Guida alle attività di convalida dei processi

nei Servizi Trasfusionali e nelle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti

A cura di

Ivana Menichini, Monica Lanzoni, Giancarlo M. Liumbruno, Giulio Pisani, Simonetta Pupella, Giuliano Grazzini

1ª Edizione - Febbraio 2014

Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi Trasfusionali e nelle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti

Redazione

Ivana Menichini - Coordinatrice

Ilaria Ardoino, Pierluigi Berti, Maria Chiara Bianchi, Rosa Chianese, Marco Fabbri, Giuseppina Facco, Francesco Fiorin, Roberto Guaschino, Monica Lanzoni, Loredana Piro, Giulio Pisani, Stefania Vaglio

Revisione

Giuliano Grazzini - Coordinatore

Elia M. Biganzoli, Rosaria Bonini, Giuseppe Cambiè, Marco Cerri, Vincenzo De Angelis, Gabriella Girelli, Giancarlo M. Liumbruno, Ivana Menichini, Michelina Miceli, Simonetta Pupella, Giorgina M. Vaselli

Ilaria Ardoino	Assegnista di ricerca in biostatistica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Sezione di Statistica Medica e Biometria G.A. Maccacaro, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità "Clinica del Lavoro L. Devoto", Università degli Studi di Milano.
Pierluigi Berti	Direttore UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Direttore Dipartimento Gestione rischio clinico e sicurezza del paziente, Azienda USL Valle d'Aosta. Membro Consiglio Direttivo Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI).
Maria Chiara Bianchi	Dirigente Medico Servizio di Emotrasfusione, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma. Collaboratore esterno Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità, Roma.
Elia M. Biganzoli	Professore associato di Statistica Medica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Sezione di Statistica Medica e Biometria G.A. Maccacaro, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità "Clinica del Lavoro L. Devoto", Università degli Studi di Milano.
Rosaria Bonini	Direttore f.f. UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda USL 2, Lucca.
Giuseppe Cambiè	Direttore UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera di Lodi.
Marco Cerri	Responsabile Assicurazione Qualità Stabilimento di Bolognana (Lucca), Kedrion Biopharma SpA.
Rosa Chianese	Responsabile UOC Medicina Trasfusionale ed Ematologia ASL TO4, Responsabile Struttura regionale di coordinamento per le attività trasfusionali della Regione Piemonte. Membro Comitato Direttivo del Centro Nazionale Sangue.
Vincenzo De Angelis	Direttore Dipartimento Medicina Trasfusionale di Area vasta, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Udine. Responsabile Struttura regionale di coordinamento per le attività trasfusionali della Regione Friuli Venezia Giulia.
Marco Fabbri	Dirigente Biologo, Responsabile Gestione Qualità, UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda USL 2, Lucca.
Giuseppina Facco	Dirigente medico Servizio Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Città della salute e della scienza", Torino. Referente nazionale Emovigilanza Centro Nazionale Sangue. Membro Consiglio Direttivo Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI).
Francesco Fiorin	Direttore UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda ULSS 10, S. Donà di Piave. Membro Consiglio Direttivo Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI).
Gabriella Girelli	Professore Ordinario di Patologia Clinica, Facoltà di Farmacia e Medicina, Sapienza Università di Roma, Direttore UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Umberto I Policlinico di Roma.
Giuliano Grazzini	Direttore Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità, Roma.
Roberto Guaschino	Direttore UOC Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera di RN "SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo", Alessandria.
Monica Lanzoni	Dirigente statistico, collaboratore esterno Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità, Roma. Fondazione IRRCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano.
Giancarlo M. Liumbruno	Direttore UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale e UOC Patologia Clinica, Ospedale "S. Giovanni Calibita" Fatebenefratelli, Roma. Membro Consiglio Direttivo Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI).
Ivana Menichini	Consulente metodologo per i Sistemi di gestione per la qualità in sanità e accreditamento istituzionale e professionale, Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità.
Michelina Miceli	Dirigente Medico, Servizio di Medicina Trasfusionale, Area Produzione e Validazione Emocomponenti, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma.
Loredana Piro	Dirigente Biologo, UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Umberto I Policlinico di Roma.
Giulio Pisani	Primo Ricercatore, Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione di prodotti Immunobiologici (CRIVIB), Istituto Superiore di Sanità, Roma.
Simonetta Pupella	Direttore Area sanitaria e Sistemi ispettivi, Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità, Roma.
Stefania Vaglio	Direttore UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera S. Andrea. Ricercatore confermato e professore aggregato di Patologia Clinica, Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma. Referente Settore Ricerca e Formazione, Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità, Roma.
Giorgina M. Vaselli	Consulente tecnico Sistemi di gestione per la qualità e Sistemi ispettivi, Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità, Roma.

Copyright Centro Nazionale Sangue, Rome, Italy

Premessa

Con l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Provincie autonome di Trento e Bolzano del 16 dicembre 2010, sono stati approvati i requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, nonché il modello per le visite di verifica da applicare nei processi di autorizzazione e accreditamento a livello regionale.

Questo documento introduce, in linea con quanto prescritto dalla normativa europea in materia di produzione di emocomponenti labili ad uso trasfusionale e di plasma umano come materia prima per la produzione di medicinali, tre temi poco conosciuti e applicati nell'ambito della medicina trasfusionale: quelli di "convalida", "qualificazione" e "gestione controllata dei cambiamenti" (o "change control").

La "convalida" può essere definita come la attestazione formale, oltreché sostanziale, della capacità di un processo/sistema, condotto entro determinati parametri, di fornire in modo riproducibile risultati rispondenti a requisiti specificati a priori. Questa attestazione deve essere rilasciata a seguito di percorsi che prevedono una analisi dei processi/sistemi finalizzata ad individuarne i punti critici e le misure da adottare al fine di garantire il conseguimento dei risultati prestabiliti, nonché la effettuazione di prove, condotte anche in base a tecniche statistiche definite, atte a dimostrare l'effettivo conseguimento di questi risultati e la loro riproducibilità. Lo "stato di convalida" dei processi/sistemi critici deve essere conseguito e attestato prima della loro introduzione e poi nel corso del loro "ciclo di vita", quindi periodicamente e a fronte di modifiche che in qualche misura possono compromettere la qualità e la sicurezza dei prodotti e delle prestazioni erogati.

La "qualificazione" può invece essere definita come la attestazione, conseguita attraverso la produzione di evidenze oggettive, della capacità di una componente di un processo/sistema (locale, apparecchiatura, materiale, etc.) di fornire prestazioni conformi a standard prestabiliti. Le attività di "qualificazione" coinvolgono dunque tutti gli elementi dei processi/sistemi critici che contribuiscono in modo significativo a determinare il raggiungimento dei risultati per essi previsti.

La "gestione controllata dei cambiamenti" (o "change control") comprende l'insieme dei meccanismi che devono essere attivati all'interno di una Organizzazione al fine di gestire in modo controllato qualsiasi cambiamento che possa influenzare significativamente il livello di qualità e sicurezza dei processi/sistemi critici e quindi comprometterne i risultati. L'impatto di questi cambiamenti deve essere valutato preliminarmente mediante una rigorosa valutazione tecnico-scientifica, attivando tutte le misure preventive necessarie a garantire e a dimostrare che le modifiche possono essere introdotte senza generare rischi per la qualità e la sicurezza dei risultati definiti per i processi/sistemi.

Fondamentalmente, dunque, le Strutture sono chiamate ad interrogarsi in merito alla "adeguatezza" (intesa come "idoneità allo scopo previsto") dei processi critici erogati e delle risorse in essi impiegate, compresi i loro cambiamenti nel tempo, o, in altre parole, in merito alla loro capacità progettuale tecnico-organizzativa di conseguire obiettivi qualitativi definiti ed allineati con quanto richiesto dalle disposizioni normative vigenti.

La convalida (comprese le attività di qualificazione e change control associate), dunque, non è un evento, ma è essa stessa un "processo" finalizzato a garantire e a dimostrare:

a. *la qualità dei risultati (intesa come rispondenza ai risultati attesi), attraverso una accurata "progettazione" dei processi/sistemi;*
b. *la riproducibilità di tali risultati, attraverso la massima riduzione possibile della variabilità dei processi/sistemi.*

Alla base dell'introduzione delle prescrizioni inerenti alle suddette attività, vi è la necessità, data l'intrinseca delicatezza e complessità del settore e visto il considerevole livello di rischio associato ai prodotti e alle prestazioni trasfusionali, di adottare un approccio "risk-based", orientato ad individuare e ad eliminare, o comunque a ridurre ad un livello accettabile, eventuali rischi in relazione a:

- *qualità e sicurezza dei prodotti;*
- *salute del donatore/paziente;*
- *sicurezza degli operatori;*
- *tutela dell'ambiente.*

Ciò non significa adottare un approccio "ipergarantista" o difensivo. L'entità delle misure intraprese per assicurare il conseguimento di determinati livelli di qualità e sicurezza deve essere commisurata alla significatività del rischio, cercando di raggiungere un adeguato equilibrio tra rischi, benefici e costi, obiettivo oggi imprescindibile.

Ormai da tempo, gli Enti preposti a livello europeo, nordamericano e a livello di singoli Stati membri dell'Unione Europea hanno prodotto norme e linee guida inerenti alle attività di convalida, qualificazione e change control, ai fini della produzione di emocomponenti labili ad uso trasfusionale e di plasma umano come materia prima per la produzione di medicinali.

Queste norme e linee guida indicano un iter preciso per lo svolgimento delle suddette attività, per quanto presentino impostazioni diverse e, non di rado, risultino non esaustive in merito alle metodologie da adottare per la loro applicazione. L'obiettivo da raggiungere e il percorso da seguire, in ogni caso, sono codificati e rigorosi, e chi non li persegue rischia di non vedere riconosciuta la validità dell'approccio seguito.

Tali norme e linee guida identificano tre tipi di convalida dei processi:

- *la convalida "prospettiva", rilasciata prima di implementare nuovi processi;*
- *la convalida "concomitante", rilasciata durante la produzione di routine;*
- *la convalida - o meglio, valutazione - "retrospettiva", rilasciata in relazione a processi consolidati e stabili nel tempo, nel caso in cui non si siano verificati recenti cambiamenti in termini di procedure operative, apparecchiature o altri elementi critici del processo e qualora siano disponibili tutti i dati storici necessari e sufficienti ad attestare il soddisfacimento di tutti i requisiti definiti per il processo e per tutte le sue componenti.*

In realtà, al di là delle definizioni "canoniche", per quanto riguarda i Servizi Trasfusionali e le Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti italiani occorre fare una considerazione.

In Italia, le Strutture trasfusionali, che pure erogano i propri prodotti/servizi da anni, sono effettivamente in grado di effettuare una convalida/valutazione retrospettiva? In altre parole: sono in grado di fornire tutte le evidenze oggettive richieste dalla normativa vigente in relazione a processi che possono essere realmente riconosciuti come "stabili"? E' più verosimile che oggi le nostre Strutture debbano impegnarsi a creare una sorta di "punto zero" relativamente ai processi erogati e mettersi in condizione di gestire sistematicamente nel tempo le proprie attività secondo l'approccio appropriato, rigoroso, trasparente (e dunque riconoscibile come "valido") previsto dai requisiti normativi.

Un'ultima riflessione.

La convalida dei processi nei Servizi Trasfusionali comporta sicuramente un significativo grado di impegno in termini di tempi e di risorse, ma dovrebbe essere vissuta come un efficace strumento di governo dei livelli di qualità e sicurezza definiti per il prodotto e per le attività correlate e come una opportunità di crescita professionale dell'Organizzazione, anziché come un obbligo, un adempimento formale o una costrizione.

Le norme volontarie e cogenti ormai da molti anni esistenti sulla progettazione e conduzione di Sistemi di Gestione per la Qualità, diffusamente applicate anche in Italia, ci hanno insegnato che è necessario un passaggio dal "lavorare bene" a "lavorare secondo livelli di qualità stabiliti", a formalizzare le procedure che applichiamo e a monitorare le caratteristiche critiche dei prodotti e dei processi attraverso appositi indicatori di controllo.

Le norme europee, già dal 2007, richiedono di fare un ulteriore passo in avanti. Non si tratta di rivoluzionare il modo di lavorare, ma di accertare se il nostro modo di lavorare è corretto e di fornire, dati alla mano, l'evidenza della sua "validità", abbandonando un approccio non adeguatamente standardizzato o autoreferenziale, per quanto, nella grande maggioranza dei casi, praticato scrupolosamente e nel rispetto sostanziale delle basilari norme.

In conclusione, il sistema di garanzia richiesto prevede di fornire l'attestazione, documentata con dati oggettivi derivanti da un percorso basato su evidenze tecnico-scientifiche e, ove applicabile, statistiche, che i livelli di qualità e sicurezza stabiliti e offerti al cittadino assistito sono effettivamente soddisfatti. Tale sistema consente, in definitiva, di consegnare ai pazienti candidati a trattamenti trasfusionali standard di prodotto e di servizio per quanto possibile "certi", al passo con i più alti livelli qualitativi e di sicurezza, sistematicamente verificati e presentabili in forma trasparente e "leggibile".

Un fondamentale passaggio nella storia della medicina trasfusionale italiana che non può che rafforzarne il già elevato valore e confermarne i princìpi ispiratori, che da sempre hanno posto la persona al centro degli obiettivi strategici e delle attività.

Giuliano Grazzini

Direttore Centro Nazionale Sangue

Istituto Superiore di Sanità

Sommario

Premessa 2

Sezione A - Metodologie e strumenti per le attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti 8

0. Scopo della Guida 9
1. Struttura della Guida 10
2. Definizioni e abbreviazioni 11
3. Riferimenti normativi e bibliografici 14
4. Requisiti autorizzativi inerenti alle attività di convalida dei processi, qualificazione/ convalida delle componenti critiche dei processi e gestione controllata dei cambiamenti 17
   - 4.1 Requisiti applicabili per i Servizi Trasfusionali 17
   - 4.2 Requisiti applicabili per le Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti 19
5. Processi da convalidare 20
6. Percorso di convalida di un processo 21
   - 6.1 Procedura generale per le attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti 22
   - 6.2 Programmazione delle attività di convalida 24
   - 6.3 Descrizione e analisi dei processi 25
   - 6.4 Identificazione, analisi e valutazione dei rischi 26
     - 6.4.1 F.M.E.A. e F.M.E.C.A. 28
     - 6.4.2 H.A.C.C.P. 32
   - 6.5 Pianificazione ed effettuazione della convalida di un processo 34
     - 6.5.1 Definizione dei risultati attesi per il processo 35
     - 6.5.2 Identificazione delle componenti critiche del processo e definizione dei relativi requisiti/ prestazioni attesi 36
     - 6.5.3 Qualificazione/convalida delle componenti critiche dei processi 37
     - 6.5.4 Qualificazione dei locali/aree 37
     - 6.5.5 Qualificazione dei materiali 38
     - 6.5.6 Qualificazione delle apparecchiature 39
     - 6.5.7 Convalida dei dispositivi impiegati per il trasporto del sangue e degli emocomponenti 41
     - 6.5.8 Convalida dei metodi 41
     - 6.5.9 Convalida dei sistemi gestionali informatizzati 42
     - 6.5.10 Definizione degli standard operativi 42
     - 6.5.11 Qualificazione del personale 43
     - 6.5.12 Pianificazione ed effettuazione delle prove finalizzate alla convalida dei processi 44
     - 6.5.13 Documentazione delle attività di convalida 45

6.6 Mantenimento dello stato di convalida dei processi e dello stato di qualificazione delle apparecchiature 46
6.7 Riconvalida periodica dei processi, dei sistemi gestionali informatizzati e dei dispositivi impiegati per il trasporto di sangue ed emocomponenti 46
6.8 Riqualificazione periodica delle apparecchiature 48
6.9 Valutazione periodica delle competenze del personale 48
7. Gestione controllata dei cambiamenti (change control) 49
7.1 Pre-analisi dei rischi 51
7.2 Analisi strutturata e valutazione dei rischi 51
7.3 Pianificazione delle attività da svolgere a seguito della valutazione dei rischi 51
7.4 Registrazione delle attività relative al change control 52
8. Tecniche statistiche 53
8.1 Considerazioni generali 53
8.2 Tecniche statistiche per la convalida dei processi 54
8.2.1 Concetti di base per la formulazione del "disegno sperimentale" per i protocolli di convalida 54
8.2.2 Concetti di base per la determinazione del numero di prove 56
8.2.3 Formulazione di un "disegno sperimentale" per la elaborazione di un protocollo di convalida 57
8.3 Tecniche statistiche per il controllo statistico di processo (SPC) 63
8.3.1 Premessa 63
8.3.2 Finalità del controllo statistico di processo 63
8.3.3 Variabilità e modelli distributivi 64
8.3.4 Statistica descrittiva – Istogramma 66
8.3.5 Controllo completo e controllo campionario 68
8.3.6 Calcolo della dimensione del campione 70
8.3.7 Utilizzo dei controlli di qualità per monitorare la stabilità del processo: le carte di controllo 76

Sezione B - Esempi di documenti e di format 78

Appendice 1 - Esempio di Procedura generale per le attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti 79
Appendice 2 - Esempio di Piano di convalida di un processo 98
Appendice 3 - Esempi di moduli per le attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti 115

Sezione C - Elementi per le attività di analisi e pianificazione dei percorsi di convalida di alcuni processi 138

Convalida del processo di produzione degli emocomponenti mediante separazione del sangue intero 139

Convalida delle procedure di connessione sterile impiegate per l'assemblaggio di emocomponenti con interruzione del circuito chiuso 146

Convalida del processo di conservazione degli emocomponenti 152

Convalida del processo di confezionamento e trasporto degli emocomponenti 161

Convalida del processo di congelamento rapido del plasma 168

Convalida del processo di irradiazione degli emocomponenti 175

Convalida del processo di inattivazione dei patogeni negli emocomponenti labili effettuato "in house" 182

Convalida del processo di esecuzione dei test di qualificazione biologica (saggi sierologici e molecolari) 190

Convalida del processo di assegnazione e consegna degli emocomponenti 207

Convalida del processo di cessione di unità di emocomponenti ad altri Servizi Trasfusionali 217

Convalida del processo di invio del plasma all'Industria convenzionata per la lavorazione farmaceutica 222

Sezione A

Metodologie e strumenti per le attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti

0. Scopo della Guida

Lo scopo della presente Guida è quello di fornire un supporto:

- ai Direttori dei Servizi Trasfusionali e ai Responsabili delle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti;
- ai Responsabili della Funzione di Garanzia della Qualità da questi individuati;
- ai Valutatori dei Sistemi Qualità implementati nei Servizi Trasfusionali e nelle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti;

per la pianificazione, lo svolgimento e la documentazione delle attività previste in relazione ai percorsi di:

- convalida dei processi di erogazione del servizio, ove prevista;
- qualificazione o convalida delle componenti dei processi che contribuiscono in modo significativo a determinare il raggiungimento dei risultati previsti per essi previsti (locali/aree, apparecchiature, materiali, metodi, operatori);
- gestione controllata dei cambiamenti (o *change control*).

NOTA

I contenuti delle Appendici di questa Guida (esempi di documenti, fac-simile, elementi "critici" da considerare nelle diverse fasi di analisi e pianificazione delle attività di convalida) sono riportati a titolo esemplificativo.

Si raccomanda alle Strutture di organizzare i percorsi, e la relativa documentazione, in relazione alle caratteristiche dei processi (compresi gli elementi che li costituiscono) da esse erogati.

1. Struttura della Guida

La Guida è strutturata in tre Sezioni:

- **Sezione A**

  Questa sezione è articolata in otto capitoli:

  Cap. 0 - Scopo della Guida

  Illustra gli obiettivi che la Guida si prefigge.

  Cap. 1 - Struttura della Guida

  Illustra le diverse sezioni e capitoli in cui è articolata la Guida.

  Cap. 2 - Definizioni e abbreviazioni

  Riporta le definizioni di alcuni termini/espressioni e le abbreviazioni utilizzate nella Guida.

  Cap. 3 - Riferimenti normativi e bibliografici

  Elenca le norme e la bibliografia prese a riferimento per lo sviluppo del documento.

  Cap. 4 - Requisiti autorizzativi inerenti alle attività di convalida dei processi, qualificazione/convalida delle componenti critiche dei processi e gestione controllata dei cambiamenti

  Riporta per esteso tutti i requisiti autorizzativi inerenti alle attività di convalida dei processi, qualificazione/convalida delle componenti critiche dei processi e gestione controllata dei cambiamenti, previsti dall'Accordo Stato-Regioni del 16 dicembre 2010[1].

  Cap. 5

  Indica l'elenco dei processi da convalidare, in relazione a quanto prescritto dalla suddetta normativa.

  Cap. 6

  Illustra gli step da seguire e la metodologia da adottare per lo svolgimento delle attività di convalida e di qualificazione.

  Cap. 7

  Illustra gli step da seguire e la metodologia da adottare per lo svolgimento delle attività di gestione controllata dei cambiamenti (*change control*).

  Cap. 8

  Descrive i principi e gli elementi che è necessario considerare ai fini di una corretta pianificazione delle prove di convalida, nonché la metodologia statistica per la determinazione del loro numero. Illustra inoltre le metodologie alla base del controllo statistico di processo che devono essere implementate per il monitoraggio delle *performance* dello stesso tra due convalide successive.

- **Sezione B**

  Questa sezione è articolata in 3 Appendici:

  Appendice 1 - Esempio di Procedura generale "Attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti".

  Appendice 2 - Esempio di Piano di convalida.

  Appendice 3 - Esempi di moduli per le attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti.

- **Sezione C**

  Questa sezione riporta, per alcuni processi da convalidare, gli elementi "critici" che devono essere considerati dalle Strutture nelle diverse fasi di analisi e pianificazione dei percorsi di convalida.

[1] *[rif. 8]*

2. Definizioni e abbreviazioni

Campionamento statistico	Modalità attraverso la quale viene selezionato un certo numero di *output* di un processo sui quali verificare alcune caratteristiche per inferire la adeguatezza del processo stesso.
Campione di riferimento per la taratura	Campione riconosciuto da un accordo internazionale inteso a definire, realizzare, conservare o riprodurre una unità, ovvero uno o più valori noti di una grandezza per trasmetterli per confronto ad altri strumenti di misurazione.
Change control	V. *Gestione controllata dei cambiamenti*.
Controllo statistico di processo *(Statistical Process Control – SPC)*	Applicazione di tecniche statistiche finalizzate ad analizzare e a comprendere la variabilità di un processo (e dunque la conformità degli *output* del processo a requisiti predefiniti), nonché ad identificare precocemente anomalie nel processo di produzione standard.
Convalida	"Allestimento di prove documentate ed obiettive comprovanti che i requisiti prestabiliti di una procedura o di un processo specifico possono essere sistematicamente soddisfatti"[2]. Attestazione, conseguita attraverso la produzione di evidenze oggettive, della capacità di un processo/sistema, condotto entro parametri stabiliti, di funzionare efficacemente e in modo riproducibile fornendo prestazioni/risultati conformi a standard predefiniti.
Emc	Emocomponenti.
Evidenza oggettiva	Informazione la cui veridicità può essere dimostrata sulla base di fatti acquisiti a seguito di osservazioni, misurazioni, prove o altri nessi.
Componenti critiche di un processo	Nell'ambito di questa Guida, gli elementi di un processo che incidono in misura rilevante sulla qualità dei suoi risultati. Questi elementi sono riconducibili a: locali in cui si esplica il processo, apparecchiature, materiali, personale, metodi.
Corresponsabilità	Responsabilità vincolante su una parte della attività.
Evento indesiderato evitato	Situazione di pericolo che non si è tradotta in un incidente per l'intervento di una causa di protezione.
F.M.E.A. (*Failure Mode and Effects Analysis*)	"Tecnica di analisi di tipo qualitativo utilizzata al fine di identificare ed analizzare ciò che potrebbe accadere se si verificasse un determinato evento critico (problema, errore, omissione, etc.).
F.M.E.C.A. (*Failure Modes, Effects and Criticality Analysis*)	Tecnica che aggiunge alla analisi qualitativa condotta attraverso la F.M.E.A. un percorso di tipo quantitativo orientato alla assunzione di decisioni operative coerenti.
Fornitori qualificati	Fornitori che, a fronte di opportune verifiche e valutazioni, sono reputati idonei a soddisfare i requisiti definiti da una Organizzazione, e dunque in grado di fornire prodotti/servizi in accordo alle specifiche stabilite dalla stessa.
Gestione controllata dei cambiamenti (o *change control*)	Sistema formale di riesame delle modifiche, proposte o già in essere, che potrebbero influenzare il livello di qualità del prodotto, o delle *performance* di sistemi, apparecchiature o processi, nonché di implementazione delle misure atte a garantire il contenimento dei rischi.
GMPs	*Good Manufacturing Practices*.
H.A.C.C.P. (*Hazard Analysis and Critical Control Points)*	Letteralmente "Analisi del Pericolo e Punti Critici di Controllo". Metodologia nata con lo scopo di identificare e prevenire i pericoli di contaminazione alimentare, di fatto applicabile per la analisi di qualsiasi processo.

Incidente	Evento inatteso, correlato al processo trasfusionale, che può comportare un danno al donatore/paziente, non intenzionale e indesiderabile.
I.P.R.	Indice di Priorità del Rischio, calcolato nell'ambito di un percorso di analisi F.M.E.C.A., come prodotto dei tre indici valutativi di Gravità (degli effetti dell'evento critico), Probabilità (che si verifichi la causa, e dunque l'evento) e Rilevabilità (dell'evento qualora esso si manifesti, da parte della Struttura).
IVD	*In Vitro Diagnostic* (dispositivo medico-diagnostico in vitro).
LOD	*Limit of Detection* (Limite di Rilevamento).
Near miss	V. "Evento indesiderato evitato".
Non conformità	Scostamento rispetto a standard specificati.
OD	*Optical Density* (Densità Ottica).
Piano di convalida	Documento elaborato per ogni processo da convalidare, il quale definisce: il razionale della convalida; le fasi dell'iter di convalida e le relative responsabilità assegnate; i risultati attesi per il processo considerato; i locali/aree, apparecchiature, materiali, metodi e operatori che devono essere qualificati/ convalidati e le relative modalità di qualificazione/convalida; gli standard operativi da definire al fine di garantire la corretta erogazione del processo ed il mantenimento nel tempo del suo "stato di convalida"; il protocollo di convalida da applicare per la effettuazione delle prove previste; le registrazioni da produrre; la periodicità prevista per la riconvalida del processo considerato.
Procedura	Documento che definisce la sequenza di attività, le responsabilità e le modalità atte a regolamentare un processo/attività a fronte di un obiettivo prefissato.
Processo	Successione strutturata di attività finalizzate a conseguire un obiettivo prefissato. In questa Guida, con il termine "processo" ci si riferisce alle diverse attività strutturate svolte nelle Strutture Trasfusionali, dalla raccolta del sangue e degli emocomponenti fino alla loro assegnazione/distribuzione (es. separazione del sangue intero, congelamento degli emocomponenti).
Qualificazione	"Azione, facente parte della convalida, consistente nell'accertare che i membri del personale, i locali, le attrezzature o il materiale assolvono correttamente le loro funzioni e danno i risultati previsti"[2]. Attestazione, conseguita attraverso la produzione di evidenze oggettive, della capacità di un locale/area, di una apparecchiatura, di un materiale o di un operatore di fornire prestazioni conformi a standard prestabiliti.
Qualificazione della installazione *(Installation Qualification - IQ)*	Verifica documentata che gli impianti, i sistemi e le apparecchiature installati o modificati siano conformi alle specifiche approvate e alle raccomandazioni del costruttore.
Qualificazione delle funzioni *(Operational Qualification - OQ)*	Verifica documentata che gli impianti, i sistemi e le apparecchiature, installati o modificati, operino correttamente in tutto l'intervallo previsto per i parametri operativi definiti.
Qualificazione delle prestazioni *(Performance Qualification - PQ)*	Verifica documentata che gli impianti, i sistemi e le apparecchiature funzionino con efficacia ed in modo riproducibile sulla base delle specifiche del prodotto e delle modalità di processo approvate.
S/Co	*Sample/Cut-off* (Campione/Valore soglia).

[2] *[rif. 1]*

Servizi Trasfusionali	"Le strutture e le relative articolazioni organizzative, comprese quelle per le attività di raccolta, previste dalla normativa vigente secondo i modelli organizzativi regionali, che sono responsabili sotto qualsiasi aspetto della raccolta e del controllo del sangue umano e dei suoi componenti, quale ne sia la destinazione, nonché della lavorazione, conservazione, distribuzione e assegnazione quando gli stessi sono destinati alla trasfusione"[3].
SGI	Sistema gestionale informatizzato.
ST	Servizio Trasfusionale.
Taratura	L'insieme delle operazioni che stabiliscono, sotto condizioni specificate, le relazioni esistenti tra i valori indicati da una apparecchiatura o da un sistema di misurazione e quello determinato da uno standard di riferimento.
Unità di Raccolta	"Le strutture incaricate della raccolta, previa autorizzazione delle regioni o province autonome competenti, gestite dalle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue convenzionate e costituite ai sensi della normativa vigente; le unità di raccolta, gestite singolarmente o in forma aggregata dalle predette Associazioni/Federazioni, operano sotto la responsabilità tecnica del servizio trasfusionale di riferimento"[3]. "Le sedi di raccolta gestite direttamente dal Servizio Trasfusionale come articolazioni ospedaliere o extra-ospedaliere all'interno del proprio contesto organizzativo (Unità Operativa, Dipartimento aziendale, Dipartimento interaziendale, etc.) - che spesso sono anch'esse denominate "Unità di Raccolta", sono da considerare a tutti gli effetti parte integrante dell'organizzazione del Servizio Trasfusionale. La titolarità della autorizzazione all'esercizio demarca la distinzione fra Unità di Raccolta "propriamente detta", secondo la definizione del D. Lgs. 261/2007, e le sedi di raccolta gestite direttamente dai Servizi Trasfusionali come proprie articolazioni organizzative. Ciò vale anche nei casi in cui le attività di raccolta del sangue e degli emocomponenti sono svolte in forma collaborativa fra il Servizio Trasfusionale e le Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue. Pertanto, le Unità di Raccolta - e le loro eventuali articolazioni organizzative - sono quelle ove la titolarità autorizzativa è in capo ad una Associazione o Federazione di donatori di sangue"[4].
UdR	Unità di Raccolta (del sangue e degli emocomponenti).
User Requirements Specifications (U.R.S.)	Documento che indica, in riferimento alle finalità previste per un processo o sistema, i risultati, essenziali ("*must*") e desiderabili *("wants"*), per esso attesi.
Worst Case	Condizione o serie di condizioni comprendenti casi e limiti di processo superiori ed inferiori, entro procedure operative standard, che offrono le maggiori possibilità di difetto del prodotto o di insuccesso del processo rispetto alle condizioni ideali.

[3] *[rif. 6]*
[4] *[rif. 8]*

3. Riferimenti normativi e bibliografici

1) Direttiva 2005/62/CE della Commissione del 30 settembre 2005 recante applicazione della direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali. G.U. dell'Unione Europea n. 256 del 1 ottobre 2005.

2) Legge 21 ottobre 2005, n. 219. Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati. G.U. n. 251 del 27 ottobre 2005.

3) Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive direttive di modifica relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE. G.U. n.143 del 21 giugno 2006.

4) Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n.191. Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle 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 umani.

5) Decreto Legislativo 9 novembre 2007, n.208. Attuazione della direttiva 2005/62/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali.

6) Decreto Legislativo 20 dicembre 2007, n. 261. Revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti. G.U. n. 19 del 23 gennaio 2008.

7) Decreto Legislativo 25 gennaio 2010, n. 16. Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani.

8) Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 26 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sui Requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti e Modello per le visite di verifica dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti (Rep. Atti n. 242/CSR del 16.12.2010).

9) Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 26 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento concernente: "Linee guida per l'accreditamento dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti" (Rep. Atti n. 149/CSR del 25.07.2012).

10) European Commission, Enterprise and industry Directorate-General, Public Health and Risk Assessment, Pharmaceuticals. EudraLex, The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 4 – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and veterinary Use (2005).

11) EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components, 17th Ed. (2013).

12) European Commission, Enterprise and industry Directorate-General, Public Health and Risk Assessment, Pharmaceuticals. EudraLex, The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 4 – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and veterinary Use. Working Party on Control of Medicines and Inspections. Final Version of Annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice: Qualification and validation (2001).
13) European Commission, Enterprise and industry Directorate-General, Public Health and Risk Assessment, Pharmaceuticals. EudraLex, The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 4 – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and veterinary Use. Annex 14: Manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma (2011).
14) European Commission, Enterprise and industry Directorate-General, Public Health and Risk Assessment, Pharmaceuticals. EudraLex, The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 4 – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and veterinary Use. Annex 11: Computerised Systems (2011).
15) Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme PIC/S. GMP Guide for Blood Establishments. PI 006-3 Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-sterile Process Validation, Cleaning Validation (2007).
16) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q2 (R1): Validation of Analytical Procedures (1996).
17) European Medicines Agency. ICH Q9: Quality Risk Management (2011).
18) European Medicines Agency. ICH Q10: Pharmaceutical Quality System (2011).
19) European Pharmacopoeia. Human Plasma for Fractionation & others (S/D plasma, etc.), 8th Ed. (2014).
20) British Committee for Standards in Haematology, Transfusion Task Force, Allard S, Burgess G, Cuthbertson B, et al. Guidelines for validation and qualification, including change control, for hospital transfusion laboratories. Transfus Med 2012; 22: 5-43.
21) Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia. Standard di Medicina Trasfusionale. Edizioni SIMTI, 2ª Ed., 2010. Disponibile all'indirizzo web: http://www.simti.it/linee_guida.aspx?ok=1.
22) Quality Management Systems - Process Validation Guidance. GHTF (2004). Disponibile all'indirizzo web: http://www.imdrf.org/documents/doc-ghtf-sg3.asp.
23) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices - Current Good Manufacturing Practices (CGMP) Revision 1, 2011. Disponibile all'indirizzo web: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM070336.pdf.
24) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations - September 2006. Disponibile all'indirizzo web: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM070337.pdf.
25) U.S. Food and Drug Administration – Acta of public workshop on Statistical Process Controls for blood establishments. October 19, 2012. Disponibile all'indirizzo web: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/NewsEvents/WorkshopsMeetingsConferences/UCM330333.pdf.
26) Burr John T. SPC. Il controllo statistico dei processi. Guida facile in 5 lezioni. Ed Itaca, 1991.
27) Stephens K.S. ASQC Vol. 2 - Come eseguire il campionamento continuo (CSP). Ed Itaca, 1994.
28) ISO 11462-1:2001 Guidelines for implementation of statistical process control (SPC) - Elements of SPC.

29) UNI ISO 2859-1:1989. Procedimenti di campionamento nel collaudo per attributi. Piani di campionamento indicizzati secondo il livello di qualità accettabile (LQA) per un collaudo lotto per lotto.
30) UNI ISO 7870-1:2010. Carte di controllo - Parte 1: Linee guida generali.
31) ISO 11462-2:2010. Guidelines for implementation of statistical process control (SPC) - Catalogue of tools and techniques.
32) Douglas C. Montgomery. Progettazione ed Analisi degli Esperimenti. McGraw-Hill. 2005.
33) R.G. Cable. Hemoglobin Determination in Blood Donors. Transfusion Medicine Reviews, Vol IX, No 2, 1995.
34) ISPE - International Society for Pharmaceutical Engineering. Good Automated Manufacturing Practice 5 - GAMP5 (2008).
35) EC 1-2010 UNI EN ISO 8655-2:2004. Apparecchiatura volumetrica a pistone - Parte 2: Pipette a stantuffo.

4. Requisiti autorizzativi inerenti alle attività di convalida dei processi, qualificazione/ convalida delle componenti critiche dei processi e gestione controllata dei cambiamenti[5]

4.1 Requisiti applicabili per i Servizi Trasfusionali

Convalida dei processi

O.3 Le procedure che influiscono sulla qualità e sulla sicurezza del sangue, degli emocomponenti e, ove applicabile, delle cellule staminali emopoietiche (lavorazione, conservazione, assegnazione, distribuzione e trasporto del sangue intero e degli emocomponenti; procedure analitiche di laboratorio) devono essere convalidate prima di essere introdotte e riconvalidate ad intervalli regolari e a seguito di modifiche rilevanti.

O.57 Sono disponibili procedure scritte, conformi alla normativa vigente, preventivamente convalidate e riconvalidate ad intervalli periodici e a seguito di modifiche rilevanti introdotte nel processo, per lo svolgimento delle attività di lavorazione del sangue e degli emocomponenti destinati ad uso trasfusionale.

O.59 Sono disponibili procedure scritte, conformi alla normativa vigente, preventivamente convalidate e riconvalidate ad intervalli periodici e a seguito di modifiche rilevanti, per il congelamento del plasma prodotto e per la sua conservazione successiva al congelamento.

O.60 Sono disponibili, ove applicabile, procedure scritte per le attività di congelamento e scongelamento dei globuli rossi e delle piastrine per uso trasfusionale, conformi alla normativa vigente, preventivamente convalidate e riconvalidate ad intervalli periodici e a seguito di modifiche rilevanti.

O.63 Le procedure relative ai test previsti dalla normativa vigente per la qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti sono formalizzate e convalidate prima della loro introduzione e riconvalidate a intervalli periodici e a seguito di modifiche rilevanti.

O.76 Sono disponibili procedure scritte, conformi alla normativa vigente e preventivamente convalidate e riconvalidate ad intervalli periodici e a seguito di modifiche rilevanti, per le attività di assegnazione e consegna delle unità di sangue e di emocomponenti e per il loro eventuale rientro.

O.79 Sono disponibili procedure scritte, conformi alla normativa vigente, preventivamente convalidate e riconvalidate ad intervalli periodici e a seguito di modifiche rilevanti, per le attività di distribuzione delle unità di emocomponenti ad altri Servizi Trasfusionali e per l'invio del plasma all'industria convenzionata per la lavorazione farmaceutica del plasma.

O.80 Sono disponibili procedure scritte, conformi alla normativa vigente, preventivamente convalidate e riconvalidate ad intervalli periodici e a seguito di modifiche rilevanti, per la conservazione, il confezionamento ed il trasporto del sangue e degli emocomponenti a qualunque uso siano destinati, atte a garantire il mantenimento delle caratteristiche biologiche e qualitative degli stessi, nonché la tutela della sicurezza degli operatori e dell'ambiente.

[5] *[rif. 8]*

Qualificazione e convalida delle componenti critiche dei processi

O.10 Le apparecchiature che influiscono sulla qualità e sulla sicurezza del sangue, degli emocomponenti e, ove applicabile, delle cellule staminali emopoietiche, devono essere qualificate, nell'ambito di procedure convalidate, prima della loro introduzione, ad intervalli prestabiliti e a fronte di modifiche rilevanti.

T.10 Per il trasporto del sangue e degli emocomponenti devono essere disponibili dispositivi atti a garantire l'integrità e la preservazione delle proprietà biologiche dei prodotti, preventivamente convalidati e periodicamente riconvalidati per la capacità di garantire le temperature di esercizio definite.

T.14 Per l'assemblaggio di emocomponenti con interruzione del circuito chiuso deve essere disponibile almeno un sistema di connessione sterile. Le procedure di connessione sterile devono essere convalidate e riconvalidate ad intervalli periodici e a seguito di modifiche rilevanti, in relazione alla capacità del sistema di garantire il corretto allineamento dei segmenti saldati, la tenuta delle saldature ed il mantenimento della sterilità degli emocomponenti assemblati.

O.12 I sistemi gestionali informatici (hardware, software, procedure di back-up) impiegati per l'erogazione del servizio devono essere convalidati prima dell'uso, sottoposti a controlli regolari di affidabilità ed essere periodicamente sottoposti a manutenzione ai fini del mantenimento dei requisiti e delle prestazioni previsti.

O.17 I materiali ed i reagenti che influiscono sulla qualità e sulla sicurezza del sangue, degli emocomponenti e delle cellule staminali emopoietiche, compresi quelli impiegati per il loro confezionamento e trasporto, devono provenire da fornitori qualificati e, ove applicabile, devono rispondere alla normativa vigente. Essi devono essere qualificati prima del loro impiego, al fine di accertarne la idoneità rispetto all'uso previsto.

O.8 Devono essere descritte le competenze necessarie del personale che interviene nelle attività di raccolta, controllo, lavorazione, conservazione, distribuzione ed assegnazione di sangue e di emocomponenti e, ove applicabile, delle cellule staminali emopoietiche.

O.8.1 Il personale deve possedere specifiche competenze in medicina trasfusionale, microbiologia, buone norme di fabbricazione, gestione per qualità, in relazione al ruolo ed alle responsabilità assegnate.

O.8.2 Devono esistere procedure per la valutazione periodica della persistenza di tali competenze.

Gestione controllata dei cambiamenti (change control)

O.3.1 Deve essere documentato un sistema per tenere sotto controllo i cambiamenti eventualmente introdotti nei processi di raccolta, preparazione, conservazione, distribuzione e controllo del sangue, degli emocomponenti e, ove applicabile, delle cellule staminali emopoietiche, che possono significativamente influenzare il livello di qualità e sicurezza degli stessi. L'impatto dei suddetti cambiamenti deve essere preliminarmente valutato e sulla base di appropriate analisi tecnico-scientifiche devono essere definiti i test e/o gli studi di validazione da effettuare a sostegno dei cambiamenti da introdurre.

Controllo statistico del processo di produzione degli emocomponenti

O.61 Sono disponibili procedure scritte per la pianificazione ed esecuzione dei controlli di qualità degli emocomponenti prodotti, in riferimento a quanto previsto dalla normativa vigente. Il campionamento per i controlli di qualità degli emocomponenti deve essere statisticamente rappresentativo dei volumi di emocomponenti prodotti.

4.2 Requisiti applicabili per le Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti

Convalida dei processi

UO.3 Le procedure relative alla conservazione e al trasporto del sangue e degli emocomponenti vengono convalidate prima di essere introdotte e riconvalidate ad intervalli regolari e a seguito di modifiche rilevanti secondo le specifiche ed indicazioni tecniche del Servizio Trasfusionale cui l'Unità di Raccolta afferisce.

UO.42 Sono disponibili procedure scritte, conformi alla normativa vigente e alle indicazioni del responsabile del Servizio Trasfusionale di riferimento, preventivamente convalidate e riconvalidate ad intervalli periodici e a seguito di modifiche rilevanti, per la conservazione, il confezionamento ed il trasporto del sangue e degli emocomponenti, idonee a garantire il mantenimento delle caratteristiche biologiche e qualitative degli stessi, nonché la tutela della sicurezza degli operatori e dell'ambiente.

Qualificazione e convalida dei componenti critici dei processi

UO.10 Le apparecchiature impiegate per la raccolta e per la conservazione del sangue e degli emocomponenti devono essere qualificate, nell'ambito di procedure convalidate, prima della loro introduzione, ad intervalli prestabiliti e a fronte di modifiche rilevanti, con riferimento alle indicazioni del responsabile del Servizio Trasfusionale cui l'Unità di Raccolta afferisce.

