



Ufficio Ispezioni GCP

## CHIARIMENTI IN MERITO ALL'INVIO DI COPIE DI DOCUMENTI CLINICI ORIGINALI DAI CENTRI SPERIMENTALI AI PROMOTORI/CRO

### **Premessa**

Nel corso delle ispezioni l'Ispettorato GCP ha osservato sempre più frequentemente la tendenza da parte dei promotori/CRO ad acquisire dai centri clinici copia della documentazione clinica di vario tipo (facente parte della cartella clinica o meno) dei partecipanti arruolati.

Questa pratica pone due ordini di problemi: il primo è in che termini e in che misura sia accettabile trasmettere copie di documenti originali al promotore/CRO; il secondo, riguarda le misure da adottare in tali circostanze, per garantire il rispetto della protezione dei dati personali dei partecipanti alla sperimentazione. A tal riguardo nel presente documento quando ci si riferisce a copie di documenti originali fornite al promotore/CRO, si intende la versione pseudonimizzata, a meno che non sia diversamente specificato.

Questo documento si propone di approfondire l'argomento e offrire indicazioni operative al riguardo.

### **Inquadramento regolatorio**

La materia è regolata da diverse fonti di vario livello e di varia natura. In questo documento sono state prese in esame le seguenti:

- Norme di Buona Pratica Clinica, GCP-ICH (R2);
- Regolamento Europeo Generale sulla Protezione dei Dati (GDPR) 2016/679;
- Q&A EMA n.2 Topic: Records of study subject data relating to clinical trials<sup>1</sup>;
- D.P.R. 128/1969 "Ordinamento interno dei servizi ospedalieri".

### **Analisi della questione**

La Q&A sopra citata con cui EMA affronta la questione si focalizza sul tema della protezione dei dati personali, mentre sviluppa solo marginalmente l'aspetto essenziale della legittimità e dell'accettabilità della pratica di trasmettere copie di documenti originali al promotore/CRO.

---

<sup>1</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice/qa-good-clinical-practice-gcp>

In proposito, infatti, il suddetto documento si limita a chiarire che, trattandosi di dati sensibili, la richiesta del promotore di acquisirli deve essere “eticamente e scientificamente giustificata” e che qualsiasi attività di questo tipo “deve essere descritta nel protocollo e nel consenso informato”. Aggiunge inoltre che la raccolta centralizzata estensiva di copie di documenti originali non può sostituire la *source data verification*, condotta presso il centro clinico.

È necessario, infatti, rilevare che le GCP-ICH(R2), impostate con una netta separazione tra le responsabilità del promotore/CRO e quelle dello sperimentatore, attribuiscono in maniera esclusiva a quest’ultima figura la gestione e conservazione dei documenti clinici originali (GCP-ICH(R2) § 8.3.13), limitando l’utilizzo di tali documenti da parte del promotore/CRO al solo fine di monitoraggio ed eventualmente di audit, da condurre on-site, ossia dove tali documenti sono legittimamente conservati. In accordo alle GCP-ICH(R2), il promotore/CRO raccoglie i dati dello studio tramite il sistema di (e)CRF, che costituisce la raccolta di dati a fini statistici per l’analisi dei risultati. Altre modalità di accesso ai dati clinici originali da parte del promotore/CRO non sono previste.

In coerenza con quanto sopra descritto, come prescritto dalla Q&A EMA, qualora il promotore abbia pianificato di acquisire nel corso dello studio copie di documenti originali, attuando pertanto una procedura non del tutto in linea con le GCP-ICH(R2), tale attività deve essere descritta nel protocollo e nel consenso informato e deve essere chiaro il rationale che giustifica tale scelta.

Poiché la raccolta di copie di documenti originali deve essere “eticamente e scientificamente giustificata”, ne consegue che nel protocollo e nel consenso informato debba essere specificato di quali documenti si tratta e debbano essere chiariti i motivi per acquisirli. Indicazioni generiche, infatti, non consentirebbero una valutazione ponderata da parte delle autorità competenti.

In alcuni casi la trasmissione di copie di dati clinici (sempre ovviamente pseudonimizzati) a parti terze è giustificata e, anzi, promossa dalla comunità scientifica (come spesso avviene nel caso di immagini radiologiche o di tracciati ECG inviati ai revisori centrali indipendenti, per la valutazione degli *end point* di efficacia), in quanto rappresenta un vantaggio per l’affidabilità dei risultati dello studio. In tali circostanze, in particolare, non si tratta di trasmissione al promotore/CRO ma ad una parte terza “indipendente” dal promotore/CRO che, sulla base di tale indipendenza, svolge l’attività in questione. Proprio in virtù di questa garanzia – che costituisce un presupposto fondamentale perché sia considerata accettabile la partecipazione ad una sperimentazione clinica – il rapporto tra il beneficio dell’invio di dati clinici ed il rischio associato al trasferimento di dati sensibili è positivo anche sotto il profilo etico.

