for the competence of reference material producers. Web sites: www.cabri.org; www.biodiv.org; www.belspo.be/bccm/mosaicq; www.ukncc.co.uk; www.wfcc.info.

La biobanca deve possedere un sistema informatico in grado di conservare i dati forniti, mantenerne la tracciabilità in accordo con le regole e le leggi rilevanti nazionali e internazionali e produrre il materiale biologico e le informazioni relative, autenticate e convalidate ai soggetti autorizzati a farne richiesta. Chi deposita il materiale nella banca è responsabile di assicurare la qualità dei dati associati al materiale biologico. La biobanca può richiedere la verifica della validità dei dati.

Il sistema di autenticazione dei dati può differire da centro a centro, ma la biobanca deve:

1. consentire la tracciabilità dei dati attraverso il mantenimento della storia delle modifiche (date e firme di parti nuove, modifiche, convalide e cancellazioni);
2. assicurare un regolare salvataggio dei dati con back-up conservato in locali differenti dal luogo di conservazione dei dati originali;
3. mediante il suo sistema informatico la biobanca deve essere in grado di controllare e limitare l'accesso ai dati e al materiale biologico. In particolare:
 - ✓ porre la firma dell'operatore per l'accesso ai dati, la convalida, la modifica e la cancellazione
 - ✓ assicurare l'accesso alla banca dati usando parole di accesso segrete e personali.

La biobanca deve usare una terminologia di riferimento e organizzare i dati per lo scambio e il procedimento di trasmissione degli stessi.

Per consentire la ricerca e lo scambio di informazioni tra le biobanche (anche a livello internazionale) sarà necessario stabilire:

- un elenco minimo di dati (definiti per ogni specifico campo);
- il controllo ortografico delle parole di ogni campo;
- un vocabolario controllato sulla base di liste di riferimento;
- l'uso della lingua inglese come linguaggio dei dati, ad eccezione di quei campi che sono direttamente importati dai sistemi di refertazione in uso nella struttura (ad esempio, diagnosi anatomico-patologica).

4. ASPETTI ETICI E GIURIDICI

4.1. Tutela della riservatezza

Le attività delle biobanche richiedono particolare attenzione a numerosi aspetti di natura etico-giuridica: il materiale biologico umano ed i dati ad esso collegati devono, infatti, essere trattati con modalità che garantiscano la dignità, i diritti e la libertà della persona.

La tutela dei diritti della persona e in particolare della riservatezza di ogni individuo è uno degli aspetti più delicati nella gestione di una biobanca.

Il tema è affrontato da diversi documenti europei ed in particolar modo dalla Direttiva europea n. 95/46/CE relativa alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, recepita nel nostro ordinamento tramite il d.lgs. n. 196/2003 (Codice Privacy). A livello italiano l'argomento è stato più specificamente trattato dal Garante per la protezione dei dati personali nelle Autorizzazioni generali, rispettivamente, al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica (Autorizzazione generale datata 1 marzo 2012 e pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 72 del 26 marzo 2012) e dei dati genetici (Autorizzazione generale datata 24 giugno 2011 e pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 159 dell'11 luglio 2011), nonché nell'Autorizzazione n. 2/2011 relativa al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale (pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 162 del 14 luglio 2011).

Dai suddetti documenti è possibile trarre i principi di base delle procedure relative alla conservazione dei campioni biologici e dei dati relativi nonché all'eventuale loro trasferimento, all'accesso e alla comunicazione dei dati, all'eventualità che possano coinvolgersi i familiari dei pazienti/donatori interessati, alle misure approntate per salvaguardare la riservatezza dei dati e delle informazioni ricevute.

La protezione dei dati personali da parte del responsabile della biobanca deve evitare, inoltre, il rischio di qualsiasi forma di discriminazione da parte di datori di lavoro o compagnie assicurative, in conformità con quanto affermato dall'articolo 21 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea e dall'articolo 11 della Convenzione di Oviedo. Ad ogni individuo è riconosciuto il diritto al rispetto della propria vita privata in merito alle informazioni sulla propria salute, il diritto di conoscere ogni dato raccolto inerente la stessa e il rispetto della propria volontà di non essere informato (art. 10 Convenzione di Oviedo).