UT.9 Per il trasporto del sangue e degli emocomponenti devono essere disponibili dispositivi atti a garantire l'integrità e la preservazione delle proprietà biologiche dei prodotti, preventivamente convalidati e periodicamente riconvalidati per la capacità di mantenere le temperature di esercizio definite, secondo le specifiche ed indicazioni tecniche del Servizio Trasfusionale cui l'Unità di Raccolta afferisce.

UO.13 I sistemi gestionali informatici (*hardware*, *software*, procedure di *back-up*) impiegati a supporto delle attività di raccolta di sangue ed emocomponenti devono essere convalidati prima dell'uso, sottoposti a controlli almeno annuali di affidabilità ed essere periodicamente sottoposti a manutenzione ai fini del mantenimento dei requisiti e delle prestazioni previsti.

UO.18 I materiali ed i reagenti che influiscono sulla qualità e sulla sicurezza del sangue e degli emocomponenti, compresi quelli impiegati per il loro confezionamento e trasporto, devono provenire da fornitori autorizzati e, ove applicabile, devono rispondere alla normativa vigente. Essi devono essere qualificati prima del loro impiego, al fine di accertarne l'idoneità rispetto all'uso previsto.

UO.8 Devono essere descritte le competenze necessarie del personale che interviene nelle attività di raccolta di sangue ed emocomponenti.

UO.8.1 Devono esistere procedure per la valutazione periodica della persistenza di tali competenze.

UO.8.2 Il possesso della qualifica e delle competenze richieste deve essere verificato e formalmente attestato, per ogni singolo operatore, dalla persona responsabile della Unità di Raccolta, sulla base delle indicazioni del responsabile del Servizio Trasfusionale cui l'Unità di Raccolta afferisce.

5. Processi da convalidare

In riferimento a quanto definito dai requisiti autorizzativi di cui all'Allegato A dell'*Accordo tra il Governo, le Regioni e le Provincie autonome di Trento e Bolzano* del 16 dicembre 2010, devono essere convalidati i seguenti processi/procedure, ove esplicati dalle Strutture.

ST:
- Produzione di emc mediante separazione del sangue intero e successive lavorazioni.
- Procedure di connessione sterile.
- Conservazione del sangue e degli emc.
- Confezionamento e trasporto del sangue e degli emc.
- Congelamento del plasma.
- Congelamento dei concentrati eritrocitari e piastrinici.
- Scongelamento dei concentrati eritrocitari e piastrinici.
- Irradiazione degli emc.
- Inattivazione dei patogeni negli emc labili effettuato *"in house"*.
- Esecuzione dei test sierologici e di biologia molecolare previsti dalla normativa vigente per la qualificazione biologica degli emc.
- Esecuzione dei test immunoematologici previsti dalla normativa vigente per la qualificazione biologica degli emc.
- Assegnazione e consegna degli emc.
- Cessione di emc ad altri Servizi Trasfusionali.
- Invio del plasma all'industria convenzionata per la lavorazione farmaceutica.

UdR:
- Conservazione del sangue e degli emc.
- Confezionamento e trasporto del sangue e degli emc.

NOTA *I Servizi Trasfusionali e le Unità di Raccolta del sangue e degli emc devono inoltre convalidare i sistemi gestionali informatizzati impiegati per l'erogazione del servizio / a supporto delle attività di raccolta di sangue ed emocomponenti.*

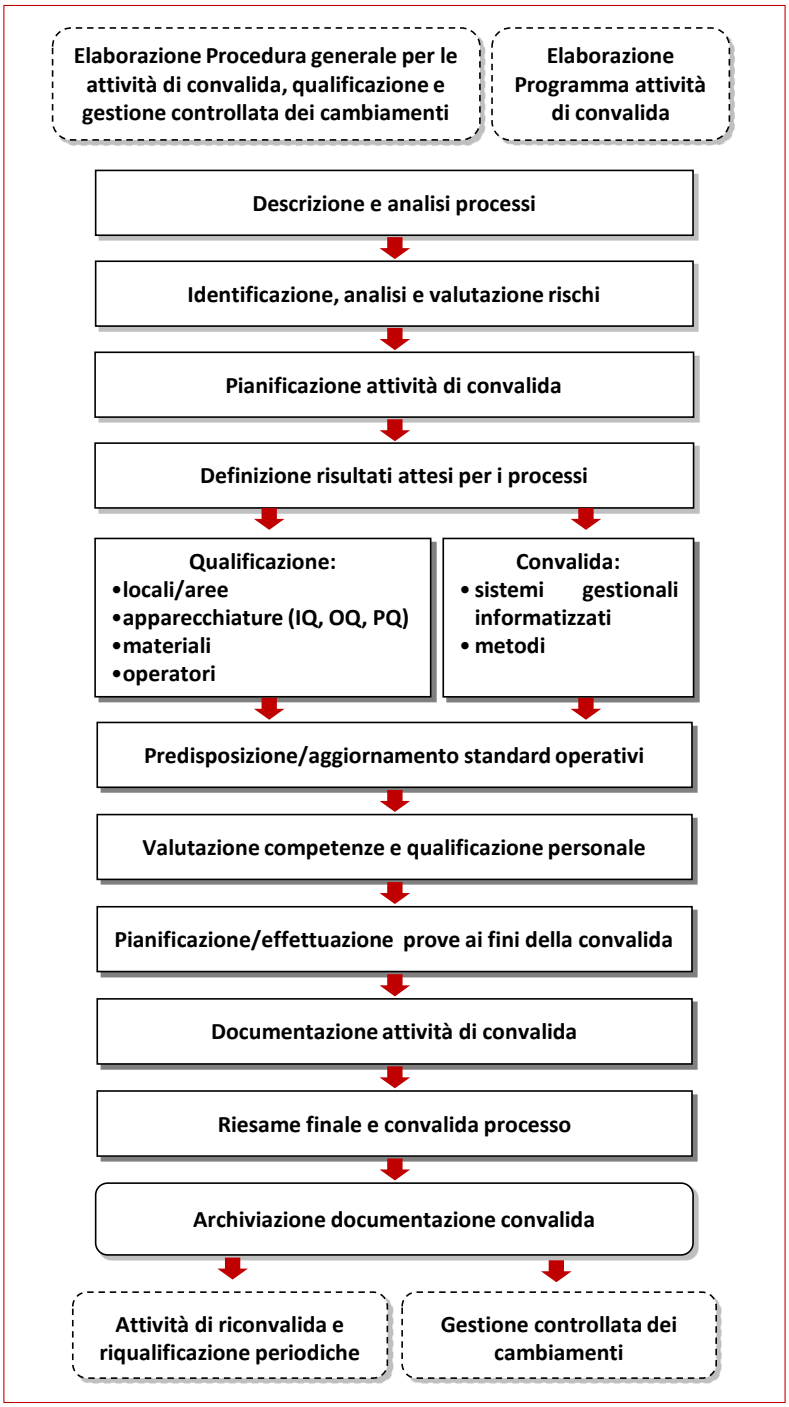
NOTA *Per quanto riguarda i processi di raccolta, lavorazione, conservazione e trasporto delle cellule staminali emopoietiche, si rimanda alla specifica normativa applicabile*[6].

[6] *[rif. 4-7]*

6. Percorso di convalida di un processo

La *flow chart* in **Fig.1** identifica la sequenza di attività (fasi) che caratterizzano la gestione delle attività di convalida dei processi di erogazione del servizio esplicati all'interno di una Struttura.

Fig.1 – Flow chart Gestione attività di convalida



I paragrafi che seguono forniscono una guida ai principi di base e alle modalità di attuazione di ciascuna fase della *flow chart*.

6.1 Procedura generale per le attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti

Nell'ambito del Sistema Qualità di ogni Struttura, deve essere definita ed approvata una *Procedura generale per le attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti*, attraverso cui la Direzione si impegna a conseguire e a mantenere nel tempo lo "stato di convalida" dei processi in essere, ove prevista, e lo "stato di qualificazione" delle componenti critiche che li caratterizzano, nonché la gestione in forma controllata dei cambiamenti eventualmente introdotti.

Questo documento strategico ed organizzativo dovrebbe sviluppare almeno i seguenti aspetti:

Tema (capitolo)	Guida alla interpretazione
Scopo della procedura	La Procedura dovrebbe definire gli obiettivi degli studi di convalida dei processi condotti nell'ambito della Struttura, che sono quelli di garantire, a fronte di evidenze oggettive, la capacità dei processi stessi di fornire in modo riproducibile risultati atti a soddisfare requisiti specificati. La stessa Procedura può avere anche come obiettivo la regolamentazione dei meccanismi per la gestione controllata dei cambiamenti nella Struttura *(change control*).
Elenco dei processi da convalidare	I processi da convalidare devono essere identificati, ad esempio nel capitolo "Campo di applicazione" della Procedura, in relazione a quanto prescritto dalle normative applicabili e ai processi di erogazione del servizio implementati dalla Struttura.
Riferimenti normativi e bibliografici	La Procedura dovrebbe indicare la normativa cogente e le linee guida di riferimento in relazione alle attività di convalida, qualificazione e *change control*.
Documenti di riferimento (emessi dalla Struttura o dalla Azienda di afferenza)	La Procedura dovrebbe contenere i riferimenti alle procedure (e documenti derivati) che regolamentano i vari processi nell'ambito del Sistema Qualità attuato nella Struttura (es. qualificazione dei fornitori, gestione delle competenze del personale, gestione dei documenti e delle registrazioni, gestione delle apparecchiature, approvvigionamento e gestione dei materiali).
Struttura organizzativa e responsabilità associate alle attività di convalida, qualificazione e *change control*	Il Responsabile della Struttura deve identificare in modo chiaro le funzioni cui assegnare la responsabilità delle attività di: ▪ identificazione, analisi e valutazione dei rischi *(risk assessment)*; ▪ pianificazione delle attività di convalida, qualificazione e *change control*; ▪ svolgimento delle suddette attività; ▪ riesame dei risultati degli studi di convalida ed approvazione finale. I soggetti incaricati delle suddette attività devono possedere adeguate competenze (documentate) in relazione ai processi considerati, nonché alle metodologie da applicare. Essi devono inoltre operare in stretta collaborazione con la funzione di Garanzia della Qualità e possono essere affiancati da esperti esterni qualificati. La responsabilità delle attività di riesame finale della documentazione e convalida dei processi dovrebbe essere sempre demandata al Responsabile della Struttura, il quale può avvalersi di esperti qualificati, interni o esterni, per una corretta valutazione dei risultati degli studi e delle prove effettuati.
Attività previste ai fini della convalida dei processi e della qualificazione/convalida delle componenti critiche degli stessi	La Procedura deve definire la sequenza di attività (fasi) previste ai fini della convalida dei processi (incluse le attività di qualificazione/convalida delle loro componenti critiche) e, per ogni fase, le responsabilità associate, le modalità operative e gli strumenti da adottare (compresi eventuali format), i documenti di riferimento e le registrazioni da produrre.

Tema (capitolo)	Guida alla interpretazione
	E' consigliabile rappresentare graficamente il percorso complessivo degli studi di convalida con una *flow chart*. *Per quanto riguarda le modalità di pianificazione delle diverse fasi di uno studio di convalida, si rimanda ai paragrafi successivi di questa Guida.*
Attività previste ai fini del mantenimento dello stato di convalida dei processi	La Procedura deve definire le attività previste, nonché le relative responsabilità ed i raccordi con altre procedure del Sistema Qualità della Struttura, al fine di garantire il mantenimento dello stato di convalida dei processi (controllo di parametri definiti dei prodotti e/o dei processi, attività di manutenzione e sanificazione, controllo dei materiali, etc.). *Per quanto riguarda le modalità di pianificazione di queste attività, si rimanda ai paragrafi successivi di questa Guida.*
Convalida periodica dei processi e riqualificazione periodica delle apparecchiature	La Procedura deve definire le attività previste ai fini della convalida periodica dei processi e della riqualificazione periodica delle apparecchiature, nonché le responsabilità associate, le modalità operative e gli strumenti da adottare, i documenti di riferimento e le registrazioni da produrre. *Per quanto riguarda le modalità di pianificazione di queste attività, si rimanda ai paragrafi successivi di questa Guida.*
Attività previste ai fini della gestione controllata dei cambiamenti *(change control)*	La Procedura deve descrivere i meccanismi previsti in caso di cambiamenti introdotti nei processi, stabilendo i casi in cui si rendono necessarie attività di riconvalida dei processi stessi e/o di riqualificazione/riconvalida delle componenti critiche che li caratterizzano. *Per quanto riguarda le modalità di pianificazione di queste attività, si rimanda ai paragrafi successivi di questa Guida.*
Registrazioni da produrre nell'ambito delle attività di convalida, qualificazione e *change control*	La Procedura deve indicare tutte le registrazioni da produrre e conservare al fine di attestare l'iter seguito per le suddette attività ed i relativi risultati, indicando eventuali format da utilizzare allo scopo. *Per quanto riguarda le tipologie di registrazioni da produrre e le relative modalità di elaborazione, si rimanda ai paragrafi successivi di questa Guida.*
Distribuzione della Procedura	La Procedura dovrebbe elencare i soggetti operanti nella Struttura ai quali devono essere distribuiti la Procedura stessa ed i documenti da essa derivati, secondo le modalità definite nell'ambito del Sistema Qualità.

NOTA *La Procedura generale per le attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti, come gli eventuali documenti e moduli derivati, deve essere gestita come "documento per la qualità", in riferimento ad apposite procedure emesse nell'ambito del Sistema Qualità della Struttura.*

NOTA *Nel linguaggio utilizzato in ambito GMP, il documento strategico ed organizzativo che definisce le attività da svolgere ai fini della convalida dei processi, le relative responsabilità e gli altri elementi previsti nella Procedura generale proposta in questa Guida è denominato "Validation Master Plan".*

Nella **Appendice 1**, viene riportato un esempio di *Procedura generale per le attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti*.

6.2 Programmazione delle attività di convalida

La Struttura dovrebbe definire e formalizzare in un apposito documento la programmazione delle attività di convalida previste, al fine di tenere sotto controllo il corretto e puntuale svolgimento delle attività.

Il *Programma attività di convalida* (**Fig.2**) dovrebbe indicare almeno:

- i Settori della Struttura interessati (es. lavorazione sangue ed emc, qualificazione biologica emc);
- i processi/sistemi per i quali è prevista la convalida;
- i soggetti responsabili di tali processi/sistemi;
- la data di pianificazione delle convalide;
- il riferimento ai Piani di convalida utilizzati (V. Par. 6.5);
- la data di effettuazione delle convalide;
- gli esiti delle attività di convalida;
- la data di scadenza delle convalide effettuate, in relazione alla periodicità di verifica definita dalla Struttura.

La Struttura deve stabilire il soggetto a cui è demandata la responsabilità di emettere ed aggiornare il suddetto documento (es. Responsabile della Funzione di Garanzia della Qualità), il quale deve essere distribuito a tutti i Responsabili dei processi oggetto di convalida.

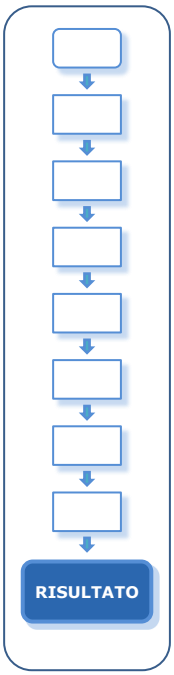
Eventuali modifiche apportate a quanto definito nel Programma devono essere supportate da opportuno razionale.

Fig.2 – Esempio di format per il Programma delle attività di convalida

Pianificazione attività di convalida					Esecuzione attività di convalida				
Settore	Processo/ sistema	Resp. processo	Rif. Piano di convalida	Data pianific. convalida	Data effettuaz. convalida	Esito		Scadenza convalida	Note
						Ok	No		

6.3 Descrizione e analisi dei processi

Al fine di permettere la identificazione e la valutazione dei rischi associati ai processi, e dunque la corretta pianificazione delle attività di convalida, la Struttura dovrebbe innanzitutto "fotografare" i processi in essere, provvedendo ad una puntuale descrizione degli stessi e delle "componenti critiche" che li costituiscono.



La descrizione/analisi di un processo dovrebbe prevedere sempre:

- la sequenza delle fasi (attività) in cui si sviluppa il processo;

e, per ogni fase, gli elementi che incidono in misura significativa sul livello di qualità dei risultati attesi per il processo, come:

- locali/aree in cui si esplicano le attività;
- materiali;
- apparecchiature;
- sistemi gestionali informatizzati;
- metodi;

Può essere utile, in fase di analisi, indicare gli standard operativi applicati in ogni fase:

- parametri di processo (es. temperatura, tempi, velocità);
- procedure, piani o altri documenti che definiscono le modalità di svolgimento di determinate attività.

La descrizione e la analisi di un processo devono essere svolte dal soggetto responsabile del processo stesso (es. Responsabile di Settore) e da tutte le figure professionali coinvolte, con il supporto metodologico del Responsabile della Funzione di Garanzia della Qualità.

Fig.3 - Esempio di schema per la descrizione e la analisi di un processo

Fase processo		Locali/ aree	Apparecchiature	Sistemi gestionali informatizzati	Materiali	Metodi	Standard operativi	
							Parametri processo	Procedure, piani, altri documenti
1								
2								
3								
4								

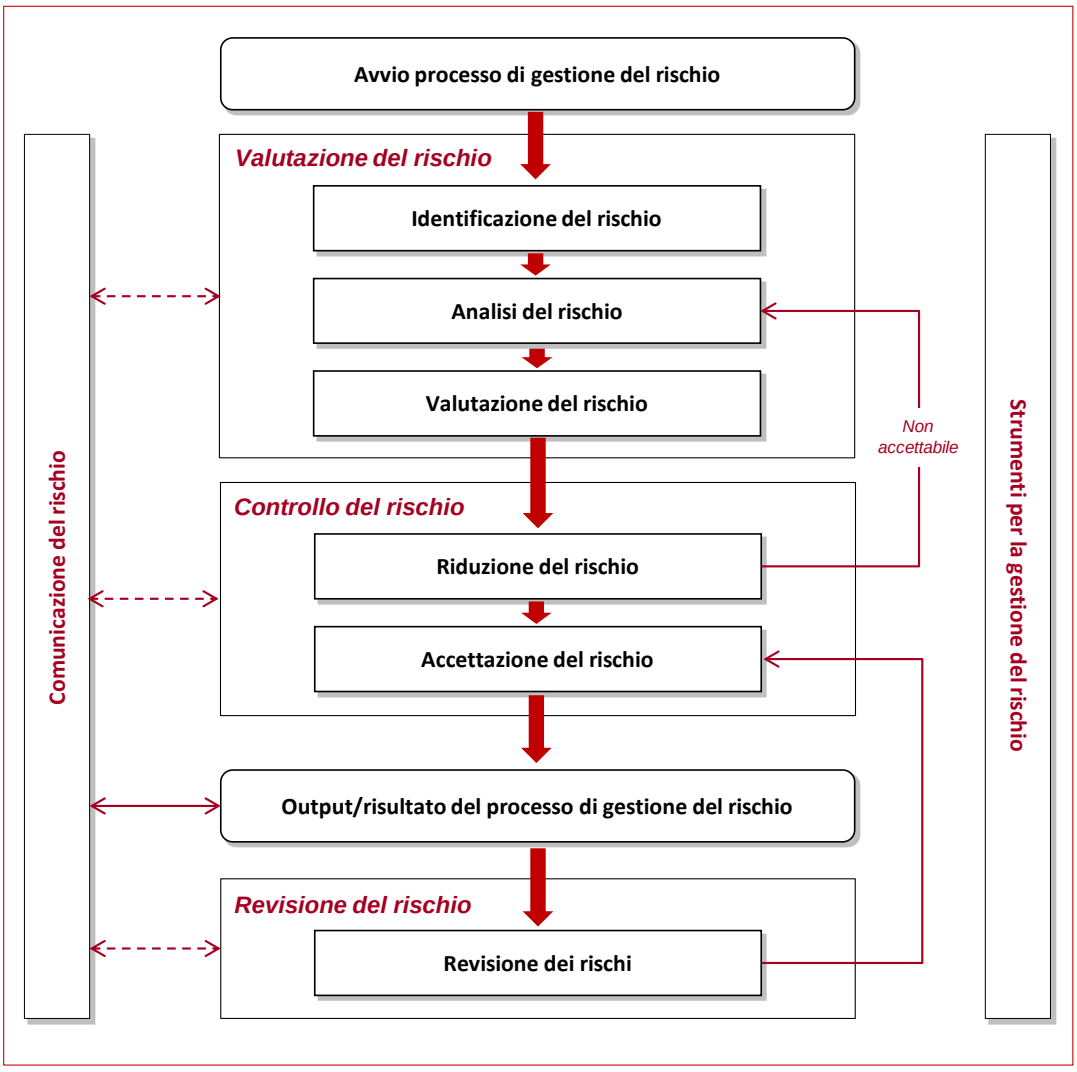
Nella **Sezione C**, vengono riportati, per alcuni processi da convalidare, esempi di descrizione dei processi e delle componenti critiche che li caratterizzano *(si precisa che le esemplificazioni riportate in tale Sezione non intendono essere esaustive o universalmente applicabili)*.

6.4 Identificazione, analisi e valutazione dei rischi

Il *Risk management* (**Fig.4**) è un approccio che considera il "rischio" come elemento fondamentale per guidare le scelte in fase di pianificazione dei processi e delle attività.

Ogni Struttura deve adottare un programma di gestione del rischio ed applicare metodologie sistematiche atte a consentire la corretta identificazione, analisi e valutazione dei rischi associati ad ogni processo.

Fig.4 –Risk management



Una analisi accurata svolta in fase di introduzione di un processo e di modifiche rilevanti dello stesso (V. Cap. 7 *Gestione controllata dei cambiamenti*), consente infatti all'Organizzazione di individuarne le variabili critiche e di valutarne l'impatto in termini di:

- qualità e sicurezza del prodotto;
- salute del donatore/paziente;
- sicurezza degli operatori;
- tutela dell'ambiente;

e dunque di attivare adeguate modalità di presidio, eliminando i rischi o ridimensionandoli ad un livello accettabile.

NOTA *Le attività inerenti alla identificazione, alla analisi e alla valutazione dei rischi devono essere pianificate e formalizzate in apposite procedure che definiscano obiettivi, responsabilità, modalità operative e strumenti utilizzati.*

NOTA *Un programma corretto di "gestione del rischio" dovrebbe bilanciare la qualità/sicurezza ed i costi ad essa associati.*

Il livello di rischio associato ad eventi "critici" che potrebbero verificarsi nel corso di un processo è identificabile di norma in relazione alla combinazione di tre fattori:

- gravità del potenziale effetto dell'evento;
- probabilità che si manifesti la causa che provocherà l'evento;
- rilevabilità dell'evento qualora si dovesse verificare (ossia capacità dell'Organizzazione, in relazione alle misure di controllo in essere, di "intercettare" l'evento).

Le domande fondamentali da porsi in un percorso di analisi del rischio sono dunque:

- "Quali eventi critici/problemi si possono verificare nelle diverse fasi del processo?"
- "Quali sono le potenziali conseguenze di tali eventi e quanto sono gravi?"
- "Quali sono le possibili cause di tali eventi e quali probabilità ci sono che esse (e di conseguenza gli eventi) si manifestino?"
- "Quali misure di controllo sono già attivate nella Struttura per rilevare tali eventi qualora si manifestino e quanto sono adeguate?"

Ovviamente, la analisi può essere effettuata solo da soggetti che conoscono sia le metodologie e le tecniche di *risk analysis*, sia i processi/attività oggetto di valutazione.

Le metodologie/tecniche induttive[7] più utilizzate per le attività di identificazione, analisi e valutazione dei rischi, sono:

- F.M.E.A. (*Failure Mode and Effects Analysis*) e F.M.E.C.A. (*Failure Modes, Effects and Criticality Analysis*);
- H.A.C.C.P. (*Hazard Analysis and Critical Control Points*);

sinteticamente illustrate di seguito.

[7] *I metodi induttivi di analisi dei rischi procedono dai livelli gerarchicamente più bassi verso quelli più alti, individuando quali conseguenze possa avere la criticità di un singolo elemento sugli output finali di un processo. Tali metodi consentono un esame puntuale e rigoroso degli effetti delle criticità identificate e vengono pertanto applicati in fase di progettazione di un processo.*

6.4.1 F.M.E.A. e F.M.E.C.A.

La F.M.E.A. e la F.M.E.C.A. sono tecniche impiegate per identificare e prevenire problemi sui prodotti o sui processi prima che essi insorgano. In particolare:

- la F.M.E.A. (*Failure Mode and Effect Analysis*) è una tecnica di analisi di tipo qualitativo utilizzata per identificare ed analizzare ciò che potrebbe accadere se si verificasse un evento critico (problema, errore, omissione, etc.);
- la F.M.E.C.A. (*Failure Modes, Effects and Criticality Analysis*) aggiunge alla analisi qualitativa condotta attraverso la F.M.E.A. un percorso di tipo quantitativo orientato alla assunzione di decisioni operative coerenti.

NOTA *Nella prassi comune, si usa il termine "F.M.E.A." per indicare le due tecniche integrate.*

Fig.5 - Esempio di foglio di lavoro per analisi F.M.E.A./F.M.E.C.A.

Fase processo	Evento critico	Potenziali effetti	GRAVITÀ	Potenziali cause	PROBABILITÀ	Controlli in essere	RILEVABILITÀ	IPR	Azioni/misure da intraprendere
1.	**.....**	.....		.....		.....			/
2.	**.....**	.....		.....		.....			/
	.....	.....		.....		.....			/
				.....		.....			.....

Gli step da seguire in un percorso di analisi F.M.E.A. di un processo (**Fig.5**) sono i seguenti:

Step 1 – Scomposizione del processo in fasi.

Per essere successivamente analizzato, il processo deve essere scomposto nelle attività (fasi) in sequenza che lo costituiscono.

Step 2 – Per ogni fase del processo in esame, identificazione dei possibili rischi.

Questa attività si focalizza sulla domanda: *"Quali eventi critici/problemi si possono verificare in questa fase?"*.

Step 3 – Per ogni evento critico/problema individuato, identificazione dei potenziali effetti.

Questa attività si focalizza sulla domanda: *"Quali potrebbero essere le conseguenze se l'evento critico/problema si verificasse?"*.

Step 4 – Per ogni evento critico/problema individuato, identificazione delle potenziali cause.

Questa attività si focalizza sulla domanda: "*Quali sono le potenziali cause dell'evento critico/problema individuato?"*.

Step 5 – Per ogni evento critico/problema individuato, individuazione dei controlli in essere.

Questa attività si focalizza sulla domanda *"Quali misure di controllo abbiamo in essere per intercettare l'evento critico/problema qualora si dovesse manifestare?"*.

Step 6 – Per ogni evento critico/problema individuato, valutazione del livello di Gravità (G) dei suoi potenziali effetti, del grado di Probabilità (P) che si verifichino le cause che potrebbero provocarlo e del grado di Rilevabilità (R) dell'evento da parte della Struttura qualora si manifesti.

Queste valutazioni devono essere effettuate in riferimento a scale di valori elaborate ad hoc in relazione al tipo di processo analizzato (V. esempio in **Fig.6**), tenendo conto che:

- per quanto riguarda la gravità dei potenziali effetti e la probabilità di accadimento delle potenziali cause (e di conseguenza dell'evento critico), i valori devono essere direttamente proporzionali (più il valore è alto, più è grave l'effetto o più è probabile che l'evento si manifesti per una determinata causa);
- per quanto riguarda la rilevabilità da parte della Struttura, i valori devono essere inversamente proporzionali (più il valore è alto, più la Struttura è in grado di individuare, e dunque di controllare, l'evento critico/problema).

Fig.6 - Esempio di scale di valori per assegnazione indice di Gravità, Probabilità e Rilevabilità

	Criteri	Valore
Gravità	Potenziali conseguenze molto gravi su sicurezza e qualità del prodotto	**10**
	Potenziali conseguenze mediamente gravi su sicurezza e qualità del prodotto	**7**
	Potenziali conseguenze tollerabili sulla sicurezza e qualità del prodotto	**4**
	Potenziali conseguenze trascurabili o nessuna conseguenza su sicurezza e qualità del prodotto	**1**
Probabilità	Probabilità altissima: molti casi documentati	**10**
	Probabilità media: diversi casi documentati	**7**
	Probabilità bassa: pochi casi documentati	**4**
	Probabilità quasi nulla: non esistono casi noti	**1**
Rilevabilità	Rilevabilità altissima (oppure: rilevabilità prima dell'inizio della attività successiva)	**1**
	Rilevabilità media (oppure: rilevabilità prima che la attività venga completata)	**4**
	Rilevabilità bassa (oppure: rilevabilità nel corso della attività)	**7**
	Nessuna probabilità di rilevazione dell'evento	**10**

NOTA *Non esistono scale dei valori universalmente applicabili per la assegnazione degli indici di Gravità, Probabilità e Rilevabilità. Esse devono essere elaborate ad hoc in relazione al tipo di processo analizzato.*

Step 7 – Calcolo dell'Indice di Priorità del Rischio (I.P.R.) e valutazione del rischio.

Una volta assegnati i valori per la Gravità, la Probabilità e la Rilevabilità (V. Step 6), deve essere calcolato l'I.P.R. come prodotto dei tre indici (I.P.R. = G x P x R).

L'Indice di Priorità del Rischio deve essere valutato in riferimento ad una scala di valori elaborata ad hoc in relazione al tipo di processo analizzato, al fine di identificare le fasi e gli elementi del processo più vulnerabili (V. esempio in **Fig.7**).

Fig.7 - Esempio di scala di valori per valutazione I.P.R.

I.P.R.	Valutazione finale del rischio
1-50	Bassissimo
51-100	Basso
101-300	Medio
301-500	Alto
501-1000	Altissimo

NOTA *Anche la scala dei valori per la valutazione dell'I.P.R. deve essere elaborata ad hoc in relazione al tipo di processo analizzato.*

Step 8 – Pianificazione delle misure da intraprendere per il "controllo del rischio".

Questa attività si focalizza sulle seguenti domande:

1. *"Il rischio che si corre con le misure di controllo in essere è ad un livello accettabile?"*
2. *"Cosa dovremmo fare per accertare la nostra capacità di eliminare/ridurre il rischio, se ora non è ad un livello accettabile?"*

In relazione all'I.P.R. elaborato, è dunque possibile identificare:

a) in fase di pianificazione del percorso di convalida di un processo:
   - i parametri che sarà necessario misurare/controllare nel corso delle attività di qualificazione delle componenti del processo in esame (V. Par. 6.5.3) e/o nel corso delle prove di convalida finalizzate ad accertare la capacità del processo di conseguire i risultati prestabiliti (V. Par. 6.5.12);
   - le azioni da svolgere al fine di prevenire i rischi (es. formalizzazione di procedure dettagliate per lo svolgimento di determinate attività. V. Par. 6.5.10);
   - le misure da intraprendere, a seguito della convalida del processo, per monitorare nel tempo il mantenimento del suo "stato di convalida" (es. controllo statistico di processo. V. Par. 8.3) e/o le verifiche/prove da effettuare periodicamente ai fini della sua riconvalida (V. Par. 6.7).

b) in caso di modifica apportata ad un processo (*change control*, V. Cap. 7), le azioni da svolgere al fine di eliminare o comunque di ridurre ad un livello accettabile eventuali rischi.

NOTA *Le misure intraprese dalla Struttura devono essere commisurate all'entità del rischio. Questo può rendere opportuna la effettuazione di adeguate analisi costi-benefici.*

NOTA *In questa fase, occorre sempre valutare attentamente la possibilità che eventuali misure preventive ipotizzate introducano nuovi rischi da presidiare.*

Come precedentemente illustrato, la tecnica F.M.E.A./F.M.E.C.A. può essere efficacemente utilizzata, preliminarmente alla elaborazione del "protocollo di convalida" di un processo (V. Par. 6.5.12), per:

- la identificazione dei requisiti/prestazioni da verificare ai fini della qualificazione delle "componenti critiche" del processo (quelle cioè che influiscono sulla qualità degli *output* per esso attesi: locali, apparecchiature, materiali, metodi, operatori);
- la identificazione dei parametri critici da verificare nel corso delle prove finali finalizzate alla convalida del processo.

Occorre comunque tenere presente che la valutazione dell'Indice di Priorità del Rischio, strumento indubbiamente utile per mettere in evidenza i punti deboli del processo, non sempre si rivela sufficiente per identificare tutti gli elementi che dovranno essere considerati nel Piano di convalida.

E' consigliabile infatti valutare, in seconda battuta, anche gli elementi che presentano un I.P.R. al di sotto del "livello di rischio" previsto dalla scala di valori definita. Alla luce di questa ulteriore valutazione, il *team* di esperti che effettua la analisi potrebbe infatti decidere di inserire comunque nel Piano di convalida determinati elementi, in quanto oggetto di normative cogenti o di specifici accordi contrattuali o per altri motivi che richiedono un adeguamento del protocollo di convalida (**Fig.8**).

Gli elementi non inseriti nel protocollo potranno invece essere verificati secondo quanto definito nelle procedure standard di controllo in vigore presso la Struttura.

Fig.8 - Esempio di schema F.M.E.A./F.M.E.C.A. applicato per la elaborazione di un protocollo di convalida

Fase processo	Evento critico/ problema possibile	Potenziali effetti	GRAVITÀ	Potenziali cause	PROBABILITÀ	Controlli in essere	RILEVABILITÀ	IPR	Protoc. conval. 1° (*)	Protoc. conval. 2° (**)	Proced. standard (***)
1.	.....	.....		.....		.....			X		
2.	.....	.....		.....		.....			X		
	.....	.....		.....		.....				X	
				.....		.....					X

(*) Elemento valutato come "critico" attraverso il calcolo dell'I.P.R. e dunque da contemplare nel protocollo di convalida (requisito/prestazione da considerare per la qualificazione di una componente del processo o parametro da controllare/misurare in sede di prova finalizzata alla convalida del processo).

(**) Elemento non emerso come "critico" attraverso il calcolo dell'I.P.R., ma che la Struttura decide comunque di inserire nel Piano di convalida.

(***) Elemento non emerso come "critico" attraverso il calcolo dell'I.P.R. e nelle successive valutazioni del *team*, presidiato attraverso la applicazione delle procedure standard di controllo in vigore presso la Struttura.

La responsabilità della decisione finale in relazione alle azioni da intraprendere a seguito della valutazione dei rischi identificati per un processo dovrebbe essere demandata al Responsabile della Struttura, con la corresponsabilità dei Responsabili di Settore interessati e del Responsabile della Funzione di Garanzia della Qualità.

6.4.2 H.A.C.C.P.

Il sistema H.A.C.C.P. (*Hazard Analysis and Critical Control Points*, letteralmente "Analisi del Pericolo e Punti Critici di Controllo") è una metodologia nata con lo scopo di identificare e prevenire i pericoli di contaminazione alimentare, ma di fatto può essere utilizzato per la analisi di qualsiasi processo.

Lo scopo di questa metodologia, sistematica e da condurre su basi scientifiche, è quello di individuare le fasi del processo che possono rappresentare un "punto critico", quelle cioè in cui è ragionevole aspettarsi un "pericolo" che può compromettere la qualità del risultato del processo stesso, e di pianificare adeguate attività di controllo (inteso nella accezione di "regolamentazione").

Fig.9 - Esempio di foglio di lavoro per analisi H.A.C.C.P.

Fase processo	PERICOLO	GRAVITÀ	PROBABILITÀ	Misura di controllo o preventiva	CCP	Limiti critici	Monitoraggio	Registrazioni	Azioni correttive
1.									
2.									
3.									

Gli step da seguire in un percorso di analisi H.A.C.C.P. di un processo (**Fig.9**) sono i seguenti:

Step 1 – Scomposizione del processo in fasi.

Per essere successivamente analizzato, il processo deve essere scomposto nelle attività (fasi) in sequenza che lo costituiscono.

Step 2 – Per ogni fase del processo in esame, identificazione dei possibili pericoli e valutazione dei rischi.

Questa attività si focalizza sulla domanda: *"Quali pericoli è ragionevole aspettarsi in questa fase e qual è il livello di rischio associato?".*

Per "pericolo" si intende qualsiasi fattore o condizione che può potenzialmente provocare un evento negativo per la sicurezza e la qualità del risultato di un processo (es. unità di sangue ed emc). In questa fase, devono essere identificati tutti i pericoli che è necessario prevenire, eliminare o ridurre a livelli accettabili.

Nell'effettuare la analisi dei pericoli, va tenuto conto del livello di rischio ad essi associato. E' possibile a questo riguardo assegnare ad ogni pericolo individuato un indice di Gravità (in relazione alle potenziali ripercussioni sui risultati del processo) e di Probabilità (in relazione alla sua possibile occorrenza), in riferimento a scale di valori predefinite.

Step 3 – Per ogni pericolo identificato, descrizione delle misure necessarie per il suo controllo.

Questa attività si focalizza sulla domanda: "*Quali misure preventive (procedure formalizzate, attività di controllo, etc.) devono essere applicate per prevenire i pericoli, eliminarli o ridurne l'incidenza o l'occorrenza a livelli accettabili?".*

Le misure da intraprendere devono essere supportate da specifiche e da procedure dettagliate per garantirne la efficace applicazione (es. programmi dettagliati di pulizia, piani di controllo).

Step 4 – Identificazione dei Punti Critici di Controllo (*Critical Control Points* - CCPs).

Per "Punto Critico" (*Critical Point* - CP) si intende un qualsiasi punto del processo in corrispondenza del quale è possibile che si determini un pericolo.

Il "Punto Critico di Controllo" (CCP) è da intendere come un qualsiasi punto del processo in corrispondenza del quale è possibile approntare un controllo (monitoraggio) al fine di eliminare, prevenire o ridurre ad un livello accettabile il rischio (in altre parole, un punto in cui è necessario attivare una "gestione critica", e dunque prevedere verifiche e registrazioni al fine di verificare e dimostrare che esso è "sotto controllo").

Questa attività si focalizza dunque sulla domanda: *"Quali sono le fasi del processo in cui è possibile contenere il rischio e dove la perdita di controllo può determinare un rischio inaccettabile o non più recuperabile in una fase successiva del processo?".*

Step 6 – Definizione dei limiti critici per ogni CCP.

Questa attività si focalizza sulla domanda: *"Quali sono, per i CCP identificati, i valori estremi da prendere come riferimento, in relazione ai risultati da garantire per il processo in esame?".*

I "limiti critici" differenziano la "accettabilità" dalla "inaccettabilità" e devono essere fissati per parametri osservabili (es. assenza di difetti in un dispositivo per la raccolta di sangue ed emc) o misurabili (es. temperatura di trasporto) in riferimento alle disposizioni normative vigenti e/o a fonti scientifiche.

Step 7 – Definizione, per ogni CCP, delle procedure di monitoraggio e delle relative registrazioni da produrre.

Per ciascun CCP, devono essere definite adeguate procedure di monitoraggio, che prevedano osservazioni e/o misurazioni atte a garantire il sistematico accertamento della conformità ai limiti critici definiti nello step 6. In altre parole, le osservazioni e/o le misurazioni devono permettere di individuare la "perdita di controllo" nei Punti Critici e fornire informazioni tempestive al fine di consentire la adozione di adeguate azioni correttive.

Le procedure di monitoraggio dovrebbero descrivere i metodi, la frequenza e le responsabilità delle osservazioni e/o delle misurazioni, nonché le registrazioni che devono essere prodotte.

Step 8 – Pianificazione delle azioni correttive.

Per ciascun CCP, devono essere previste in anticipo adeguate misure correttive da adottare nel caso in cui le attività di monitoraggio di cui allo Step 7 rilevino uno scarto rispetto ai limiti critici definiti ("Punto Critico non sotto controllo"), definendo le relative responsabilità.

NOTA *L'entità delle misure intraprese al fine di prevenire i pericoli deve essere commisurata alla significatività del rischio. Questo può rendere opportuna la effettuazione di adeguate analisi costi-benefici.*

NOTA *In questa fase, occorre sempre valutare attentamente la possibilità che eventuali misure correttive ipotizzate introducano nuovi rischi da analizzare.*

La responsabilità della decisione finale in relazione alle azioni da intraprendere a seguito della analisi dovrebbe essere demandata al Responsabile della Struttura, con la corresponsabilità dei Responsabili di Settore interessati e del Responsabile della Funzione di Garanzia della Qualità.

6.5 Pianificazione ed effettuazione della convalida di un processo

Per ogni processo da convalidare, la Struttura deve definire un *Piano di Convalida*, in riferimento alle modalità definite nella *Procedura generale per le attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti*.

Questo documento dovrebbe definire almeno:

- il processo da convalidare;
- il razionale della convalida, con riferimento alla relativa documentazione (disposizioni normative vigenti, etc.);
- il riferimento ai risultati della analisi e valutazione dei rischi precedentemente effettuata (V. Par. 6.4);
- i risultati attesi per il processo considerato;
- le fasi dell'iter di convalida, le relative responsabilità assegnate, gli output previsti per ogni fase e le procedure da adottare per ogni fase;
- l'elenco dei locali/aree, apparecchiature, materiali e operatori che devono essere qualificati e l'elenco dei sistemi gestionali informatizzati e degli eventuali metodi che devono essere convalidati;
- i criteri e le modalità di qualificazione dei locali/aree, delle apparecchiature, dei materiali e degli operatori e di convalida dei sistemi gestionali informatizzati e dei metodi;
- gli standard operativi (parametri di processo, procedure, …) da definire al fine di garantire la corretta erogazione del processo ed il mantenimento nel tempo del suo "stato di convalida";
- il protocollo di convalida, che definisce in dettaglio i test da eseguire ai fini della convalida del processo, le modalità di documentazione degli esiti (inclusa la raccolta dei dati) e la gestione di eventuali deviazioni riscontrate nel corso delle prove;
- le registrazioni da produrre;
- la periodicità prevista per la riconvalida del processo e, ove previsto, per la riqualificazione delle componenti critiche per esso impiegate.

NOTA *I suddetti elementi possono non essere definiti all'interno dello specifico Piano di convalida laddove siano comuni ad altri processi e dunque definiti all'interno della Procedura generale per le attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti.*

NOTA *E' possibile elaborare un unico Piano di convalida per processi simili, definendo però le specifiche da applicare e le indicazioni da seguire per ogni processo.*

NOTA *Nel linguaggio utilizzato in ambito GMP, il Piano di convalida del processo è denominato "Validation Plan".*

In fase di pianificazione delle attività di convalida, la Struttura deve valutare se è necessario/possibile effettuare una convalida:

- "prospettiva" (da rilasciare prima di implementare nuovi processi o in caso di processi oggetto di modifiche rilevanti);
- "concomitante" (rilasciata durante le attività di routine);
- "retrospettiva" (rilasciata in riferimento a dati storici disponibili per i processi in esame).