In altri casi le motivazioni scientifiche ed etiche lasciano il posto a ragioni più strettamente economiche (ad esempio riduzione del monitoraggio *on site*) o, comunque, di interesse industriale (ad esempio, la raccolta di un gran numero di informazioni cliniche, anche eccedenti quelle necessarie alla conduzione della sperimentazione): tali ragioni, tuttavia, non sono contemplate tra i

motivi che EMA ritiene possano giustificare l'invio di copie di documenti originali al promotore/CRO e non giustificano, quindi, la divulgazione dei dati personali dei partecipanti.

### **Indicazioni generali per l'invio di copie di documenti originali al promotore/CRO**

Allo scopo, quindi, di condividere elementi utili a valutare l'appropriatezza dell'invio di copie di documenti originali al promotore/CRO, si richiamano di seguito alcuni principi guida.

A. La diffusione generalizzata di copie di documenti clinici originali al di fuori del centro sperimentale dove sono prodotti è in contrasto con il principio, stabilito dal GDPR 2016/679, della minimizzazione dei dati personali, il quale prevede che, conformemente ai principi di proporzionalità e di necessità, essi siano limitati a quanto necessario rispetto alle finalità per le quali sono trattati<sup>2</sup>.

Nell'ambito della sperimentazione clinica ne deriva, di conseguenza, oltre all'obbligo di limitare l'utilizzo di dati personali, anche il vincolo di circoscrivere il trattamento degli stessi all'interno del perimetro definito dagli obiettivi dello studio, così come enunciati nel protocollo.

B. Come precisato nella Q&A EMA non è accettabile, a giustificazione dell'invio di copie di documenti originali, addurre la necessità di effettuare una *source data verification*, cioè la verifica della corrispondenza tra i dati in essi presenti e quelli riportati nelle (e)CRF. Tale attività, infatti, rientra tra i compiti attribuiti dalle GCP-ICH(R2) al monitor (ed eventualmente all'auditor) e il monitoraggio da remoto in Europa non è consentito, tranne in casi eccezionali specificamente disciplinati (come quelli descritti nella nota "Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (coronavirus disease-19)", Versione 3 del 17 settembre 2020<sup>3</sup>). A tal proposito si deve sottolineare che la *source data verification* deve essere necessariamente condotta su documenti originali e quindi per definizione non pseudonimizzati e non derivanti da copie degli stessi (a meno che non siano copie certificate).

C. Non è altresì accettabile giustificare l'invio di copie di documenti originali (anche se pseudonimizzati) al promotore/CRO con l'esigenza di verificare (mediante revisione condotta da *medical monitor*, da remoto) che siano rispettati i criteri di eleggibilità, per evitare violazioni del protocollo durante l'arruolamento. Al riguardo si sottolinea, infatti, che la responsabilità delle decisioni mediche (compresa quella di arruolare o meno un partecipante) spetta allo sperimentatore. Tutte le decisioni di carattere medico sono, infatti, una responsabilità specifica dello sperimentatore e il promotore/CRO non può in alcun modo influire su tali decisioni mediche<sup>4</sup>.

D. Come anche indicato nella Q&A EMA, la possibilità di rendere disponibili le copie di documenti originali al promotore/CRO non può prescindere dal rispetto della normativa nazionale dei Paesi

---

<sup>2</sup> GDPR considerato 156 e art. 5

<sup>3</sup><https://www.aifa.gov.it/-/gestione-degli-studi-clinici-in-italia-in-corso-di-emergenza-covid-19-coronavirus-disease-19-07-04-2020->

<sup>4</sup> GCP- ICH (R2) § 4.3.1

Membri. Al riguardo appare utile ricordare che in Italia il Direttore Sanitario è la figura responsabile, per legge<sup>5</sup>, di “vigilare sulle cartelle cliniche” e di rilasciare “agli aventi diritto, in base ai criteri stabiliti dall'amministrazione, copia delle cartelle cliniche ed ogni altra certificazione sanitaria riguardante i malati assistiti in ospedale”.

Infine è utile ribadire che l'autorizzazione rilasciata dalla struttura sanitaria a condurre la sperimentazione clinica comprende implicitamente tutte le attività connesse con la stessa: anche per questo motivo appare importante che nel protocollo sia dettagliato quali dati sanitari il promotore ritiene debbano essere trasmessi.

Laddove venga approvato l'invio di documenti originali al promotore/CRO è necessario che:

- sia stata predisposta una procedura sulle modalità di pseudonimizzazione e di invio delle copie di documenti originali;
- il personale responsabile del processo sia stato adeguatamente addestrato sulla suddetta procedura;
- sia costantemente monitorato che i dati identificativi dei partecipanti allo studio siano stati effettivamente ed efficacemente oscurati e che quindi sia stata rispettata la privacy dei partecipanti arruolati nello studio;
- i documenti clinici trasmessi non eccedano quelli previsti per tale invio dal protocollo.

Copie di documenti clinici acquisiti dal promotore/CRO in violazione di quanto sopra indicato devono essere tempestivamente distrutte dal promotore/CRO stesso, fatti salvi eventuali altri adempimenti previsti dalla normativa applicabile.

---

<sup>5</sup> D.P.R. 128/1969, art.5