4.2. Identificazione del campione (rintracciabilità) e anonimato

Le questioni che emergono dallo studio delle biobanche riguardano in primo luogo la natura del dato. In generale l'identificazione di un campione può variare dalla irreversibile anonimata alla completa identificazione, secondo i differenti livelli convenzionalmente utilizzati per classificare i campioni:

- **Anonimo:** sono campioni raccolti e subito identificati solo con un codice. I dati del paziente non vengono registrati; non è pertanto possibile risalire alla fonte.
- **Anonimizzato:** i dati anagrafici del paziente vengono rimossi dopo l'attribuzione del codice e successivamente non è più possibile alcun collegamento.
- **Identificabile:** sono campioni identificabili tramite un codice, noto solo al responsabile della biobanca ed ai suoi diretti collaboratori. La possibilità di risalire all'origine del campione si attua, quando utile e/o necessario, nel rispetto della volontà espressa dal soggetto da cui provengono i campioni, nel consenso informato scritto.
- **Identificazione completa:** il campione è identificabile da nome, cognome, luogo di nascita e indirizzo. Questa opzione è possibile solo su esplicita richiesta e/o autorizzazione dell'interessato o degli aventi diritto ed in ogni caso ad esclusivo interesse personale e familiare (ad esempio per diagnosi).

Quando gli scopi scientifici del trattamento non possono essere raggiunti senza l'identificazione anche temporanea degli interessati, il titolare adotta specifiche misure per mantenere separati i dati identificativi già al momento della raccolta dei campioni.

La necessità di armonizzare questi due aspetti (rintracciabilità e riservatezza dei soggetti coinvolti) si evidenzia, tra l'altro, nella Direttiva 2004/23/CE del 31 marzo 2004, sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo,

la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule. L'art. 8 di tale Direttiva prevede che gli Stati membri debbano assicurare che i centri dei tessuti adottino tutte le misure necessarie a garantire la rintracciabilità del percorso dei tessuti e delle cellule di origine umana, anche attraverso sistemi di etichettatura e di assegnazione di codici a ciascuna donazione e ai suoi prodotti.

4.3. Proprietà del materiale biologico e divieto di commercializzazione

Colui che acconsente all'uso del proprio materiale, depositato in una biobanca, offre alla comunità un dono di inestimabile valore favorendo ricerche sia per la comprensione della patologia sia per lo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e/o terapeutici. Tuttavia, le implicazioni commerciali, associate a questi risultati e i potenziali profitti che ne possono derivare, pongono la necessità di definire in maniera chiara la posizione etico-legale della biobanca che gestisce i campioni.

Viene considerato un principio etico fondamentale che il materiale biologico "donato" non diventi merce di totale interesse economico ma venga garantito un ritorno di benefici alla comunità. Il Gruppo Europeo sull'Etica nella Scienza e nelle Nuove Tecnologie ha dichiarato, a proposito delle banche di tessuti, che: *"tutti gli stati membri dell'Unione Europea devono aderire al principio che le donazioni di tessuti umani devono essere gratuite seguendo l'esempio delle donazioni di sangue; questo esclude qualunque pagamento al donatore"*. La gratuità del trasferimento dei campioni biologici è stata ribadita anche sul piano nazionale; in aggiunta è stato altresì recentemente precisato che il trasferimento del campione comporta l'attribuzione alla biobanca di alcuni poteri di controllo sullo stesso, a fronte dei quali, in ogni caso, il donatore può ricevere dei vantaggi come il ritorno di informazioni utili per sé e per la propria famiglia. Il rispetto della volontà del donatore viene garantito dall'impegno da parte della biobanca all'impiego del campione nell'interesse della collettività e in conformità alle finalità definite nell'atto di consenso.

4.4. Informativa e Consenso

Tra i tanti profili di natura giuridica ed etica, legati alle biobanche, si aggiungono quelli che hanno particolare attinenza con l'attività del Garante tra i quali, in particolare, vanno sottolineati quelli *dell'informativa e del consenso informato*.