NOTA

La convalida - o meglio, la valutazione - "retrospettiva", può essere rilasciata solo in relazione a processi consolidati e stabili nel tempo:

- *a condizione che non si siano verificati recenti cambiamenti in termini di procedure operative, apparecchiature o altri elementi critici del processo;*
- *a condizione che siano disponibili tutti i dati necessari e sufficienti ad attestare il soddisfacimento di tutti i requisiti definiti per il processo e per tutte le sue componenti "critiche".*

I *Piani di convalida* dei processi dovrebbero essere elaborati dai Responsabili dei Settori interessati, con la collaborazione degli operatori coinvolti nelle attività e con la corresponsabilità del Responsabile della Funzione di Garanzia della Qualità, e dovrebbero essere sempre approvati dal Responsabile della Struttura.

Di seguito, viene illustrata la metodologia da applicare per ciascuna delle fasi previste in un *Piano di convalida*.

6.5.1 Definizione dei risultati attesi per il processo

Come anticipato nel Cap. 2. *Definizioni e abbreviazioni* di questa Guida, la "convalida" viene definita come la "attestazione, conseguita attraverso la produzione di evidenze oggettive, della capacità di un processo, condotto entro parametri stabiliti, di funzionare efficacemente e in modo riproducibile fornendo prestazioni/risultati conformi a standard prestabiliti".

Il primo step consiste quindi nella definizione di tali prestazioni/risultati attesi, prima dell'introduzione di un nuovo processo o in caso di modifiche rilevanti dello stesso *(change control)*.

La Struttura deve dunque formalizzare, all'interno del *Piano di convalida* del processo considerato o in un documento ad hoc:

- le finalità del processo ed il contesto in cui questo si sviluppa;
- i risultati attesi essenziali (must), in riferimento alle disposizioni normative vigenti o ad altri vincoli che la Struttura deve obbligatoriamente rispettare;
- i risultati attesi preferenziali (wants), in relazione a specifiche esigenze della Struttura;
- eventuali altri risultati attesi che devono essere conseguiti (ad es. in riferimento a tempi, costi, etc.).

I *risultati attesi* per i singoli processi dovrebbero essere definiti dal Responsabile della Struttura, con la collaborazione dei Responsabili dei Settori interessati e con la corresponsabilità del Responsabile della Funzione di Garanzia della Qualità, e devono essere formalmente approvati.

NOTA

Nel linguaggio utilizzato in ambito GMP, i risultati attesi per il processo sono denominati "User Requirements Specifications" (U.R.S.).

NOTA

Ogni risultato atteso deve essere espresso in modo tale da rendere possibile la misurazione/verifica del suo conseguimento nella fase finale di prova ai fini della convalida del processo (V. Par. 6.5.12).

NOTA

In questa fase, la Struttura deve definire i risultati che il processo deve conseguire e non ipotizzare soluzioni tecniche.

6.5.2 Identificazione delle componenti critiche del processo e definizione dei relativi requisiti/prestazioni attesi

La Struttura deve identificare tutte le componenti del processo classificabili come "critiche" in termini di impatto sulla qualità e sicurezza del prodotto, sulla salute del donatore/paziente, sulla sicurezza degli operatori e sulla tutela dell'ambiente, e definire, in relazione alla analisi del processo e alla valutazione dei rischi precedentemente effettuate, le soluzioni da adottare al fine di soddisfare ciascuno dei risultati attesi definiti per il processo.

In questa fase, la Struttura deve:

a) identificare i locali/aree di lavoro, i materiali, le apparecchiature e gli operatori che dovranno essere oggetto di qualificazione (V. Par. 6.5.4, 6.5.5, 6.5.6 e 6.5.11) e, nel caso di dispositivi impiegati per il processo di trasporto del sangue e degli emc, di convalida (V. Par. 6.5.7);

b) identificare i sistemi gestionali informatizzati (SGI) ed eventuali metodi che dovranno essere oggetto di convalida preliminarmente alla convalida del processo (V. Par. 6.5.9 e 6.5.8);

c) per ognuna delle componenti critiche individuate, definire i requisiti e le prestazioni attesi, in riferimento ai quali verranno svolte le attività di qualificazione/convalida.

Fig.10 - Esempio di format per identificazione componenti del processo da qualificare (*) o da convalidare (**)

Locali/aree (*)	Apparecchiature (*)	Materiali (*)	Metodi (**)	Operatori (*)	SGI (**)
Locale YYY	Macchina A	Articolo A	Metodo A	Addetti a attività A	SGI xxx
	Strumento B	Articolo B		Addetti a attività B	

Fig.11 - Esempio di format per definizione requisiti/prestazioni attesi per le componenti critiche del processo

Locali/aree	Requisiti/prestazioni
Locale YYY	……
	……

Apparecchiature	Requisiti/prestazioni
Macchina A	……
Strumento B	……

Materiali	Requisiti/prestazioni
Articolo A	……
Articolo B	……

Metodi	Requisiti/prestazioni
Metodo A	……

Operatori	Requisiti/competenze
Addetti ad attività A	……
Addetti ad attività B	……

SGI	Requisiti/prestazioni
SGI xxx	……

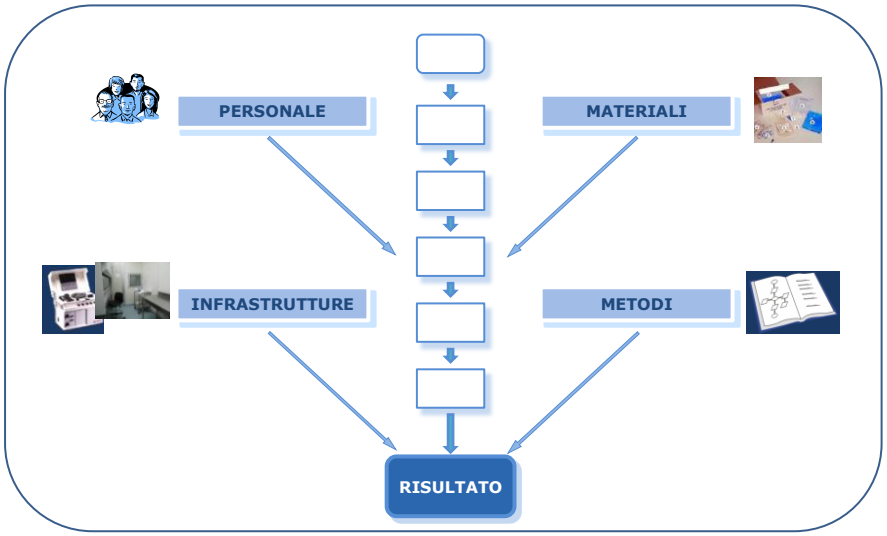
NOTA *Spesso, i requisiti e le prestazioni attesi per le componenti critiche dei processi sono definiti dalle disposizioni normative vigenti (es. requisiti tecnici delle apparecchiature definiti nell'Allegato A dell'Accordo Stato-Regioni del 16.12.2010).*

NOTA *I requisiti e le prestazioni attesi per le apparecchiature e per i sistemi gestionali informatizzati impiegati per i processi, sono indicati nel linguaggio utilizzato in ambito GMP come gli "User Requirements Specifications" (U.S.R.) di tali componenti.*

Nella **Sezione C**, vengono esemplificate le componenti da qualificare (locali/aree di lavoro, apparecchiature, materiali, operatori) o da convalidare (metodi analitici) per alcuni processi, nonché le prestazioni/requisiti per esse richiesti *(si precisa che le esemplificazioni riportate in tale Sezione non intendono essere esaustive o universalmente applicabili)*.

6.5.3 Qualificazione/convalida delle componenti critiche dei processi

Le attività di qualificazione e, ove richiesto, di convalida delle componenti critiche dei processi, sono finalizzate sostanzialmente a valutare, a fronte di prove, test o comunque attività di verifica, la loro "adeguatezza" (o "idoneità") rispetto all'"uso" previsto nell'ambito del processi stessi.



Tutte le componenti critiche di un processo, qualora identificate come "critiche" ai fini della qualità dei risultati dello stesso (a seguito delle attività di analisi e di valutazione dei rischi), devono essere qualificate (locali/aree, apparecchiature, materiali, operatori) o convalidate (sistemi gestionali informatizzati, metodi).

NOTA *Qualora identificati come "critici", le apparecchiature, i materiali e gli operatori devono essere qualificati, ed i metodi e i sistemi gestionali informatizzati devono essere convalidati, anche se impiegati in processi per i quali non è prevista una convalida (es. processo di raccolta del sangue intero e degli emocomponenti).*

NOTA *La decisione finale inerente alla qualificazione dei locali/aree, delle apparecchiature, dei materiali e degli operatori e alla convalida dei metodi e dei sistemi gestionali informatizzati è sempre di competenza della Struttura, anche nei casi in cui l'iter di qualificazione/convalida preveda un supporto significativo da parte di soggetti esterni (fornitori qualificati e autorizzati, tecnici esterni, strutture aziendali preposte ai controlli, consulenti, etc.) in termini di prestazioni e/o documentazione fornita.*

6.5.4 Qualificazione dei locali/aree

In determinati casi, i locali/aree in cui si esplicano i processi sono identificabili come componenti "critiche" ai fini della qualità dei risultati dei processi stessi, in quanto essi devono necessariamente soddisfare determinati requisiti ed essere gestiti (in termini ad esempio di preparazione, pulizia, decontaminazione, monitoraggio) secondo criteri prestabiliti.

Questi locali/aree devono essere dunque qualificati attraverso:

- acquisizione e verifica di documentazione tecnica (es. documenti comprovanti la destinazione d'uso);
- specifici controlli/test;

finalizzati ad accertarne la idoneità rispetto ai requisiti precedentemente definiti (V. Par. 6.5.2), nonché a seguito della acquisizione/predisposizione della documentazione necessaria alla loro gestione (es. piani di monitoraggio della contaminazione microbica).

Tali attività devono essere svolte a cura dei soggetti incaricati dal Responsabile della Struttura, eventualmente col supporto di personale tecnico qualificato.

Eventuali "deviazioni" riscontrate nel corso delle attività di qualificazione devono essere gestite come indicato nel Par. 6.5.12.

L'iter di qualificazione dei locali/aree deve essere sempre documentato.

La qualifica dei locali/aree può essere rilasciata solo a seguito:

- del superamento di tutti i controlli/test/verifiche previsti;
- della verifica della disponibilità della documentazione necessaria al loro corretto utilizzo e gestione;
- della approvazione formale del Responsabile della Struttura o di un suo delegato.

Nella **Appendice 3**, viene riportato un esempio di format da utilizzare per attestare la qualificazione di un locale/area.

6.5.5 Qualificazione dei materiali

I materiali identificati come "critici" possono essere qualificati attraverso:

- acquisizione e verifica della documentazione tecnica a corredo dei prodotti;
- test/prove nell'ambito del processo interessato;

finalizzati ad accertarne la idoneità rispetto ai requisiti e alle prestazioni precedentemente definiti (V. Par. 6.5.2), nonché a seguito della predisposizione della documentazione necessaria al loro corretto utilizzo e gestione (es. procedure per i controlli, procedure per lo stoccaggio, procedure per la preparazione).

Le attività di verifica/prova/test dei materiali possono essere anche svolte contestualmente alle attività di qualificazione delle apparecchiature impiegate nel processo (V. Par. 6.5.6), a cura dei soggetti incaricati dal Responsabile della Struttura, eventualmente col supporto di personale tecnico qualificato.

Eventuali "deviazioni" riscontrate nel corso delle attività di qualificazione devono essere gestite come indicato nel Par. 6.5.12.

L'iter di qualificazione del materiale deve essere sempre documentato.

La qualifica dei materiali può essere rilasciata solo a seguito:

- del superamento di tutti i test/prove/verifiche previsti;
- della verifica della disponibilità della documentazione necessaria al loro corretto utilizzo e gestione;
- della approvazione formale del Responsabile della Struttura o di un suo delegato.

NOTA *I dispositivi per la raccolta di sangue ed emc devono essere qualificati in relazione ai requisiti/prestazioni previsti per tutti i processi nell'ambito dei quali essi vengono identificati come "componenti critiche" (raccolta del sangue intero e degli emc, separazione del sangue intero, lavorazioni successive, etc.).*

NOTA *I materiali che influiscono sulla qualità e sulla sicurezza del sangue e degli emc, compresi quelli impiegati per il loro confezionamento e trasporto, devono provenire da fornitori qualificati e autorizzati.*[8]

Nella **Appendice 3**, viene riportato un esempio di format da utilizzare per attestare la qualificazione di un materiale.

[8] *Requisiti O.17 (ST) e UO.18 (UdR) dell'Allegato A dell'Accordo tra il Governo, le Regioni e le PP.AA. di Trento e Bolzano del 16.12.2010 [rif. 8].*

6.5.6 Qualificazione delle apparecchiature

L'iter di qualificazione delle apparecchiature impiegate in un processo prevede tre fasi, di seguito descritte:

a) Qualificazione della installazione;

b) Qualificazione delle funzioni;

c) Qualificazione delle prestazioni.

NOTA

Nel linguaggio utilizzato in ambito GMP, le fasi di qualificazione delle apparecchiature sono denominate:

- *"Installation Qualification"* (IQ)
- *"Operational Qualification"* (OQ)
- *"Performance Qualification"* (PQ)

6.5.6.1 Prima fase: qualificazione della installazione ("Installation Qualification" - IQ)

La *qualificazione della installazione* (IQ) prevede almeno la verifica di:

- conformità della apparecchiatura alle specifiche tecniche dichiarate dal produttore;
- conformità della apparecchiatura alla normativa applicabile in materia di sicurezza (es. verifiche sicurezza elettrica, verifica dispositivi di sicurezza);
- disponibilità di tutta la documentazione tecnica prevista a corredo della apparecchiatura (manuale per l'uso e la manutenzione, schemi, disegni, etc.) e sua rispondenza alla apparecchiatura consegnata;
- disponibilità di tutti i dati atti a consentire la corretta identificazione delle caratteristiche significative della apparecchiatura (costruttore, tipo, modello, numero di serie/matricola, etc.);
- disponibilità e corretta identificazione di tutti i componenti/accessori/parti di ricambio previsti a corredo della apparecchiatura;
- stato di taratura/calibrazione di eventuali dispositivi di misurazione/controllo presenti, in riferimento a standard nazionali riconosciuti;
- corretta collocazione e installazione della apparecchiatura nel sito di utilizzo;
- corretta identificazione e collegamento al sistema delle utenze di supporto;
- *set up* della apparecchiatura.

Le attività di verifica possono essere svolte, in riferimento a quanto definito in appositi protocolli, col supporto dell'installatore e/o di tecnici aziendali o esterni qualificati, ed i relativi risultati devono essere sempre documentati.

La qualifica della installazione può essere rilasciata solo a seguito:

- del superamento di tutte le verifiche previste in questa fase per la apparecchiatura considerata;
- della approvazione formale del Responsabile della Struttura o di un suo delegato.

Nella **Appendice 3**, viene riportato un esempio di format da utilizzare per attestare la qualificazione di una apparecchiatura.

6.5.6.2 Seconda fase: qualificazione delle funzioni (Operational Qualification - OQ)

La *qualificazione delle funzioni* (OQ) prevede almeno:

- un collaudo sul campo, al fine di accertare che la apparecchiatura fornisca tutte le prestazioni previste, dichiarate dal costruttore ed approvate dalla Struttura, nei limiti specificati e nelle condizioni operative previste per il processo considerato. Il collaudo prevede la esecuzione di test/prove, in riferimento a protocolli stabiliti, elaborati in modo da produrre risultati significativi in relazione ai parametri critici della apparecchiatura. In particolare, devono essere definiti in modo chiaro:
  - la sequenza dei test da effettuare;
  - eventuali strumenti impiegati per la misurazione/controllo delle prestazioni della apparecchiatura (tarati in riferimento a standard nazionali riconosciuti);
  - i criteri e i limiti di accettabilità per ogni test effettuato.

  Le prove dovrebbero prevedere la simulazione di uso della apparecchiatura in condizioni limite ("*worst case*". Es. generazione allarme a determinate temperature).
- la verifica della impostazione dei parametri di processo definiti (es. temperatura, velocità di centrifugazione);
- ove applicabile, la verifica del corretto interfacciamento con altre apparecchiature e sistemi gestionali informatizzati;
- la verifica della disponibilità di tutta la documentazione necessaria al corretto utilizzo e gestione della apparecchiatura (es. piani per il controllo, la manutenzione e la pulizia, nonché piani per la verifica periodica dello stato di taratura, da elaborare in relazione alle raccomandazioni fornite dal costruttore e a quanto definito dalle procedure per la gestione delle apparecchiature in vigore presso la Struttura e/o alle procedure aziendali applicabili);
- la verifica delle competenze del personale che utilizzerà/gestirà la apparecchiatura e della conseguente attuazione di piani di addestramento, in riferimento a quanto definito dalle procedure inerenti alla gestione delle competenze del personale in vigore presso la Struttura (V. Par. 6.5.11).

Le suddette attività di verifica possono essere svolte, secondo quanto definito in appositi piani, col supporto del costruttore e/o di personale tecnico qualificato, ed i relativi risultati devono essere sempre documentati.

Eventuali “deviazioni” riscontrate in questa fase devono essere gestite come indicato nel Par. 6.5.12.

La qualifica delle funzioni può essere rilasciata solo a seguito:

- del superamento di tutti i test/prove previsti in questa fase per la apparecchiatura considerata;
- della verifica della disponibilità di tutta documentazione necessaria al suo corretto utilizzo e gestione;
- della approvazione formale del Responsabile della Struttura o di un suo delegato.

6.5.6.3 Terza fase: qualificazione delle prestazioni (Performance Qualification - PQ)

La *qualificazione delle prestazioni* (PQ) può essere effettuata solo a seguito della verifica di corretto espletamento delle fasi di qualificazione precedenti (IQ, OQ) e prevede una serie di prove finalizzate ad accertare che la apparecchiatura garantisca in modo riproducibile, nelle condizioni reali di utilizzo (routine), il soddisfacimento di tutti i risultati attesi definiti per il processo (V. Par. 6.5.1).

Nella maggior parte dei casi, la qualificazione delle prestazioni coincide con la convalida del processo.

Per quanto riguarda la pianificazione delle prove, si rimanda al Par. 6.5.12.

Questa attività può essere svolta col supporto di personale tecnico qualificato, ed i relativi risultati devono essere sempre documentati.

Eventuali "deviazioni" riscontrate in questa fase devono essere gestite come indicato nel Par. 6.5.12.

La qualifica delle prestazioni può essere rilasciata solo a seguito:

- del superamento di tutte le prove previste in questa fase;
- della approvazione formale del Responsabile della Struttura.

6.5.7 Convalida dei dispositivi impiegati per il trasporto del sangue e degli emocomponenti

I dispositivi impiegati per il trasporto del sangue e degli emocomponenti devono essere convalidati in relazione alla alloro capacità di garantire l'integrità e la preservazione delle proprietà biologiche dei prodotti.

Le procedure da elaborare e da applicare per la convalida di tali dispositivi sono del tutto assimilabili a quelle definite per la convalida dei processi.

6.5.8 Convalida dei metodi

In determinati casi, nell'ambito dei processi da convalidare o comunque di processi critici, è necessario o opportuno convalidare i metodi impiegati per lo svolgimento di particolari attività (es. metodi analitici impiegati per i test di qualificazione biologica degli emc, detersione e disinfezione della cute precedenti la venopuntura finalizzata alla raccolta del sangue intero e degli emc).

I metodi possono essere convalidati attraverso test/prove nell'ambito del processo interessato, al fine di accertarne la idoneità rispetto ai requisiti e alle prestazioni precedentemente definiti (V. Par. 6.5.3).

Le attività di convalida dei metodi possono essere svolte col supporto di personale tecnico esperto, anche contestualmente alla effettuazione delle prove finalizzate alla convalida del processo (ad es. nel caso di metodi analitici).

Eventuali "deviazioni" riscontrate nel corso delle attività di convalida devono essere gestite come indicato nel Par. 6.5.12.

L'iter di convalida dei metodi ed i relativi risultati devono essere sempre documentati.

La convalida di un metodo può essere rilasciata solo a seguito:

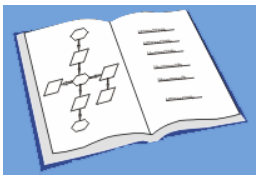
- del superamento di tutti i test/prove previsti;
- della verifica della disponibilità di tutta documentazione necessaria alla sua corretta applicazione;
- della approvazione formale del Responsabile della Struttura o di un suo delegato.

Nella **Appendice 3**, viene riportato un esempio di format da utilizzare per attestare la convalida di un metodo analitico.

6.5.9 Convalida dei sistemi gestionali informatizzati

I sistemi gestionali informatizzati impiegati dai ST e dalle UdR del sangue e degli emc sono identificabili come "componenti critiche" di molti processi. In accordo alla normativa vigente, tali sistemi devono essere convalidati prima dell'uso, sottoposti a controlli regolari di affidabilità e periodicamente sottoposti a manutenzione ai fini del mantenimento dei requisiti e delle prestazioni previsti[9], preferibilmente con riferimento, almeno di ordine generale, alla *Good Automated Manufacturing Practice 5 - GAMP5*, ISPE (*International Society for Pharmaceutical Engineering*[10]).

6.5.10 Definizione degli standard operativi



Come illustrato nei paragrafi precedenti, nell'ambito dei percorsi di qualificazione dei locali/aree, dei materiali e delle apparecchiature, e di convalida dei metodi, dei dispositivi impiegati per il trasporto di sangue ed emc e dei sistemi gestionali informatizzati, è sempre prevista la predisposizione (o la acquisizione, ove già disponibile) di tutta la documentazione (procedure, piani di controllo, etc.) necessaria a garantirne il corretto impiego e/o gestione da parte del personale operante nella Struttura.

Esempi

	▪ Procedure/istruzioni/protocolli che definiscono le attività previste, le responsabilità associate, le modalità operative per lo svolgimento delle attività, i riferimenti normativi e bibliografici, le registrazioni da produrre. ▪ Modulistica standard da utilizzare nel corso dello svolgimento delle attività.
Locali/aree	▪ Piani per la pulizia e la decontaminazione. ▪ Procedure per lo stoccaggio e per la rotazione dei prodotti detergenti e sanitizzanti. ▪ Piani di monitoraggio della contaminazione microbica. ▪ ……
Materiali	▪ Istruzioni per l'uso. ▪ Procedure per lo stoccaggio e per la rotazione dei prodotti. ▪ Procedure per i controlli in accettazione e durante lo stoccaggio, compresa la gestione delle eventuali non conformità riscontrate. ▪ ……
Apparecchiature	▪ Standard relativi a determinati parametri di processo (es. temperatura, velocità di centrifugazione, tempi). ▪ Manuali per l'uso, istruzioni operative specifiche. ▪ Piani per la manutenzione, il controllo e la pulizia. ▪ Procedure di calibrazione. ▪ ……
Sistemi gestionali informatizzati	▪ Procedure per la gestione degli accessi. ▪ Procedure di *back-up*. ▪ Procedure di *restore*. ▪ ……
Metodi	▪ Procedure/istruzioni/protocolli operativi.

I soggetti incaricati dal Responsabile della Struttura hanno la responsabilità di diffondere tutti i documenti necessari e di addestrare il personale alla loro corretta applicazione prima della implementazione del processo o di una sua modifica *(change control)*.

[9] *[rif. 8, Requisiti O.12, UO.13]*
[10] *[rif. 34]*

NOTA *Tutti i documenti e moduli predisposti devono essere gestiti in riferimento ad apposite procedure emesse nell'ambito del Sistema Qualità della Struttura, le quali dovrebbero definire anche le modalità di gestione di eventuali documenti di origine esterna (es. documenti forniti dal produttore di apparecchiature e materiali a corredo del bene; procedure/piani predisposti dalla Azienda a cui la Struttura afferisce; per le UdR, direttive fornite dal ST di afferenza).*

6.5.11 Qualificazione del personale

Tutto il personale operante all'interno della Struttura deve essere qualificato in relazione alle responsabilità e alle mansioni previste per il ruolo assegnato. Questo concetto si applica a tutti i processi ed attività che influenzano la qualità dei risultati dei processi e delle attività che si esplicano nella Struttura.

Sostanzialmente, le attività di qualificazione di un operatore sono finalizzate ad accertare la sua idoneità rispetto ai requisiti prestabiliti (es. qualifiche previste) e la sua capacità di svolgere correttamente le attività assegnate.

La qualificazione deve essere rilasciata a seguito della verifica documentata di una serie di competenze (acquisite prima dell'inserimento nella Struttura e/o a seguito di un percorso di formazione/addestramento interno), che devono essere definite e formalizzate nell'ambito delle procedure per la gestione delle competenze del personale in vigore presso la Struttura, come previsto:

- dai Requisiti specifici per la Autorizzazione dei ST e delle UdR definiti nell'Allegato A dell'Accordo Stato-Regioni del 16.12.2010 (competenze richieste per il personale, valutazione periodica della persistenza di tali competenze)[11];
- dai Requisiti generali per la Autorizzazione e l'Accreditamento delle Strutture sanitarie definiti dalle singole Regioni/PP.AA. (percorsi di inserimento, formazione e aggiornamento);
- dai Requisiti specifici per l'Accreditamento dei ST e delle UdR definiti dalle singole Regioni/PP.AA. in riferimento all'Accordo Stato-Regioni del 25.07.2012 (competenze tecnico-professionali richieste a medici e infermieri operanti nelle attività di raccolta del sangue e degli emocomponenti)[12].

In relazione al livello di "criticità" delle mansioni assegnate rispetto alla qualità dei risultati dei processi/attività in cui sono coinvolti, gli operatori devono essere qualificati a seguito di:

- verifica documentale del possesso dei requisiti previsti (es. titoli di studio, curriculum vitae, attestati di partecipazione ad attività di formazione/qualificazione);
- valutazioni sul campo nel corso e alla fine del percorso di addestramento a cura di *tutor* e responsabili dei percorsi di inserimento;
- ove previsto dalla Struttura, superamento di un numero definito di test/prove in relazione ad una determinata procedura che richiede particolari abilità (es. raccolta di sangue ed emocomponenti, effettuazione di test di laboratorio).

L'iter di qualificazione del personale deve essere sempre documentato.

La qualifica degli operatori può essere rilasciata solo a seguito del superamento di tutte le verifiche/prove/test previsti, nonché della approvazione formale del Responsabile della Struttura, con la corresponsabilità di eventuali suoi delegati incaricati della supervisione dei percorsi di inserimento (es. Coordinatore Infermieristico, Coordinatore Tecnico, Responsabili di Settore).

[11] *[rif. 8]*
[12] *[rif. 9]*

6.5.12 Pianificazione ed effettuazione delle prove finalizzate alla convalida dei processi

Le prove ai fini della convalida del processo devono essere effettuate secondo quanto definito in specifici *protocolli di convalida* (che possono essere parte integrante dei *Piani di convalida*) indicanti:

- i parametri da misurare/verificare ai fini della convalida del processo, identificati attraverso la analisi e la valutazione dei rischi di cui al Par. 6.4;
- gli standard di riferimento (previsti dalla normativa vigente/dalle linee guida disponibili o stabiliti dalla Struttura) applicabili per ogni parametro;
- i criteri e, ove applicabili, i limiti di accettabilità da considerare nelle verifiche;
- le modalità di verifica (strumentale, visiva, etc.);
- gli eventuali strumenti di misurazione/controllo da impiegare nel corso delle prove ed eventuali materiali da impiegare nel caso di prove simulate;
- la durata del periodo di prova;
- le modalità previste per la raccolta/valutazione dei dati;
- la gestione di eventuali deviazioni riscontrate nel corso delle attività di prova.

I protocolli di convalida devono sempre specificare:

- le condizioni in cui le prove devono essere effettuate, in relazione ai fattori di stratificazione/variabili critiche che possono incidere sull'esito delle stesse. In altre parole, è necessario che il processo venga testato in tutte le condizioni che si possono verificare, comprese quelle più sfavorevoli. Ad esempio, relativamente al trasporto delle unità di sangue ed emc, le prove dovrebbero essere effettuate considerando:
  - le temperature ambientali in cui avviene il trasporto;
  - i volumi di carico del contenitore;
  - i tempi di trasporto, che possono aumentare rispetto a quelli "normali" in caso di imprevisti durante il trasporto con automezzi.
- il numero delle misure da effettuare, che deve essere tale da fornire dati sufficienti per la valutazione della variabilità del processo (V. Par. 8.2 *Tecniche statistiche per la convalida dei processi*).

I protocolli di convalida (come i piani per la qualificazione delle componenti critiche dei processi; V. paragrafi precedenti) devono sempre prevedere la gestione di eventuali *"deviazioni"* che possono essere riscontrate in sede di verifica/test/prova (es. rilevazione di una temperatura fuori range in una particolare zona del dispositivo impiegato per il trasporto o mancata rilevazione della temperatura in un punto specifico del dispositivo per malfunzionamento di una sonda).

Le deviazioni possono essere:

- non critiche, ossia errori rilevati nel protocollo o problemi riscontrati durante l'esecuzione dei test/prove che non hanno impatto sulla qualificazione/convalida (es. fallimento della prova a causa di fattori esterni, non corretta applicazione del protocollo di convalida).
- critiche, ossia problemi riscontrati durante l'esecuzione dei test/prove che hanno un effettivo o potenziale impatto sulla qualificazione/convalida (es. fallimento della prova applicando correttamente il protocollo di convalida, non conformità delle prestazioni della apparecchiatura impiegata nel corso delle prove).

Ogni deviazione deve essere in ogni caso analizzata e documentata, unitamente alle azioni avviate e alle responsabilità associate.

Nella **Appendice 3**, viene riportato un esempio di format da utilizzare per la gestione delle eventuali deviazioni riscontrate durante lo svolgimento delle attività di qualificazione o delle prove di convalida.

6.5.13 Documentazione delle attività di convalida

I risultati delle diverse verifiche/prove effettuati nel corso delle attività di qualificazione/convalida delle componenti critiche dei processi, come illustrato nei paragrafi precedenti, devono essere documentati via via che vengono svolte e concluse le attività. La Struttura deve prevedere un riesame formale di ogni step previsto per l'iter di convalida prima di procedere allo step successivo.

Al termine delle attività previste nei percorsi di convalida, deve essere elaborato un *Report di convalida*, documento finalizzato ad attestare che tutti i requisiti definiti sono stati soddisfatti e che registra le conclusioni complessive e le eventuali raccomandazioni al termine dell'iter.

In particolare, il *Report di convalida* deve:

- riassumere le attività svolte ed i relativi responsabili coinvolti;
- riassumere l'esito delle prove effettuate in riferimento al protocollo di convalida applicato;
- descrivere eventuali deviazioni riscontrate in sede di prova, nonché le relative azioni avviate;
- indicare i documenti prescrittivi (procedure, piani di manutenzione, etc.) prodotti o modificati;
- riportare valutazioni in merito alle competenze del personale e al *training* effettuato;
- contenere uno *statement* finale di autorizzazione dal parte del Responsabile della Struttura alla implementazione del processo (e dunque alla applicazione delle relative procedure) a seguito della convalida.

Prima dell'autorizzazione finale, il *Report di convalida* e tutta la documentazione allegata, o alla quale esso fa riferimento, devono essere completati ed essere riesaminati dal Responsabile della Struttura, con la corresponsabilità del Responsabile della funzione di Garanzia della Qualità e di eventuali altri Responsabili identificati dal Responsabile della Struttura. Tale riesame deve essere sempre documentato.

NOTA *La decisione finale inerente alla convalida di un processo è sempre di competenza del Responsabile della Struttura, anche nei casi in cui il percorso di convalida preveda il coinvolgimento di personale qualificato interno alla Struttura (es. Responsabili di Settore) e/o un sostanziale supporto da parte di soggetti esterni (fornitori, tecnici esterni, strutture aziendali preposte ai controlli, consulenti, etc.) in termini di prestazioni e/o documentazione fornita.*

NOTA *Tutta la documentazione prodotta nel corso delle attività di convalida dei processi e di qualificazione delle loro componenti critiche deve essere archiviata in riferimento ad apposite procedure emesse nell'ambito del Sistema Qualità della Struttura.*

NOTA *Qualora i processi per i quali è prevista la convalida vengano esternalizzati (es. trasporto del sangue e degli emc), la Struttura ha la responsabilità di verificare che le procedure applicate dai soggetti terzi, nonché le componenti (apparecchiature, materiali, …) da essi utilizzate, assicurino il soddisfacimento di tutti i requisiti previsti dalla normativa vigente, acquisendo, nell'ambito di specifici accordi formalizzati, la documentazione che esplicita le garanzie in tal senso fornite.*

NOTA *Il Servizio Trasfusionale ha la responsabilità di formalizzare e di fornire alle Unità di Raccolta di afferenza le indicazioni tecnico-gestionali per la corretta effettuazione:*

- *delle procedure di convalida dei processi di conservazione, confezionamento e trasporto delle unità di sangue ed emc;*
- *delle attività di qualificazione delle apparecchiature, dei materiali e del personale impiegati nelle attività di raccolta, conservazione, confezionamento e trasporto del sangue e degli emc.*

6.6 Mantenimento dello stato di convalida dei processi e dello stato di qualificazione delle apparecchiature

La Struttura deve attivare idonei meccanismi e procedure finalizzati a garantire:

- il mantenimento dello "stato di convalida" dei processi che influiscono sulla qualità e sulla sicurezza del sangue e degli emc;
- il mantenimento dello "stato di convalida" dei dispositivi atti a garantire la integrità e la preservazione delle proprietà biologiche del sangue e degli emc durante il trasporto;
- il mantenimento dello "stato di qualificazione" delle apparecchiature che influiscono sulla qualità e sulla sicurezza del sangue e degli emc.

A tale fine, la Struttura deve garantire il sistematico svolgimento delle attività previste negli "standard operativi" (Procedure, Piani, etc.) formalizzati in fase di qualificazione/convalida delle componenti del processo identificate come "critiche" (V. Par. 6.5.10):

Locali/aree	▪ Attività di pulizia e decontaminazione. ▪ Monitoraggio della contaminazione microbica. ▪ ……
Apparecchiature	▪ Manutenzione preventiva e pulizia. ▪ Controlli (compreso il controllo dello stato di taratura). ▪ ……
Sistemi gestionali informatizzati	▪ Manutenzione preventiva. ▪ Controlli periodici di affidabilità. ▪ ……
Materiali	▪ Controlli in accettazione e durante lo stoccaggio. ▪ ……
Metodi	▪ Applicazione delle procedure definite, accertata attraverso attività di *auditing* e/o di monitoraggio di specifici indicatori di processo. ▪ ……
Operatori	▪ Verifiche periodiche di mantenimento delle competenze. ▪ ……

6.7 Riconvalida periodica dei processi, dei sistemi gestionali informatizzati e dei dispositivi impiegati per il trasporto di sangue ed emocomponenti

Tutti i processi, i sistemi gestionali informatizzati ed i dispositivi impiegati per il trasporto di sangue ed emc convalidati devono essere sottoposti a riconvalida periodica.

I *Piani di convalida* dovrebbero definire i parametri da tenere sotto controllo nel tempo, in raccordo con gli indicatori di monitoraggio (di risultato e di processo) previsti nell'ambito del Sistema Qualità della Struttura, al fine di verificare l'effettivo mantenimento dello stato di convalida dei processi/sistemi/dispositivi nel caso in cui essi non vengano modificati e dunque non siano oggetto dei meccanismi di *change control* (V. Cap. 7).

Gli indicatori di controllo monitorati, alimentati dai dati di risultato e processo raccolti ed elaborati dalla Struttura, possono riguardare, ad esempio:

- non conformità riscontrate nel prodotto, emerse ad esempio in occasione dei controlli di qualità degli emc contemplati dalle disposizioni normative vigenti (V. Par. 8.3);
- non conformità riscontrate nel corso dei processi (es. campioni biologici non conformi, sedute analitiche invalidate, temperatura fuori range);
- criticità emerse in relazione alle apparecchiature, ai sistemi diagnostici, ai sistemi gestionali informatizzati (guasti/fermi macchina, malfunzionamenti);
- per quanto riguarda i dispositivi impiegati per il trasporto del sangue e degli emc: non conformità delle temperature di esercizio rispetto ai range stabiliti;
- tempi di svolgimento di alcune attività o ritardi rispetto ai tempi previsti;
- incidenti (V. definizione in Cap. 2 *Definizioni e abbreviazioni*);
- effetti indesiderati occorsi al donatore di sangue ed emc o al ricevente (V. definizione in Cap. 2 *Definizioni e abbreviazioni*) imputabili al processo;
- *near miss* (V. definizione in Cap. 2 *Definizioni e abbreviazioni*);
- risultanze delle attività di *auditing* della qualità interne/esterne;
- reclami.

In caso di criticità imputabili alla inadeguatezza del processo/sistema/dispositivo, deve essere attivata una procedura di riconvalida dello stesso, secondo le modalità definite in questa Guida.

Qualora determinati parametri di un processo siano stati identificati come "critici" in fase di *risk assessment* (V. Par. 6.4) e siano stati valutati come non verificabili in modo adeguato con le procedure di controllo standard applicate nella Struttura, potrebbe inoltre rendersi necessario effettuare periodicamente specifici test/prove (es. per il processo di congelamento del plasma: controllo periodico della uniformità della temperatura in punti critici dell'abbattitore termico con sacche-test in cui sono state inserite sonde provviste di sensore di rilevamento della temperatura in continuo nel *core* dell'unità).

Le disposizioni normative vigenti non specificano la periodicità prevista per la riconvalida dei processi/sistemi/dispositivi impiegati per il trasporto del sangue e degli emc; l'intervallo di tempo deve essere definito dalla Struttura in relazione alle risultanze delle attività di *risk assessment*.

E' comunque consigliabile che il mantenimento dello stato di convalida venga verificato con periodicità almeno annuale, in occasione della effettuazione della revisione periodica, da parte del Responsabile del Servizio Trasfusionale o della UdR, dei risultati relativi ai prodotti e alle attività svolte[13].

La responsabilità di definire i tempi ed i criteri per l'effettuazione delle riconvalide periodiche spetta al Responsabile della Struttura, con la corresponsabilità del Responsabile della Funzione di Garanzia della Qualità e la eventuale corresponsabilità/collaborazione di eventuali altri Responsabili identificati dal Responsabile della Struttura.

Le attività previste in questo paragrafo ed i relativi risultati devono essere sempre documentati.

Le scadenze previste per le attività di riconvalida devono essere registrate nel *Programma delle attività di convalida* (V. Par. 6.2).

[13] *Requisiti O.31 (ST) e UO.26 (UdR) dell'Allegato A dell'Accordo tra il Governo, le Regioni e le PP.AA. di Trento e Bolzano del 16.12.2010.*

6.8 Riqualificazione periodica delle apparecchiature

Le apparecchiature "critiche" ai fini della qualità dei risultati dei processi (convalidati o, come nel caso della raccolta del sangue e degli emc, non convalidati) devono essere periodicamente riqualificate, al fine di riconfermare la loro adeguatezza rispetto all'uso previsto.

Per quanto riguarda le apparecchiature impiegate nell'ambito di processi convalidati, le attività di riqualificazione possono essere contestuali alle attività di riconvalida periodica dei processi stessi, illustrata nel Par. 6.7.

Le attività di riqualificazione possono essere pianificate in relazione alla occorrenza di eventuali problematiche inerenti alle apparecchiature considerate, riscontrate nel corso della applicazione delle procedure di controllo standard attivate dalla Struttura, come ad esempio:

- non conformità di prodotto (unità di sangue ed emc) imputabili alle apparecchiature;
- incidenti (V. definizione in Cap. 2 *Definizioni e abbreviazioni*) imputabili alle apparecchiature;
- guasti occorsi e/o tempi di fermo macchina.

Qualora però determinate *performance* di una apparecchiatura siano stati identificate come particolarmente "critiche" in fase di *risk assessment* (V. Par. 6.4) e siano state valutate come non verificabili in modo adeguato con le suddette procedure di controllo standard, è necessario prevedere specifici test/prove da effettuare periodicamente e da formalizzare all'interno dei Piani di convalida.

La riqualificazione periodica delle apparecchiature è una attività di competenza del Responsabile della Struttura o di suoi delegati, con la corresponsabilità del Responsabile della Funzione di Garanzia della Qualità e di eventuali altri Responsabili identificati dal Responsabile della Struttura.

Questa attività deve essere sempre documentata.

Le scadenze previste per le attività di riqualificazione dovrebbero essere registrate in appositi scadenzari (o nel *Programma delle attività di convalida,* V. Par. 6.2).

6.9 Valutazione periodica delle competenze del personale

Come descritto nel Par. 6.5.11 di questa Guida, tutto il personale operante all'interno della Struttura deve essere qualificato in relazione alle responsabilità e alle mansioni previste per il ruolo assegnato.

Secondo quanto prescritto:

- dai Requisiti specifici per la Autorizzazione dei ST e delle UdR definiti nell'Allegato A dell'Accordo Stato-Regioni del 16.12.2010[14];
- dai Requisiti specifici per l'Accreditamento dei ST e delle UdR definiti dalle singole Regioni/PP.AA. in riferimento all'Accordo Stato-Regioni del 25.07.2012[15];

il Responsabile della Struttura deve identificare le competenze "critiche" tecnico-professionali (ai fini della sicurezza e della qualità delle prestazioni effettuate) che devono essere valutate periodicamente al fine di accertarne la persistenza nel tempo e dunque il mantenimento dello "stato di qualificazione" degli operatori.

[14] *[rif. 8]*
[15] *[rif. 9]*

Questa verifica può essere effettuata attraverso:

- una valutazione del livello di autonomia dell'operatore dopo la effettuazione di un numero stabilito di prestazioni/procedure in un periodo di tempo definito (ad esempio, i Requisiti specifici per l'Accreditamento dei ST e delle UdR di cui all'Accordo Stato-Regioni del 25.07.2012 richiedono per il personale medico ed infermieristico che svolge attività di raccolta del sangue e degli emc la effettuazione di almeno 200 procedure di raccolta di sangue intero/anno per persona e di almeno 50 procedure di raccolta in aferesi/anno per persona, documentate);
- specifici test/prove in relazione ad una determinata attività che richiede particolari abilità;
- valutazioni sul campo in merito al corretto svolgimento delle attività assegnate;
- verifica delle attività di formazione/aggiornamento alle quali l'operatore ha partecipato.

La valutazione periodica delle competenze del personale deve essere documentata ed è demandata al Responsabile della Struttura, con la eventuale corresponsabilità di altri Responsabili (es. Coordinatore Infermieristico, Coordinatore Tecnico, Responsabili di Settore).

