

Procedura Operativa Standard POS Master

Procedura N.: GEN01

Versione: 3

	Nome	Ruolo	Data	Firma
Autore	G. Latteri	Quality Assurance Manager FROM – E.T.S.		
Rivisto da	G. Pagani	Quality Assurance Manager ASST-PG23		
Rivisto da	S. Brusorio	Coordinatore Clinical Operations FROM – E.T.S.		
Approvato da	A. Gavazzi	Direttore Medico Fase I FROM – E.T.S.		
Approvato da	E. Sfreddo	Direttore Operativo FROM – E.T.S.		
Approvato da	F. Pezzoli	Direttore Sanitario ASST-PG23		

INDICE

1. ABBREVIAZIONI.....	3
2. SCOPO.....	3
3. CAMPO DI APPLICAZIONE.....	3
4. RESPONSABILITA'.....	3
5. PROCEDURE.....	4
5.1 Categorie di POS.....	4
5.2 Codice delle POS.....	4
5.3 Struttura della POS.....	5
5.4 Preparazione, revisione ed approvazione delle POS.....	5
5.5 Codifica dei modelli/template e loro sviluppo.....	5
5.6 Revisione di una POS esistente.....	5
5.7 Indice delle POS/Modelli.....	6
5.8 Training sulle POS/Modelli.....	6
5.9 Distribuzione/comunicazione delle POS.....	6
5.10 Conformità alle POS.....	7
5.11 Archiviazione.....	7
6. BIBLIOGRAFIA.....	7
7. MODELLI/TEMPLATE.....	8
8. CRONOLOGIA VERSIONI.....	8

1. ABBREVIAZIONI

ASST-PG23:	Azienda Socio-Sanitaria Territoriale - Papa Giovanni XXIII
CCO:	Coordinatore Clinical Operations
FROM – E.T.S.:	Fondazione per la Ricerca Ospedale di Bergamo – Ente del Terzo Settore
DM:	Data Manager
DO:	Direttore Operativo
ICH-GCP:	International Council for Harmonisation – Good Clinical Practice
PM:	Project Manager
POS:	Procedura Operativa Standard
QAM:	Quality Assurance Manager
TMF:	Trial Master File

2. SCOPO

Questa procedura definisce le procedure e le responsabilità per lo sviluppo e la gestione delle POS (preparazione / aggiornamento, approvazione, training, distribuzione ed archiviazione) applicabili alla ricerca clinica.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

Tutte le POS che regolano le attività di ricerca clinica eseguite dal personale FROM – E.T.S. o ASST-PG23 devono essere abbozzate, redatte e gestite secondo la presente procedura.

4. RESPONSABILITA'

Il Quality Assurance Manager di FROM – E.T.S. (QAM) è responsabile di:

- Identificare le POS necessarie per eseguire gli studi clinici in accordo al PM, al CCO e al DO.
- Abbozzare le POS e i modelli, se non eseguito da un Esperto del processo.
- Revisionare le bozze finali delle POS prima della finalizzazione (verificare che contenuto delle bozze finali delle POS/modelli sia accurato e consistente con le altre POS, con le linee guida e con la normativa applicabile).
- Assicurare il coinvolgimento del QAM di ASST-PG23 durante lo sviluppo delle POS applicabili alla ricerca clinica.
- Assicurare che tutte le POS siano revisionate in tempo.
- Assicurare il training sulle POS allo staff coinvolto nelle attività di ricerca clinica.

L'Esperto del processo (Autore) è responsabile di:

- Abbozzare le POS e i modelli per i processi di propria competenza, se non eseguito dal QAM.

Il Revisore (Quality Assurance Manager FROM – E.T.S.) è responsabile di:

- Revisionare le bozze delle POS e fornire input all'Autore.

L'Approvatore è responsabile di:

- Revisionare ed approvare le POS finali prima del training e del rilascio.

Il Project Manager è responsabile di:

- Inviare l'email di comunicazione alle Unità di Fase I per avvisare della pubblicazione delle nuove POS (o del loro aggiornamento) sulla piattaforma Oracolo.