Con particolare riferimento alla normativa sulla protezione dei dati personali, al soggetto donatore, dovrà quindi essere fornita un'adeguata *informativa* che contenga: le finalità perseguite; i risultati conseguibili anche in relazione alle notizie inattese che possono essere conosciute per effetto del trattamento dei dati; il diritto dell'interessato di opporsi al trattamento per motivi legittimi; la possibilità dell'interessato di limitare l'accesso ai propri dati e ai campioni, nonché la disponibilità, da esprimersi nel rispetto e con le modalità stabilite dalla disciplina giuridica in materia, ad usare questi ultimi per ricerche non ancora definite, ma la cui scientificità ed eticità verrà valutata dal CEL; il periodo di conservazione dei dati e dei campioni biologici; la possibilità di recedere dal consenso al trattamento di dati sanitari e genetici e/o alla conservazione di campioni biologici con finalità di ricerca.

L'informativa, al fine di garantire i diritti della persona e la riservatezza, dovrà evidenziare altresì: che il consenso è manifestato liberamente ed è revocabile in ogni momento senza che ciò comporti alcuno svantaggio o pregiudizio per l'interessato, salvo che i dati e i campioni biologici, in origine o a seguito di trattamento, non consentano più di identificare il medesimo interessato (donazione condizionata); gli accorgimenti adottati per consentire l'identificabilità degli interessati soltanto per il tempo necessario agli scopi della raccolta o del successivo trattamento (art. 11, comma 1, lett. e), del Codice Privacy); l'eventualità che i dati e i campioni biologici siano conservati e utilizzati in altri progetti di ricerca scientifica, per quanto noto, adeguatamente specificati anche con riguardo alle categorie di soggetti ai quali i dati potranno essere comunicati.

Nel quadro di riferimento generale, tanto a livello nazionale che sopranazionale, un ruolo di particolare importanza è annesso al *consenso informato* relativo alla raccolta e al trattamento dei dati derivanti dal materiale depositato. Il consenso scritto e informato è richiesto agli interessati, tanto per le banche pubbliche che per quelle private. In tal senso si esprimono l'art. 5 della Convenzione di Oviedo, l'art. 6 della Dichiarazione universale sulla bioetica e i diritti umani dell'UNESCO, nonché l'art. 3 della Carta europea dei diritti. Con specifico riferimento alla donazione di tessuti umani, si segnala che la citata Direttiva 2004/23/CE, sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule, prevede all'art. 13 che l'approvvigionamento di tessuti o cellule di origine umana può essere effettuato solo dopo aver adempiuto a tutti i requisiti relativi al consenso o all'autorizzazione in vigore nello Stato membro interessato.

4.5. Accesso e controllo dell'interessato sulle proprie informazioni

L'accesso ai dati sensibili e genetici da parte di terzi può essere concesso solo se esistono motivi rilevanti, come risulta dalle indicazioni del *Hugo Ethics Committee*, limitando l'accesso soltanto ai casi in cui *"there is a high risk of having or transmitting a serious disorder and prevention or treatment is available"*.

Resta in ogni caso invariata la natura del diritto di accesso che è quella di mantenere il controllo sulle proprie informazioni personali. Nel caso dei dati genetici si accede alle informazioni di un'altra persona al solo fine di conoscere la propria situazione genetica. Questo diventa uno degli effetti giuridici della natura dei dati genetici come informazioni condivise.

La World Health Organization (WHO) e la Human Genome Organization (HUGO), sottolineano come l'informazione genetica sia "familiare", in quanto il genoma è patrimonio della famiglia e ne collega le generazioni. Di conseguenza, essi sostengono che, poiché il genoma non è proprietà del singolo, ma è condiviso nell'ambito della famiglia (ascendenti, discendenti e collaterali), debba essere anche previsto e regolamentato il diritto di accesso alle informazioni e al campione stesso da parte dei familiari biologici, purché tale accesso vada a vantaggio della salute del richiedente.

5. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE PER LA COSTITUZIONE DELLE BIOBANCHE, CON RIFERIMENTO AI CRITERI MINIMI RIPORTATI NEL DOCUMENTO