NOTA *La valutazione periodica delle competenze del personale deve essere prevista nella procedura inerente alla gestione delle competenze del personale in vigore presso la Struttura, la quale deve definire le responsabilità associate a questa attività, i criteri/modalità di effettuazione e le registrazioni da produrre.*

7. Gestione controllata dei cambiamenti *(change control)*

I cambiamenti eventualmente introdotti nei processi/attività devono essere sempre preliminarmente valutati sulla base di appropriate analisi tecnico-scientifiche, al fine di valutarne l'impatto e di intraprendere tutte le contromisure necessarie ad eliminare o comunque a ridurre ad un livello accettabile eventuali rischi.

Le modifiche "non controllate", infatti, possono pregiudicare lo "stato di convalida" conseguito per i processi (ma in generale il problema si pone anche per i processi/attività per i quali non è prevista una convalida, come la raccolta del sangue e degli emc) e/o lo "stato di qualificazione" delle componenti critiche dei processi stessi (es. apparecchiature).

Pertanto è necessario attivare, nell'ambito della Struttura, un meccanismo strutturato e documentato per la gestione controllata delle modifiche che si intendono apportare ai processi.

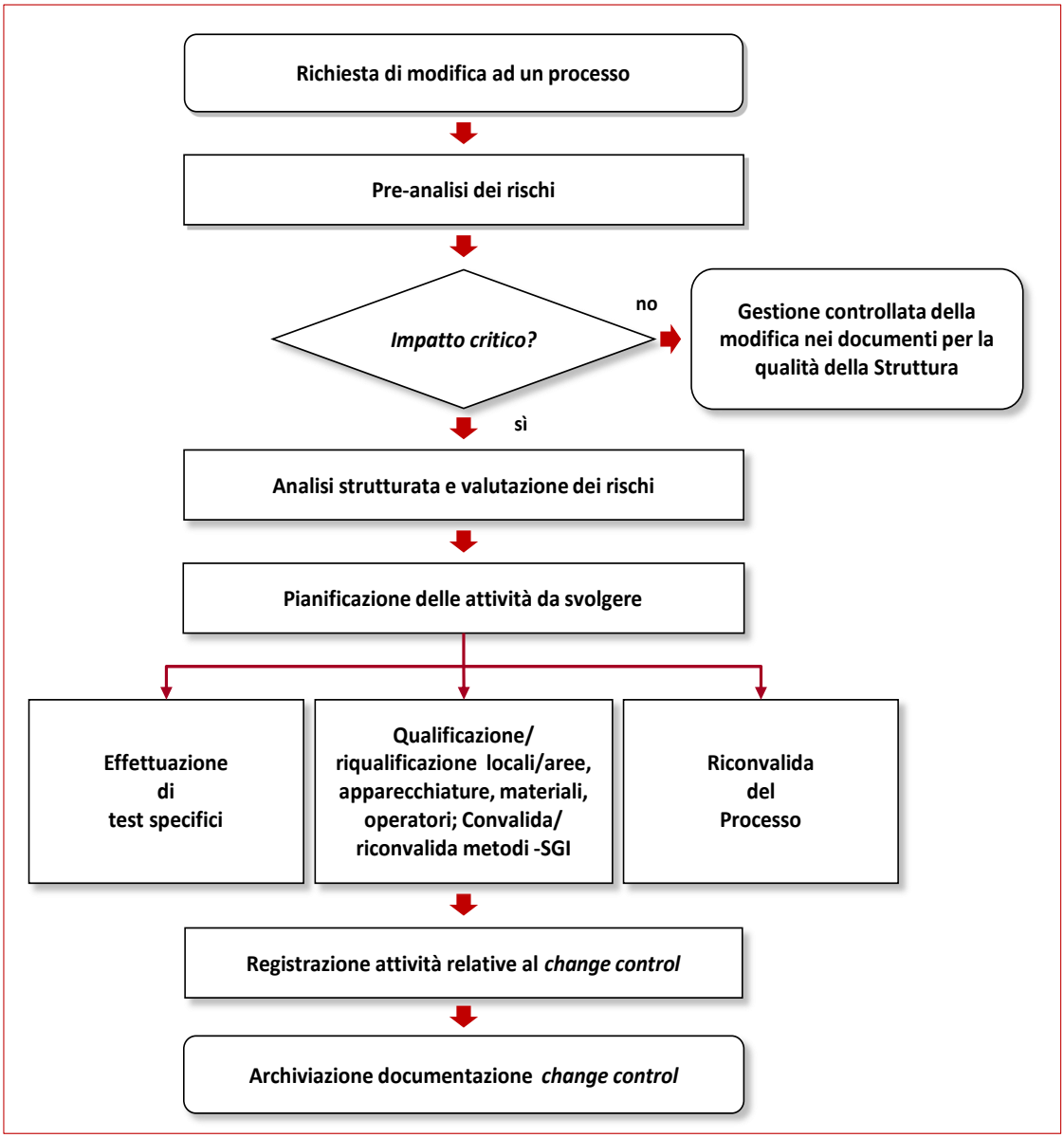
La necessità di attivare il meccanismo di "gestione controllata dei cambiamenti" (o *change control*) può essere originata, ad esempio, da:

- introduzione di nuovi standard di riferimento o modifica di quelli in vigore (disposizioni normative vigenti, linee guida emanate dalla comunità scientifica, etc.);
- modifiche pianificate di un processo o di una sua componente (es. apparecchiature, materiali critici);
- revisione di procedure.

I meccanismi pianificati dalla Struttura per la gestione controllata dei cambiamenti possono essere formalizzati all'interno di una procedura ad hoc o, come proposto in questa Guida, nella *Procedura generale per le attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti* (V. Par. 6.1).

La *flow chart* in **Fig.12** identifica la sequenza di attività (fasi) che caratterizzano il percorso di gestione controllata dei cambiamenti dei processi di erogazione del servizio all'interno di una Struttura.

Fig.12 - Flow chart attività di gestione controllata dei cambiamenti *(change control)*



I paragrafi che seguono illustrano i principi di base e le modalità di attuazione di ciascuna fase rappresentata nella *flow chart*.

7.1 Pre-analisi dei rischi

La richiesta di apportare una modifica ad un processo, convalidato o non convalidato (es. processo di raccolta del sangue e degli emc) e le relative motivazioni devono essere sempre documentate e valutate al fine di stabilire le azioni più opportune da svolgere per valutarne l'impatto. La responsabilità di tale valutazione può essere demandata al Responsabile della Funzione Garanzia della Qualità o al Responsabile della Struttura (con la corresponsabilità del Responsabile della Funzione Garanzia della Qualità).

Le modifiche ai processi, se di lieve entità, possono essere gestite nell'ambito della gestione controllata delle modifiche dei documenti per la Qualità della Struttura, quale definita in riferimento ad apposite procedure emesse dalla stessa.

In caso invece di cambiamenti il cui impatto può comportare rischi rispetto alle *performance* attese per il processo considerato, devono essere effettuate una analisi strutturata e una valutazione dei rischi.

7.2 Analisi strutturata e valutazione dei rischi

La valutazione dei potenziali rischi associati al cambiamento dei processi/attività deve essere supportata da analisi tecnico-scientifiche, effettuate dalla Struttura o da altri soggetti (es. soggetti istituzionali, comunità scientifica).

Per quanto riguarda le responsabilità, le metodologie e gli strumenti di analisi, si rimanda a quanto definito nel Par. 6.4 di questa Guida.

I risultati della analisi e valutazione effettuate ed il riferimento alla documentazione tecnico-scientifica utilizzata a supporto del cambiamento proposto devono essere documentati (V. Par. 7.4).

7.3 Pianificazione delle attività da svolgere a seguito della valutazione dei rischi

Alla luce dei risultati della analisi e delle valutazioni di cui ai paragrafi 7.1 e 7.2, il Responsabile della Struttura o suo delegato, con la corresponsabilità del Responsabile della funzione di Garanzia della Qualità, deve pianificare formalmente le attività da svolgere.

A seconda dei casi, queste attività possono prevedere:

- la elaborazione/modifica di procedure e/o altri documenti prescrittivi;
- la esecuzione di test specifici;
- la qualificazione/riqualificazione o convalida/riconvalida di componenti critiche del processo (apparecchiature, sistemi gestionali informatizzati, metodi, etc.);
- la riconvalida del processo interessato.

Le suddette attività devono essere svolte secondo quanto definito al Cap. 6 di questa Guida e devono essere documentate come definito nel Par. 7.4).

NOTA *La sostituzione di parti di apparecchiature o materiali con altri uguali o assolutamente equivalenti non richiede la riconvalida del processo (sostituzioni cosiddette "like-for-like").*

7.4 Registrazione delle attività relative al *change control*

L'iter seguito per la gestione controllata dei cambiamenti, descritto nei paragrafi precedenti, deve essere documentato.

La documentazione prodotta deve prevedere la registrazione almeno dei seguenti elementi:

- motivazioni che hanno condotto alla introduzione del cambiamento;
- risultati delle attività di analisi e di valutazione dei rischi e documentazione tecnico-scientifica di riferimento;
- attività svolte in termini di elaborazione/modifica di procedure e/o altri documenti prescrittivi nell'ambito del Sistema Qualità della Struttura, *testing*, qualificazione/riqualificazione o convalida/riconvalida di componenti critiche del processo, riconvalida del processo;
- documentazione prodotta/modificata a seguito delle suddette attività;
- attività di *training* degli operatori svolte;
- soggetti coinvolti nel percorso di *change control*.

Al termine dell'iter, il cambiamento può essere introdotto solo a seguito del riesame e della approvazione formale da parte del Responsabile della Struttura.

Una volta completata, tutta la documentazione prodotta nel corso delle attività di *change control* deve essere archiviata secondo quanto indicato nelle procedure in vigore presso la Struttura.

NOTA

I suddetti elementi possono essere sintetizzati in un apposito modulo, contenente anche il riferimento ad eventuali allegati/documenti inerenti al percorso seguito per la gestione del cambiamento.
*Nella **Appendice 3**, viene riportato un esempio di format da utilizzare per documentare la procedura di change control.*

8. Tecniche statistiche

8.1 Considerazioni generali

In questo capitolo, si introducono i concetti e le modalità per l'utilizzo di metodologie e tecniche statistiche nell'ambito della pianificazione delle prove previste per la convalida dei processi, nonchè i principi alla base del controllo statistico di processo *(SPC – Statistical Process Control)*.

Lo scopo delle attività di convalida è dimostrare che un determinato processo sia in grado di fornire costantemente *output* (es. unità di emc prodotte) con caratteristiche conformi a specifiche definite, entro una variabilità tollerabile. Al contempo, la convalida consente di acquisire le informazioni, quali quelle relative all'andamento medio e alla variabilità del processo, necessarie per pianificarne il successivo controllo statistico su base campionaria, con lo scopo di monitorare la stabilità del processo nel tempo (e quindi di rilevare eventuali "derive" dello stesso). Sebbene il controllo statistico di un processo sia una attività successiva alla convalida dello stesso, alcune Organizzazioni, quali la *Food and Drug Administration* statunitense (FDA)[16], ritengono la sua pianificazione parte integrante delle attività di convalida.

Le procedure di convalida si riferiscono a processi routinari in cui si fa generalmente riferimento al concetto di "lotto", inteso come un sottoinsieme di prodotti che dovrebbero avere uguali caratteristiche in quanto ottenuti in condizioni di processo omogenee in un tempo limitato. Alcuni processi, quali quelli trattati in questa Guida, generano però risultati che non si prestano all'utilizzo del termine "lotto" in senso stretto, trattandosi di prodotti (emc) che sono di fatto per loro natura unità "uniche". Ad esempio, data la variabilità biologica intrinseca dei donatori, il livello di fattore VIII nelle unità di plasma congelate nel medesimo abbattitore di temperatura nello stesso momento NON può essere comparabile alla quantità di principio attivo presente nelle compresse di un farmaco prodotte nello stesso lotto, sebbene le unità siano "trattate" contemporaneamente in condizioni stabili.

La convalida di un processo, per definizione, prevede attività di controllo "continuo" ed "esaustivo", ossia la verifica del 100% degli *output* di un processo fino al raggiungimento di una soglia minima di prodotti consecutivi conformi agli standard definiti. Queste attività, come definito nei capitoli precedenti di questa Guida, dovrebbero di regola essere svolte prima dell'inizio delle attività di produzione routinaria ("convalida prospettiva"). Nella realtà alla quale stiamo facendo riferimento, verranno, di fatto, realizzati percorsi di convalida in parallelo alla produzione di routine ("convalida concomitante"), rispettando comunque tutte le regole applicabili per la convalida prospettiva.

È comunque possibile attuare una "convalida - o valutazione – retrospettiva", ma solo nel caso in cui siano disponibili tutti i dati previsti relativi ad attività produttive pregresse per i processi analizzati, ove questi ultimi non abbiano subito modifiche nel periodo considerato ai fini della convalida (es. modalità di svolgimento delle attività, apparecchiature e materiali impiegati). Tali dati devono infatti in ogni caso rispondere alle caratteristiche sopra menzionate (ossia essere stati raccolti attraverso controlli "consecutivi" ed "esaustivi").

[16] *[rif. 25]*

8.2 Tecniche statistiche per la convalida dei processi

8.2.1 Concetti di base per la formulazione del "disegno sperimentale" per i protocolli di convalida

Il *disegno sperimentale* è parte integrante del protocollo di convalida (V. Par. 6.5.12) e consiste, sostanzialmente, nella progettazione di un "esperimento" finalizzato alla raccolta, alla analisi attraverso metodologie statistiche e alla valutazione dei dati necessari:

- a stabilire la adeguatezza del processo rispetto ai risultati attesi;
- a studiare la variabilità dei processi che devono essere convalidati.

I concetti alla base della corretta elaborazione di un disegno sperimentale di convalida sono tre[17]:

- la **replicazione**, che prevede la ripetizione delle prove di convalida in condizioni di processo stabili e che consente di stabilire se le differenze osservate nei risultati conseguiti sono compatibili con la "variabilità tollerabile";
- la **stratificazione** (o **blocco**), che prevede la effettuazione delle prove di convalida considerando diversi livelli dei "fattori critici di interesse" al fine di studiare la variabilità da essi indotta nei risultati/*output* di un processo;
- la **casualizzazione**, ossia l'ordine casuale con cui devono essere eseguite le prove. Nell'ambito del percorso di convalida di un processo, questo aspetto è sostituito dalla **consecutività delle prove**.

Fase preliminare del *disegno sperimentale di convalida* è la accurata analisi del processo in esame e dei rischi ad esso associati (V. Par. 6.4). Le informazioni desunte da tale analisi sono essenziali sia ai fini di una adeguata elaborazione del protocollo di convalida, sia ai fini della pianificazione dei controlli, anche su base campionaria, da effettuare sul processo successivamente alla convalida.

Le suddette attività di analisi forniscono infatti gli elementi necessari per la identificazione:

a. dei parametri da misurare/controllare per ogni risultato atteso per il processo (che chiameremo "variabili risposta"), allo scopo di accertarne la adeguatezza rispetto agli standard definiti e dunque convalidare il processo (ad es. la temperatura raggiunta nel *core* dell'unità di plasma dopo un'ora dall'inizio del congelamento);

b. dei "fattori di stratificazione" (o "fattori critici di interesse") potenzialmente in grado di influenzare i risultati del processo (ad es., per il parametro di cui al punto *a.*, la posizione delle unità di plasma nell'abbattitore rapido di temperatura).

Occorre tenere presente che la analisi del processo può portare alla identificazione di una molteplicità di potenziali fattori di stratificazione, non tutti rilevanti e/o controllabili ai fini della convalida. Ad esempio, il non corretto funzionamento di una apparecchiatura può certamente essere un fattore critico nell'ottenimento di un *output* conforme, ma poiché si presuppone che in fase di qualificazione della apparecchiatura siano state effettuate tutte le verifiche atte ad accertarne la affidabilità, nel piano di convalida NON si deve tener conto di tale fattore.

c. delle "variabili" e dei i relativi "livelli", per tutti i fattori di stratificazione selezionati, da considerare nel disegno sperimentale allo scopo di verificare la capacità del processo di garantire i risultati attesi in TUTTE le condizioni che possono presentarsi nelle attività di routine rispetto ai fattori stessi (V. Par. 8.2.3 e **Fig.13**). Le prove dovranno dunque essere pianificate per tutte le combinazioni di fattori/variabili/livelli individuati dalla Struttura.

[17] *[rif. 32]*

In fase di convalida, è necessario mantenere il processo sempre nelle medesime condizioni (si presuppone, quindi, che la qualificazione delle componenti critiche del processo - apparecchiature, materiali, etc. - sia già avvenuta) ed effettuare le prove nelle condizioni routinarie tenendo comunque conto di tutti i fattori "critici" (che possono cioè condizionare i risultati attesi per il processo) individuati in fase di *risk assessment*.

Come illustrato in precedenza, in determinati casi può essere utile ricorrere ad esperimenti condotti secondo un approccio *"worst case"*, in cui i fattori critici individuati, ed eventualmente altri aggiuntivi che possono presentarsi raramente in routine, vengono considerati nelle condizioni ritenute più sfavorevoli.

Ad esempio, nel processo di congelamento del plasma, si può decidere di valutare il risultato ottenuto introducendo nell'abbattitore unità da 650 mL portate ad una temperatura di partenza superiore a quella solitamente riscontrata in routine, ed utilizzare l'abbattitore termico a pieno carico anche se normalmente ciò non avviene.

Le prove *worst case*, se non superate, non necessariamente inficiano la convalida del processo; esse possono però servire ad introdurre particolari restrizioni nelle procedure operative applicate dalla Struttura (ad es. l'indicazione che le unità di plasma, al momento dell'inserimento nell'abbattitore, non possono presentare una temperatura superiore a 20-22°C).

Per questo motivo, è opportuno che il percorso di convalida non sia basato solo su prove *worst case*, in quanto i risultati ottenuti potrebbero portare a non convalidare un processo che, nella realtà, viene condotto routinariamente in condizioni meno "estreme" di quelle testate.

Come illustrato nel Par. 8.1, le prove di convalida devono essere effettuate analizzando gli *output* del processo in modo "consecutivo". Può però accadere che non sia oggettivamente possibile effettuare tutte le prove previste dal *disegno sperimentale di convalida*.

Ad esempio, nella convalida del processo di trasporto degli emc, occorre valutare l'*output* "mantenimento delle temperature di esercizio dei dispositivi di trasporto impiegati" in relazione alla temperatura ambientale in cui viene effettuato il trasporto (in quanto la temperatura esterna non può che essere considerata un "fattore di stratificazione"); ma se lo studio di convalida viene effettuato in inverno, e dunque a temperature basse, non può essere garantita la consecutività delle prove alle temperature elevate che si raggiungono nella stagione estiva.

In altri casi, è possibile che lo svolgimento delle prove richieda la "distruzione" del prodotto (es. in caso di misurazione della temperatura nel *core* dell'unità in fase di congelamento).

In queste situazioni, dunque, in fase di elaborazione del *disegno sperimentale di convalida*, è necessario ricorrere (ove possibile) a prove simulate e/o all'impiego di strumenti/kit ad hoc qualificati.

8.2.2 Concetti di base per la determinazione del numero di prove

Poiché la convalida di un processo deve condurre all'evidenza oggettiva della stabilità delle caratteristiche qualitative dei suoi *output*, le prove di convalida devono permettere lo studio della "variabilità intrinseca" del processo stesso.

La "variabilità intrinseca" si manifesta in due componenti:

a. la variabilità ENTRO ciclo produttivo ("*batch*"[18] *o "run"*[19]), riscontrabile in *output* ottenuti nello stesso momento (ad es., la variabilità del tempo di raggiungimento di -30°C nel *core* di unità di plasma da 650 mL congelate simultaneamente, oppure la variabilità delle misure ripetute su campioni di controllo in una stessa corsa analitica per un test di qualificazione biologica);

b. la variabilità TRA cicli produttivi, che consente di comprendere quanto il processo sia stabile in momenti diversi (ad esempio, la variabilità del tempo di raggiungimento di -30°C nel *core* di unità di plasma da 650 mL congelate in cicli di abbattimento diversi, oppure la variabilità delle misure ripetute su campioni di controllo in corse analitiche diverse di un test di qualificazione biologica).

In sede di convalida, dovranno essere effettuate prove che permettano di valutare la variabilità intrinseca del processo scomponendola nelle due componenti "ENTRO" e "TRA" *batch/run*.

Ad esempio, per convalidare il processo di congelamento del plasma, sarà necessario:

a. misurare la variabilità dei tempi di congelamento di unità collocate in diverse posizioni all'interno dell'abbattitore in un singolo ciclo di congelamento per valutare la variabilità "ENTRO ciclo produttivo";

b. ripetere questo esperimento più volte per misurare la variabilità "TRA cicli produttivi".

Nelle procedure di convalida applicate a livello industriale, si ritiene generalmente accettabile che un numero di (tre) *batch/run* consecutivi che generino *output* TUTTI conformi rispetto agli standard definiti sia sufficiente ai fini della convalida di un processo, dal momento che tre è il numero minimo di prove necessario per confrontare la variabilità dei risultati delle combinazioni dei livelli individuati per i fattori di stratificazione considerati "TRA" diversi *batch/run.*

NOTA

La "variabilità" viene quantificata di norma con la "varianza", identificata con il simbolo σ^2, che è un indice di dispersione dei dati ottenuto dalla somma dei quadrati delle differenze dei singoli valori misurati rispetto al loro valore medio[20]*. Minore è la varianza, minore è la variabilità, poiché maggiore è la concentrazione dei dati attorno al valore medio.*

La varianza calcolata sull'insieme delle misure effettuate durate le prove di convalida è solitamente utilizzata, nell'ambito della successiva fase di controllo statistico di processo, per costruire carte di controllo e per verificare che i valori minimi e massimi misurati (*"range"*) dei singoli *output* cadano all'interno delle specifiche definite (V. Par. 8.3.7).

[18] *Il termine "batch" indica un processo che porta alla produzione di quantità finite di prodotto da materie prime trasformate, in un periodo temporale limitato, attraverso procedure ordinate di trasformazione, utilizzando opportuni equipaggiamenti di impianto.*
[19] *Il termine "run" viene di norma utilizzato in ambito laboratoristico per indicare la singola seduta di analisi di campioni per la determinazione di un analita. Dal punto di vista concettuale, esso è equivalente al "batch", normalmente impiegato per indicare un ciclo produttivo in ambito industriale.*
[20] *[rif. 30]*

Per quanto riguarda più specificatamente i processi trasfusionali, la FDA sta operando una revisione in merito alla scelta della metodologia più idonea per la pianificazione dei percorsi di convalida e del successivo controllo statistico di processo; tuttavia, a oggi, la letteratura e le linee guida di riferimento[21] non forniscono indicazioni precise sul numero di prove da effettuare in fase di convalida di un processo, né indicano metodologie statistiche riconosciute a tale scopo.

Peraltro, la letteratura di riferimento può addirittura apparire disorientante; ad esempio, la *Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components*, EDQM 17th ed. (2013)[22] fornisce per i singoli emocomponenti indicazioni sulla percentuale o cadenza dei controlli da effettuare per il controllo dei parametri di qualità (1% della produzione, 4 unità/mese, etc.), mentre nel documento *"Acta of public workshop on statistical process controls for blood establishments"*[23] della FDA si afferma che queste indicazioni configurano un "*campionamento senza fondamento statistico*".

Al momento, dunque, il criterio maggiormente condiviso di controllo totale ("esaustivo") della produzione di tre *batch/run* consecutivi costituisce una indicazione valida di minima per convalidare i processi qualora in ogni *batch/run* sia possibile effettuare almeno una misura per ognuno dei parametri dell'*output* in relazione ad ogni combinazione di fattori di stratificazione/variabili/livelli individuata.

Qualora ciò non sia possibile, il numero minimo di *batch/run* da controllare ai fini di una convalida sarà determinato in funzione dell'ottenimento di almeno tre misure per ogni combinazione di fattori di stratificazione/variabili/livelli individuata (V. Par. 8.2.3).

8.2.3 Formulazione di un "disegno sperimentale" per la elaborazione di un protocollo di convalida

Alla luce di quanto esposto nei paragrafi precedenti, un *disegno sperimentale di convalida* dovrebbe prevedere i seguenti *step* (a scopo esemplificativo, si prenderà a riferimento il processo di congelamento rapido del plasma).

Step 1 – Identificazione dei parametri ("variabili risposta") da controllare/misurare per verificare la adeguatezza del processo ai fini della sua convalida.

Per quanto riguarda il processo in esame, supponiamo che siano stati identificati i seguenti risultati (o *output*) da conseguire, e dunque da verificare in sede di prova:

a) *raggiungimento della temperatura di -30°C nel core dell'unità entro 1 ora dall'inizio del congelamento;*
b) *assenza di conformazioni anomale della sacca (plicature/torsioni del profilo) dopo il congelamento;*
c) *mantenimento dell'integrità, adesione e leggibilità delle etichette di identificazione delle unità congelate.*

[21] *[rif. 11,25]*
[22] *[rif. 11]*
[23] *[rif. 25]*

NOTA	*In riferimento alla normativa vigente, il principale risultato/output atteso per il processo di congelamento rapido del plasma è la conformità del contenuto di proteine e di fattore VIII in ciascuna unità, ma il raggiungimento della temperatura di -30°C entro un'ora nel core della stessa (standard definito dalla normativa) è una "variabile proxy"[24] sufficiente a garantire la conformità del risultato agli standard previsti.* *È chiaro che il superamento delle prove per la verifica di tale risultato/output attesterà la adeguatezza del processo di congelamento e NON la conformità delle unità in termini di contenuto di fattore VIII, in quanto questa dipende dalla variabilità biologica degli emocomponenti e dalla corretta gestione di tutti i processi che riguardano le unità a monte e a valle del congelamento (trasporto e conservazione delle unità raccolte, separazione del sangue intero, conservazione e trasporto del plasma congelato). In altre parole, la effettiva conformità di contenuto di fattore VIII nelle unità di plasma potrà essere valutata SOLO attraverso un controllo statistico del processo a valle del congelamento.*

Le *variabili risposta b)* e *c)* sono variabili "dicotomiche"[25] ed i parametri da controllare sono configurabili come "*assenza di conformazioni anomale ….*" e "*mantenimento dell'integrità,….*".

Invece, la *variabile risposta a)* è una variabile "continua" e può essere misurata in due modi:

I. tempo di raggiungimento della temperatura di -30°C nel *core* dell'unità.

oppure

II. temperatura nel *core* dell'unità dopo 60 minuti dal posizionamento della stessa nell'abbattitore rapido di temperatura.

Step 2 – Definizione delle unità di misura per la verifica dei parametri identificati per ogni risultato/*output* del processo e dei relativi valori/standard di riferimento.

Per quanto riguarda le due *variabili risposta* "dicotomiche" di cui allo Step 1

b) "assenza di conformazioni anomale della sacca (plicature/torsioni del profilo) dopo il congelamento" (sì/no);

c) "mantenimento dell'integrità, adesione e leggibilità delle etichette di identificazione delle unità congelate" (sì/no);

i valori di riferimento per la valutazione della conformità sono "sì" per *b)* e "sì" per *c)*.

[24] *"Variabile proxy": variabile che descrive indirettamente il comportamento di un'altra variabile di interesse non osservabile direttamente o di difficile determinazione. La "variabile proxy" e quella di interesse devono essere fortemente correlate.*

[25] *La variabile "dicotomica" o "binaria" è una variabile nominale con due sole modalità. Un esempio di variabile dicotomica è appunto la "assenza di conformazioni anomale della sacca dopo il congelamento", che può assumere due soli valori: "sì" o "no".*

Per quanto riguarda invece la *variabile risposta a)*, i valori dovranno essere definiti a seconda del modo di misurazione che si è deciso di impiegare nello Step 1:

Misurazione di:	Valore/standard di riferimento
Tempo di raggiungimento della temperatura di -30°C nel *core* dell'unità	Entro 1 ora dall'inizio del congelamento
Temperatura registrata nel *core* dell'unità dopo 60 minuti dal posizionamento della stessa nell'abbattitore rapido di temperatura	-30°C

NOTA

La scelta della modalità di misurazione comporta la rilevazione, a seconda dei casi, di:

- *alternativa I: due variabili continue (tempo e temperatura registrate in continuo);*
- *alternativa II: una variabile continua (temperatura registrata dopo 60 minuti).*

NOTA

In entrambi i casi, è possibile dicotomizzare la variabile di interesse nella singola variabile dicotomica "tempo di congelamento conforme agli standard previsti" (sì/no).

NOTA

Il tipo di "variabile risposta" considerata (continua o dicotomica) può condizionare il tipo di analisi statistica attuabile dalla Struttura in seguito alla convalida.

Step 3 – Definizione delle modalità di verifica dei *parametri* identificati per ogni risultato/*output* atteso per il processo.

Le *variabili risposta* "dicotomiche" *b)* e *c)* potranno essere verificate attraverso una ispezione visiva di tutte le unità congelate durante i cicli di congelamento oggetto di prova.

Per quanto riguarda invece la misurazione e valutazione della *variabile risposta a) "raggiungimento della temperatura di -30°C nel core dell'unità entro 1 ora dall'inizio del congelamento"*, è possibile procedere con due metodi alternativi:

I. inserimento di una sonda provvista di sensore di rilevamento della temperatura in continuo nel *core* dell'unità;

II. inserimento di un termometro nel *core* dell'unità.

Step 4 – Identificazione dei "fattori di stratificazione" che possono influenzare la conformità dei risultati/*output* del processo e che devono dunque essere considerati per il disegno sperimentale di convalida.

Per la identificazione dei fattori di stratificazione, è determinante la preliminare analisi del processo e dei rischi associati (V. Par. 8.2.1).

NOTA

Non tutti i fattori identificati nella fase di analisi del processo hanno lo stesso grado di importanza ai fini delle attività di convalida. Sarà necessario identificare un numero limitato di fattori che siano di reale impatto sulla qualità dei risultati/output del processo e che siano effettivamente "controllabili".

Nel processo preso a riferimento, i potenziali fattori di stratificazione significativi riguardano di fatto la *variabile risposta "tempo di raggiungimento della temperatura di -30°C nel core dell'unità"* e sono:

I. posizione dell'unità nell'abbattitore rapido di temperatura;
II. volume di carico dell'abbattitore;
III. temperatura iniziale dell'unità da congelare;
IV. volume dell'unità da congelare.

Step 5 – Identificazione delle "variabili" e dei relativi "livelli" che permettono il controllo di ogni fattore di stratificazione identificato nello Step 4.

Nel processo che stiamo analizzando, possono essere identificati i seguenti elementi da considerare in fase di elaborazione del disegno sperimentale:

Fig.13 - Fattori di stratificazione, variabili, livelli

Potenziali fattori di stratificazione	Variabili	Livelli
Posizione dell'unità nell'abbattitore rapido di temperatura	Ripiano dell'abbattitore	Ripiano 1
		Ripiano 2
		Ripiano 3
		Ripiano 4
	Distanza dell'unità dalla apertura dell'abbattitore	Vicino
		Lontano
	Superficie dell'unità a contatto con i piani refrigeranti	A contatto
		Non a contatto
Volume di carico dell'abbattitore	/	Mezzo carico
		Pieno carico
Temperatura iniziale dell'unità	/	*Da definire*
Volume dell'unità	/	250 mL
		650 mL

NOTA

Quanto maggiore sarà il numero dei "livelli" identificati, tanto maggiore sarà il numero di misure da effettuare in sede di prova.
Alcuni livelli possono non essere considerati come elementi da combinare ai fini della elaborazione del disegno sperimentale di convalida, ma essere presi in esame per pianificare prove "worst case" (V. Step 6).

NOTA

Tutte le apparecchiature critiche identificate in fase di analisi di un processo sono da considerare come "fattore di stratificazione" nell'ambito delle prove di convalida. Ad esempio, qualora la Struttura impieghi due abbattitori rapidi di temperatura per il congelamento del plasma (anche se uno dei due è di riserva o meno utilizzato), la convalida dovrà prevedere la replicazione delle prove di convalida su entrambe le apparecchiature.

Step 6 – Pianificazione di prove *worst case*.

In fase di pianificazione delle prove, possono essere prese in considerazione condizioni particolarmente critiche del processo, adottando un approccio *worst case* in relazione ad alcuni fattori di stratificazione individuati negli step precedenti. Nell'esempio considerato, è possibile, ad esempio:

- simulare una situazione in cui la temperatura di partenza delle unità sia superiore alla temperatura media registrata di routine nei locali di preparazione (a tal fine, le unità possono essere immerse in acqua calda prima del posizionamento nell'abbattitore);
- utilizzare l'abbattitore termico a pieno carico;
- sovrapporre alcune unità nell'abbattitore in modo che non vengano a diretto contatto con i piani refrigeranti.

NOTA

Le prove "worst case" possono essere pianificate come prove aggiuntive rispetto a quelle previste per la convalida del processo in condizioni routinarie/standard. In altre parole, non è necessario stressare eccessivamente le condizioni sperimentali del processo se si è certi che in routine vengono sistematicamente applicate procedure operative adeguate.

Step 7 – Identificazione e qualificazione di eventuali apparecchiature e materiali da impiegare per la effettuazione delle prove di convalida.

Per la effettuazione delle prove di convalida, potrebbe rendersi necessario impiegare apparecchiature e/o materiali specifici (ad es. sonde e termometri descritti nello Step 3 per la convalida del processo di congelamento del plasma). Tali apparecchiature e materiali devono essere preventivamente qualificati secondo quanto indicato nei Parr. 6.5.5 e 6.5.6 di questa Guida.

Ad esempio, considerando che la conformità del prodotto finito, nel caso preso in esame, fa riferimento al contenuto di proteine e di fattore VIII delle unità e che la convalida prevede attività di controllo "continuo" ed "esaustivo", l'utilizzo di unità di plasma comporterebbe la distruzione di una quota rilevante di prodotto impiegato in fase di prova in un numero predefinito "k" di cicli di congelamento. Per ovviare a ciò, possono essere effettuate prove simulate che prevedano l'utilizzo di sacche-test (sacche surrogate riempite di liquido/gel con caratteristiche fisiche simili al plasma, preparate dalla Struttura o acquistate da ditte esterne).

Le modalità di allestimento di eventuali sacche-test devono essere dettagliate nel protocollo di convalida.

Step 8 – Definizione del numero di prove e dell'arco temporale in cui esse verranno effettuate.

Una volta definiti gli elementi del disegno sperimentale di convalida come previsto negli Step precedenti, è necessario determinare il numero di rilevazioni che dovranno essere acquisite in sede di prova. Nel caso esemplificato, è possibile procedere in due modi:

a) preparare un numero di unità pari a quello necessario al riempimento completo dell'abbattitore, dotandole TUTTE di sistema di rilevazione della temperatura;

b) utilizzare un numero definito di sacche-test da posizionare all'interno dell'abbattitore insieme alle normali unità di plasma in cicli routinari di congelamento.

Nel primo caso, l'esperimento comporta la valutazione di TUTTE le unità presenti nei cicli di congelamento: quindi verranno effettuati, nell'ambito delle prove di convalida, 3 cicli consecutivi di congelamento. Per poter procedere alla valutazione della variabilità ENTRO e TRA cicli, tenendo conto delle due "variabili" e dei relativi "livelli"

- ripiani dell'abbattitore (ad es. **4** ripiani)
- posizionamento dell'unità rispetto alla apertura dell'abbattitore (ad es. **2** posizioni: la prima metà del ripiano vicina alla apertura e la seconda metà lontana dalla apertura)

sarà necessario identificare le singole unità in base al loro posizionamento nell'abbattitore, così da poter calcolare la media e la varianza dei tempi di raggiungimento di -30°C delle unità collocate nelle **4**x**2**=**8** possibili posizioni.

Qualora si ritenga opportuno considerare il diverso volume delle unità routinariamente prodotte come ulteriore fattore di stratificazione, si effettueranno 3 cicli di congelamento con unità da 650 mL e 3 cicli con unità da 250 mL; oppure, ove non sia possibile inserire contemporaneamente nella stessa posizione unità con due volumi diversi, posizionare in modo casuale le unità nei diversi cicli di congelamento.

Nel secondo caso, la numerosità minima di rilevazioni richiesta sarà data da **4** (ripiani) **x 2** (posizioni rispetto alla apertura) **x 3** (numero minimo di prove necessario per confrontare la variabilità dei risultati) **= 24** prove su sacche-test con volume massimo (650 mL), oppure **48** prove su sacche-test di 2 volumi (250 e 650 mL).

Il numero di cicli consecutivi di congelamento, in questo caso, sarà conseguente al numero di sacche-test disponibili per ogni ciclo di congelamento; se la sacca-test con un determinato volume è una, i cicli saranno **24**; se le sacche-test sono 2, i cicli saranno **12**, e così via.

In entrambi i casi, la misurazione delle *variabili risposta b) "assenza di conformazioni anomale della sacca (plicature/torsioni del profilo) dopo il congelamento"* e *c) "mantenimento dell'integrità, adesione e leggibilità delle etichette di identificazione delle unità congelate"* dovrà essere effettuata su TUTTE le unità presenti nell'abbattitore durante i cicli di congelamento effettuati (in altre parole, dovranno essere controllati i profili di tutte le unità congelate e l'aderenza e leggibilità delle loro etichette).

NOTA

Come evidenziato dall'esempio proposto, NON è possibile indicare a priori un numero di prove da effettuare universalmente applicabile in fase di convalida di un processo. La numerosità delle prove è strettamente legata al "disegno sperimentale", il quale, a sua volta, dipende dalle fonti di variabilità che possono incidere sul processo da convalidare.

Per lo stesso processo, quindi, possono essere formulati disegni sperimentali diversi: ad esempio, nell'ambito delle prove di convalida del processo di trasporto del sangue e degli emc, le modalità di verifica definite nel disegno sperimentale di una Struttura a cui afferiscono pochi centri di raccolta a breve distanza possono essere diverse da quelle definite da una Struttura che riceve unità raccolte su un territorio ampio e/o con diversi gradi di accessibilità (strade secondarie/autostrade, con poco/molto traffico, etc.).

È quindi opportuno riportare nel protocollo di convalida una descrizione del contesto in cui la Struttura opera e le considerazioni che hanno portato ad operare determinate scelte in relazione alla pianificazione delle prove.

Step 9 – Raccolta ed elaborazione dei dati.

Nel protocollo di convalida devono essere descritte le modalità di raccolta (fogli di calcolo, moduli su supporto cartaceo, etc.), elaborazione (calcolo di medie e varianze, diagrammi, etc.) e conservazione dei dati delle misurazioni effettuate nell'ambito delle prove di convalida.

Il processo può essere convalidato solo se le misurazioni effettuate risultano conformi agli standard/valori di riferimento precedentemente definiti dalla Struttura in relazione alla normativa vigente e/o alle linee guida disponibili.

Le misurazioni raccolte in fase di convalida, analizzate tramite procedure statistiche adeguate, consentono la costruzione degli strumenti (es. carte di controllo) da utilizzare, ove previsto, per il successivo controllo statistico di processo in routine fino alla sua riconvalida (V. Par. 8.3).

8.3 Tecniche statistiche per il controllo statistico di processo (SPC)

8.3.1 Premessa

La applicazione del controllo statistico di processo *("Statistical Process Control"* - SPC) nei processi produttivi trasfusionali è prevista da un disposto normativo di matrice europea (Direttiva 2004/33/CE, Allegato V, 2.4). Tale disposto stabilisce che lo SPC deve essere obbligatoriamente impiegato nell'ambito delle attività di controllo di qualità degli emc attraverso modalità di campionamento adeguate, cioè tali da garantire che i campioni testati risultino rappresentativi dell'entità complessiva degli emc prodotti. Al di là del controllo della produzione, le tecniche di SPC possono essere applicate per tenere sotto controllo anche le *performance* di altri processi successivamente alla loro convalida.

I paragrafi che seguono forniscono alcune concettualità ed indicazioni di carattere generale in merito alle tecniche statistiche per lo SPC applicabili ai processi trasfusionali, con l'obiettivo di rappresentare solo un orientamento in tale ambito, e, pertanto, non possono risultare esaustivi della tematica, né tantomeno costituire una guida applicativa di dettaglio.

Con la auspicabile progressiva concentrazione delle attività produttive dei Servizi Trasfusionali in un numero di strutture più limitato rispetto a quello attuale, tali tecniche, vista la loro specificità e non immediata applicabilità, troveranno certamente un terreno di applicazione più favorevole. In tal senso, i Servizi Trasfusionali sedi di attività produttive, anche in forma cooperativa su base regionale, potranno valutare l'opportunità di dotarsi di un supporto statistico esperto.

8.3.2 Finalità del controllo statistico di processo

Come illustrato nel Cap. 7 di questa Guida, le *performance* dei processi convalidati devono essere monitorate nel tempo, fino alla successiva riconvalida, al fine di individuare se la qualità degli *output* da essi generati mostra tendenze peggiorative o se i processi risultano "fuori controllo".

Sebbene potenzialmente applicabile a qualsiasi tipo di processo, lo SPC[26], in questo contesto, si ritiene applicabile solo ai "processi di produzione degli emocomponenti".

[26] *[rif. 26, 26, 31]*

Nella accezione più ampia, si definisce la "qualità di un prodotto" come la sua "conformità a specifiche definite", in riferimento a livelli di accettabilità prestabiliti in relazione a caratteristiche (o "parametri") misurabili del prodotto.

Il controllo statistico di processo, attraverso la applicazione di appropriate tecniche statistiche, consente di comprendere ed analizzare la variabilità di un processo, con l'obiettivo di verificare la conformità dei suoi *output* (es. emc prodotti) agli standard di qualità definiti, e quindi di identificare precocemente anomalie dello stesso nella routine. In linea con la suddetta definizione, le considerazioni e le tecniche statistiche riportate nei paragrafi che seguono hanno come oggetto il monitoraggio costante dei prodotti finiti (es. unità di concentrati eritrocitari, di plasma, di piastrine).

La differenza sostanziale tra le prove effettuate in fase di convalida e lo SPC consiste nel fatto che:

- le prime, attraverso controlli "consecutivi" ed "esaustivi" (V. Par. 8.1), hanno lo scopo di accertare che il processo produttivo nel suo complesso sia "adeguato", e dunque idoneo a fornire gli *output* attesi;
- lo SPC prevede controlli su base campionaria degli *output* del processo (prodotti finiti), al fine di monitorare nel tempo se il processo rimane "sotto controllo".

Prima della illustrazione delle principali tecniche statistiche che possono essere impiegate per lo SPC, si introdurranno alcuni concetti di base di statistica utili per la comprensione della logica di fondo di questo approccio.

8.3.3 Variabilità e modelli distributivi

Qualunque processo produttivo presenta una variabilità delle prestazioni (nessuna unità prodotta è uguale ad un'altra); ciò significa che misurando una determinata caratteristica in ogni prodotto realizzato, si osserverà una certa variabilità delle misure effettuate.

Come illustrato nel Par. 8.2, le prove di convalida di un processo forniscono gli elementi necessari a comprenderne la "variabilità intrinseca", e dunque le informazioni utili a pianificare il successivo SPC su base campionaria, con lo scopo di rilevare eventuali "derive" del processo stesso.