L'Assistente Amministrativo è responsabile di:

- Collaborare con il QAM di FROM – E.T.S per le POS di archiviazione, pubblicare le POS sulla piattaforma di ASST-PG23 "Oracolo" e distribuirle agli Esterni, ove richiesto.

5. PROCEDURE

Una POS è un'istruzione scritta e dettagliata che deve essere seguita per ottenere un *outcome* specifico in maniera standardizzata.

Un modello è un documento pre-formatto utilizzato da più persone per redigere documenti o per raccogliere dati in maniera standard ed uniforme.

In caso di studi clinici, il set di POS identificate all'inizio dello studio è utilizzato per tutta la durata dello studio, anche nel caso in cui nuove POS siano rilasciate durante lo studio, tranne nel caso in cui subentrino nuovi regolamenti o cambiamenti significativi all'organizzazione interna.

5.1 Categorie di POS

Le POS sono organizzate per argomento secondo le seguenti categorie:

- GEN (Generale) descrivono i processi generali/non studio-specifici, le attività, il formato dei documenti e la gestione.
- CLI (Clinical) descrivono l'implementazione e la conduzione degli studi clinici dallo sviluppo del protocollo alla consegna del report dello studio.
- DAT (Data) descrivono la gestione dei dati clinici e l'analisi.
- CQA (Clinical Quality Assurance) descrivono i ruoli e le attività del QAM e dell'Auditor.

5.2 Codice delle POS

Ciascuna POS è identificata da un codice assegnato dal QAM di FROM – E.T.S in accordo al seguente formato:

<3-inserire categoria> <2-inserire il numero progressivo nella categoria> / < 1-inserire il numero di revisione della POS>

Esempio: GEN01/0, dove "GEN01" è il numero della POS e "1" indica la prima versione di una specifica POS. Il numero della POS è specifico e permanente per ciascuna POS e non può essere assegnato ad un'altra POS. Le nuove POS sono numerate progressivamente in accordo all' **Indice delle POS e dei modelli (T.GEN01.01/3)**.

Ciascun numero di versione della POS è assegnato come numero progressivo. Il primo rilascio della POS è identificato come "1".

5.3 Struttura della POS

Tutte le POS devono essere preparate in accordo al **Modello POS (T.GEN01.02/3)** e scritte in lingua italiana. I modelli possono essere scritti in lingua italiana o inglese.

5.4 Preparazione, revisione ed approvazione delle POS

Una POS è scritta dal QAM di FROM – E.T.S. o dall’Esperto del processo responsabile di raccogliere tutti gli input ed i commenti ricevuti dai Revisori nella bozza finale della POS.

Il QAM di FROM – E.T.S. è responsabile di revisionare tutte le bozze finali delle POS (per esempio la versione pronta per l’approvazione) in merito alla consistenza verso le ICH-GCP ed i requisiti regolatori, e la consistenza verso le altre POS esistenti. In alcuni casi, le POS possono essere revisionate da un Revisore esperto del processo.

In seguito, la POS finale è pronta per l’approvazione da FROM – E.T.S. e da ASST-PG23.

L’Assistente Amministrativo è informato dal QAM riguardo la POS da firmare e assicura la raccolta di tutte le firme e date necessarie (Autore, Revisori ed Approvatori) sulla pagina di copertina. Questo documento è la POS ufficiale che deve essere archiviata.

La data effettiva della POS è la data di implementazione della POS ed è riportata nel footer del documento. Il training alla POS deve essere fornito a tutto lo staff rilevante prima di tale data.

5.5 Codifica dei modelli/template e loro sviluppo

I modelli sono documenti standardizzati utilizzati per supportare e documentare le attività relative agli studi clinici in maniera uniforme.

Il codice ed il titolo dei modelli sono menzionati nel testo della POS ed elencati nella sezione “Modelli/Template” del documento.

Il titolo, numero, data effettiva e numero di pagine (xx/yy) sono riportati nel footer di ciascun modello.