- a. **Appartenenza a un ente** pubblico o privato riconosciuto a livello nazionale e regionale, che dia garanzie di sostenere tale struttura a lungo termine;
 - ▶ Definire il testo della "Dichiarazione" chiarendo anche termini di "sostenibilità a lungo termine".
- b. Definizione di un **documento programmatico** con gli obiettivi della struttura, in riferimento alle specifiche funzioni da svolgere, tipologia del materiale conservato, quantità dei campioni previsti, modalità di prelievo, processamento e conservazione dei campioni, modalità di gestione delle informazioni, modalità di trasporto dei campioni e ricezione degli stessi da parte dell'ente richiedente.
 - ▶ Predisporre un modulo da utilizzare nella preparazione del documento programmatico che dovrebbe riportare in dettaglio le seguenti informazioni:
 - Tipologia della Biobanca (Biobanca di Popolazione, Biobanca di Patologia);
 - Tipologia delle patologie/Studi di interesse della struttura (Tumori, Malattie Genetiche, Malattie Rare, ecc.);
 - Tipologia campioni raccolti (sangue intero, tessuti congelati, tessuti in paraffina, ecc.);
 - Obiettivo della raccolta e conservazione dei campioni biologici;
 - Partecipazione a Studi Multi-Centrici e/o Progetti di ricerca regionali, nazionali;
 - Eventuali altre informazioni.

Serie Ordinaria n. 48 - Venerdì 30 novembre 2012

- c. Definizione di un **Regolamento** per l'utilizzo dei campioni biologici raccolti con finalità di ricerca.
- d. Definizione di un modello di Consenso Informato.
- e. Definizione della modulistica per la sottomissione dei progetti al Comitato Etico Indipendente (CEI).
- f. Definizione della **logistica** e dei locali dedicati con caratteristiche adeguate alle specifiche funzioni e modalità di controllo degli accessi.
- Descrizione della "Infrastruttura Biobanca":
 - Descrizione della Sala Criobiologica (m², numero e tipologia contenitori di azoto liquido, numero e tipologia congelatori meccanici, numero e tipologia camere fredde, etc.).
 - Descrizione dei Laboratori di processazione dei campioni:
 - Anatomia Patologica (m², tipologia attrezzature e strumenti disponibili, ecc.);
 - Biologia Cellulare (m², tipologia attrezzature e strumenti disponibili, ecc.);
 - Biologia Molecolare (m², tipologia attrezzature e strumenti disponibili, ecc.);
 - Laboratori di Genomica Molecolare;
 - Altri laboratori.
 - Descrizione dell'attività logistica e dei servizi:
 - Accettazione e spedizione materiali;
 - Altri servizi;
- g. Utilizzo di **personale** qualificato e dedicato, con una formazione specifica alle funzioni da svolgere, che garantisca la continuità del servizio;
- h. Identificazione del **Responsabile** della struttura, con titoli adeguati alle funzioni definite nel documento programmatico:
- Descrizione della struttura organizzativa della Biobanca:
 - Organigramma (struttura autonoma di servizio);
 - Personale dedicato;
 - Programma di Formazione Continua del personale della Biobanca (certificati di partecipazione a corsi di formazione);
 - eventuali altre informazioni.
- i. Utilizzo di un **sistema qualità** certificato (indicare quale: ISO 9001-2008, altri):
- Manuale della Qualità;
 - Procedure Standard (elenco delle procedure);
 - Piano e politica degli Audit (interni ed esterni);
 - Procedura di controllo della documentazione;
 - Piano e certificazione (SIT) Calibrazione strumenti
 - Altro.
- j. Infrastruttura **informatica** dedicata alla biobanca:
- Database per la Gestione della Biobanca:
 - Tracciabilità dei campioni biologici (utilizzo barcode, file excel, ecc.);
 - Tracciabilità delle attività di processo (da procedure standard);
 - Risultati del Controllo Qualità dei campioni processati;
 - Gestione degli ordini, carico e scarico magazzino, rendicontazione economica;
 - Catalogo dei campioni conservati;
 - Analisi dei costi
 - Altro;
 - Sistema di Monitoraggio e Controllo:
 - Controllo e tracciabilità delle temperature (nel tempo);
 - Sistemi di allarme e politiche di intervento;
 - Interfaccia con il database della biobanca;
 - Altro
 - Database Clinico (interfaccia):
 - Definizione dei Dati Clinici (Minimum Data Set) associati ai campioni raccolti;
 - Algoritmo di Anonimizzazione del campione;
 - Altro
 - Descrizione dell'Infrastruttura Informatica:
 - Server (numero e tipologia di server a disposizione, ecc.);
 - Sistema e politica di back-up;
 - Sistemi e politica per la sicurezza dei dati;
 - Altro
- k. Disponibilità di una procedura per "**disaster plan**" come misura preventiva in caso di disastro.