Se ad esempio misuriamo il contenuto di emoglobina nei concentrati eritrocitari, ci accorgiamo che il processo produttivo presenta una certa variabilità "intrinseca" che *in primis* riflette la variabilità biologica dei donatori, cui si sovrappone una possibile variabilità dovuta al processo di produzione dell'emc.

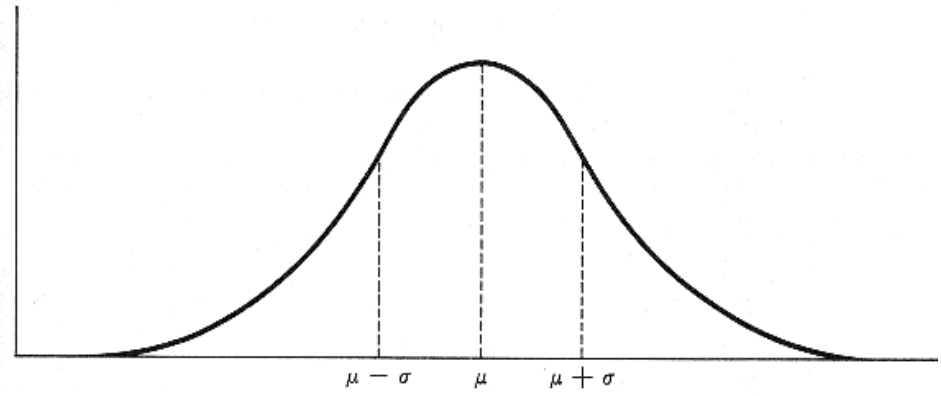
Il valore di emoglobina rilevato sul singolo prodotto può quindi essere interpretato come la determinazione di uno dei possibili valori che l'emoglobina può assumere partendo dalla popolazione di donatori di riferimento e dall'errore di misura dell'emoglobina stessa. Una misura con diversi valori possibili a cui sono associate delle frequenze (percentuale di soggetti che presentano lo stesso valore di emoglobina) viene definita "variabile casuale".

Considerando dunque la popolazione dei donatori, i livelli di emoglobina avranno una determinata probabilità di presentarsi in funzione della frazione di donatori che presentano quel determinato livello.

Rappresentando il risultato delle misurazioni in un grafico, sarà possibile ricavare informazioni utili riguardo alla "forma" della loro distribuzione ("modello distributivo").

Supponiamo ad esempio di prendere in esame 10.000 unità di concentrati eritrocitari, di misurarne il contenuto di emoglobina e di rappresentare il risultato delle misurazioni in un istogramma. Il risultato che otterremo sarà del tipo:

Fig.14 – Istogramma: distribuzione normale (es. valori emoglobina maschi)

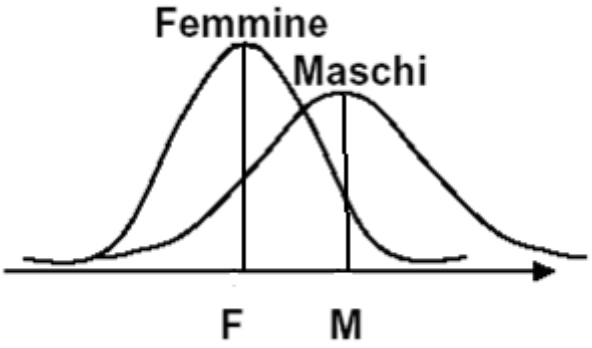


La forma della curva identifica il modello distributivo. In questo caso, la curva simmetrica in **Fig.14**, denominata "distribuzione normale", è caratteristica di molte variabili antropometriche e biometriche (come determinate caratteristiche del sangue).

La curva "normale" è centrata sul parametro "media" (μ) e può essere più o meno concentrata intorno allo stesso a seconda del valore della deviazione standard (σ), definibile come il parametro che misura la variabilità e che corrisponde alla radice quadrata della varianza.

Supponiamo ora di misurare il livello di emoglobina nei maschi e nelle femmine. Le femmine hanno frequentemente valori di emoglobina inferiori ai maschi.

Fig.15 – Istogramma: distribuzione normale (es. valori emoglobina maschi e femmine)



In **Fig.15**, la forma della distribuzione dei valori osservati su maschi e femmine è la stessa ("normale"), ma la media dei valori delle femmine è inferiore a quella dei valori dei maschi; inoltre, la variabilità dei valori delle femmine (ossia la concentrazione della campana intorno alla media) è inferiore a quella dei valori dei maschi; da ciò consegue che lo stesso modello distributivo (forma a campana) descrive il sottoinsieme dei maschi e delle femmine in funzione del valore dei due parametri media e deviazione standard.

La "distribuzione" (ossia i valori dei parametri distributivi) può cambiare nel tempo. Ad esempio, nel modello normale, può modificarsi il valore della media. Quando intervengono tali modifiche, ciò significa che si sono verificate variazioni sistematiche; nel caso preso ad esempio, potrebbero essersi verificati cambiamenti rilevanti nella popolazione di donatori di riferimento.

Possiamo applicare il medesimo ragionamento al processo di produzione degli emc. Il processo viene implementato in modo che produca *output* con una certa distribuzione che deriva da uno standard di riferimento di emoglobina stabilito dalla normativa con un livello di variabilità tollerata definito; questo è il processo di riferimento che viene convalidato.

Analizzando i prodotti finiti con lo SPC, di fatto verifichiamo che la qualità degli stessi (in relazione ad ogni caratteristica) sia compatibile con il processo di riferimento precedentemente convalidato. Se la distribuzione dei prodotti è diversa da quella attesa per il processo o con valori dei parametri (media, variabilità, altri parametri selezionati) che non forniscono evidenza che i criteri di tollerabilità fissati per il processo siano rispettati, ciò significa che il processo stesso non è più idoneo a garantire la realizzazione di prodotti conformi agli standard definiti attesi ed è quindi "fuori controllo".

Il primo passo nell'implementazione dello SPC consiste quindi nel raccogliere ed interpretare i dati di *output* del processo produttivo analizzato per fotografarne la dispersione (cioè l'intervallo tra il valore massimo ed il valore minimo rilevati) e nell'analizzare la variabilità e la forma di distribuzione del fenomeno al fine di valutare se i prodotti sono compatibili con le specifiche definite e garantite dal processo precedentemente convalidato.

I dati di *output* su cui valutare la prima volta il modello distributivo della variabilità del processo sono quelli rilevati in fase di convalida e, come precedentemente illustrato, può essere opportuno suddividere lo studio della variabilità tenendo conto di eventuali fattori di stratificazione che possono influenzare i risultati del processo (es. strutture di raccolta, abbattitori termici in cui sono state congelate le unità di plasma, centrifughe con cui è viene effettuata le separazione del sangue intero).

8.3.4 Statistica descrittiva – Istogramma

L'istogramma è uno strumento grafico di statistica descrittiva che consente di avere una visione completa e sintetica dei dati raccolti.

Identificati il valore massimo (M) ed il valore minimo (m) riscontrati in una serie di osservazioni (es. valori di emoglobina), la loro differenza (M-m) permette di individuare il "campo di variazione", che verrà suddiviso in sottointervalli che identificano le "classi".

L'istogramma si presenta infatti come un diagramma a colonne contigue che riporta in ascissa (asse x) le classi e in ordinata (asse y) la percentuale di osservazioni che cadono in ciascuna classe. Le classi sono tutte della stessa ampiezza (il centro di ogni colonna coincide con il valore centrale della classe).

Dato un numero di osservazioni N, un modo empirico per definire il numero di classi (K) consiste nell'operare la scelta in funzione del numero dei dati (osservazioni). In genere, viene utilizzato il criterio della radice quadrata: K = $\sqrt{N}$

L'ampiezza (h) di ogni singola classe è ottenuta dividendo il campo di variazione per il numero di classi K.

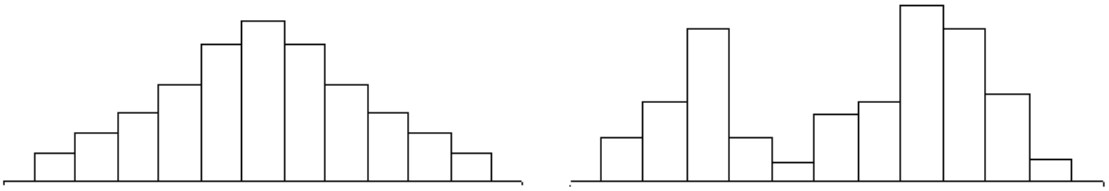
A questo punto vengono definiti i "limiti" delle singole classi, iniziando dal valore minimo, che viene assunto come "limite inferiore" della prima classe. Il "limite superiore per la prima classe sarà dato da quello inferiore sommato all'ampiezza di classe. I limiti delle classi successive si individuano sommando di volta in volta l'ampiezza di classe (h) al valore precedente ottenuto.

La analisi di un istogramma permette di trarre informazioni utili sul comportamento di un processo.

Forma del grafico: è utile per verificare se la distribuzione dei dati è "unimodale" o se siano presenti due o più picchi di frequenza (distribuzione "bimodale" o "multimodale"), questi ultimi dovuti generalmente alla sovrapposizione di dati di origine diversa (ad esempio, due macchine, due operatori, etc.).

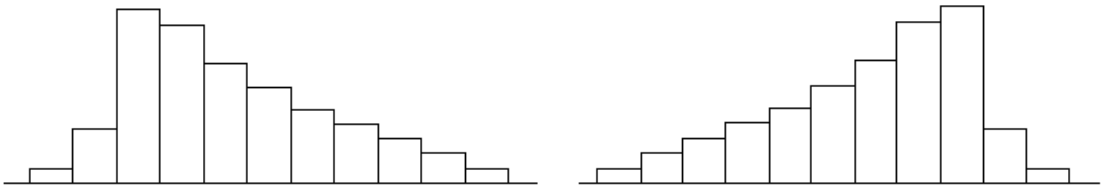
L'istogramma può rilevare una asimmetria nella distribuzione dei dati, sintomatica di possibili errori di varia origine e natura. Il processo può, pertanto, essere sbilanciato in senso positivo (più valori a sinistra) o negativo (più valori a destra).

Fig.16 – Istogramma: distribuzione unimodale e bimodale



Distribuzione unimodale — Distribuzione bimodale

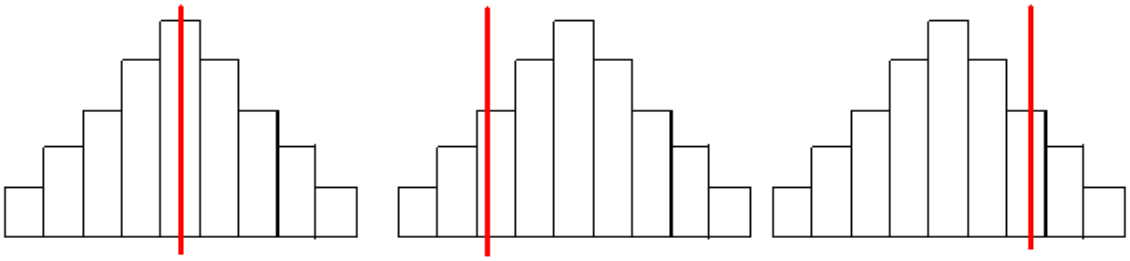
Fig.17 – Istogramma: asimmetria positiva e negativa



Asimmetria positiva — Asimmetria negativa

Posizione o tendenza centrale: l'istogramma, confrontato con lo/gli standard di riferimento (o "valore/i obiettivo/i"), evidenzia se la distribuzione dei valori misurati sull'*output* di un processo è centrata sullo standard e fornisce indicazioni in merito alla accuratezza del processo stesso. Infatti, dalla sovrapposizione dell'istogramma con la "retta del valore obiettivo", come riportato nella figura che segue, è possibile verificare il posizionamento del valore medio dei dati di produzione rispetto al *target* assegnato.

Fig.18 – Istogramma: posizionamento del processo rispetto al "valore obiettivo"



Processo centrato — Processo posizionato troppo in alto — Processo posizionato troppo in basso

Dispersione: l'istogramma consente di valutare la precisione del processo produttivo tramite la analisi di dispersione della distribuzione dei dati di produzione. Si possono osservare diagrammi a campana fortemente appiattiti, che indicano una forte dispersione dei valori, e altri fortemente concentrati in corrispondenza del valore centrale, che indicano una bassa variabilità del processo. Importanti valutazioni si ottengono confrontando l'istogramma dei dati con i limiti di tolleranza definiti.

Fig.19 – Istogramma: dispersione della distribuzione

Processo entro i limiti di tolleranza | **Processo che deve essere centrato sui limiti di tolleranza** | **Processo centrato ma troppo variabile**

8.3.5 Controllo completo e controllo campionario

Il controllo del processo può essere effettuato controllando tutte le unità prodotte (es. controllo delle proteine residue nel supernatante di eritrociti lavati) oppure campionando un certo numero di unità su cui misurare le caratteristiche poste sotto controllo.

Quando il controllo è "campionario", occorre definire un *piano di campionamento*, attraverso le seguenti operazioni:

1. definizione della "popolazione obiettivo" della rilevazione statistica (es. tutte le unità di concentrati eritrocitari producibili attraverso il processo di separazione di sangue intero);
2. definizione delle unità campionarie (es. unità di concentrati eritrocitari prodotte giornalmente, settimanalmente, etc., nell'ambito delle quali sarà effettuato il campionamento);
3. calcolo della dimensione del campione;
4. definizione del metodo (o procedimento) di campionamento.

NOTA *Nell'esempio considerato, la "popolazione di riferimento" è costituita dalle unità di concentrati eritrocitari producibili attraverso il processo di separazione di sangue intero, poiché a priori le unità di sangue intero che non raggiungono il peso minimo previsto per legge non vengono ulteriormente processate, e dunque non rientrano nella popolazione di riferimento.*

In generale, un campionamento, per essere rappresentativo, deve dare la stessa possibilità a qualsiasi unità prodotta di essere selezionata per il controllo; ciò, come conseguenza, garantisce anche di poter selezionare unità prodotte in tutte le condizioni che possono verificarsi nel processo. La garanzia di rappresentatività può essere fornita applicando un

I. "campionamento casuale semplice"

oppure un

II. "campionamento casuale sistematico".

Modalità per la effettuazione di un "campionamento casuale semplice":

1. Costruzione di una lista con numerazione progressiva delle unità prodotte nell'unità di tempo considerata per il controllo (giorno, settimana, mese). Questa lista identifica le "unità campionarie", ossia tutte le unità che potranno essere controllate.
2. Estrazione casuale di numeri della lista fino a raggiungere la dimensione del campione definita (V. Par. 8.3.6).

Modalità per la effettuazione di un "campionamento casuale sistematico":

1. Costruzione di una lista con numerazione progressiva delle unità prodotte nell'unità di tempo considerata per il controllo (giorno, settimana, mese).
2. Divisione della numerosità della lista per la dimensione del campione definita (V. Par. 8.3.6): il risultato ottenuto identifica il "passo di campionamento".
3. Estrazione casuale di un numero della lista tra 1 ed il passo di campionamento identificato.
4. Campionamento delle unità dalla lista aggiungendo al numero di cui al punto precedente il passo di campionamento fino a raggiungimento della dimensione del campione stabilita.

NOTA

Per la costruzione della lista e la definizione del relativo campione estratto, NON è necessario che la produzione sia già stata attuata; se così fosse, sarebbe necessario attendere un certo lasso di tempo per costruire la lista bloccando la movimentazione delle unità di prodotto. Poiché questo non è possibile, sarà sufficiente definire una numerosità di lista di riferimento nel tempo considerato, estrarre i numeri che identificano la posizione nella produzione delle unità da campionare e verificare queste ultime mano a mano che vengono prodotte.

Qualora si vogliano controllare fattori di stratificazione che possono influenzare il prodotto (ad esempio, il valore di emoglobina nelle unità di globuli rossi in funzione di alcune variabili, quali il sesso del donatore, l'unità di raccolta di provenienza, le *performance* di due diversi sistemi per la separazione del sangue intero), la rappresentatività è maggiormente garantita da un campionamento stratificato dove, analogamente a quanto già illustrato per la convalida del processo, il campione viene estratto tenendo conto del raggruppamento degli *output* in sottogruppi omogenei rispetto ai livelli dei fattori di stratificazione che si vogliono controllare. A tale proposito, il documento FDA già citato[27] raccomanda che, nell'arco dell'anno, a rotazione, i campioni considerati per il controllo di qualità coprano tutti i macchinari/operatori coinvolti nel processo in esame.

[27] *[rif. 25]*

8.3.6 Calcolo della dimensione del campione

Il calcolo della dimensione del campione ed il procedimento di campionamento dipendono dal tipo di caratteristica che si pone sotto controllo e dalla sua variabilità, nonché dal numero di unità che il processo produce.

In ogni caso, nell'ambito dello SPC, i risultati dei test di controllo effettuati su campioni dovrebbero consentire alla Struttura produttrice di asserire con un certo grado di confidenza (intesa come "probabilità di dire il vero"; es. 95%) che *"la percentuale di prodotti conformi per il processo di produzione è sufficientemente elevata"* (es. 85%), o, in alternativa, che *"la percentuale di prodotti non conformi è accettabilmente bassa"* (es. 15%).

A tal fine, il numero di prove da effettuare deve essere tale da garantire:

- una bassa probabilità (ad esempio <5%) di ritenere il processo non conforme sulla base di un campione che mostra un elevato numero di difettosi nel caso in cui il processo è in realtà conforme (errore "di primo tipo" o "falso positivo": *dichiaro il processo non conforme quando invece è conforme*);
- una alta probabilità (ad esempio >80%) di individuare un processo che è realmente non conforme.

Come già esposto in precedenza nelle considerazioni relative alla convalida dei processi, la letteratura e le linee guida di riferimento non indicano criteri definiti per il calcolo della numerosità delle prove da attuare in fase di SPC. Per questo motivo, le normative e le linee guida suggeriscono in modo generico di effettuare un numero di prove che sia tale da garantire conclusioni "statisticamente significative", lasciando quindi alla singola Struttura la responsabilità di definire i criteri per giungere al calcolo della numerosità del campione applicando la tecnica statistica ritenuta più idonea.

Tale calcolo è piuttosto complesso e richiede la conoscenza di alcune informazioni del processo che possono essere acquisite durante il processo di convalida.

Al di là di questa considerazione, è ovvio che più grande sarà il campione, più precisi e attendibili saranno i risultati, a condizione che il campione sia rappresentativo. Tuttavia, indagini su campioni di grandi dimensioni sono più costose e richiedono più tempo, ragion per cui è necessario ricercare un punto di equilibrio fra esigenze statistiche e costi.

Secondo una opinione comune, la dimensione del campione dovrebbe essere proporzionata alla dimensione della "popolazione" in esame. Le leggi della statistica dimostrano invece che se il campione è scelto con un metodo appropriato, il predetto assunto è falso.

I principali fattori da considerare nella definizione della dimensione del campione sono:

1. Il **livello di confidenza**: è una misura della sicurezza della affermazione che il processo è sotto controllo (nel nostro caso, equivale alla probabilità di affermare che il processo è sotto controllo quando ciò è vero); per convenzione, viene stabilito come pari al 95 o al 99%. Quanto maggiore è il livello di confidenza richiesto, tanto maggiore sarà la dimensione del campione necessaria.
2. La **varianza del processo**: è una misura del grado di variabilità che presentano gli *output* del processo. L'entità di queste variazioni può essere derivata, almeno approssimativamente, dall'esperienza, o da risultati di indagini analoghe effettuate in precedenza (ad esempio, in fase di convalida). Un processo in cui il parametro di interesse misurato sui singoli prodotti (al fine di valutarne la conformità rispetto agli standard di riferimento) presenta ampie oscillazioni ha una varianza elevata; al contrario, un processo che genera *output* in cui tale misura presenta scarse oscillazioni ha una varianza bassa.

NOTA	*La varianza è un fattore importante nel calcolo della dimensione del campione.* *In popolazioni in cui la caratteristica/parametro misurato ha una bassa varianza, anche lo studio di poche unità sarà in grado di fornire un quadro della "vera" caratteristica nella popolazione. Al contrario, se la varianza è alta, saranno necessarie molte osservazioni, poiché ciascuna unità potrebbe essere molto diversa dalla media della popolazione.* ***La varianza non può essere stabilita né dal responsabile dei controlli, né fissata ad un valore per convenzione, essendo una caratteristica intrinseca del processo.***

3. la **precisione**: è l'errore massimo che siamo disponibili ad accettare, ovvero la ampiezza massima dell'intervallo di confidenza in cui affermeremo essere contenuto il valore del parametro di interesse dell'*output* del processo; si evidenzia, quindi che il livello di precisione applicato dipende dalla scelta di ogni singola Struttura. Quando si studia l'*output* di un processo mediante campionamento e si è interessati ad una sua caratteristica/parametro (ad esempio il contenuto di emoglobina in una unità di concentrato eritrocitario), dal campione verrà stimato il suo valore medio riferibile a tutti i prodotti; inoltre, verrà identificato un intervallo di valori in cui tale parametro è contenuto, con un predeterminato livello di confidenza. Fissare un intervallo di confidenza più o meno ampio significa che si è disposti ad accettare un livello di precisione rispettivamente inferiore o superiore; la scelta del livello di precisione può derivare da valutazioni di opportunità basate sulla conoscenza a priori dei fattori produttivi e delle *performance* del processo, ma dovrà comunque essere tale da garantire che gli estremi siano conformi agli standard normativi, ove applicabili.

NOTA	*Non è possibile fornire una numerosità campionaria universalmente adeguata per tutti i contesti.*

Quanto evidenziato nella nota precedente può essere dimostrato con un esempio, utilizzando i dati di riferimento forniti da un articolo di letteratura[28].

L'emoglobina è tra le principali determinazioni di laboratorio che vengono effettuate per valutare sia la idoneità dei donatori sia la conformità delle unità prodotte agli standard previsti. Il "razionale" principale è da una parte la sicurezza del donatore, in quanto indice di un buono stato di salute generale; dall'altra, la garanzia di una dose trasfusionale efficace per il paziente.

Negli Stati Uniti, la FDA richiede una soglia minima di 12,5g/dL Hb per i donatori, indipendentemente dal sesso.

Tale soglia serve a garantire una dose minima di emoglobina per le unità di globuli rossi. La distribuzione dell'emoglobina, però, è in realtà dipendente dal sesso del donatore, dallo strumento di misura pre-donazione utilizzato e da altre possibili variabili.

Come in precedenza accennato, i maschi presentano in media valori più elevati delle femmine, ma mostrano una maggiore variabilità. Il metodo più "attendibile" per ottenere il campione biologico da analizzare è il prelievo venoso, che generalmente fornisce valori lievemente maggiori e meno variabili rispetto alla digitopuntura.

Il valore di emoglobina medio e la sua variabilità in un determinato processo dipende pertanto dal *pattern* dei donatori.

[28] *[rif. 33, pp. 131-144]*

Limitiamoci, per semplicità, ad indagare su come influisce sulla valutazione della variabilità dell'emoglobina il solo sesso dei donatori. La tabella in **Fig.20** riporta la numerosità donatori (M+F) campionaria necessaria per garantire che un processo sia sotto controllo, secondo i dettami della FDA, in funzione della composizione numerica della popolazione dei donatori (valori della media e della varianza della distribuzione di emoglobina di riferimento), del livello di confidenza che vogliamo dare alle nostre stime di idoneità del prodotto e della precisione (ampiezza massima dell'intervallo di confidenza delle stime).

La tabella evidenzia che la numerosità campionaria può variare molto (da un minimo di 4 ad un massimo di 45 unità).

Fig.20 - Numerosità campionaria necessaria per attuare lo SPC in funzione di diversi valori caratteristici (media, varianza) della distribuzione del parametro emoglobina e del livello di precisione e confidenza delle stime

Livello conf.za	Precis. (g. Hb)	N. femm.	N. maschi	Media femm.	Media maschi	Varianza femmine	Varianza maschi	Media pop donatori (m+f)	Varianza pop. donatori (m+f)	Numerosità campionaria
0.95	1	15	85	14.2	16.7	0.25	1	16.325	1.3	26
0.95	2	15	85	14.2	16.7	0.25	1	16.325	1.3	7
0.99	1	15	85	14.2	16.7	0.25	1	16.325	1.3	45
0.99	2	15	85	14.2	16.7	0.25	1	16.325	1.3	12
0.95	1	85	15	14.2	16.7	0.25	1	14.575	0.99	16
0.95	2	85	15	14.2	16.7	0.25	1	14.575	0.99	4
0.99	1	85	15	14.2	16.7	0.25	1	14.575	0.99	27
0.99	2	85	15	14.2	16.7	0.25	1	14.575	0.99	7

I risultati riportati nella tabella precedente si riferiscono a calcoli "asintotici", cioè ottenuti con formule che non tengono conto della numerosità della popolazione di riferimento (ossia del volume di produzione globale del processo) nel periodo di riferimento considerato per il controllo (giornaliero, settimanale, etc.).

I calcoli asintotici si possono considerare adeguati per produzioni elevate, mentre non sono applicabili a produzioni scarse, in quanto potrebbero comportare una numerosità campionaria superiore all'intero volume di unità prodotte nel periodo in cui viene effettuato il controllo.

Per produzioni ridotte, sarà dunque necessario utilizzare formule che nel calcolo della numerosità del campione tengano conto anche del volume della produzione nel periodo considerato per il controllo.

NOTA *Quando le caratteristiche che definiscono la conformità di un prodotto sono molteplici, la numerosità del campione necessaria dovrà essere stabilita rispetto a tutte le caratteristiche. Se le numerosità ottenute per ogni caratteristica sono diverse, la numerosità campionaria finale sarà quella massima calcolata.*

In alternativa, si potrebbe definire la adeguatezza delle unità di prodotto utilizzando una variabile di sintesi denominabile "prodotto conforme", qualora tutte le specifiche siano soddisfatte contemporaneamente, e "prodotto non conforme", qualora anche una sola specifica non risulti soddisfatta. In questo modo, per definire la dimensione del campione, si sta facendo riferimento ad un modello distributivo di tipo binomiale in cui la media è calcolata come la probabilità che il prodotto sia conforme (p = N. prodotti conformi/N. di prodotti = 1 - tasso di difettosità). Il controllo attuato con questa modalità è tipico dei controlli di accettazione "per lotti".

E' intuibile che il numero di prove richiesto, secondo questo piano di campionamento, potrebbe essere anche molto elevato; tuttavia questa modalità è quella maggiormente suggerita dalle diverse linee guida di riferimento[29], in quanto di più facile applicazione pratica.

In letteratura, la ricerca di piani di campionamento più sofisticati rispetto a quelli che fanno riferimento al modello binomiale è anche dovuta al fatto che questi ultimi sono appropriati per processi con un alto numero di *output* (prodotti) per unità di tempo, mentre, in caso di produzioni ridotte, di fatto questo piano implica il controllo pressoché totale di tutta la produzione[30]; inoltre si tratta di piani che discendono da una logica dove il concetto di "lotto" in senso stretto è applicabile.

In ambito industriale, una alternativa per ridurre il numero di prove per lo SPC fa riferimento a piani sviluppati ad hoc che consentono di valutare la difettosità intrinseca del processo valutando il numero medio di prodotti conformi tra due prodotti difettosi.

La logica alla base di questa tipologia di piani è che se il processo è poco difettoso, il numero di *output* conformi compresi tra due *output* difettosi è elevato, al contrario di quanto avviene con processi con alto tasso di difettosità. Tale logica non fa riferimento al concetto di "lotto", inteso come numero fisso di *output* consecutivi di cui si valuta il tasso di difettosità, ma valuta la qualità media finale del processo a partire dalla lunghezza della sequenza di prodotti conformi.

Questi piani di controllo sono noti col nome di "*piani di campionamento in continuo*"[31] e prevedono modalità automatiche per passare da una fase di controllo al 100% ad una fase di controllo su base campionaria tramite criteri decisionali predefiniti.

Il controllo di processo in continuo, nella sua variante più semplificata, si articola in due fasi principali che si alternano:

fase 1: sequenze di controllo esaustivo al 100% fino al raggiungimento di una soglia minima "i" di prodotti consecutivi e conformi;
fase 2: controllo su base campionaria fino al riscontro di un prodotto non conforme.

Qualora si riscontri un prodotto non conforme, si ritorna alla fase 1 di controllo esaustivo al 100%.

Il valore "i" dipende:

- dalla successiva frazione 'f' di campionamento, cioè dalla percentuale di prodotti che si programma di campionare per il controllo in fase 2;
- dal "livello medio di qualità risultante", cioè dalla percentuale di *output* non conformi che ci si attende per il processo ("LQMR" = frazione media di elementi non conformi che si è disposti a tollerare nel processo).

[29] *[rif. 11, 25]*
[30] *[rif.11, 25]*
[31] *[rif.27]*

Il numero minimo di prove da effettuare in fase 1 = "i" è riportato nella **Fig.21** ed è ottenuto incrociando il livello di difettosità che si è disposti a tollerare (righe) e la frazione di produzione che si decide di controllare in fase di SPC campionario (colonne= "f").

Fig. 21 - Numero di prove consecutive senza errori che devono essere verificate per un controllo di processo in continuo in funzione del prescelto livello di difettosità tollerato (LQMR = livello della qualità media risultante - righe) e della percentuale di produzione che si decide di controllare in fase campionaria (f = frazione di campionamento - colonne)

Soglia minima 'i' di unità consecutive conformi in fase di controllo esaustivo		f = frazione di campionamento in fase di controllo statistico di processo (%)							
LQMR = livello qualità media risultante - % attesa di prodotti non conformi secondo il piano di campionamento - (%)		1	2	2.5	4	5	10	20	25
	0.5	500	425	400	350	320	220	140	120
	1	275	220	190	170	150	110	70	60
	1.5	180	150	130	110	100	75	50	40
	2	130	110	100	85	75	55	35	30
	4	65	55	50	42	37	27	17	14
	5	50	40	40	38	30	22	14	11
	6	45	35	32	27	25	17	11	10
	8	40	25	24	20	18	14	9	8
	10	30	20	18	16	14	10	7	5

Considerazioni:

- Sebbene la tabella possa indurre a pensare che sia possibile ridurre il numero dei controlli da effettuare rispetto ad un piano di campionamento binomiale, si evidenzia che il numero che si ottiene dall'incrocio di righe e colonne identifica il **numero minimo di unità consecutive conformi** che deve essere riscontrato per poter passare alla fase campionaria e che, condizionatamente a livelli stabiliti (bassi) di difettosità accettabile (LMQR), comunque scegliere un basso numero di controlli esaustivi in fase 1 comporta un sensibile aumento della quota di produzione da controllare in fase campionaria e viceversa.
- Sebbene non sia esplicitamente considerata la variabilità del processo, come invece nella definizione della numerosità campionaria discendente dal modello distributivo (sulla variabile *tout court* o su un modello binomiale), in realtà essa "guida" indirettamente la scelta opportuna dei parametri "i" ed "f" del campionamento continuo; infatti se si è in presenza di un processo molto variabile ed il tasso di difettosità accettabile lo si pone pari ad esempio al 5%, l'unico modo per essere ragionevolmente sicuri di riuscire a passare alla fase 2 (campionaria), in quanto si riesce ad avere un numero consecutivo di conformi accettabile, consiste nell'aumentare la frazione di campionamento della produzione. Se non si agisse in questo senso, infatti, un processo molto variabile potrebbe presentare una probabilità abbastanza elevata di mostrare due prodotti non conformi in sequenza anche ridotta; quindi scegliere a priori una % di controllo della produzione bassa comporterà di fatto l'impossibilità di passare alla fase campionaria.

Da quanto detto si evince che, per esempio, in Strutture con elevate produzioni in cui è verosimile attendersi un processo stabile nel medio/lungo periodo e poco variabile, sarà possibile considerare una frazione di campionamento relativamente bassa (pari a 1-2%) ed impostare un LQMR al 2%. Con questi parametri definiti, la sequenza minima "i" di unità senza non conformi che sarà necessario avere prima di passare al controllo campionario è pari a 130/110. Minore sarà il LQMR (difettosità accettata del processo), maggiore sarà il numero di unità consecutive conformi richiesto per passare alla fase campionaria.

Al contrario, in Strutture con basse produzioni, è consigliabile attuare un monitoraggio del processo più assiduo (e quindi imporre una frazione di campionamento della produzione ad esempio pari anche al 10-20%). Con questi assunti, senza abbassare la qualità dell'*output* del processo (e quindi mantenendo un LQMR al 2%), sarà sufficiente ottenere in fase di controllo totale una sequenza di 55-35 unità consecutive conformi. Se il LQMR è maggiore (es. 5%) il numero di unità necessarie per il controllo totale sarà ancora inferiore, ossia pari a 22-14.

Esistono diverse varianti del *Piano di campionamento in continuo* di base qui presentato, che prevedono modalità diverse per il "ritorno" dalla fase 2 (controllo campionario) alla fase 1 (controllo esaustivo). Queste diverse modalità consentono di non passare immediatamente alla fase di controllo esaustivo non appena si riscontri un solo prodotto non conforme. L'illustrazione dettagliata di queste alternative prescinde dagli scopi di questa guida, per cui si rimanda alla letteratura specifica[32] e all'opinione degli esperti.

Sebbene non esistano ancora in letteratura pubblicazioni concernenti il controllo di processo in continuo nei Servizi Trasfusionali, la FDA ha cominciato a prendere in considerazione questa tipologia di piani, unitamente ai piani di "campionamento a più stadi" e ai "campionamenti concatenati", dove il livello di aumentato o minor controllo cerca di tener conto anche della evoluzione temporale della difettosità[33].

Alla luce di quanto esposto ai paragrafi precedenti, la pianificazione del controllo statistico di processo può essere sviluppata attraverso gli *step* che seguono (a scopo esemplificativo, si prenderà a riferimento il monitoraggio del valore di emoglobina nelle unità di concentrati eritrocitari).

Step 1 – Identificazione delle misure idonee a valutare la conformità degli *output* del processo: ("variabili risposta").

Nel nostro esempio: il livello di emoglobina contenuta nelle unità di concentrati eritrocitari.

Step 2 – Identificazione dei valori della misura di cui allo Step 1 che definiscono il prodotto conforme/non conforme.

Nel nostro esempio: il valore definito dalla normativa vigente = ≥43 g/unità.

Step 3 – Identificazione della popolazione di riferimento, cioè degli *output* valutabili.

Nel nostro esempio, dato che le unità di sangue intero sotto un determinato valore di peso non possono essere processate, queste non devono essere considerate parte della popolazione di riferimento e quindi potenzialmente campionabili.

[32] *[rif.27]*
[33] *[rif.25]*

Step 4 – Definizione dell'arco temporale di riferimento in cui effettuare il controllo.

Poiché l'arco temporale di riferimento deve essere tale da garantire condizioni stabili di processo, esso non può essere molto ampio (al massimo un trimestre[34]) e soprattutto deve essere tanto più ristretto quanto più il processo è intrinsecamente variabile. Quanto più un processo è variabile, infatti, tanto più è necessario effettuare controlli ravvicinati per avere la possibilità di identificare sue "derive".

Step 5 – Scelta della tipologia di controllo da implementare (controllo sui valori rilevati per il parametro/caratteristica; controllo sul tasso di difettosità, dicotomizzando la variabile di cui allo step 1 in conforme/non conforme; controllo in continuo sull'intervallo tra due difettosi).

Step 6 – Calcolo del numero di prove necessarie per effettuare il controllo (numerosità campionaria o frazione di campionamento).

Step 7 – Definizione delle modalità di selezione delle unità campionarie (controlli casuali semplici, sistematici, stratificati, in continuo, altro).

Step 8 – Costruzione della lista di identificazione dei prodotti che devono essere campionati.

Step 9 – Verifica sulle unità campionate del valore della "variabile risposta".

8.3.7 Utilizzo dei controlli di qualità per monitorare la stabilità del processo: le carte di controllo

Il monitoraggio della variabilità del processo produttivo (ossia della fluttuazione dei valori misurati intorno alla media) effettuato con i controlli di qualità avviene solitamente utilizzando una rappresentazione grafica data dalle *carte di controllo*.

Come illustrato in precedenza, in ogni processo produttivo è presente una variabilità intrinseca che non dipende da cause esterne, detta "variabilità naturale", originata da una serie di fluttuazioni interne al processo risultanti da numerose cause che operano casualmente (dette cause "comuni" o "casuali"). Tali cause risiedono nel sistema di produzione e non possono essere attribuite, ad esempio, a macchine, operatori o fornitori particolari.

Sulla variabilità del processo possono però intervenire fattori esterni che ne alterano la variabilità naturale e generano una variabilità non prevedibile che disturba il funzionamento del processo. Tali fattori, denominati "cause speciali" di variazione, determinano la quota eccezionale di variabilità del processo e presentano grosse fluttuazioni nei dati. Queste fluttuazioni sono il risultato di cambiamenti nel processo precedentemente convalidato. Esempi di fattori di variabilità "speciali" possono essere: scarsa esperienza e professionalità del personale, utilizzo di metodologie produttive non appropriate, sistemi di produzione non adeguati. Un processo la cui variabilità risente di cause speciali di variazione, oltre che di cause comuni, ha un andamento imprevedibile, per cui si parlerà di processo "fuori controllo statistico".

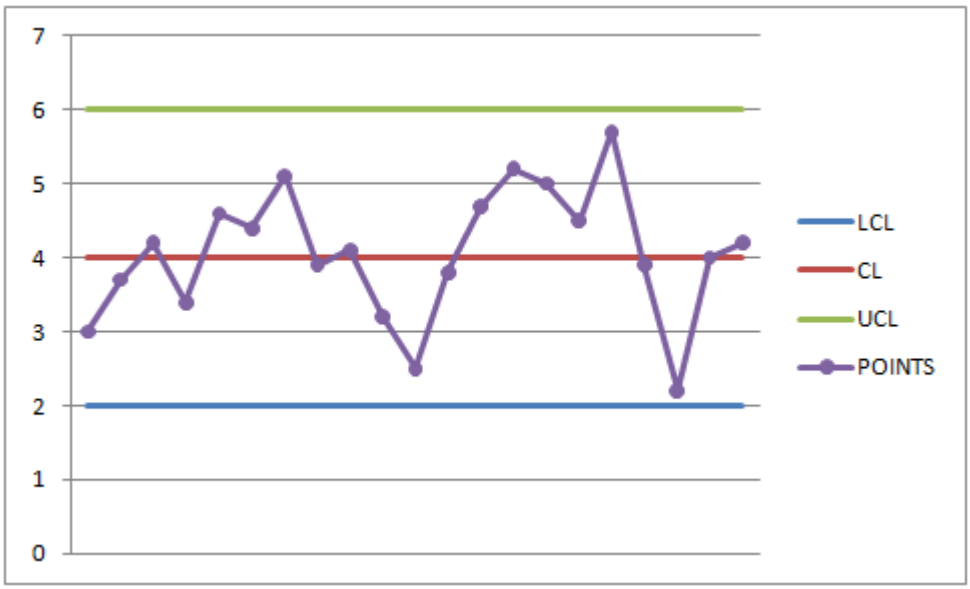
[34] *[rif.25]*

Le carte di controllo (**Fig.22**) rappresentano uno dei metodi più utilizzati per il controllo statistico di produzione. Si tratta di rappresentazioni grafiche che descrivono l'andamento di una certa caratteristica misurata sui prodotti campionati per il controllo di qualità mano a mano che questi vengono controllati, e di conseguenza descrivono la qualità di un processo in funzione del tempo.

Le carte di controllo possono supportare l'analista nel riconoscimento della causa di variazione, consentendogli di:

- individuare precocemente l'esistenza di fattori specifici di variazione;
- controllare i parametri del processo;
- determinare la capacità e la stabilità del processo.

Fig.22 - Rappresentazione di una carta di controllo



Linea centrale (CL) = valore desiderato quando il processo è sotto controllo (*Control Limit*)
Linea superiore (UCL) = limite superiore di controllo (*Upper Control Limit*)
Linea inferiore (LCL) = limite inferiore di controllo (*Lower Control Limit*)
Points: valori della caratteristica misurata sui prodotti campionati per il controllo di qualità via via che si presentano

In genere, i limiti superiori ed inferiori sono dei multipli dello "scarto quadratico medio" (radice quadrata della varianza) che è stato ritenuto accettabile in fase di convalida del processo. Lo studio dell'andamento delle osservazioni rilevate nel corso dei controlli (punti) riportate nel grafico permette di individuare *trend*, raggruppamenti anomali di valori o prodotti che cadono al di fuori dei limiti di accettabilità che suggeriscono la necessità di intervenire sul processo.
Per le modalità di costruzione delle carte di controllo, che dipendono dalla tipologia di variabile controllata (continua, qualitativa, etc.), si rimanda alla specifica letteratura[35].