Il codice del modello/template ha il seguente formato:

*< T>. <codice della POS>. <2-inserire il numero progressivo del modello all’interno della POS>/ < 1-
inserire il numero di versione>*

Esempio: T.GEN01.01/1, dove “T” indica Template (Modello), “GEN01” rappresenta il codice della POS, “01” indica il numero progressivo del modello all’interno della POS e “1” indica la prima versione.

I modelli/template sono redatti, revisionati ed approvati insieme alla POS di riferimento.

5.6 Revisione di una POS esistente

Tutte le POS devono essere revisionate almeno ogni tre anni.

Il processo di revisione deve essere avviato dal QAM di FROM – E.T.S. almeno 2 mesi prima della scadenza della POS. La POS è revisionata in accordo al processo descritto nella sezione 5.4.

I cambiamenti ed il rationale sono documentati nella sezione “Cronologia versioni” inclusa alla fine di ogni POS.

Nel caso in cui non siano avvenute modifiche ed il processo descritto nella versione della POS corrente è ancora completamente applicato, la POS è confermata e la data di scadenza è prorogata di altri tre anni. Il QAM di FROM – E.T.S è responsabile di raccogliere le conferme da parte del personale che opera il processo per sapere che la POS sia ancora valida. Un nuovo documento è rilasciato con la stessa versione ma con una data di scadenza estesa di tre anni. L'informazione è inoltre registrata sulla versione aggiornata del **Indice delle POS e dei modelli (T.GEN01.01/3)**.

Ciascun utilizzatore della POS è responsabile di informare il QAM di FROM – E.T.S o il PM di FROM – E.T.S. in qualunque momento di qualunque modifica che potrebbe interessare la POS corrente.

Inoltre, il QAM di FROM – E.T.S è responsabile di assicurare che la POS sia revisionata ogni qualvolta si verifichi una delle condizioni seguenti:

- Attività non standardizzate.
- Nuove normative locali e/o internazionali e linee guida.
- Cambiamenti nell'organizzazione o nei processi di FROM – E.T.S.

In questo caso, il QAM di FROM – E.T.S deve avviare il processo di revisione della POS in tempo, così che la nuova versione della POS entri in vigore al momento del cambiamento (implementazione di nuovi requisiti normativi o nuova organizzazione).

5.7 Indice delle POS/Modelli

Il QAM di FROM – E.T.S è responsabile di mantenere ed aggiornare l'indice che elenca tutte le POS/modelli in uso o revocati. Il documento usato per documentare l'informazione è l'**Indice delle POS e dei modelli (T.GEN01.01/3)**. L'**Indice delle POS e dei modelli (T.GEN01.01/3)** è anche usato come strumento per monitorare le date di scadenza delle POS.

5.8 Training sulle POS/Modelli

Per ogni nuova POS o aggiornamento di POS che include cambiamenti significativi, il QAM di FROM – E.T.S deve assicurare che sia organizzato un training per il personale coinvolto nel processo descritto nella POS.

Il training deve inoltre essere fornito ai Consulenti coinvolti nelle attività (per esempio nel monitoraggio).

Il training deve essere eseguito in accordo al processo descritto nella POS **Qualifica e Formazione dello staff (GEN.03)** prima che la POS entri in vigore.

5.9 Distribuzione/comunicazione delle POS

Le nuove POS o gli aggiornamenti sono caricati in formato pdf sulla piattaforma di ASST-PG23 Oracolo (<http://oracolo.oorrbg.local/sperimentazioni/>) il giorno in cui entrano in vigore.

I modelli/template sono pubblicati in formato Word, compilabile ma non modificabile.

Il PM, o un suo delegato, invia un'email alle Unità di Fase I autocertificate informando il personale riguardo il caricamento della nuova POS (o dell'aggiornamento della POS) su Oracolo.

Per gli utenti esterni (*Clinical Research Associate*) o partner/clienti, l'Assistente Amministrativo assicura la pronta distribuzione del nuovo documento su richiesta del QAM di FROM – E.T.S e richiede la distruzione dei documenti revocati (se presenti). Il **Registro per la distribuzione esterna di POS e modelli (T.GEN01.03/3)** è mantenuto aggiornato per ciascuna distribuzione di documenti ed archiviato insieme alla POS originale.

5.10 Conformità alle POS

La conformità alle POS e alla normativa applicabile è obbligatoria.

Le non conformità significative alle POS da parte dei Dipendenti o di qualsiasi individuo/organizzazione subappaltata da FROM – E.T.S. portano ad azioni immediate da parte di FROM – E.T.S. per assicurare la conformità.

Se è necessario deviare da una specifica POS o se una deviazione già avvenuta (per esempio per errore) è scoperta, un **Note to File (T.CLI06.03)** deve essere completato da chi ha rilevato la deviazione e sottomesso al QAM di FROM – E.T.S. Nel caso di deviazioni studio-specifiche, il Note to File è archiviato nel TMF dal PM o dal DM. Nel caso di deviazioni di sistema, il Note to File è archiviato presso l'archivio FROM – E.T.S.

5.11 Archiviazione

Il QAM di FROM – E.T.S. assicura, con il supporto dell'Assistente Amministrativo, che le POS originali e i template siano debitamente archiviati e mantenuti. "Originali" si riferisce ai documenti cartacei firmati e datati in originale.

I documenti effettivi e ritirati sono archiviati in folder differenti insieme ad un Indice.

Per riassumere, la documentazione cartacea che deve essere mantenuta in archivi confidenziali e sicuri è costituita da:

- Indice delle POS/Modelli correnti ed in uso.
- POS firmate in originale (a penna) ed i template in uso (folder etichettato "POS/Modelli IN USO").
- Indice delle POS/Modelli superato.
- POS ritirate firmate in originale ed i relativi modelli (folder etichettato "POS RITIRATE", con la dicitura "REVOCATO" sulla pagina iniziale di ogni POS).
- **Registro per la distribuzione esterna di POS e modelli (T.GEN01.03/3).**

Un archivio elettronico delle POS e dei modelli (in uso e ritirati) in formato Word e pdf è inoltre mantenuto dall'Assistente Amministrativo. L'accesso all'archivio delle POS è inoltre garantito al DO per le attività di back-up.

6. BIBLIOGRAFIA

- Guideline for good clinical practice E6(R2) (CPMP/ICH/135/95).
- Decreto Ministeriale 17 dicembre 2004 Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria.
- Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 200 – "Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali".
- Decreto Ministeriale 15 novembre 2011 Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.
- Regolamento UE N. 536/2014 Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014, Sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2000/120/CE.
- Determina 19 giugno 2015 Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'articolo 11 del decreto del Presidente della

Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all'articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200 (Determina n. 809/2015).

- Decreto Ministeriale 30 novembre 2021: Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52.

7. MODELLI/TEMPLATE

- T.GEN01.01/3 Indice delle POS e dei modelli
- T.GEN01.02/3 Modello POS
- T.GEN01.03/3 Registro per la distribuzione esterna di POS e modelli

8. CRONOLOGIA VERSIONI

Versione	Data	Cambiamenti introdotti
1	30 set 2016	Documento originale.
2	15 dic 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Modifiche minori apportate al testo. • Aggiunta di dettagli nel ruolo dell'Assistente Amministrativo. • Rimozione del modello T.GEN01.04/1_SOP/Template Deviation Form sostituito dall'utilizzo di un Note To File. Nel lavoro quotidiano, l'utilizzo del Note To File per la raccolta, descrizione e giustificazione delle deviazioni è lo strumento più comune e più semplice.
3	15 nov 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Traduzione da lingua inglese a lingua italiana. • Aggiornamento logo FROM – E.T.S. • Aggiornamento logo Ospedale Papa Giovanni XXIII. • Modifiche minori apportate al testo. • Aggiornamento paragrafo §1. • Aggiornamento paragrafo §6.