[35] *[rif.30]*

Sezione B

Esempi di documenti e di format

Appendice 1

Esempio di Procedura generale per le attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti

PROCEDURA GENERALE

PG.xx

ATTIVITÀ DI CONVALIDA, QUALIFICAZIONE E GESTIONE CONTROLLATA DEI CAMBIAMENTI

Rev.	DESCRIZIONE MODIFICA	DATA

RESPONSABILITÁ	FUNZIONE	FIRMA	DATA
Redazione	*Responsabile Sistema Qualità*		
Verifica	*Responsabile Sistema Qualità*		
Approvazione	*Direttore U.O.*		

INDICE DELLA PROCEDURA

1. SCOPO 3
2. CAMPO DI APPLICAZIONE 3
3. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI 4
4. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO 4
5. TERMINI E DEFINIZIONI 5
6. RESPONSABILITÁ 6
6.1 COMPETENZE DEL PERSONALE COINVOLTO NELLE ATTIVITÁ DI CONVALIDA, QUALIFICAZIONE E CHANGE CONTROL 6
7. DIAGRAMMA DI FLUSSO CONVALIDA DEI PROCESSI 7
8. NOTE AL DIAGRAMMA DI FLUSSO CONVALIDA DEI PROCESSI 87
8.1 IDENTIFICAZIONE DEI PROCESSI DA CONVALIDARE 87
8.2 ANALISI E VALUTAZIONE DEI RISCHI (RISK ASSESSMENT) 8
8.2.1 RESPONSABILITÁ DEL RISK ASSESSMENT 8
8.2.2 METODOLOGIA PER IL RISK ASSESSMENT 8
8.3 PIANIFICAZIONE DELLE ATTIVITÀ DI CONVALIDA 9
8.4 QUALIFICAZIONE DEI MATERIALI E DEI LOCALI/AREE 9
8.5 CONVALIDA DEI METODI ANALITICI IMPIEGATI PER I TEST DI QUALIFICAZIONE BIOLOGICA 10
8.6 QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE 11
8.6.1 PRIMA FASE: QUALIFICAZIONE DELL'INSTALLAZIONE (INSTALLATION QUALIFICATION - IQ) 11
8.6.2 SECONDA FASE: QUALIFICAZIONE DELLE FUNZIONI (OPERATIONAL QUALIFICATION - OQ) 12
8.6.3 TERZA FASE: QUALIFICAZIONE DELLE PRESTAZIONI (PERFORMANCE QUALIFICATION - PQ) 13
8.7 PREDISPOSIZIONE/AGGIORNAMENTO DEGLI STANDARD OPERATIVI 14
8.8 PIANIFICAZIONE ED ATTUAZIONE DELL'ADDESTRAMENTO DEL PERSONALE 15
8.9 PIANIFICAZIONE ED EFFETTUAZIONE DELLE PROVE FINALIZZATE ALLA CONVALIDA DEI PROCESSI 16
8.10 ELABORAZIONE REPORT CONVALIDA, RIESAME FINALE DEI DATI E CONVALIDA DEL PROCESSO 16
8.11 ARCHIVIAZIONE DELLA DOCUMENTAZIONE RELATIVA ALLE ATTIVITÁ DI CONVALIDA E QUALIFICAZIONE 17
9. MANTENIMENTO DELLO STATO DI CONVALIDA DEI PROCESSI E DELLO STATO DI QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE 17
10. RICONVALIDA PERIODICA DEI PROCESSI; RIQUALIFICAZIONE PERIODICA DELLE APPARECCHIATURE 18
11. GESTIONE CONTROLLATA DI CAMBIAMENTI (*CHANGE CONTROL*) 18
11.1 DIAGRAMMA DI FLUSSO GESTIONE CONTROLLATA DEI CAMBIAMENTI (*CHANGE CONTROL*) 19
11.2 NOTE AL DIAGRAMMA DI FLUSSO GESTIONE CONTROLLATA DEI CAMBIAMENTI (CHANGE CONTROL) 20
11.2.1 PRE-ANALISI DEI RISCHI 20
11.2.2 ANALISI STRUTTURATA E VALUTAZIONE DEI RISCHI (RISK ASSESSMENT) 20
11.2.3 PIANIFICAZIONE ATTIVITÁ DA SVOLGEREDOPO IL RISK ASSESSMENT 21
11.2.4 PREDISPOSIZIONE/AGGIORNAMENTO STANDARD OPERATIVI 22
11.2.5 PIANIFICAZIONE E ATTUAZIONE ADDESTRAMENTO DEL PERSONALE 22
11.2.6 ARCHIVIAZIONE DOCUMENTAZIONE CHANGE CONTROL 22
12. MODULI 23
13. REGISTRAZIONI 23
14. DISTRIBUZIONE DEL DOCUMENTO 23

1. SCOPO

Lo scopo di questa Procedura è quello di definire, nell'ambito del Sistema Qualità della U.O. XXXX:

- le finalità delle attività di convalida dei processi che influiscono sulla qualità e sulla sicurezza del sangue e degli emocomponenti;
- le attività previste ai fini della convalida, nonché le modalità e gli strumenti operativi da adottare, al fine di attestare, a fronte di evidenze oggettive, la capacità dei suddetti processi di fornire in modo riproducibile risultati atti a soddisfare i requisiti specificati, in conformità alla normativa vigente e agli standard di qualità definiti dalla Struttura;
- le attività previste ai fini della qualificazione (locali/aree, apparecchiature, materiali) e convalida (metodi) delle componenti critiche dei processi, nonché le modalità e gli strumenti operativi da adottare, al fine di attestare, a fronte di evidenze oggettive, la capacità delle suddette risorse di soddisfare i requisiti stabiliti, conformemente alla normativa vigente e alle esigenze organizzative della Struttura;
- le attività da svolgere al fine di mantenere nel tempo lo stato di convalida dei processi e lo stato di qualificazione delle apparecchiature per essi impiegate;
- le attività da svolgere ai fini della riconvalida periodica dei processi e di riqualificazione periodica delle apparecchiature;
- i meccanismi da attivare ai fini della gestione controllata dei cambiamenti (*change control*) eventualmente introdotti nei processi gestiti dalla Struttura.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE

Questa Procedura si applica:

a) alle attività di convalida di:
   - Processo di produzione di emc mediante separazione del sangue intero;
   - Procedure di connessione sterile;
   - Processo di conservazione del sangue e degli emc raccolti e destinati alla lavorazione;
   - Processo di confezionamento e trasporto del sangue e degli emc raccolti e destinati alla lavorazione;
   - Processo di conservazione degli emocomponenti a qualunque uso siano destinati;
   - Processo di confezionamento e trasporto degli emc destinato ad altre Strutture;
   - Processo di congelamento rapido del plasma;
   - Processo di congelamento dei concentrati eritrocitari e piastrinici;
   - Processo di scongelamento dei concentrati eritrocitari e piastrinici;
   - Processo di lavaggio di emc;
   - Processo di irradiazione di emc;
   - Processo di inattivazione dei patogeni negli emc labili effettuato *"in house"*;
   - Processo di esecuzione dei test sierologici e di biologia molecolare previsti dalla normativa vigente per la qualificazione biologica degli emc;
   - Processo di esecuzione dei test immunoematologici previsti dalla normativa vigente per la qualificazione biologica degli emc;
   - Processo di assegnazione e consegna degli emc;
   - Processo di cessione degli emc ad altri Servizi Trasfusionali;
   - Processo di cessione del plasma all'industria convenzionata per la lavorazione farmaceutica;
   - Dispositivi per il trasporto del sangue e degli emc.

b) alle attività di qualificazione (locali/aree, apparecchiature, materiali) e convalida (metodi) delle componenti critiche dei processi, compresi quelli utilizzati in processi/attività per i quali non è richiesta una convalida (processi di raccolta del sangue e degli emc), nonché alle attività di riqualificazione periodica delle apparecchiature.

c) alla gestione controllata dei cambiamenti eventualmente introdotti nei suddetti processi (*change control*).

Per quanto riguarda la qualificazione degli Operatori e la valutazione periodica delle loro competenze, si rimanda alla Procedura PG.xx "Gestione delle competenze del personale".

Per quanto riguarda la convalida del sistema gestionale informatizzato impiegato dalla Struttura, si rimanda alla Procedura PG.xx "Convalida del sistema gestionale informatizzato".

3. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI

1) Accordo tra il Governo, le Regioni e le PA di Trento e Bolzano del 16 dicembre 2010, All. A "Requisiti strutturali tecnologici e organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, ai sensi dell'articolo 6, comma 1, lettera a) e dell'articolo 19, comma 1 della legge 21 ottobre 2005, n. 219".
2) CNS, Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi Trasfusionali e nelle Unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti.
3) ……
4) ……

4. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

- Procedura PG.xx "Gestione delle competenze del personale"
- Procedura PG.xx "Gestione dei documenti per la qualità e delle registrazioni della qualità"
- Procedura PG.xx "Gestione delle apparecchiature"
- Procedura PG.xx "Gestione degli approvvigionamenti"
- Procedura PG.xx "Misurazione, analisi e miglioramento della qualità"
- Procedura PG.xx "Convalida del sistema gestionale informatizzato"
- Istruzione Operativa IO.xx "Metodologie e tecniche per il risk assessment"
- Piani di Convalida dei processi
- Doc.xx "Elenco dei documenti di origine esterna applicabili nella Struttura"
- Doc.xx "Criteri per la qualificazione dei materiali, dei locali/aree e delle apparecchiature e per la convalida dei metodi impiegati nei processi di raccolta del sangue e degli emocomponenti"
- Direttive tecniche per le UdR in relazione alla convalida dei processi di conservazione temporanea e del trasporto del sangue e degli emocomponenti e alla qualificazione delle apparecchiature e dei materiali impiegati in tali processi

5. TERMINI E DEFINIZIONI

Convalida	Attestazione, conseguita attraverso la produzione di evidenze oggettive, della capacità di un processo, condotto entro parametri stabiliti, di funzionare efficacemente e in modo riproducibile fornendo prestazioni/risultati conformi a standard prestabiliti. "Allestimento di prove documentate ed obiettive comprovanti che i requisiti prestabiliti di una procedura o di un processo specifico possono essere sistematicamente soddisfatti". *(Direttiva della Commissione Europea 2005/62/CE).*
Emc	Emocomponenti
Evento indesiderato evitato (o *near miss*)	Situazione di pericolo che non si è tradotta in un incidente per l'intervento di una causa di protezione. Accadimento che avrebbe potuto, ma non ha, per caso o abilità di gestione, originato un evento.
Gestione controllata dei cambiamenti (o *change control*)	Sistema formale di riesame delle modifiche, proposte o già in essere, che potrebbero influenzare il livello di qualità del prodotto, ovvero delle performance di sistemi, apparecchiature o processi, nonché di implementazione delle misure atte a garantire il mantenimento del loro stato di convalida.
GdL	Gruppo di Lavoro
Incidente	Evento inatteso, correlato al processo trasfusionale, che può comportare un danno al donatore/paziente, non intenzionale e indesiderabile.
Non conformità	Scostamento rispetto a standard specificati.
Procedura	Documento che definisce la sequenza di attività, le responsabilità e le modalità necessarie a regolamentare un processo o una attività a fronte di un obiettivo prefissato.
Processo	Successione strutturata di attività finalizzate a conseguire un obiettivo prefissato.
Qualificazione delle funzioni ("Operational Qualification" - OQ)	Verifica documentata che gli impianti, i sistemi e le apparecchiature, installati o modificati, operino correttamente in tutto l'intervallo previsto per i parametri operativi definiti.
Qualificazione delle prestazioni ("Performance Qualification" - PQ)	Verifica documentata che gli impianti, i sistemi e le attrezzature, così come sono stati collegati, funzionino con efficacia ed in modo riproducibile sulla base delle specifiche del prodotto e delle modalità di processo approvate.
Risk assessment	Processo sistematico per l'identificazione, l'analisi e la valutazione dei rischi associati ad un processo, ad un sistema o a una apparecchiatura, attraverso il suo intero ciclo di vita, finalizzato ad individuare le contromisure più efficaci ad eliminare i rischi o comunque a ridurli a un livello accettabile.
RSQ	Responsabile Sistema Qualità
SIMT	Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
UdR	Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti

6. RESPONSABILITÁ

La responsabilità della applicazione di questa Procedura conformemente a quanto definito dalla normativa vigente spetta al Direttore della U.O.

È inoltre sua responsabilità:

a. fornire alle UdR afferenti alla U.O. direttive tecnico/gestionali formalizzate relative:
   - alle procedure da attivare per la convalida dei processi di conservazione temporanea delle unità di sangue e di emocomponenti e di trasporto delle stesse al SIMT;
   - alle procedure da attivare per la qualificazione delle apparecchiature e dei materiali impiegati nei suddetti processi;
b. assicurare il costante monitoraggio della loro sistematica applicazione da parte delle UdR nell'ambito di specifici accordi formalizzati.

La responsabilità di fornire i riferimenti metodologici al personale della U.O. coinvolto nelle attività di pianificazione ed effettuazione delle attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti, nonché di provvedere al loro addestramento in merito, spetta al Responsabile Sistema Qualità.

A quest'ultimo è inoltre demandata la responsabilità della verifica della puntuale applicazione di quanto definito in questa Procedura e nei documenti derivati in relazione alle suddette attività.

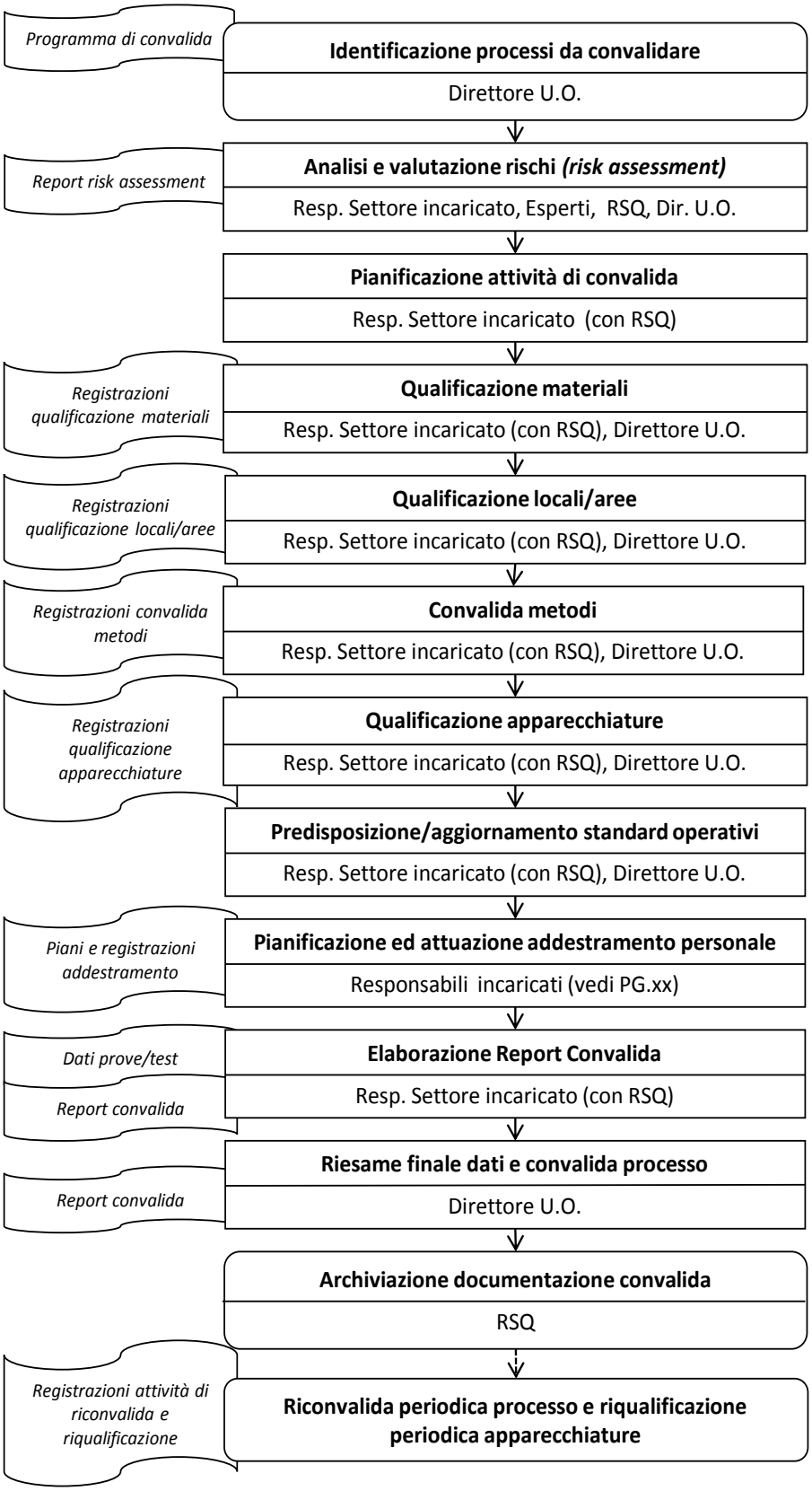
Le responsabilità associate a ciascuna delle fasi che caratterizzano l'iter di convalida, di qualificazione e di *change control* sono definite nei paragrafi che seguono.

6.1 COMPETENZE DEL PERSONALE COINVOLTO NELLE ATTIVITÁ DI CONVALIDA, QUALIFICAZIONE E CHANGE CONTROL

I soggetti incaricati delle attività di pianificazione ed effettuazione delle attività di convalida, qualificazione e *change control* devono possedere adeguate competenze in relazione ai processi considerati, nonché alle metodologie da applicare. Essi devono inoltre operare sempre in collaborazione con il Responsabile Sistema Qualità e possono essere affiancati da esperti esterni qualificati.

La qualificazione del personale della U.O. in relazione a queste attività deve essere documentata (vedi Procedura Generale PG.xx "Gestione delle competenze del personale").

7. DIAGRAMMA DI FLUSSO CONVALIDA DEI PROCESSI



8. NOTE AL DIAGRAMMA DI FLUSSO CONVALIDA DEI PROCESSI

8.1 IDENTIFICAZIONE DEI PROCESSI DA CONVALIDARE

Il Direttore della U.O. ha la responsabilità di stabilire, in riferimento a quanto definito dalla normativa vigente e al contesto in cui la Struttura opera, i processi che devono essere convalidati.

Il Responsabile Sistema Qualità ha la responsabilità di:

a) programmare le attività di convalida/riconvalida dei processi e le attività di riqualificazione delle apparecchiature previste nel Mod.xx "Programma attività di convalida";

b) monitorare l'avvio ed il corretto svolgimento delle suddette attività conformemente a quanto previsto in questa Procedura.

8.2 ANALISI E VALUTAZIONE DEI RISCHI (RISK ASSESSMENT)

Per ogni processo da convalidare e in caso di modifiche da introdurre per i processi in essere deve essere effettuata una analisi e valutazione dei rischi ("risk assessment").

Questa attività è finalizzata a garantire la corretta identificazione delle variabili critiche del processo interessato e la valutazione del loro impatto in termini di:

- qualità e sicurezza del prodotto;
- salute del donatore/paziente;
- sicurezza degli operatori;
- tutela dell'ambiente;

e dunque l'individuazione delle più efficaci modalità di presidio, allo scopo di eliminare i rischi o ridimensionarli ad un livello accettabile.

8.2.1 RESPONSABILITÁ DEL RISK ASSESSMENT

Il *risk assessment* deve essere sempre effettuato da un Gruppo di Lavoro (GdL) composto da:

- Responsabile di Settore incaricato dal Direttore della U.O.;
- personale della U.O. con conoscenze ed esperienza adeguate in relazione ai processi/attività oggetto di valutazione;
- Responsabile Sistema Qualità;
- eventuali esperti esterni.

Tutto il personale coinvolto nelle attività di analisi e valutazione deve essere preventivamente addestrato sulle metodologie di *risk assessment*.

8.2.2 METODOLOGIA PER IL RISK ASSESSMENT

La analisi e la valutazione dei rischi associati ai processi devono essere effettuate in riferimento a quanto definito nella Istruzione Operativa IO.xx "Metodologie e tecniche per il risk assessment" e deve essere documentata.

La responsabilità della decisione finale sulle azioni da intraprendere a seguito delle attività di analisi spetta al Direttore della U.O., con la corresponsabilità dei Responsabili di Settore interessati e del Responsabile Sistema Qualità, in riferimento agli ambiti di competenza definiti nel Doc.xx "Organigramma e responsabilità".

8.3 PIANIFICAZIONE DELLE ATTIVITÀ DI CONVALIDA

Per ogni processo da convalidare nell'ambito della Struttura deve essere definito un "Piano di convalida" che definisca:

- il razionale della convalida, con riferimento alla relativa documentazione (disposizioni normative vigenti, etc.);
- il riferimento ai risultati della analisi e della valutazione dei rischi effettuata (vedi Par. 8.2);
- i risultati attesi per il processo considerato;
- le fasi dell'iter di convalida, le relative responsabilità assegnate, gli *output* previsti per ogni fase e le procedure da adottare per ogni fase;
- l'elenco dei locali/aree, delle apparecchiature, dei materiali e degli operatori che devono essere qualificati e l'elenco dei sistemi gestionali informatizzati e degli eventuali metodi che devono essere convalidati;
- l'iter previsto e le modalità per la qualificazione dei locali/aree, delle apparecchiature, dei materiali e degli operatori e per la convalida dei sistemi gestionali informatizzati e dei metodi;
- gli standard operativi (parametri di processo, procedure, altri documenti) da definire al fine di garantire la corretta erogazione del processo ed il mantenimento nel tempo del suo "stato di convalida";
- il protocollo di convalida, che deve definire in dettaglio i test da eseguire ai fini della convalida del processo, le modalità per documentarne gli esiti (inclusa la raccolta dei dati) e la gestione di eventuali deviazioni riscontrate nel corso delle prove;
- le registrazioni da produrre;
- la periodicità prevista per la riconvalida del processo e per la riqualificazione delle apparecchiature per esso impiegate.

La responsabilità di elaborare ed aggiornare, per quanto necessario, i Piani di convalida spetta ai Responsabili di Settore incaricati dal Direttore della U.O., con la corresponsabilità del Responsabile Sistema Qualità ed eventualmente con la collaborazione degli operatori coinvolti nelle attività.

I Piani devono essere approvati dal Direttore della U.O.

8.4 QUALIFICAZIONE DEI MATERIALI E DEI LOCALI/AREE

Ove previsto nei Piani di convalida, la qualificazione dei materiali e dei locali/aree deve essere effettuata, secondo le modalità definite nei Piani di convalida, dai Responsabili di Settore incaricati dal Direttore della U.O., con la corresponsabilità del Responsabile Sistema Qualità ed eventualmente col supporto di personale esperto.

La qualifica può essere rilasciata solo a seguito:

- del superamento di tutti i test/prove/verifiche previsti;
- della verifica della disponibilità della documentazione necessaria al loro corretto utilizzo e gestione (vedi Par. 8.6);
- della approvazione formale del Direttore della U.O.

In caso di deviazioni riscontrate durante le attività di qualificazione, queste devono essere analizzate e documentate, unitamente alle azioni avviate e alle responsabilità associate, attraverso un Mod.xx "Gestione deviazioni".

L'iter di qualificazione deve essere documentato, a seconda dei casi, attraverso il Modulo Mod.xx "Qualificazione materiali" o il Modulo Mod.xx "Qualificazione locali/aree".

Per quanto riguarda i processi di raccolta del sangue e degli emocomponenti, i materiali ed i locali/aree identificati come critici ai fini del buon esito della raccolta devono essere qualificati in riferimento a quanto definito nel Doc.xx "Criteri per la qualificazione dei materiali, dei locali/aree e delle apparecchiature impiegati nei processi di raccolta del sangue e degli emocomponenti".

8.5 CONVALIDA DEI METODI ANALITICI IMPIEGATI PER I TEST DI QUALIFICAZIONE BIOLOGICA

La convalida dei metodi analitici, prevista nei Piani di convalida dei processi di esecuzione dei test di qualificazione biologica, deve essere effettuata, secondo le modalità definite nei Piani stessi, dai Responsabile Laboratorio, con la corresponsabilità del Responsabile Sistema Qualità.

La convalida può essere rilasciata solo a seguito:

- del superamento di tutti i test/prove/verifiche previsti;
- della verifica della disponibilità della documentazione necessaria alla loro corretta applicazione (vedi Par. 8.6);
- della approvazione formale del Direttore della U.O.

In caso di deviazioni riscontrate in sede di convalida dei metodi, queste devono essere analizzate e documentate, unitamente alle azioni avviate e alle responsabilità associate, attraverso un Mod.xx "Gestione deviazioni".

L'iter di convalida deve essere documentato attraverso il Modulo Mod.xx "Convalida metodi analitici".

8.6 QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE

L'iter di qualificazione delle apparecchiature critiche impiegate in un processo da convalidare prevede tre fasi, di seguito descritte:

a) Qualificazione della installazione (*Installation Qualification* - IQ);
b) Qualificazione delle funzioni (*Operational Qualification - OQ*);
c) Qualificazione delle prestazioni (*Performance Qualification - PQ*).

8.6.1 PRIMA FASE: QUALIFICAZIONE DELLA INSTALLAZIONE (INSTALLATION QUALIFICATION - IQ)

La qualificazione della installazione (IQ) prevede la verifica almeno di:

- conformità della apparecchiatura alle specifiche tecniche dichiarate dal produttore;
- conformità della apparecchiatura alla normativa applicabile in materia di sicurezza (es. verifiche sicurezza elettrica, verifica dispositivi di sicurezza);
- disponibilità di tutta la documentazione tecnica prevista a corredo della apparecchiatura (manuale d'uso e manutenzione, schemi, disegni, etc.) e sua rispondenza alla apparecchiatura consegnata;
- disponibilità di tutti i dati atti a consentire la corretta identificazione delle caratteristiche significative della apparecchiatura (costruttore, tipo, modello, numero di serie/matricola, etc.);
- disponibilità e corretta identificazione di tutti i componenti/accessori/parti di ricambio previsti a corredo della apparecchiatura;
- stato di taratura/calibrazione di eventuali dispositivi di misurazione/controllo presenti, in riferimento a standard nazionali riconosciuti;
- corretta identificazione e collegamento al sistema delle utenze di supporto;
- corretta collocazione ed installazione della apparecchiatura nel sito di utilizzo;
- set up della apparecchiatura.

Questa attività deve essere svolta dai Responsabili di Settore incaricati dal Direttore della U.O., col supporto dell'installatore o di tecnici aziendali o esterni qualificati e con la corresponsabilità del Responsabile Sistema Qualità, in riferimento a quanto definito in appositi protocolli di verifica.

In caso di deviazioni riscontrate durante le attività di qualificazione della installazione, queste devono essere analizzate e documentate, unitamente alle azioni avviate e alle responsabilità associate, attraverso un Mod.xx "Gestione deviazioni".

L'iter di qualificazione della installazione ed i relativi risultati devono essere documentati attraverso il Modulo Mod.xx "Qualificazione apparecchiature" (sezione "Verifiche per la qualificazione della installazione").

La qualifica della installazione può essere rilasciata solo a seguito:

- del superamento di tutte le verifiche previste in questa fase per l'apparecchiatura considerata;
- della approvazione formale del Direttore della U.O.

8.6.2 SECONDA FASE: QUALIFICAZIONE DELLE FUNZIONI (OPERATIONAL QUALIFICATION - OQ)

La qualificazione delle funzioni (OQ) deve prevedere almeno:

- un collaudo sul campo, al fine di accertare che l'apparecchiatura fornisca tutte le prestazioni previste, dichiarate dal costruttore ed approvate dall'U.O., nei limiti specificati e nelle condizioni operative previste per il processo considerato. Il collaudo prevede l'esecuzione di test/prove, in riferimento a procedure stabilite, elaborate in modo da produrre risultati significativi in relazione ai parametri critici della apparecchiatura. In particolare, devono essere identificati in modo chiaro:
  - -la sequenza dei test da effettuare;
  - -eventuali strumenti impiegati per la misurazione/controllo dei risultati (tarati in riferimento a standard nazionali riconosciuti);
  - -i criteri ed i limiti di accettabilità per ogni test effettuato.

  Le prove devono prevedere, ove possibile, la simulazione di uso della apparecchiatura in condizioni limite (*worst case*).
- la verifica della impostazione dei parametri di processo definiti (es. temperatura, velocità di centrifugazione);
- ove applicabile, la verifica del corretto interfacciamento con altre apparecchiature e con il sistema gestionale informatizzato;
- la verifica della disponibilità di tutta la documentazione necessaria al corretto utilizzo e gestione della apparecchiatura (es. piani per il controllo, la manutenzione e la pulizia, nonché piani per la verifica periodica dello stato di taratura, da elaborare in relazione alle raccomandazioni fornite dal costruttore e a quanto definito dalla Procedura PG.xx "Gestione delle apparecchiature" e alle procedure aziendali applicabili);
- la verifica delle competenze del personale che utilizzerà/gestirà la apparecchiatura e della conseguente attuazione di piani di addestramento, in riferimento a quanto definito dalla Procedura PG.xx "Gestione delle competenze del personale" (vedi Par. 8.7).

Questa attività deve essere svolta dai Responsabili di Settore incaricati dal Direttore della U.O., col supporto dell'installatore o di tecnici aziendali o esterni qualificati e con la corresponsabilità del Responsabile Sistema Qualità, in riferimento a quanto definito in appositi protocolli di verifica.

In caso di deviazioni riscontrate durante le attività di qualificazione delle funzioni, queste devono essere analizzate e documentate, unitamente alle azioni avviate e alle responsabilità associate, attraverso un Mod.xx "Gestione deviazioni".

L'iter di qualificazione delle funzioni ed i relativi risultati devono essere documentati attraverso il Modulo Mod.xx "Qualificazione apparecchiature" (sezione "Verifiche per la qualificazione delle funzioni").

La qualifica delle funzioni può essere rilasciata solo a seguito:

- del superamento di tutti i test/prove previsti in questa fase per l'apparecchiatura considerata;
- della verifica della disponibilità di tutta documentazione necessaria al suo corretto utilizzo e gestione (vedi Par. 8.6);
- della approvazione formale del Direttore della U.O.

8.6.3 TERZA FASE: QUALIFICAZIONE DELLE PRESTAZIONI (PERFORMANCE QUALIFICATION - PQ)

La qualificazione delle prestazioni (PQ) prevede una serie di prove finalizzate ad accertare che l'apparecchiatura garantisca in modo riproducibile, nelle condizioni reali di utilizzo (routine), il soddisfacimento di tutti i risultati attesi/requisiti definiti per il processo nel relativo Piano di convalida.

La qualificazione delle prestazioni coincide di norma con la convalida del processo.

La qualifica delle prestazioni può essere rilasciata solo a seguito:

- della verifica di corretto espletamento delle fasi di qualificazione precedenti (IQ, OQ);
- del superamento di tutte le prove previste in questa fase;
- della approvazione formale del Direttore della U.O.

Per quanto riguarda i processi di raccolta del sangue e degli emocomponenti, le apparecchiature identificate come critiche ai fini del buon esito della raccolta devono essere qualificate in riferimento a quanto definito nel Doc.xx "Criteri per la qualificazione dei materiali, dei locali/aree e delle apparecchiature impiegati nei processi di raccolta del sangue e degli emocomponenti".

8.7 PREDISPOSIZIONE/AGGIORNAMENTO DEGLI STANDARD OPERATIVI

Contestualmente alle attività di convalida e di qualificazione, il Responsabile Sistema Qualità deve provvedere affinché vengano elaborati o aggiornati, secondo quanto necessario, i documenti finalizzati a regolamentare le attività e a definire/monitorare i parametri di processo critici, secondo quanto previsto nella Procedura PG.xx "Gestione dei documenti per la qualità e delle registrazioni della qualità".

I soggetti incaricati hanno la responsabilità di diffondere tutti i documenti necessari e di addestrare il personale alla loro corretta applicazione prima della implementazione del processo o di una sua modifica (*change control*).

8.8 PIANIFICAZIONE ED ATTUAZIONE DELL'ADDESTRAMENTO DEL PERSONALE

Contestualmente alle attività di convalida, è responsabilità del Responsabile Sistema Qualità attivare i soggetti competenti per la verifica delle competenze, l'addestramento e l'eventuale riqualificazione degli Operatori coinvolti nei processi interessati, secondo quanto definito nella Procedura PG.xx "Gestione delle competenze del personale".

8.9 PIANIFICAZIONE ED EFFETTUAZIONE DELLE PROVE FINALIZZATE ALLA CONVALIDA DEI PROCESSI

Le prove finalizzate alla convalida dei processi devono essere effettuate in riferimento a quanto definito nei protocolli di convalida, che sono parte integrante dei Piani di convalida elaborati per i singoli processi. I protocolli di convalida devono stabilire:

- i parametri da misurare/verificare ai fini della convalida del processo, identificati attraverso la analisi dei rischi di cui al Par. 8.2;
- per ogni parametro, gli standard di riferimento applicabili (previsti dalla normativa vigente/dalle linee guida disponibili o stabiliti dalla U.O.);
- i criteri ed i limiti di accettabilità da considerare nelle verifiche, ove applicabili;
- le modalità di verifica (strumentale, visiva, altro);
- gli eventuali strumenti di misurazione/controllo da impiegare nel corso delle prove ed eventuali materiali da impiegare nel caso di prove simulate;
- la durata del periodo di prova;
- le modalità da seguire per la raccolta/valutazione dei dati.

I protocolli di convalida devono inoltre prevedere sempre:

- le condizioni in cui le prove dovranno essere effettuate, in relazione alle variabili critiche che possono incidere sull'esito delle stesse (il processo deve essere testato in tutte le condizioni che si possono verificare, comprese le peggiori);
- il numero delle prove da effettuare, che deve essere tale da fornire dati sufficienti per la valutazione della variabilità del processo.

In caso di deviazioni riscontrate in sede di prova, queste devono essere analizzate e documentate, unitamente alle azioni avviate e alle responsabilità associate, attraverso un Mod.xx "Gestione deviazioni".

Le prove devono essere effettuate sotto la responsabilità dei Responsabili di Settore incaricati dal Direttore della U.O., con la corresponsabilità del Responsabile Sistema Qualità.

8.10 ELABORAZIONE REPORT DI CONVALIDA, RIESAME FINALE DEI DATI E CONVALIDA DEL PROCESSO

I risultati delle diverse verifiche/prove effettuati nel corso delle attività di qualificazione delle componenti critiche dei processi, come illustrato nei paragrafi precedenti, devono essere documentati secondo le modalità previste da questa Procedura e dai Piani di convalida, via via che vengono svolte e concluse le attività. Deve essere sempre effettuato un riesame formale di ogni step previsto per l'iter di convalida prima di procedere allo step successivo.

Al termine delle attività previste nei percorsi di convalida, deve essere elaborato un Report di convalida (Modulo Mod.xx), documento finalizzato ad attestare che tutti i requisiti definiti sono stati soddisfatti e che registra le conclusioni complessive e le eventuali raccomandazioni al termine dell'iter.

Il Report di convalida deve:

- riassumere le attività svolte ed i relativi responsabili coinvolti;
- riassumere l'esito delle prove effettuate in riferimento al protocollo di convalida applicato;
- descrivere eventuali deviazioni riscontrate in sede di prova, nonché le relative azioni avviate;
- indicare i documenti prescrittivi (procedure, piani di manutenzione, etc.) prodotti o modificati;
- riportare valutazioni in merito alle competenze del personale e al training effettuato;
- contenere uno statement finale di autorizzazione dal parte del Direttore della U.O. alla implementazione del processo (e dunque alla applicazione delle relative procedure) a seguito della convalida.

Prima dell'autorizzazione finale, il Report di convalida e la documentazione correlata devono essere completati e riesaminati dal Responsabile di Settore incaricato, da eventuali altri soggetti qualificati, dal Responsabile Sistema Qualità e dal Direttore della U.O.

La decisione finale relativa alla convalida di un processo è demandata in ogni caso al Direttore della U.O.

Qualora i processi per i quali è prevista la convalida vengano esternalizzati, il Direttore della U.O. ha la responsabilità di verificare che le procedure applicate dai soggetti terzi, nonché le componenti (apparecchiature, materiali, …) da essi utilizzate, assicurino il soddisfacimento di tutti i requisiti previsti dalla normativa vigente, acquisendo, nell'ambito di specifici accordi formalizzati a livello aziendale, la documentazione che esplicita le garanzie in tal senso fornite.

8.11 ARCHIVIAZIONE DELLA DOCUMENTAZIONE RELATIVA ALLE ATTIVITÁ DI CONVALIDA E QUALIFICAZIONE

Tutta la documentazione prodotta nel corso delle attività di convalida dei processi e di qualificazione dei loro elementi critici deve essere archiviata secondo quanto indicato nella Procedura PG.xx "Gestione dei documenti per la qualità e delle registrazioni della qualità".

9. MANTENIMENTO DELLO STATO DI CONVALIDA DEI PROCESSI E DELLO STATO DI QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE

Come illustrato nei paragrafi precedenti, nell'ambito delle attività di qualificazione dei locali/aree, dei materiali e delle apparecchiature, e delle attività di convalida dei metodi, dei dispositivi impiegati per il trasporto di sangue ed emc e dei sistemi gestionali informatizzati, è sempre prevista la predisposizione (o la acquisizione, ove già disponibile) di tutta la documentazione (procedure, piani di controllo, …) necessaria a garantirne il corretto impiego e/o gestione da parte del personale operante nella U.O.

Le norme contenute in tali documenti sono finalizzate ad assicurare nel tempo:

- il mantenimento dello "stato di convalida" dei processi che influiscono sulla qualità e sulla sicurezza del sangue e degli emc;
- il mantenimento dello "stato di convalida" dei dispositivi atti a garantire la integrità e la preservazione delle proprietà biologiche del sangue e degli emc durante il trasporto;
- il mantenimento dello "stato di qualificazione" delle apparecchiature che influiscono sulla qualità e sulla sicurezza del sangue e degli emc.

A tale scopo, devono essere applicati sistematicamente tutti i documenti prescrittivi formalizzati in fase di qualificazione/convalida delle componenti dei processi identificate come "critiche" (vedi paragrafi precedenti).

10.RICONVALIDA PERIODICA DEI PROCESSI; RIQUALIFICAZIONE PERIODICA DELLE APPARECCHIATURE

Tutti i processi convalidati devono essere sottoposti a riconvalida periodica.

I Piani di convalida definiscono i parametri da tenere sotto controllo nel tempo, in raccordo con gli indicatori di monitoraggio (di risultato e di processo) previsti nell'ambito del Sistema Qualità, al fine di verificare l'effettivo mantenimento dello stato di convalida dei processi, nonché il mantenimento dello stato di qualificazione delle apparecchiature, nel caso in cui questi non vengano modificati e dunque non siano oggetto dei meccanismi di *change control* (vedi Par. 11).

In caso di criticità emerse nel corso delle attività (es. incidenti o non conformità gravi/frequenti imputabili alla inadeguatezza di un processo/attività/apparecchiatura), deve essere valutata l'opportunità di riconvalidare il processo o di riqualificare la apparecchiatura, secondo le modalità definite in questa Procedura.

Qualora determinati parametri di un processo siano stati identificati come "critici" in fase di *risk assessment* (vedi Par. 8.2) e siano stati valutati come non verificabili in modo adeguato con le normali procedure di controllo attivate dalla Struttura, potrebbe inoltre rendersi necessario effettuare periodicamente specifici test/prove: in questo caso, essi devono essere formalizzati nei Piani di convalida.

Lo stato di convalida dei processi e lo stato di qualificazione delle apparecchiature devono essere comunque verificati almeno una volta all'anno, in occasione del riesame periodico del Sistema Qualità (vedi Procedura PG.xx "Misurazione, analisi e miglioramento della qualità"). L'esito di tali verifiche, nonché le attività periodiche di riconvalida e di riqualificazione devono essere documentate secondo quanto definito in questa Procedura.

La responsabilità di definire la periodicità ed i criteri per la riconvalida e la riqualificazione spetta al Direttore della U.O., con la corresponsabilità del Responsabile Sistema Qualità e la corresponsabilità/ collaborazione dei Responsabili di Settore incaricati.

Le scadenze previste per le attività periodiche di riconvalida dei processi e di riqualificazione delle apparecchiature devono essere registrate nel *Programma attività di convalida* (vedi Par. 8.1).

11. GESTIONE CONTROLLATA DI CAMBIAMENTI (*CHANGE CONTROL*)

I cambiamenti eventualmente introdotti nei processi/attività devono essere sempre preliminarmente valutati sulla base di appropriate analisi tecnico-scientifiche, al fine di valutarne l'impatto e di intraprendere tutte le contromisure necessarie ad eliminare o comunque a ridurre ad un livello accettabile eventuali rischi.

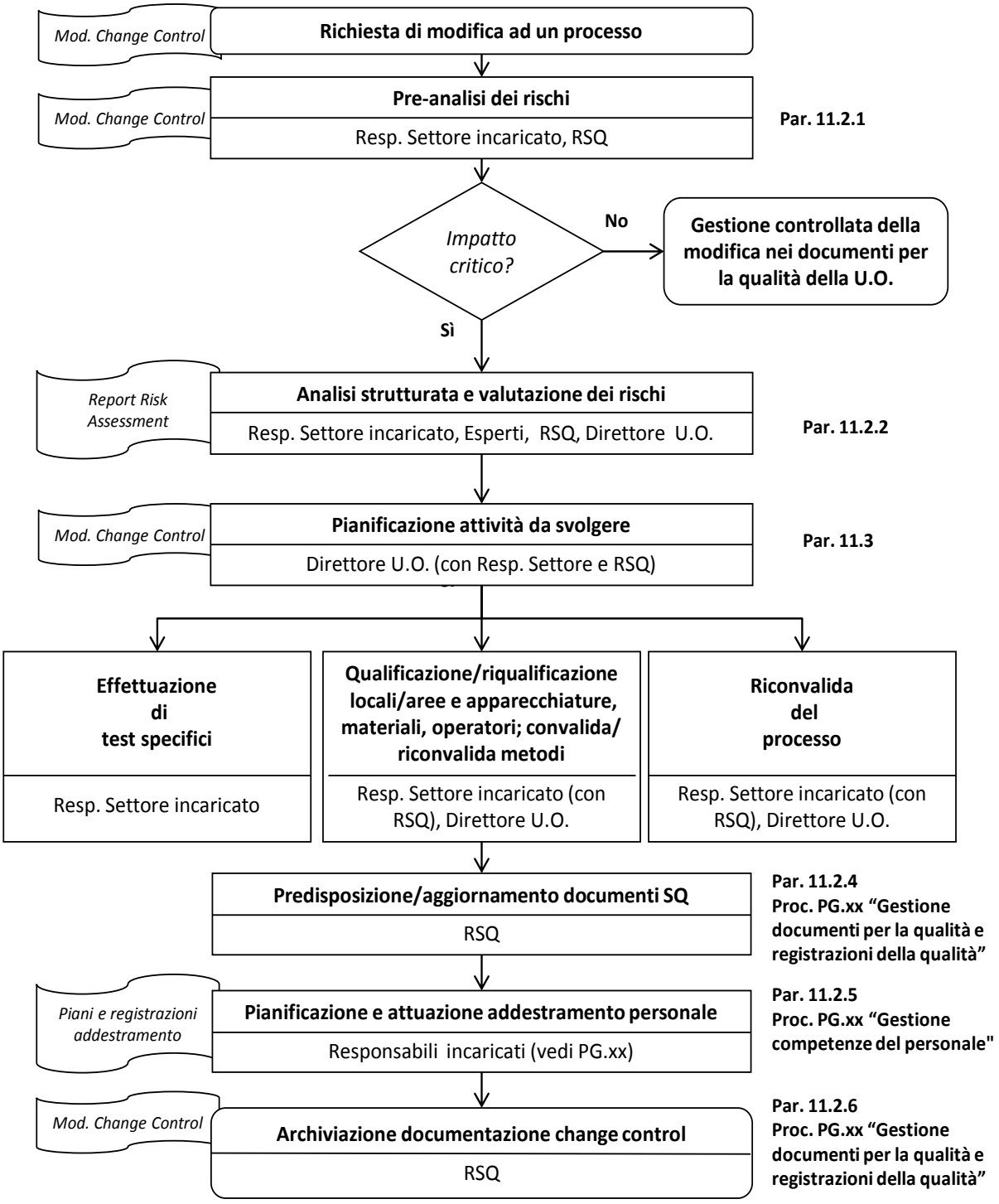
Le modifiche "non controllate" possono infatti pregiudicare lo "stato di convalida" conseguito per i processi (ma in generale il problema si pone anche per i processi/attività per i quali non è prevista una convalida, come la raccolta del sangue e degli emocomponenti) e/o lo "stato di qualificazione" delle componenti critiche dei processi stessi (es. apparecchiature).

La necessità di attivare il meccanismo di "gestione controllata dei cambiamenti" (o *change control*) può essere originata, ad esempio, da:

- introduzione di nuovi standard di riferimento o modifica di quelli in vigore (disposizioni normative vigenti, linee guida emanate dalla comunità scientifica, etc.);
- modifiche pianificate di un processo o di una sua componente (es. apparecchiature, materiali critici);
- revisione di procedure.

Le responsabilità associate a ciascuna delle fasi che caratterizzano l'iter di gestione controllata dei cambiamenti sono definite nei paragrafi che seguono.

11.1 DIAGRAMMA DI FLUSSO GESTIONE CONTROLLATA DEI CAMBIAMENTI (CHANGE CONTROL)



11.2 NOTE AL DIAGRAMMA DI FLUSSO GESTIONE CONTROLLATA DEI CAMBIAMENTI (CHANGE CONTROL)

11.2.1 PRE-ANALISI DEI RISCHI

Ogni richiesta di apportare una modifica ad un processo, convalidato o non convalidato (es. processo di raccolta del sangue e degli emc) e le relative motivazioni devono pervenire al Responsabile Sistema Qualità dai Responsabili di Settore o dal Direttore dell'U.O. attraverso il Modulo Mod.xx "Change control".

È responsabilità del Responsabile Sistema Qualità valutare:

a) se gestire il cambiamento nell'ambito della gestione controllata delle modifiche dei documenti per la qualità, quale definita nella Procedura PG.xx "Gestione dei documenti per la qualità e delle registrazioni della qualità", in quanto modifiche di lieve entità che non impattano sulla qualità degli *output* dei processi;

b) se procedere ad una analisi strutturata dei rischi, quale indicata al Par. 11.2.2.

In ogni caso, tali valutazioni e le decisioni prese in questa fase devono essere documentate nel Modulo Mod.xx "Change control" precedentemente attivato.

11.2.2 ANALISI STRUTTURATA E VALUTAZIONE DEI RISCHI (RISK ASSESSMENT)

La valutazione dei potenziali rischi associati al cambiamento dei processi/attività deve essere supportata da analisi tecnico-scientifiche, effettuate dalla Struttura o da altri soggetti (es. soggetti istituzionali, comunità scientifica).

Per quanto riguarda le responsabilità, la metodologia e gli strumenti di analisi, si rimanda a quanto definito nel Par. 8.2 di questa Procedura.

I risultati della analisi e la documentazione tecnico-scientifica a supporto del cambiamento proposto devono essere riportati nel Modulo Mod.xx "Change control".

11.2.3 PIANIFICAZIONE ATTIVITÁ DA SVOLGERE DOPO IL RISK ASSESSMENT

Alla luce dei risultati della analisi e delle valutazioni di cui al Paragrafo precedente, il Direttore della U.O., con la corresponsabilità del Responsabile di Settore interessato e del Responsabile Sistema Qualità, deve pianificare formalmente le attività da svolgere.

A seconda dei casi, queste attività possono prevedere:

- l'elaborazione/modifica di procedure e/o altri documenti del Sistema Qualità;
- l'esecuzione di test specifici;
- la qualificazione/riqualificazione di componenti critiche del processo (apparecchiature, etc.).
- la convalida/riconvalida dei metodi;
- la riconvalida del processo.

Le attività previste nell'ambito del *change control* (riconvalida del processo, qualificazione/riqualificazione di elementi del processo, etc.) devono essere registrate nel Modulo Mod.xx "Change control".

Al termine dell'iter pianificato e documentato, il cambiamento può essere introdotto solo a seguito del riesame e della approvazione finale da parte del Direttore della U.O.

11.2.4 PREDISPOSIZIONE/AGGIORNAMENTO STANDARD OPERATIVI

V. Par. 8.7 di questa Procedura.

11.2.5 PIANIFICAZIONE E ATTUAZIONE ADDESTRAMENTO DEL PERSONALE

V. Par. 8.8 di questa Procedura.

11.2.6 ARCHIVIAZIONE DOCUMENTAZIONE CHANGE CONTROL

Tutta la documentazione prodotta nel corso delle attività di *change control* deve essere archiviata secondo quanto indicato nella Procedura PG.xx "Gestione dei documenti per la qualità e delle registrazioni della qualità".

12. MODULI

- Modulo Mod.xx "Programma attività di convalida"
- Modulo Mod.xx "Qualificazione locali/aree"
- Modulo Mod.xx "Qualificazione materiali"
- Modulo Mod.xx "Qualificazione metodi analitici"
- Modulo Mod.xx "Qualificazione apparecchiature"
- Modulo Mod.xx "Gestione deviazioni"
- Modulo Mod.xx "Report di convalida"
- Modulo Mod.xx "Change control"

13. REGISTRAZIONI

- Moduli "Qualificazione materiali" compilati e relativi allegati
- Moduli "Qualificazione locali/aree" compilati e relativi allegati
- Moduli "Convalida metodi analitici" compilati e relativi allegati
- Moduli "Qualificazione apparecchiature" compilati e relativi allegati
- Moduli "Report di convalida" compilati e relativi allegati
- Moduli "Gestione deviazioni" compilati e relativi allegati
- Moduli "Change control" compilati e relativi allegati
- Report risk assessment e relativi allegati

14. DISTRIBUZIONE DEL DOCUMENTO

Questa Procedura viene distribuita ai seguenti soggetti:

- Direttore U.O.
- Responsabili Settore
- Coordinatore Tecnico
- Coordinatore Infermieristico
- Medici
- Infermieri
- Biologi
- Tecnici

Appendice 2

Esempio di Piano di convalida di un processo

PIANO DI CONVALIDA

PC.xx

PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA

Rev.	DESCRIZIONE MODIFICA	DATA

RESPONSABILITÁ	FUNZIONE	FIRMA	DATA
Redazione	*Responsabile Settore Lavorazione emc*		
	Coordinatore Tecnico		
	Responsabile Sistema Qualità		
Verifica	*Responsabile Sistema Qualità*		
Approvazione	*Direttore U.O.*		

SOMMARIO

1. SCOPO 3
2. CAMPO DI APPLICAZIONE 3
3. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI 3
4. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO 3
5. TERMINI E DEFINIZIONI 3
6. MATRICE DELLE RESPONSABILITÁ ATTIVITÁ DI CONVALIDA E QUALIFICAZIONE 4
7. DESCRIZIONE ED ANALISI DEL PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA 4
8. RISK ASSESSMENT DEL PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA 5
9. REQUISITI-RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO 6
10. ELENCO COMPONENTI DEL PROCESSO DA QUALIFICARE 6
11. QUALIFICAZIONE DEL LOCALE IN CUI SI ESPLICA IL PROCESSO 7
12. QUALIFICAZIONE DEI MATERIALI 7
    - 12.1 DISPOSITIVI PER LA RACCOLTA DI SANGUE ED EMC (SACCHE) 7
    - 12.2 ETICHETTE UTILIZZATE PER LE UNITÁ DI PLASMA 7
    - 12.3 INCHIOSTRO PER LE ETICHETTE 8
13. QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE 8
    - 13.1 QUALIFICAZIONE DEGLI ABBATTITORI RAPIDI DELLA TEMPERATURA 8
    - 13.2 QUALIFICAZIONE DEL SISTEMA DI RILEVAZIONE DELLA TEMPERATURA AL CORE DELL'UNITÁ 9
14. VERIFICHE AI FINI DELLA QUALIFICAZIONE DELLE PRESTAZIONI DELLE APPARECCHIATURE E DELLA CONVALIDA DEL PROCESSO 108
15. PROTOCOLLO DI CONVALIDA 108
    - 15.1 PROVE DI CONVALIDA DEL PROCESSO IN CONDIZIONI ROUTINARIE/STANDARD 108
    - 15.2 PROVE WORST CASE 109
    - 15.3 PROCEDURA DI EFFETTUAZIONE DELLE PROVE DI CONVALIDA 109
16. RICONVALIDA PERIODICA DEL PROCESSO E RIQUALIFICAZIONE PERIODICA DELL'ABBATTITORE 111
17. GESTIONE CONTROLLATA DI CAMBIAMENTI DA EFFETTUARE SUL PROCESSO ("CHANGE CONTROL") 111
18. ALLEGATI 112
19. MODULI 112
20. REGISTRAZIONI 112
21. DISTRIBUZIONE DEL DOCUMENTO 112

1. SCOPO

Lo scopo di questo Piano di convalida è garantire il corretto svolgimento delle attività da svolgere:

- ai fini della convalida del processo di congelamento rapido del plasma;
- ai fini del mantenimento nel tempo dello stato di convalida del suddetto processo;

in riferimento a quanto definito dalle disposizioni normative vigenti.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE

Questo Piano si applica alle attività di convalida del processo di congelamento rapido del plasma finalizzato alla ottimale preservazione delle proteine labili.

3. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI

- Accordo tra il Governo, le Regioni e le PA di Trento e Bolzano del 16 dicembre 2010, All. A "Requisiti strutturali tecnologici e organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, ai sensi dell'articolo 6, comma 1, lettera a) e dell'articolo 19, comma 1 della legge 21 ottobre 2005, n. 219"
- DMS 3 marzo 2005 "Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti"
- EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. *Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components*, 17th Ed. (2013)
- European Pharmacopoeia. Human Plasma for Fractionation & others (S/D plasma, etc.), 8th Ed.
- European Commission, Enterprise and industry Directorate-General, Public Health and Risk Assessment, Pharmaceuticals. EudraLex, The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 4 – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and veterinary Use. Annex 14: Manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma (2011).
- Manuale d'uso e manutenzione Abbattitori rapidi di temperatura XXX

4. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

- Procedura PG.xx "Attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti"
- Procedura PG.xx "Congelamento rapido del plasma"
- Procedura PG.xx "Gestione dei documenti per la qualità e delle registrazioni della qualità"
- Procedura PG.xx "Gestione delle competenze del personale"
- Procedura PG.xx "Gestione delle apparecchiature"
- Procedura PG.xx "Approvvigionamento, controllo e stoccaggio materiali"

5. TERMINI E DEFINIZIONI

Si rimanda a quanto definito nella Procedura PG.xx "Attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti".

6. MATRICE DELLE RESPONSABILITÁ ATTIVITÁ DI CONVALIDA E QUALIFICAZIONE

	Direttore ST	Resp. Settore Lavoraz. emc	Coordinatore Tecnico ST	Tecnici ST incaricati	Resp. Sistema Qualità
Analisi del processo e risk assessment		**R**	**CO**	**CO**	**CR**
Pianificazione iter di convalida	**CR**	**R**	**CO**	**CO**	**CR**
Verifiche di qualificazione locali/aree		**R**			**CO**
Rilascio qualificazione locali/aree	**R**	**CR**			**CR**
Verifiche di qualificazione apparecchiature		**R**	**CO**	**CO**	**CO**
Rilascio qualificazione apparecchiature	**R**	**CR**			**CR**
Verifiche di qualificazione materiali		**R**	**CO**	**CO**	**CO**
Rilascio qualificazione materiali	**R**	**CR**			**CR**
Prove convalida processo		**R**	**CO**	**CO**	**CO**
Convalida processo	**R**	**CR**	**CO**		**CR**
Predisposizione procedure operative	**CR**	**R**			**CR**
Controllo periodico temperatura abbattitore			**R**	**CO**	

Legenda Livello di responsabilità		
R = Responsabilità primaria (responsabilità primaria sulla attività nel suo complesso)	**CR = Corresponsabilità** (responsabilità vincolante su una parte della attività)	**CO** = Collaborazione (contribuzione allo svolgimento della attività)

7. DESCRIZIONE ED ANALISI DEL PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA

Il Plasma Fresco Congelato (PFC) è un emocomponente ottenuto sia mediante separazione del sangue intero, sia mediante procedure di aferesi (plasmaferesi produttiva o aferesi multi-component).

Il plasma da frazionamento deve essere separato dal sangue intero al massimo entro 6 ore dalla raccolta e comunque non oltre le 18 ore; il plasma da aferesi deve essere congelato entro 6 ore dalla procedura di raccolta. Il congelamento del plasma deve in ogni caso avvenire, in riferimento a quanto definito dalla normativa vigente, garantendo il raggiungimento della temperatura di -30°C nel *core* dell'unità entro 1 ora dall'inizio del congelamento.

La Tabella che segue descrive:

- la sequenza delle fasi (attività) in cui si articola il processo;
- per ogni fase, le componenti "critiche" del processo (ossia gli elementi che incidono in misura significativa sul livello di qualità dei risultati attesi per il processo stesso):
  - locali/aree in cui si esplicano le attività;
  - materiali utilizzati;
  - apparecchiature impiegate;
- per ogni fase, gli standard operativi applicati:
  - parametri di processo;
  - procedure operative previste (intese come i documenti che definiscono le modalità specifiche di svolgimento delle attività).

Fase processo		Materiali	Apparecchiature	Locali/aree	Standard operativi	
					Parametri processo	**Procedure, Piani, altri documenti U.O.**
1a	**Separazione plasma da sangue intero**	*Vedi PC.xx "Piano convalida processo di produzione di emc mediante separazione del sangue intero"*			Tempo intercorrente tra separazione/raccolta e congelamento del plasma: •Plasma da sangue intero: 6-18 h •Plasma raccolto tramite aferesi (plasmaferesi produttiva o aferesi multi-component): 6 h	*Vedi PC.xx "Piano di convalida processo di produzione di emc mediante separazione del sangue intero"*
1b	**Raccolta plasma tramite aferesi (plasmaferesi produttiva o aferesi multi-component)**	*Vedi Procedura PG.xx "Raccolta di emocomponenti mediante procedure di aferesi"*				*Vedi Procedura PG.xx "Raccolta di emc mediante procedure di aferesi"*
2	**Congelamento rapido unità di plasma**	Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche) Etichette Inchiostro per etichette	Abbattitori rapidi di temperatura	Locale n. 1	Tempo di raggiungimento della temperatura di -30°C nel *core* dell'unità: < 1 h	•Procedure di controllo dei tempi di raccolta e lavorazione •Manuali di utilizzo abbattitori rapidi di temperatura •Procedure per il congelamento rapido del plasma e per il controllo delle unità dopo il congelamento •Piani di manutenzione, controllo e pulizia abbattitori rapidi di temperatura •Procedura per le attività da svolgere in caso di dispersione di materiale biologico
3	**Stoccaggio unità di plasma congelate**	*Vedi PC.xx "Piano convalida processo di conservazione degli emc"*				

8. RISK ASSESSMENT DEL PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA

Per quanto riguarda la analisi e la valutazione dei rischi associati al processo di congelamento rapido del plasma esplicato dalla U.O., si rimanda al "Report Risk assessment Processo di congelamento rapido del plasma".

9. RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO

1	Raggiungimento della temperatura di -30°C nel *core* dell'unità entro 1 ora dall'inizio del congelamento
2	Assenza di conformazioni anomale della sacca (plicature/torsioni del profilo) dopo il congelamento
3	Mantenimento dell'integrità, adesione e leggibilità delle etichette di identificazione delle unità congelate

10. ELENCO COMPONENTI DEL PROCESSO DA QUALIFICARE

Al fine di attestare l'adeguatezza e la conformità di tutte le componenti critiche impiegate nell'ambito delle procedure di congelamento rapido del plasma, dovranno essere oggetto di procedura di qualificazione:

- **Locali/aree**
  - Locale destinato al congelamento del plasma
- **Materiali**
  - Dispositivi per la raccolta del plasma (sacche)
  - Etichette utilizzate per le sacche di plasma
  - Inchiostro per le etichette
- **Apparecchiature**
  - Abbattitori rapidi di temperatura in dotazione alla U.O.
  - Sistema di monitoraggio per la rilevazione della temperatura nel *core* dell'unità in fase di prova finale ai fini della convalida del processo
- **Operatori**
  - Operatori addetti al congelamento rapido del plasma e alla gestione delle apparecchiature

Nei capitoli che seguono, vengono definiti i requisiti che i locali, i materiali e le apparecchiature devono soddisfare allo scopo di garantire la conformità a tutti i requisiti (risultati attesi) definiti per il processo di cui al Par. 9, in riferimento alla normativa applicabile, alle linee guida disponibili e alle esigenze organizzative dell'U.O., nonchè le relative procedure di qualificazione.

Per quanto riguarda le attività di qualificazione del personale addetto alle attività di congelamento del plasma e alle attività di convalida del processo e di qualificazione delle relative componenti, si rimanda alla Procedura PG.xx "Gestione delle competenze del personale".

11. QUALIFICAZIONE DEL LOCALE IN CUI SI ESPLICA IL PROCESSO (LOCALE n. 1)

Requisiti da verificare ai fini della qualificazione

	Requisiti/Prestazioni	Modalità di verifica
1	Disponibilità autorizzazione (destinazione uso)	Verifica documentale *(da dettagliare)*
2	Locale destinato esclusivamente alla lavorazione del sangue e degli emc	/
3	Accessibilità solo a personale autorizzato dal Direttore della U.O.	/
4	Locale dotato di impianti di climatizzazione in relazione alle specifiche di funzionamento delle apparecchiature utilizzate	Ispezione *(da dettagliare)*
5	Pareti e pavimenti integri, lavabili e disinfettabili	Ispezione *(da dettagliare)*

Standard operativi necessari ai fini della qualificazione

	Standard operativi	Responsabilità di elaborazione/verifica
1	Intervallo di temperatura di esercizio in relazione alle specifiche di funzionamento delle apparecchiature utilizzate	Coordinatore Tecnico
2	Piani di manutenzione, taratura e controllo degli strumenti di misurazione della temperatura	Coordinatore Tecnico
3	Piani/procedure di pulizia e decontaminazione di superfici e ambiente	Coordinatore Tecnico
4	Piani di monitoraggio della contaminazione microbica di superfici e ambiente	Coordinatore Tecnico
5	Piani per il pest control	Coordinatore Tecnico

12. QUALIFICAZIONE DEI MATERIALI

12.1 DISPOSITIVI PER LA RACCOLTA DI SANGUE ED EMC (SACCHE)

Requisiti da verificare ai fini della qualificazione

	Requisiti/Prestazioni	Modalità di verifica
1	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...) e documentazione tecnica prevista a corredo del prodotto	Verifica documentale *(da dettagliare)*
2	Mantenimento dell'integrità della sacca durante il congelamento	Controllo in sede di prova finale ai fini della convalida del processo

12.2 ETICHETTE UTILIZZATE PER LE UNITÁ DI PLASMA

Requisiti da verificare ai fini della qualificazione

	Requisiti/Prestazioni	Modalità di verifica
1	Resistenza materiale etichetta alle temperature di congelamento previste	Controllo in sede di prova finale ai fini della convalida del processo
2	Mantenimento adesione etichetta sull'unità congelata	Controllo in sede di prova finale ai fini della convalida del processo

12.3 INCHIOSTRO PER LE ETICHETTE

Requisiti da verificare ai fini della qualificazione

	Requisiti/Prestazioni	Modalità di verifica
1	Indelebilità alle temperature di congelamento previste	Controllo in sede di prova finale ai fini della convalida del processo

Standard operativi necessari ai fini della qualificazione di tutti i materiali

	Standard operativi	Responsabilità di elaborazione/verifica
1	Procedure per il controllo e lo stoccaggio dei materiali	Coordinatore Tecnico

13. QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE

Per quanto riguarda la gestione delle attività di qualificazione delle apparecchiature, si rimanda alla Procedura PG.xx "Attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti".

13.1 QUALIFICAZIONE DEGLI ABBATTITORI RAPIDI DELLA TEMPERATURA

Requisiti/Prestazioni da verificare ai fini della qualificazione

	Requisiti
1	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...)
2	Raggiungimento della temperatura di -30°C nel *core* dell'unità entro 1 ora
3	Strutturazione interna con spazi facilmente ispezionabili
4	Superfici interne facilmente pulibili
5	Interfacciabilità con sistema gestionale informatizzato convalidato per il monitoraggio della temperatura

Verifiche da effettuare nelle fasi di qualificazione della installazione, delle funzioni e delle prestazioni

Fase di qualificazione	Verifiche	
Qualificazione della installazione (IQ)	Disponibilità documentazione attestante la conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...)	
	Disponibilità dati per l'univoca identificazione delle caratteristiche dell'apparecchiatura (costruttore, tipo, modello, numero di serie/matricola, etc.)	
	Disponibilità doc. tecnica prevista a corredo dell'apparecchiatura e sua rispondenza all'apparecchiatura consegnata	
	Disponibilità e corretta identificazione di tutti i componenti, accessori e parti di ricambio previsti a corredo dell'apparecchiatura	
	Collegamento elettrico, collegamento di messa a terra	
	Collegamento a un gruppo di continuità	
	Stato di taratura apparecchiature di misurazione/controllo presenti, in riferimento a standard nazionali riconosciuti	
Qualificazione delle funzioni (OQ)	***Collaudo funzionale***	Funzionamento dei dispositivi per il monitoraggio della temperatura
		Interfacciamento con sistema gestionale informatizzato della U.O. per il monitoraggio della temperatura
		Generazione allarmi in caso di malfunzionamento delle apparecchiature
		……
Qualificazione delle prestazioni (PQ)	La qualificazione delle prestazioni coincide con la convalida del processo: vedi Par. 15	

Standard operativi necessari ai fini della qualificazione

	Standard operativi	Responsabilità di elaborazione/verifica
1	Tempo intercorrente tra raccolta e congelamento del plasma	Responsabile Settore Lavorazione emc
2	Istruzioni per l'uso della apparecchiatura	Coordinatore Tecnico
3	Procedure per il congelamento rapido del plasma e per il controllo delle unità dopo il congelamento	Responsabile Settore Lavorazione emc
4	Piani per il controllo, la manutenzione e la pulizia periodici della apparecchiatura	Coordinatore Tecnico
5	Piani per la verifica periodica dello stato di taratura dei dispositivi di monitoraggio della temperatura	Coordinatore Tecnico
6	Piani per la verifica periodica del funzionamento dei dispositivi di allarme	Coordinatore Tecnico
7	Procedure per la gestione di eventuale dispersione di materiale biologico	Coordinatore Tecnico
8	Piani di addestramento del personale addetto al congelamento rapido del plasma e alla gestione delle apparecchiature	*Vedi Procedura PG.xx "Gestione delle competenze del personale"*

13.2 QUALIFICAZIONE DEL SISTEMA DI RILEVAZIONE DELLA TEMPERATURA NEL CORE DELL'UNITÁ

Requisiti/Prestazioni da verificare ai fini della qualificazione

	Requisiti
1	Materiale della sacca-test atto a fornire una risposta equivalente al comportamento termico delle sacche normalmente impiegate dall'U.O.
2	Liquido sintetico contenuto nella sacca-test con le stesse caratteristiche termiche del plasma, con curve di congelamento esattamente sovrapponibili
3	Volumi di liquido corrispondenti a quelli delle sacche normalmente impiegate dall'U.O. (250 mL, per simulare il plasma da separazione; 650 mL, per simulare il plasma da aferesi)
4	Dotazione di microsensore posizionato nel *core* della sacca-test ed estraibile, atto a misurare e registrare in tempo reale le variazioni di temperatura all'interno della sacca
5	Trasferibilità dei dati rilevati su PC attraverso apposito software

Standard operativi necessari ai fini della qualificazione

	Standard operativi	Responsabilità di elaborazione/verifica
1	Manuale per l'uso e la manutenzione del sistema di rilevazione della temperatura	Responsabile Settore Lavorazione emc

14. VERIFICHE AI FINI DELLA QUALIFICAZIONE DELLE PRESTAZIONI DELLE APPARECCHIATURE E DELLA CONVALIDA DEL PROCESSO

Risultati attesi per il processo		Parametro da misurare/controllare	Valore/Standard di rif.	Modalità di verifica
1	Raggiungimento della temperatura di -30°C nel *core* della sacca entro 1 ora dall'inizio del congelamento	Temperatura nel *core* della sacca a 1 ora dall'inizio del congelamento	-30°C nel *core* della sacca	Rilevazione temperatura sacche-test (vedi Par. 15.1)
2	Assenza di conformazioni anomale della sacca (plicature/torsioni del profilo) dopo il congelamento	Assenza di conforma-zioni anomale della sacca (plicature torsioni del profilo) dopo il congelamento	Sì	Ispezione visiva
3	Mantenimento dell'integrità, adesione e leggibilità delle etichette di identificazione delle unità congelate	Integrità, leggibilità e adesione etichette di identificazione delle unità congelate	Sì	Ispezione visiva e lettura con lettore ottico

15. PROTOCOLLO DI CONVALIDA

15.1 PROVE DI CONVALIDA DEL PROCESSO IN CONDIZIONI ROUTINARIE/STANDARD

Ai fini della verifica dei risultati attesi sopra definiti, le prove dovranno tenere conto dei seguenti fattori:

- **risultato 1.** Per il raggiungimento della temperatura di -30°C in un tempo definito, si ritiene siano elementi da considerare come fattori critici:
  a) la posizione dell'unità nell'abbattitore (ripiano su cui è posizionata l'unità, vicinanza alla apertura, contatto diretto con il piano refrigerante);
  b) la quantità di plasma contenuta nella sacca (250-650 mL);
  c) la temperatura dell'unità nel momento in cui viene inserita nell'abbattitore;
  d) il livello di riempimento dell'abbattitore.
- **risultato 2.** Per l'ottenimento di unità prive di conformazioni anomale (plicature/torsioni del profilo) dopo il congelamento, non ci sono fattori particolari da considerare in sede di prova.
- **risultato 3.** Per quanto riguarda il mantenimento dell'integrità, adesione e leggibilità delle etichette di identificazione delle unità congelate, si ritiene che sia un elemento da considerare il contatto dell'unità col piano refrigerante (non previsto in caso di sovrapposizione di unità nell'abbattitore).

Per quanto riguarda il **risultato 1**, si presume che i fattori critici individuati non abbiano un effetto diversificato sul risultato finale tra un ciclo di congelamento e l'altro (infatti, l'eventuale effetto della posizione nell'abbattitore comunque non cambia da un ciclo all'altro: se le sacche sul ripiano 1 congelano più lentamente che sul ripiano 2, questo avviene sempre) per cui non si effettueranno più prove per i diversi livelli di ogni fattore di stratificazione in ogni ciclo di congelamento.

Per lo svolgimento delle prove verranno utilizzate sacche-test preventivamente qualificate in riferimento a quanto definito nel Par. 13.2.

L'abbattitore rapido della temperatura da qualificare è dotato di **4** ripiani; sarà dunque necessario effettuare le prove considerando **2** possibili posizionamenti delle unità rispetto alla apertura dell'abbattitore (l'area del ripiano più vicina all'apertura e quella più lontana): dovranno pertanto essere presi in esame 4x2=**8** possibili posizionamenti delle unità.

Le sacche impiegate dalla U.O. sono di **2** volumi (250 e 650 mL), per cui dovranno essere considerate 8x2=**16** possibili combinazioni (posizionamento e volume delle sacche).

Prendendo a riferimento le indicazioni della letteratura attualmente riconosciuta per la convalida di processi farmaceutici, il numero minimo di prove per ogni combinazione da convalidare è dato da **3 batch**. Sarà quindi necessario effettuare almeno 16x3=**48** misurazioni su sacche-test.

L'U.O. dispone di **2** sacche-test, per cui il numero minimo di cicli consecutivi di congelamento osservati in sede di prova sarà **24**.

In tali cicli, le sacche-test verranno posizionate all'interno dell'abbattitore come riportato nello schema in Allegato 1.

Per quanto riguarda il **risultato 2**, la verifica della assenza di conformazioni anomale delle sacche a fine congelamento dovrà essere effettuata su tutte le unità congelate nel corso dei cicli di abbattimento espletati in sede di prova di convalida.

Per quanto riguarda il **risultato 3**, la verifica a fine congelamento dell'integrità, leggibilità ed adesività dell'etichetta sulle unità dovrà essere effettuata su tutte le unità congelate nel corso dei cicli di abbattimento espletati in sede di prova di convalida.

I risultati delle suddette attività di misurazione/controllo dovranno essere registrate tramite:

a) dispositivo elettronico di registrazione della temperatura nel *core* delle sacche-test;
b) Mod.xx "Report anomalie ed etichettatura unità congelate".

In particolare, per quanto riguarda il **risultato 1**, dovranno saranno calcolate la media e la varianza dei tempi di congelamento rilevati nel *core* delle sacche-test per ogni combinazione dei livelli dei fattori di stratificazione considerati; i valori elaborati verranno riportati nel Mod.xx "Media e varianza temperatura unità congelate".

Le misure rilevate in fase di convalida verranno utilizzate per la definizione dei valori da prendere come riferimento per i successivi controlli di routine da effettuare sul processo al fine di monitorarne nel tempo lo stato di convalida, nonché al fine di accertare il mantenimento dello stato di qualificazione degli abbattitori rapidi di temperatura.

Il processo si riterrà convalidato solo in caso di conformità di TUTTI i risultati agli standard definiti in questo paragrafo.

15.2 PROVE WORST CASE

Oltre alle prove definite al Par. 15.1, verranno effettuate ulteriori prove che simulano condizioni *worst case* in relazione a:

- temperatura dell'unità nel momento in cui viene inserita nell'abbattitore;
- sovrapposizione di unità da congelare nell'abbattitore;
- livello di riempimento dell'abbattitore.

15.3 PROCEDURA DI EFFETTUAZIONE DELLE PROVA DI CONVALIDA

PREPARAZIONE DEI MATERIALI E DEGLI STRUMENTI PER L'EFFETTUAZIONE DELLE PROVE

a) Allestimento del sistema di rilevazione della temperatura al *core* delle unità (sacche-test con volume di 250 mL e con volume di volume di 650 mL).
b) Programmazione del microsensore estraibile per il rilevamento della temperatura nel *core* delle unità.
c) Misurazione della temperatura iniziale delle sacche-test.
d) Inserimento del microsensore nelle sacche-test.

Prove in cicli standard di produzione

a) Accensione dell'abbattitore rapido di temperatura.
b) Raggiungimento della temperatura di inizio ciclo.
c) Posizionamento delle sacche-test secondo lo schema in Allegato 1 contestualmente al posizionamento delle normali unità di plasma da congelare.
d) A fine ciclo di congelamento (1 ora), trasferimento dei valori di misurazione del microsensore al software gestionale e memorizzazione in apposite tabelle.
e) Verifica della assenza di conformazioni anomale di tutte le unità di plasma congelate (ispezione visiva).
f) Verifica dell'integrità e della adesione delle etichette di tutte le unità di plasma congelate (ispezione visiva).
g) Verifica della leggibilità del *barcode* delle etichette di due unità di plasma congelate per ogni ripiano dell'abbattitore (tramite scanner ottico).
h) Registrazione dei risultati delle prove di cui ai punti e), f) e g) nel Mod.xx.

I cicli di congelamento saranno i *batch* (cicli di congelamento) consecutivi effettuati con le modalità di routine a partire dal 23/3/2014.

Prove in condizioni *worst case* (3 cicli suppletivi di prova rispetto ai cicli standard)

a) Effettuazione del congelamento di 2 sacche-test da 650 mL (poste sul ripiano e nella posizione che nelle prove in cicli standard di congelamento hanno evidenziato il maggior tempo medio di raggiungimento della temperatura di -30°C al core delle sacche-test, portate preliminarmente a una temperatura superiore alla temperatura ambiente (mantenute a +37°C per 30') prima del posizionamento nell'abbattitore.
b) Effettuazione del congelamento di 1 sacca-test da 650 mL (posta sul ripiano e nella posizione che nelle prove in cicli standard di congelamento ha evidenziato il maggior tempo medio di raggiungimento della temperatura di -30°C al *core* delle sacche-test nei cicli standard di produzione). Tale sacca non deve essere a diretto contatto con la superficie refrigerante (come prevedono le procedure standard) ma deve essere sovrapposta ad altre 2 sacche posizionate sulla superficie del ripiano, in modo da simulare il non corretto posizionamento degli emocomponenti nell'abbattitore.

Le prove in condizioni *worst case* devono essere effettuate con l'abbattitore al pieno carico consentito dalle istruzioni fornite dal fabbricante.

Se i risultati delle prove *worst case* non rientrano nei range definiti (temperatura al *core* delle sacche-test superiore a -30°C entro 1 ora), essi non necessariamente inficiano la convalida; essi renderanno però necessaria l'introduzione nelle procedure operative di vincoli di operatività (es. indicazione a posizionare le unità di plasma su un *cooling plate* in attesa dell'introduzione nell'abbattitore).

Il processo verrà comunque convalidato in relazione ai risultati delle prove in cicli standard di produzione.

In caso di deviazioni riscontrate in sede di prova, queste devono essere analizzate e documentate, unitamente alle azioni avviate e alle responsabilità associate, attraverso un Mod.xx "Gestione deviazioni".

16. RICONVALIDA PERIODICA DEL PROCESSO E RIQUALIFICAZIONE PERIODICA DELL'ABBATTITORE

Alla luce della analisi dei rischi effettuata, parametri da tenere sotto controllo al fine di verificare il mantenimento dello stato di convalida del processo, sono:

a) capacità dell'abbattitore di garantire il raggiungimento della temperatura di -30°C al *core* di sacche-test entro 1 ora[36];
b) assenza di anomalie di conformazione delle unità di plasma congelate;
c) adeguatezza delle etichette per tenuta del collante e leggibilità ad esame visivo e scanner ottico.

Per quanto riguarda i parametri b) e c), si prevede di continuare ad effettuare, alla fine di ogni ciclo di congelamento, un'ispezione visiva di tutte le sacche congelate, come previsto nella Procedura PG.xx "Procedura di congelamento del plasma".

Per quanto riguarda il parametro a), si prevede di effettuare con cadenza settimanale un controllo della temperatura di una sacca-test da posizionare nell'area dell'abbattitore che in sede di prova di convalida è risultata essere quella in cui l'unità ha raggiunto la temperatura di -30°C nel maggior tempo.

Il valore di riferimento per la verifica di conformità della temperatura della sacca-test sarà dato dalla media dei valori rilevati nel periodo di prova nella suddetta unità ± DS (deviazione standard).

La verifica verrà utilizzata ai fini della riqualificazione periodica dell'abbattitore.

Le suddette attività di controllo e la gestione delle eventuali non conformità rilevate dovranno essere definite all'interno delle Procedure e dei documenti derivati applicabili nell'U.O.

In assenza di criticità emerse nel corso delle attività di controllo o di modifiche del processo, lo stato di convalida dello stesso e lo stato di qualificazione delle apparecchiature deve essere comunque attestato almeno una volta all'anno, in occasione del riesame periodico del Sistema Qualità (vedi Procedura PG.xx "Misurazione, analisi e miglioramento della qualità").

Le scadenze previste per le attività di riconvalida devono essere registrate nel Mod.xx "*Programma attività di convalida"*.

17. GESTIONE CONTROLLATA DI CAMBIAMENTI DA EFFETTUARE SUL PROCESSO ("*CHANGE CONTROL*")

Relativamente al processo di congelamento rapido del plasma, deve essere avviata una procedura di "gestione controllata dei cambiamenti" *("change control"*) almeno nei seguenti casi:

- sostituzione degli abbattitori rapidi di temperatura;
- sostituzione dei dispositivi di raccolta (sacche);
- sostituzione delle etichette;
- modifica della normativa di riferimento in relazione al processo di congelamento del plasma.

È in ogni caso responsabilità del Responsabile Sistema Qualità identificare, al di là dell'elenco sopra riportato, la necessità di avviare le attività previste per il "*Change Control* "(vedi Procedura PG.xx "Attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti").

---

[36] *Alcuni abbattitori di temperatura meccanici, nonostante le manutenzioni programmate che, peraltro, sono di norma pianificate non più di 2-3 volte all'anno, sono particolarmente soggetti a cadute di efficienza, anche repentine (ad esempio per perdite "occulte" di gas); pertanto, è opportuno prevedere controlli con sacche-test a frequenza non inferiore ad una volta per settimana, posizionate nelle zone dell'abbattitore che, in fase di convalida, hanno dimostrato il maggior tempo medio di raggiungimento della temperatura di -30°C nel core delle sacche-test.*

18. ALLEGATI

- Allegato 1: Schema posizionamento delle sacche-test nei diversi cicli di congelamento

19. MODULI

Vedi Procedura PG.xx "Attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti"

20. REGISTRAZIONI

Vedi Procedura PG.xx "Attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti"

21. DISTRIBUZIONE DEL DOCUMENTO

Questo documento viene distribuito ai seguenti soggetti:

- Direttore U.O.
- Responsabile Settore Lavorazione emocomponenti
- Coordinatore Tecnico
- Tecnici

ALLEGATO 1

Schema posizionamento delle sacche-test nei diversi cicli di congelamento

Ciclo 1 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	3	Vicino porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	1	Lontano porta	650 mL	…..
Ciclo 2 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	4	Vicino porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	2	Lontano porta	650 mL	…..
Ciclo 3 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	2	Vicino porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	3	Lontano porta	650 mL	…..
Ciclo 4 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	1	Vicino porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	4	Lontano porta	650 mL	…..
Ciclo 5 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	3	Lontano porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	1	Vicino porta	650 mL	…..
Ciclo 6 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	4	Lontano porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	2	Vicino porta	650 mL	…..
Ciclo 7 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	2	Lontano porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	3	Vicino porta	650 mL	…..
Ciclo 8 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	1	Lontano porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	4	Vicino porta	650 mL	…..
Ciclo 9 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	3	Vicino porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	1	Lontano porta	650 mL	…..
Ciclo 10 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	4	Vicino porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	2	Lontano porta	650 mL	…..
Ciclo 11 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	2	Vicino porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	3	Lontano porta	650 mL	…..
Ciclo 12 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	1	Vicino porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	4	Lontano porta	650 mL	…..

Ciclo 13 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	3	Lontano porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	1	Vicino porta	650 mL	…..
Ciclo 14 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	4	Lontano porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	2	Vicino porta	650 mL	…..
Ciclo 15 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	2	Lontano porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	3	Vicino porta	650 mL	…..
Ciclo 16 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	1	Lontano porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	4	Vicino porta	650 mL	…..
Ciclo 17 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	3	Vicino porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	1	Lontano porta	650 mL	…..
Ciclo 18 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	4	Vicino porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	2	Lontano porta	650 mL	…..
Ciclo 19 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	2	Vicino porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	3	Lontano porta	650 mL	…..
Ciclo 20 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	1	Vicino porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	4	Lontano porta	650 mL	…..
Ciclo 21 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	3	Lontano porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	1	Vicino porta	650 mL	…..
Ciclo 22 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	4	Lontano porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	2	Vicino porta	650 mL	…..
Ciclo 23 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	2	Lontano porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	3	Vicino porta	650 mL	…..
Ciclo 24 data effettuazione_____				
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Contenuto sacca	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1	1	Lontano porta	250 mL	Pieno carico SÍ ☐ ☐ NO
2	4	Vicino porta	650 mL	…..

Appendice 3

Esempi di moduli per le attività di convalida, qualificazione e gestione controllata dei cambiamenti

Azienda: ..... Struttura:	Modulo **QUALIFICAZIONE MATERIALI**	Mod.xx Rev. ... Pag. 1 di 1

TIPOLOGIA MATERIALE	PROCESSO/ATTIVITÁ IN CUI IL MATERIALE VIENE IMPIEGATO

ARTICOLO	PRODUTTORE

DESCRIZIONE MATERIALE

☐ Qualificazione	☐ Riqualificazione a seguito di:	☐ Change control	Rif. Mod. n.
		☐ Altro:	
		Rif. Doc.:	

Soggetto incaricato della valutazione	Periodo	Doc. di rif. per la valutazione

Direttore Struttura		Data:

Parametri di valutazione		Requisiti/prestazioni attese	Modalità di verifica	Esito	
				ok	no
1					
2					
3					
4					
5					

Allegati

Deviazioni riscontrate in sede di qualificazione

☐ No ☐ Sì Rif. Mod. Gestione deviazioni n°

Firma Soggetto incaricato della valutazione	Data

Documenti prescrittivi elaborati/modificati:	
Addestramento del personale concluso il:	

A seguito della valutazione degli esiti delle verifiche/prove eseguite, della approvazione dei documenti previsti e della effettuazione dell'addestramento del personale, il materiale è:

☐ QUALIFICATO ☐ NON QUALIFICATO

Resp. Settore:	Responsabile Sistema Qualità	Direttore Struttura
Data:	Data:	Data:

Firma Direttore Struttura per autorizzazione a introduzione materiale in produzione	Data

Note

Azienda: ..... Struttura:	Modulo **QUALIFICAZIONE LOCALI/AREE**	Mod.xx Rev. ... Pag. 1 di 10

LOCALE/AREA	PROCESSO/ATTIVITÁ INTERESSATO

DESCRIZIONE LOCALE/AREA

☐ Qualificazione	☐ Riqualificazione a seguito di:	☐ Change control	Rif. Mod. n.
		☐ Altro:	
		Rif. Doc.:	

Soggetto incaricato della valutazione	Periodo	Doc. di rif. per la valutazione

Direttore Struttura		Data:

Parametri di valutazione		Requisiti	Modalità di verifica	Esito ok	Esito no
1					
2					
3					
4					
5					

Allegati

Deviazioni riscontrate in sede di qualificazione

☐ No ☐ Sì Rif. Mod. Gestione deviazioni n°

Firma Soggetto incaricato della valutazione	Data

Documenti prescrittivi elaborati/modificati:	
Addestramento del personale[1] concluso il:	

A seguito della valutazione degli esiti delle verifiche eseguite, della approvazione dei documenti previsti e della effettuazione dell'addestramento del personale, il locale/area è:

☐ **QUALIFICATO** ☐ **NON QUALIFICATO**

Resp. Settore:	Responsabile Sistema Qualità	Direttore Struttura
Data:	Data:	Data:

Firma Direttore Struttura per autorizzazione utilizzo locale/area	Data

Note

[1] *Ove previsto*

Marcatore sierologico	
Nome commerciale Kit	
Produttore	

Strumento		**Numero di serie**	

☐ **Convalida**	☐ **Riconvalida a seguito di:**	☐ **Change control**	**Rif. Mod. n.**
		☐ **Altro:**	
		Rif. Doc.:	

Doc. di rif. Procedura analitica

Doc. di rif. per la valutazione

Soggetto incaricato della valutazione	**Periodo**

Direttore Struttura		Data:

Marcatore:		**Parametro valutato: Accuratezza diagnostica[1]**

Accuratezza diagnostica riportata dal produttore	**sensibilità**	
	specificità	

Campioni Positivi

n.	ID donatore	Data test	Lotto/scad. kit	Risultato	Valore S/Co	Conferma[2]
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

Campioni Negativi

n.	ID donatore	Data test	Lotto/scad. kit	Risultato	Valore S/Co	Conferma[2]
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

1. *La analisi può essere effettuata su un numero maggiore di campioni negativi e positivi per il marcatore in analisi.*
2. *Indicare il metodo analitico impiegato per la conferma del risultato (es. test di neutralizzazione, RIBA, NAT).*

Accuratezza diagnostica ottenuta su 10 Campioni Positivi e 10 Campioni Negativi	**sensibilità**	
	specificità	

Note

Marcatore:		**Parametro valutato: Sensibilità analitica**[1]

Sensibilità analitica riportata dal produttore (SAP) in mUI/mL	

Campione Positivo utilizzato	

Lotto kit		**Scadenza**	

Campione	**Concentrazione Analita (es. UI/mL)**	**Seduta analitica 1**		**Seduta analitica 2**	
		Data:		**Data:**	
		Valore S/Co	**Interpretazione**	**Valore S/Co**	**Interpretazione**
3 x SAP					
3 x SAP					
3 x SAP					
1,5 x SAP					
1,5 x SAP					
1,5 x SAP					
0,75 x SAP					
0,75 x SAP					
0,75 x SAP					

1) la verifica della Sensibilità Analitica si effettua solo per la ricerca di antigeni (es. HBsAg, p24).

Operatore		**Responsabile**	

Note

Marcatore:		**Parametro valutato:** **Precisione entro la serie Campione Negativo**

Valore precisione entro la serie riportata dal produttore (CV%)	

Campione Negativo utilizzato	

Lotto kit		**Scadenza**	

Campione Negativo	**Data**	
	S/Co	**Interpretazione**
1° replica		
2° replica		
3° replica		
4° replica		
5° replica		
6° replica		
7° replica		
8° replica		
9° replica		
10° replica		
11° replica		
12° replica		
13° replica		
14° replica		
15° replica		
16° replica		
17° replica		
18° replica		
19° replica		
20° replica		
Media valori S/Co		**Eventuali Outlier**
Deviazione Standard		
CV %		

Operatore		**Responsabile**	

Note

Marcatore:		**Parametro valutato:** **Precisione entro la serie Campione Positivo Debole**

Valore precisione entro la serie riportata dal produttore (CV%)	

Campione Positivo Debole utilizzato	

Lotto kit		**Scadenza**	

Campione Positivo Debole	**Data**	
	S/Co	**Interpretazione**
1° replica		
2° replica		
3° replica		
4° replica		
5° replica		
6° replica		
7° replica		
8° replica		
9° replica		
10° replica		
11° replica		
12° replica		
13° replica		
14° replica		
15° replica		
16° replica		
17° replica		
18° replica		
19° replica		
20° replica		
Media valori S/Co		**Eventuali Outlier**
Deviazione Standard		
CV %		

Operatore		**Responsabile**	

Note

Marcatore:		**Parametro valutato:** **Precisione entro la serie Campione Positivo Forte**

Valore precisione entro la serie riportata dal produttore (CV%)	

Campione Positivo Forte utilizzato	

Lotto kit		**Scadenza**	

Campione Positivo Forte	**Data**	
	S/Co	**Interpretazione**
1° replica		
2° replica		
3° replica		
4° replica		
5° replica		
6° replica		
7° replica		
8° replica		
9° replica		
10° replica		
11° replica		
12° replica		
13° replica		
14° replica		
15° replica		
16° replica		
17° replica		
18° replica		
19° replica		
20° replica		
Media valori S/Co		**Eventuali Outlier**
Deviazione Standard		
CV %		

Operatore		**Responsabile**	

Note

Marcatore:		**Parametro valutato:** **Precisione tra le serie Campione Negativo**

Valore precisione tra la serie riportata dal produttore (CV%)	

Campione Negativo utilizzato	

Lotto kit		**Scadenza**	

Seduta analitica	Repliche	Campione Negativo		Operatore
		Valore S/Co	Interpretazione	
Data:	1° replica			
	2° replica			
	3° replica			
	4° replica			
Data:	1° replica			
	2° replica			
	3° replica			
	4° replica			
Data:	1° replica			
	2° replica			
	3° replica			
	4° replica			
Data:	1° replica			
	2° replica			
	3° replica			
	4° replica			
Data:	1° replica			
	2° replica			
	3° replica			
	4° replica			
Media valori S/Co			Eventuali Outlier	
Deviazione Standard				
CV %				

Operatore		**Responsabile**	

Note

Marcatore:		**Parametro valutato:** **Precisione tra le serie campione positivo debole**

Valore precisione tra la serie riportata dal produttore (CV%)	

Campione Positivo Debole utilizzato	

Lotto kit		**Scadenza**	

Seduta analitica	Repliche	Campione Positivo Debole		Operatore
		Valore S/Co	Interpretazione	
Data:	1° replica			
	2° replica			
	3° replica			
	4° replica			
Data:	1° replica			
	2° replica			
	3° replica			
	4° replica			
Data:	1° replica			
	2° replica			
	3° replica			
	4° replica			
Data:	1° replica			
	2° replica			
	3° replica			
	4° replica			
Data:	1° replica			
	2° replica			
	3° replica			
	4° replica			
Media valori S/Co			Eventuali Outlier	
Deviazione Standard				
CV %				

Operatore		**Responsabile**	

Note

Marcatore:		**Parametro valutato:** **Precisione tra le serie Campione Positivo Forte**

Valore precisione tra la serie riportata dal produttore (CV%)	

Campione Positivo Forte utilizzato	

Lotto kit		**Scadenza**	

Seduta analitica	**Repliche**	**Campione Positivo Forte**		**Operatore**
		Valore S/Co	**Interpretazione**	
Data:	1° replica			
	2° replica			
	3° replica			
	4° replica			
Data:	1° replica			
	2° replica			
	3° replica			
	4° replica			
Data:	1° replica			
	2° replica			
	3° replica			
	4° replica			
Data:	1° replica			
	2° replica			
	3° replica			
	4° replica			
Data:	1° replica			
	2° replica			
	3° replica			
	4° replica			
Media valori S/Co			**Eventuali Outlier**	
Deviazione Standard				
CV %				

Operatore		**Responsabile**	

Note

Riepilogo risultati convalida

Accuratezza diagnostica

	Sensibilità	Specificità
Kit		
Laboratorio		

Sensibilità analitica *(ove applicabile)*

Campione	Concentrazione Analita	n. positivi / n. test	Percentuale positività
3 x SAP			
1,5 x SAP			
0,75 x SAP			

Allegati[1]

1. Grafico della regressione lineare, Calcolo della sensibilità analitica, …

Precisione entro la serie e tra le serie

	Precisione entro la serie		
	Negativo	Positivo debole	Positivo forte
CV% Kit			
CV% laboratorio			

	Precisione tra le serie		
	Negativo	Positivo debole	Positivo forte
CV% Kit			
CV% laboratorio			

Deviazioni riscontrate in sede di convalida

☐ No ☐ Sì Rif. Mod. Gestione deviazioni n° ____

A seguito della valutazione degli esiti delle verifiche/prove eseguite, della approvazione dei documenti previsti e della effettuazione dell'addestramento del personale, il metodo è:

☐ **CONVALIDATO** ☐ **NON CONVALIDATO**

Resp. Settore:	Responsabile Sistema Qualità	Direttore Struttura
Data:	Data:	Data:

Firma Direttore Struttura per autorizzazione a introduzione metodo in produzione	Data

Note

Azienda: ..... Struttura:	Modulo **CONVALIDA METODI**	Mod.xx Rev. ... Pag. 1 di 1

METODO	PROCESSO/ATTIVITÁ INTERESSATO

DESCRIZIONE METODO

☐ Convalida	☐ Riconvalida a seguito di:	☐ Change control	Rif. Mod. n.
		☐ Altro:	
		Rif. Doc.:	

Soggetto incaricato della valutazione	Periodo	Doc. di rif. per la valutazione

Direttore della Struttura		Data:

Parametri di valutazione		Requisiti/prestazioni attese	Modalità di verifica/prova	Esito	
				ok	no
1					
2					
3					
4					
5					

Allegati

Firma Soggetto incaricato della valutazione	Data

Documenti prescrittivi elaborati/modificati:	
Addestramento del personale concluso il:	

Deviazioni riscontrate in sede di qualificazione

☐ No ☐ Sì Rif. Mod. Gestione deviazioni n°

A seguito della valutazione degli esiti delle verifiche/prove eseguite, della approvazione dei documenti previsti e della effettuazione dell'addestramento del personale, il metodo è:

☐ **CONVALIDATO** ☐ **NON CONVALIDATO**

Resp. Settore:	Responsabile Sistema Qualità	Direttore Struttura
Data:	Data:	Data:

Firma Direttore Struttura per autorizzazione a introduzione metodo in produzione	Data

Note

TIPOLOGIA APPARECCHIATURA	PROCESSO/ATTIVITÁ IN CUI L'APPARECCHIATURA VIENE IMPIEGATA

MODELLO	PRODUTTORE	IDENTIFICATIVO

DESCRIZIONE APPARECCHIATURA

☐ **Qualificaz.** ☐ **Riqualificaz. periodica** ☐ **Riqualific. a seguito di**

☐ **Change control**	**Rif. Mod. n.**
☐ **Altro:**	
Rif. Doc.:	

SOGGETTI INCARICATI DELLE FASI DI QUALIFICAZIONE		PERIODO
IQ		
OP		
PQ		

Direttore Struttura		Data:

SEZIONE 1 - QUALIFICAZIONE DELLA INSTALLAZIONE (IQ)

	Requisiti/prestazioni attese	Modalità di verifica / Doc. di rif.	Esito ok	Esito no
1	*Disponibilità documentazione attestante conformità a normativa:* • **……** • **……**			
2	*Disponibilità dati per identificazione caratteristiche apparecchiatura*			
3	*Disponibilità documentazione tecnica prevista a corredo della apparecchiatura e sua rispondenza ad apparecchiatura consegnata*			
4	*Disponibilità e corretta identificazione di tutti i componenti, accessori e parti di ricambio previsti a corredo della apparecchiatura*			
5	*Stato di taratura/calibrazione delle apparecchiature di misurazione/controllo presenti, in riferimento a standard nazionali riconosciuti*			
7	……			
8	……			
9	……			
10	……			

Allegati

Deviazioni riscontrate in sede di qualificazione della installazione

☐ No ☐ Sì Rif. Mod. Gestione deviazioni n°

Soggetto incaricato della IQ	Responsabile Sistema Qualità	Direttore Struttura
Data:	Data:	Data:

Note

SEZIONE 2 - QUALIFICAZIONE DELLE FUNZIONI (OQ)

2.1 - COLLAUDO FUNZIONALE

	Requisiti/prestazioni attese	Modalità di verifica / Doc. di rif.	Esito ok	Esito no
1	*Controllo……*			
2	*Verifica……*			
3				
4				
5				

Allegati

Deviazioni riscontrate in sede di qualificazione delle funzioni			
☐ No	☐ Sì	Rif. Mod. Gestione deviazioni n°	

2.2 - VERIFICA DISPONIBILITÁ DOCUMENTI/STANDARD OPERATIVI

	Documento/Standard operativo	Rev.	OK
1			
2			
3			
4			
5			

Addestramento del personale concluso il:	

Soggetto incaricato della OQ	Responsabile Sistema Qualità	Direttore Struttura
Data:	Data:	Data:

Note

SEZIONE 3 – QUALIFICAZIONE DELLE PRESTAZIONI (PQ)

CONDIZIONI DI PROVA

	Parametri di valutazione	**Prestazioni/risultati attesi**	**Standard di rif.**	**Esito**		**Evidenze documentali**
				ok	**no**	
1						
2						
3						
4						
5						

Note relative alle prove effettuate

Allegati

Deviazioni riscontrate in sede di qualificazione delle prestazioni

☐ No ☐ Sì Rif. Mod. Gestione deviazioni n°

Soggetto incaricato della PQ		Data:

A seguito della valutazione degli esiti delle verifiche/prove eseguite, della approvazione dei documenti previsti e della effettuazione dell'addestramento del personale, l'apparecchiatura è:

☐ **QUALIFICATA** ☐ **NON QUALIFICATA**

Resp. Settore:	**Responsabile Sistema Qualità**	**Direttore Struttura**
Data:	Data:	Data:

Firma Direttore Struttura per autorizzazione a introduzione apparecchiatura in produzione	**Data**

Note

Azienda: ..... Struttura:	Modulo **GESTIONE DEVIAZIONI**	Mod.xx Rev. ... Pag. 1 di 1

Rapporto deviazione N°	

PROCESSO, ALTRO	Rif. Piano di convalida	
	PC.....	**Rev.**

DESCRIZIONE DEVIAZIONE

Soggetto che ha rilevato la deviazione		Data:

RISOLUZIONE DA ADOTTARE

Responsabile	Firma	Data

RISULTATI RISOLUZIONE ADOTTATA

Responsabile	Firma	Data

Allegati

Firma approvazione Responsabile	Data

Azienda: ..... Struttura:	Modulo **REPORT DI CONVALIDA**	Mod.xx Rev. ... Pag. 1 di 1

PROCESSO, ALTRO	Rif. Piano di convalida	
	PC.....	**Rev.**

Convalida	Riconvalida periodica	Riconvalida a seguito di	**Change control**	**Rif. Mod. n.**
			Rif. Doc.:	

SEZIONE 1 - QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE

Apparecchiatura:					
Completamento ed esisto favorevole di tutte le verifiche/prove previste					
IQ	*ok*	**OQ**	*ok*	**PQ**	*ok*

Apparecchiatura:					
Completamento ed esisto favorevole di tutte le verifiche/prove previste					
IQ	*ok*	**OQ**	*ok*	**PQ**	*ok*

Apparecchiatura:					
Completamento ed esisto favorevole di tutte le verifiche/prove previste					
IQ	*ok*	**OQ**	*ok*	**PQ**	*ok*

SEZIONE 2 - QUALIFICAZIONE DEI MATERIALI *(ove applicabile)*

1	*(materiale 1)*	*ok*
2	*(materiale 2)*	*ok*
3	*(materiale 3)*	*ok*

SEZIONE 3 - QUALIFICAZIONE DEI LOCALI/AREE *(ove applicabile)*

(locale)	*ok*

SEZIONE 4 - CONVALIDA DEI METODI *(ove applicabile)*

(metodo)	*ok*

SEZIONE 5 - DOCUMENTI PRESCRITTIVI ELABORATI/MODIFICATI:

SEZIONE 6 – ADDESTRAMENTO DEL PERSONALE

Concluso il:	*ok*

SEZIONE 7 - VERIFICHE/PROVE FINALI AI FINI DELLA CONVALIDA

Periodo di prova

Deviazioni riscontrate durante la applicazione del protocollo di convalida

☐ No ☐ Sì Rif. Mod. Gestione deviazioni n°

Allegati

Firma Soggetto incaricato delle verifiche/prove	Data

A seguito della valutazione degli esiti delle verifiche/prove effettuate, della approvazione dei documenti previsti e della effettuazione dell'addestramento del personale, il processo è:

☐ **CONVALIDATO** ☐ **NON CONVALIDATO**

Resp. Settore:	Responsabile Sistema Qualità	Direttore Struttura
Data:	Data:	Data:

Firma Direttore Struttura per autorizzazione implementazione processo	Data

Note

CHANGE CONTROL N.		ANNO:	

SEZIONE 1 – MODIFICA DA INTRODURRE

1.1 Processo/attività di cui si propone la modifica:
1.2 Descrizione della modifica proposta:
2.3 Razionale della modifica proposta:

Doc. di riferimento:	
Allegati:	

Resp.		Data:

A seguito della pre-analisi dei rischi, si dispone di:

	Non procedere con la modifica		**Introdurre la modifica solo tramite revisione della documentazione del SQ**		**Effettuare una ulteriore analisi strutturata del rischio**

Resp. Sistema Qualità		Data:

2.4 Soggetto/i incaricato/i delle attività di analisi dei rischi:

Resp.		Data:

SEZIONE 2 - ANALISI E VALUTAZIONE DEI RISCHI

2.1 Risultati della analisi e valutazione dei rischi

Allegati:	

SEZIONE 3 – PIANIFICAZIONE DELLE ATTIVITÁ

3.1 Azioni da intraprendere:		**in data**
1		
2		
3		
3.2 Documenti prescrittivi da elaborare/modificare:		
3.3 Soggetto/i incaricato/i delle attività:		

Resp. Settore:		**Responsabile Sistema Qualità**	**Direttore Struttura**
Data:		Data:	Data:

SEZIONE 4 – RISULTATI

4.1 Risultati conseguiti:

Allegati:	

4.2 Documenti prescrittivi elaborati/modificati:	
a	
b	
c	
d	
e	

4.3 Addestramento del personale concluso il:

Allegati:	

4.4 Modifica da implementare in data:

Responsabile:		**Responsabile:**		**Responsabile:**	
Data:		Data:		Data:	

Responsabile:		**Responsabile Sistema Qualità**	**Direttore Struttura**
Data:		Data:	Data:

Modifica implementata in data:		**Responsabile Sistema Qualità**	

Sezione C

Elementi per le attività di analisi e pianificazione dei percorsi di convalida di alcuni processi

Nota: ***Questa appendice intende proporre, a titolo esemplificativo, una serie di elementi da considerare nel corso delle attività di analisi e pianificazione dei percorsi di convalida di alcuni processi. Si raccomanda alle Strutture di organizzare tali percorsi, e di elaborare la relativa documentazione, in base alle caratteristiche dei processi erogati.***

Convalida del processo di produzione degli emocomponenti mediante separazione del sangue intero

TAB. 1 – DESCRIZIONE ED ANALISI DEL PROCESSO

Fase processo		Materiali	Apparecchiature	Locali/aree	Standard operativi	
					Parametri processo	Procedure, Piani, altri documenti
1	**Ricevimento e ispezione unità di sangue intero allogenico**	/	/	/	Tempi procedure di raccolta Temperatura di conservazione e trasporto delle unità Tempo intercorrente tra raccolta sangue intero e separazione	▪ Procedure per la raccolta, l'etichettatura, la conservazione ed il trasporto delle unità di emc ▪ Procedure per il controllo delle unità ricevute
2	**Controllo etichettatura unità**	/	/	/	/	▪ Procedure per il controllo dell'etichettatura delle unità e gestione delle unità non conformi
3	**Bilanciamento unità**	/	Bilance	Locale destinato alla separazione del sangue intero	Peso unità	▪ Piani di manutenzione, controllo e pulizia bilance
4	**Centrifugazione unità**	Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche)	Centrifughe		Velocità di centrifugazione	▪ Programmi di centrifugazione sangue intero ▪ Piani di manutenzione, controllo e pulizia centrifughe ▪ Procedure per il posizionamento/l'estrazione delle unità nelle/dalle centrifughe ▪ Procedure per il controllo delle unità dopo la centrifugazione e gestione delle unità non conformi ▪ Procedure per la gestione della eventuale dispersione di materiale biologico
					Tempo di accelerazione e decelerazione centrifughe	
					Temperatura centrifughe	
5	**Separazione sangue intero in emc**	Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche)	Sistemi automatizzati per la separazione del sangue intero	Locale destinato alla separazione del sangue intero	Peso unità di emc	▪ Procedure per la separazione del sangue intero ▪ Piani di manutenzione, controllo e pulizia sistemi per la separazione del sangue intero ▪ Procedure per la gestione di eventuale dispersione di materiale biologico ▪ Procedure di controllo delle unità frazionate e gestione delle unità non conformi ▪ Piani/Procedure di pulizia e decontaminazione di apparecchiature, superfici e ambiente
6	**Collocazione unità in siti di pre-validazione**	*V. Convalida processo di conservazione degli emc*				

TAB. 2 –ELEMENTI CRITICI DA CONSIDERARE PER IL RISK ASSESSMENT DEL PROCESSO

	Fase processo	Eventi critici/problemi possibili	Potenziali effetti	Potenziali cause	Controlli in essere *(esempi)*
1	**Ricevimento e ispezione unità di sangue intero allogenico**	Unità di sangue intero ricevute non conformi a standard definiti	Produzione di emc non conformi a standard qualitativi previsti	Inosservanza delle procedure di raccolta, etichettatura, conservazione e trasporto unità	▪ Procedure di **ispezione visiva** unità ricevute
2	**Controllo etichettatura unità**	Etichettatura unità non conforme a standard definiti	Non corretta identificabilità delle unità	Inosservanza delle procedure di etichettatura	▪ Procedure di **controllo** etichettatura unità
3	**Bilanciamento unità**	Contaminazione microbica attrezzature, superfici e ambiente	Contaminazione delle unità (possibile reazione indesiderata nel paziente ricevente)	Inosservanza dei piani/procedure di pulizia e decontaminazione di attrezzature, superfici e ambiente Inosservanza dei piani di monitoraggio della contaminazione microbica Rottura delle unità	▪ Piani di **monitoraggio** contaminazione microbica di attrezzature, superfici e ambiente
		Errato bilanciamento unità	Rottura delle unità durante la centrifugazione Rischio biologico per gli operatori	Malfunzionamento delle bilance Inosservanza dei piani di manutenzione e controllo delle bilance	▪ Piani di **controllo** bilance
4	**Centrifugazione unità**	Contaminazione microbica attrezzature, superfici e ambiente	*V. sopra*	*V. sopra*	*V. sopra*
		Profilo di centrifugazione non conforme a standard definiti	Produzione di emc non conformi agli standard qualitativi previsti	Malfunzionamento delle centrifughe	▪ Piani di **controllo** centrifughe ▪ Procedure di **controllo** unità dopo la centrifugazione
				Errata programmazione centrifuga da parte di operatore	
		Temperatura di centrifugazione non conforme a standard definiti	Produzione di emc non conformi e potenzialmente pericolosi (emolisi, proliferazione batterica)	Malfunzionamento delle centrifughe	
5	**Separazione sangue intero in emc**	Contaminazione microbica attrezzature, superfici e ambiente	*V. sopra*	*V. sopra*	*V. sopra*
		Frazionamento non conforme in relazione alla tipologia di prodotto	Produzione di emc non conformi agli standard qualitativi previsti	Malfunzionamento scompositori	▪ Piani di **controllo** sistemi per la separazione del sangue intero ▪ Procedure di **controllo** unità frazionate ▪ Procedure di **controllo** unità dopo la saldatura
				Inosservanza delle procedure per la separazione del sangue intero	
		Sacche non correttamente saldate	Rischio di contaminazione degli emc e delle apparecchiature Rischio biologico per gli operatori	Malfunzionamento scompositori	
6	**Collocazione unità in siti di prevalidazione**	*V. Convalida processo di conservazione degli emc*			

TAB. 3 –RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO

	Risultati attesi
1	Produzione di emc conformi agli standard definiti dalla normativa vigente (caratteristiche qualitative e proprietà biologiche)
2	Integrità delle unità prodotte
3	Volumi di produzione definiti dal ST

TAB. 4 –COMPONENTI DEL PROCESSO DA QUALIFICARE (*)

Locali/aree	Materiali	Apparecchiature	Operatori
▪ Locale destinato alla separazione del sangue intero	▪ Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche)	▪ Bilance ▪ Centrifughe ▪ Sistemi per la separazione del sangue intero	▪ Operatori addetti alla separazione del sangue intero
(Tab.5)	*(Tab.6)*	*(Tab.7)*	*(V. Par. 6.5.11 della Guida)*

(*) I sistemi gestionali informatizzati, ove identificati come componenti critiche del processo, devono essere convalidati (V. Par. 6.5.9)[37].

TAB. 5 –QUALIFICAZIONE DEI LOCALI/AREE IN CUI SI ESPLICA IL PROCESSO

Requisiti strutturali	Disponibilità documentazione comprovante l'idoneità del locale all'uso previsto
	Compatibilità con il flusso operativo previsto
	Locale destinato esclusivamente alla lavorazione del sangue e degli emc
	Accessibilità solo a personale autorizzato dalla direzione della Struttura
	Pareti e pavimenti integri, lavabili e disinfettabili
Standard operativi previsti per utilizzo/ gestione	Intervallo di temperatura di esercizio (…°C-….°C) in relazione alle specifiche di funzionamento delle apparecchiature impiegate
	Umidità relativa dell'aria (…%-…%)
	Piani di monitoraggio di temperatura, umidità, ventilazione
	Piani/Procedure di pulizia e decontaminazione di superfici e ambiente
	Piani di monitoraggio della contaminazione microbica di attrezzature, superfici e ambiente
	Piani per il *"pest control"*

[37] *[rif. 28]*

TAB. 6 –QUALIFICAZIONE DEI MATERIALI

Materiale	Requisiti/prestazioni attese	Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche)	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...) e documentazione tecnica prevista a corredo del prodotto	Procedure per il controllo e lo stoccaggio dei materiali
	Mantenimento dell'integrità della sacca nel corso delle attività di separazione del sangue intero	

TAB. 7 – QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE

Apparecchiatura	Requisiti/prestazioni attese
Bilance	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...)
Centrifughe	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...)
	Refrigerazione
	Presenza di funzioni di gestione e controllo della accelerazione
	Presenza di funzioni di gestione e controllo della velocità di centrifugazione
	Presenza di funzioni di gestione e controllo del sistema frenante
	Presenza di funzione di prevenzione della manomissione dei protocolli pre-impostati
	Tracciabilità delle sedute *(ove applicabile)*
Sistemi automatizzati per la separazione del sangue intero	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...)
	Automazione
	Programmabilità
	Compatibilità con i dispositivi di prelievo del sangue intero
	Adeguatezza alla tipologia di emc prodotti dal ST
	Dotazione di testine saldanti e di sensori di livello e di regolazione del flusso
	Dotazione di un sistema per la rilevazione dei volumi dei singoli emc prodotti
	Corretto interfacciamento con sistema gestionale informatizzato per la lettura e la tracciabilità dei dati

Esempio verifiche da effettuare nelle fasi di qualificazione della installazione e delle funzioni delle apparecchiature *(ove applicabili)*

Fase di qualif.		Verifiche
Qualificazione della installazione (IQ)		Disponibilità documentazione attestante la conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...)
		Disponibilità dati per l'univoca identificazione delle caratteristiche della apparecchiatura (costruttore, tipo, modello, numero di serie/matricola, etc.)
		Disponibilità documentazione tecnica prevista a corredo della apparecchiatura e sua rispondenza alla apparecchiatura consegnata
		Disponibilità e corretta identificazione di tutti i componenti, accessori e parti di ricambio previsti a corredo della apparecchiatura
		Identificazione e collegamento al sistema delle utenze di supporto
		Stato di taratura/calibrazione delle apparecchiature di misurazione/controllo presenti, in riferimento a standard nazionali riconosciuti
Qualificazione delle funzioni (OQ)	***Collaudo funzionale***	***Verifiche comuni a tutte le apparecchiature impiegate nel processo***
		Corretto interfacciamento con sistema gestionale informatizzato *(ove previsto)*
		Verifiche bilance
		Misurazione degli intervalli di peso definiti
		Verifiche centrifughe
		Refrigerazione
		Velocità di centrifugazione
		Tempo di accelerazione/decelerazione
		Funzionamento timer
		Verifiche sistemi di separazione del sangue intero
		Rilevazione del peso dei singoli emc prodotti
		Funzione pressoria della piastra di separazione
		Funzionamento dei sensori ottici
		Teste saldanti
	Standard operativi previsti per utilizzo/gestione	Tempo intercorrente tra la raccolta del sangue intero e la separazione
		Procedure di controllo unità di sangue intero ricevute da punti di raccolta
		Piani di manutenzione, controllo, taratura/calibrazione e pulizia delle bilance, delle centrifughe e degli scompositori
		Procedure per la separazione del sangue intero
		Profili di centrifugazione del sangue intero
		Procedure di posizionamento/estrazione unità in/da centrifughe
		Procedure di controllo unità centrifugate e unità frazionate e gestione unità non conformi
		Procedure di controllo etichettatura unità e gestione unità non conformi
		Procedure per la gestione di eventuale dispersione di materiale biologico
		Piani di addestramento del personale addetto alla separazione del sangue intero e alla gestione delle apparecchiature

TAB. 8 –VERIFICHE AI FINI DELLA QUALIFICAZIONE DELLE PRESTAZIONI DELLE APPARECCHIATURE E DELLA CONVALIDA DEL PROCESSO

	Risultati attesi per il processo	Parametro da misurare/controllare	Valore/Standard di riferimento	Modalità di verifica
1	Produzione di emc conformi agli standard definiti dalla normativa vigente (caratteristiche qualitative e proprietà biologiche)	*V. disposizioni normative vigenti*		Test di laboratorio specifici per ogni parametro
2	Integrità delle unità prodotte	Integrità delle unità prodotte	Sì	Ispezione visiva
3	Volumi di produzione previsti dal ST	N° unità prodotte in unità di tempo definita	*(da definire a cura del ST)*	/

TAB. 9 – POTENZIALI FATTORI DI STRATIFICAZIONE DA CONSIDERARE IN FASE DI PIANIFICAZIONE DELLE PROVE PER LA CONVALIDA DEL PROCESSO

Fattori di stratificazione
Tipologia di centrifughe impiegate dal ST
Tipologia di sistemi per la separazione del sangue intero impiegati dal ST
Tipologia di emc prodotti dal ST

RIFERIMENTI NORMATIVI SPECIFICI RELATIVI AL PROCESSO

1) *D.Lgs. n.208 del 09.11.2007 Attuazione della Direttiva 2005/62/CE che applica la DE 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative a un sistema qualità dei servizi trasfusionali.*
2) *DMS 3 marzo 2005 Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti" e succ. mod.*
3) *EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components, 17th Ed. (2013).*
4) *European Pharmacopoeia. Human Plasma for Fractionation & others (S/D plasma, etc.), 8th Ed. (2014).*
5) *European Commission, Enterprise and industry Directorate-General, Public Health and Risk Assessment, Pharmaceuticals. EudraLex, The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 4 – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and veterinary Use. Annex 14: Manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma (2011).*

Convalida delle procedure di connessione sterile impiegate per l'assemblaggio di emocomponenti con interruzione del circuito chiuso

TAB. 1 – DESCRIZIONE ED ANALISI DEL PROCESSO

Fase processo		Materiali	Apparecchiature	Locali/aree	Standard operativi	
					Parametri processo	Procedure, Piani, altri documenti
1	**Predisposizione e verifica dispositivi di connessione sterile**	Dispositivi dotati di tubi in PVC da connettere sterilmente (sacche di sangue ed emc, sacche transfer, dispositivi di assemblaggio piastrinico, filtri per leucodeplezione, …) Sacche di soluzione conservante per concentrati piastrinici Sacche di soluzione fisiologica sterile	Dispositivi di connessione sterile (ad alta frequenza, mediante lame, …)	Locali in cui si effettuano le procedure di connessione sterile	/	▪ Piani di manutenzione, controllo e pulizia apparecchiature
2	**Preparazione e verifica materiali**					▪ Procedure per il controllo, lo stoccaggio e la preparazione dei materiali
3	**Connessione sterile e controlli a fine connessione**					▪ Procedure per l'uso dei connettori sterili ▪ Procedure per il controllo finale di ogni connessione

TAB. 2 –ELEMENTI CRITICI DA CONSIDERARE PER IL RISK ASSESSMENT DEL PROCESSO

	Fase processo	Eventi critici/problemi possibili	Potenziali effetti	Potenziali cause	Controlli in essere *(esempi)*
1	**Predisposizione e verifica dispositivi di connessione sterile**	Malfunzionamento apparecchia-tura	Sospensione della procedura	Inosservanza dei piani di manutenzione, controllo e pulizia delle apparecchiature	▪ Piano di **controllo** apparecchiature
2	**Preparazione e verifica materiali**	Materiali difettosi	Sospensione della procedura Rischio di contaminazione microbica delle unità (possibili reazioni indesiderate nel paziente ricevente)	Inosservanza delle procedure per il controllo dei materiali	▪ Procedura di **controllo** materiali
3	**Connessione sterile e controlli a fine connessione**	Disallineamento dei segmenti	Eliminazione delle unità Rischio di discontinuità del circuito di sterilità e di contaminazione microbica delle unità	Malfunzionamento apparecchiatura	▪ Piano di **controllo** apparecchiature ▪ **Controllo finale** di ogni connessione
				Inadeguata pulizia delle guide	
				Ostacoli meccanici al movimento dei piatti	
				Errato inserimento dei segmenti da parte dell'operatore	
		Insufficiente tenuta alla trazione	*V. sopra*	*V. sopra*	
		Insufficiente tenuta all'aumento della pressione idraulica all'interno del segmento	*V. sopra*	*V. sopra*	

TAB. 3 –RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO

	Risultati attesi
1	Tenuta idraulica delle connessioni sterili sotto pressione
2	Tenuta meccanica delle connessioni sterili sotto trazione
3	Pervietà della connessione

TAB. 4 –COMPONENTI DEL PROCESSO DA QUALIFICARE

Locali/aree	Materiali	Apparecchiature	Operatori
▪ Locali in cui si effettuano le procedure di connessione sterile	▪ Dispositivi dotati di tubi in PVC da connettere sterilmente (sacche di sangue ed emc, sacche transfer, dispositivi di assemblaggio piastrinico, filtri per leuco-deplezione, …) ▪ Sacche di soluzione conservante ▪ Sacche di soluzione fisiologica sterile	▪ Dispositivi di connessione sterile *(ad alta frequenza, mediante lame, …)*	▪ Operatori addetti alle procedure di connessione sterile
(Tab.5)	***(Tab.6)***	***(Tab.7)***	***(V. Par. 6.5.11 della Guida)***

TAB. 5 –QUALIFICAZIONE DEI LOCALI/AREE IN CUI SI ESPLICA IL PROCESSO

Requisiti strutturali	Disponibilità documentazione comprovante l'idoneità del locale all'uso previsto
	Compatibilità con il flusso operativo previsto
	Pareti e pavimenti integri, lavabili e disinfettabili
	Presenza di superfici di appoggio stabili per i dispositivi di connessione sterile
Standard operativi previsti per utilizzo/ gestione	Intervallo di temperatura di esercizio (…°C-….°C)
	Umidità relativa dell'aria (…%-…%)
	Piani/Procedure di pulizia e decontaminazione di superfici e ambiente
	Piani di monitoraggio della contaminazione microbica di attrezzature, superfici e ambiente
	Piani per il *"pest control"*

TAB. 6 –QUALIFICAZIONE DEI MATERIALI

Materiale	Requisiti/prestazioni attese	Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc da connettere sterilmente	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...) e documentazione tecnica prevista a corredo del prodotto	Procedure per il controllo, lo stoccaggio e la preparazione dei materiali
Sacche di soluzione conservante per concentrati piastrinici, sacche di soluzione fisiologica	*V. sopra*	
	Dispositivi dotati di tubi medicali in PVC conformi alla norma DIN/ISO3826	

TAB. 7 – QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE

Apparecchiatura	Requisiti/prestazioni attese
Dispositivi di connessione sterile	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, …)
	Possibilità di lavorazione dei tubi in PVC medicali conformi alla norma DIN/ISO 3826
	Dotazione di dispositivi per la segnalazione di errori *(ove disponibili)*

Esempio verifiche da effettuare nelle fasi di qualificazione della installazione e delle funzioni dei dispositivi di connessione sterile

Fase di qualif.	Verifiche	
Qualificazione della installazione (IQ))	Disponibilità documentazione attestante la conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...)	
	Disponibilità dati per l'univoca identificazione delle caratteristiche della apparecchiatura (costruttore, tipo, modello, numero di serie/matricola, etc.)	
	Disponibilità documentazione tecnica prevista a corredo della apparecchiatura e sua rispondenza alla apparecchiatura consegnata	
	Disponibilità e corretta identificazione di tutti i componenti, accessori e parti di ricambio previsti a corredo della apparecchiatura	
Qualificazione delle funzioni (OQ)	***Collaudo funzionale***	Tensione di alimentazione
		Funzionalità ventola di raffreddamento (ove applicabile)
		Passi del motore
		Temperatura di connessione
		Allineamento clamp ed elementi scaldanti
		Connessioni (simmetria dei segni di saldatura; tenuta idraulica sotto pressione; tenuta alla trazione)
	Standard operativi previsti per utilizzo/gestione	Procedura per l'uso dei connettori sterili
		Piano per il controllo, la manutenzione e la pulizia periodici delle apparecchiature
		Procedure di controllo, stoccaggio e preparazione dei materiali
		Procedure di controllo alla fine di ogni connessione
		Piani di addestramento del personale addetto all'utilizzo e gestione delle apparecchiature

TAB. 8 – VERIFICHE AI FINI DELLA QUALIFICAZIONE DELLE PRESTAZIONI DELLE APPARECCHIATURE E DELLA CONVALIDA DEL PROCESSO

Risultati attesi per il processo		Parametro da misurare/controllare	Valore/Standard di riferimento	Modalità di verifica
1	Tenuta idraulica delle connessioni sterili sotto pressione	Resistenza all'aumento della pressione idraulica (assenza di perdite)	Sì	Prova: *stripping* di ….. cm di segmento di tubo di circa ….. cm chiuso da clamp (aumento fino a ….. bar della pressione interna)
2	Tenuta meccanica delle connessioni sterili sotto trazione	Resistenza alla trazione (assenza di rotture)	Sì	Prova: trazione di …. kg per …. secondi
3	Pervietà della connessione	Passaggio di liquido attraverso la connessione	Sì	Ispezione visiva

TAB. 9 – POTENZIALI FATTORI DI STRATIFICAZIONE DA CONSIDERARE IN FASE DI PIANIFICAZIONE DELLE PROVE PER LA CONVALIDA DEL PROCESSO

Fattori di stratificazione
Tipologia di dispositivi da connettere sterilmente impiegati dal ST
Tipologia di dispositivi di connessione sterile

RIFERIMENTI NORMATIVI SPECIFICI RELATIVI AL PROCESSO

1) *D.Lgs. n.208 del 09.11.2007 Attuazione della Direttiva 2005/62/CE che applica la DE 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative a un sistema qualità dei servizi trasfusionali.*
2) *EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components, 17th Ed. (2013).*

Convalida del processo di conservazione degli emocomponenti

TAB. 1 – DESCRIZIONE ED ANALISI DEL PROCESSO

Fase processo		Materiali	Apparecchiature	Locali/aree	Standard operativi	
					Parametri processo	Procedure, Piani, altri documenti
1	**Posizionamento delle unità in apparecchiature destinate alla conservazione**	Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche) Soluzioni additive Etichette Inchiostro per etichette	Frigoemoteche Congelatori meccanici Congelatori ad azoto liquido Armadi termostatati con agitatore piastrinico	Area/e in cui sono collocate le apparecchiature destinate alla conservazione degli emc	Elementi di identificazione previsti sull'etichetta delle unità in tutte le fasi di lavorazione	▪ Piano di destinazione d'uso delle apparecchiature in funzione dello stoccaggio differenziato degli emc in base a tipologia e stato ▪ Criteri di identificazione delle apparecchiature
2	**Conservazione delle unità**				Temperatura di conservazione delle unità Livello di azoto (congelatori ad azoto liquido) Continuità e velocità di agitazione delle unità (concentrati piastrinici)	▪ Procedure per la conservazione degli emc ▪ Piani di manutenzione, controllo e pulizia apparecchiature ▪ Piani di sorveglianza della funzionalità di: sistemi di rilevazione della temperatura e/o del livello di azoto, allarmi visivo-acustici, sistema remotizzato di allarme; termoregistratori ▪ Procedure per il controllo periodico delle unità conservate nelle apparecchiature ▪ Procedure per la gestione delle unità scadute o non conformi ▪ Piano di evacuazione delle unità in caso di apparecchiature malfunzionanti

TAB. 2 –ELEMENTI CRITICI DA CONSIDERARE PER IL RISK ASSESSMENT DEL PROCESSO

	Fase processo	Eventi critici/problemi possibili	Potenziali effetti	Potenziali cause	Controlli in essere *(esempi)*
1	**Posizionamento delle unità in apparecchiature destinate alla conservazione**	Stoccaggio di unità in apparecchiature errate (unità non validate in apparecchiatura destinata a unità validate, sangue intero autologo in emoteca per uso omologo, etc.) Posizionamento unità in apparecchiature malfunzionanti	Trasfusione di unità non validate Trasfusione di unità riservate a scopi specifici al paziente sbagliato Deterioramento caratteristiche qualitative delle unità con potenziale trasfusione inefficace o reazione indesiderata nel paziente	Assente o non adeguata identificazione della destinazione d'uso delle apparecchiature Errore di posizionamento delle unità da parte dell'operatore Mancata segnalazione di "fuori uso" delle apparecchiature	/
2	**Conservazione delle unità**	Non mantenimento della temperatura prevista o temperatura non omogenea nella apparecchiatura durante la conservazione	Deterioramento caratteristiche qualitative delle unità con potenziale trasfusione inefficace o reazione indesiderata nel paziente Scarto unità Danneggiamento etichetta unità	Apparecchiature per la conservazione non idonee a garantire e a mantenere la temperatura di esercizio prevista Malfunzionamento delle apparecchiature per la conservazione delle unità di emc Condizioni microclimatiche ambientali non adeguate	▪ Piani di **controllo** apparecchiature. (verifica della accuratezza di misurazione delle sonde interne delle apparecchiature mediante sonde certificate) ▪ Piani di **sorveglianza** della funzionalità di: sistemi di rilevazione della temperatura e/o del livello di azoto, allarmi visivo-acustici, sistema remotizzato di allarme; termoregistratori ▪ Piani di **monitoraggio** delle condizioni microclimatiche ambientali
		Non mantenimento delle condizioni fisiche (agitazione) previste per la conservazione dei concentrati piastrinici			
		Inquinamento delle unità	Potenziale reazione indesiderata nel paziente	Condizioni di igiene inadeguate per inosservanza dei piani di pulizia e sanificazione	
		Livello di azoto insufficiente (criocongelatori ad azoto liquido)	Deterioramento delle caratteristiche qualitative delle unità *(V. sopra)*	Inosservanza dei piani di manutenzione e controllo dei criocongelatori	
		Malfunzionamento di: sistemi di rilevazione della temperatura o del livello di azoto, allarmi visivo-acustici, sistema remotizzato di allarme; termoregistratori	Interruzione della registrazione della temperatura Non tracciabilità dei dati relativi alla temperatura e/o al livello di azoto	Sistemi di registrazione non adeguati alla apparecchiatura o alla temperatura di conservazione Black out alimentazione elettrica	
		Cambi dei dischi registratori non regolarmente effettuati e analizzati	Non tracciabilità dei dati relativi alla temperatura	Inosservanza dei piani di controllo della temperatura	
		Mancata ispezione delle unità conservate nelle apparecchiature	Assegnazione unità non conformi con potenziale trasfusione inefficace o reazione indesiderata nel paziente	Inosservanza delle procedure di controllo periodico del contenuto delle apparecchiature di conservazione emc e di gestione delle unità scadute o non conformi	▪ Procedure di **controllo** periodico delle unità conservate nelle apparecchiature
		Non rimozione delle unità scadute			

TAB. 3 –RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO

Risultati attesi	
1	Mantenimento delle caratteristiche qualitative e delle proprietà biologiche delle unità di emocomponenti attraverso:
1.a	- la conservazione a temperature definite, diversificate per tipologia di emocomponente (*)
1.b	- il mantenimento di frequenza di agitazione ed accelerazione costante e moderata (concentrati piastrinici)
2	Mantenimento della integrità delle sacche alle condizioni di conservazione definite
3	Mantenimento della integrità e della leggibilità delle etichette alle condizioni di conservazione definite
4	Monitoraggio continuo e tracciabilità della temperatura di conservazione / del livello di azoto (criocongelatori ad azoto liquido)

(*) **Temperature di conservazione degli emocomponenti**

Tipo di emocomponente	Temperatura prevista	Note	Rif. normativi
Concentrati eritrocitari	4°C ± 2°C	/	DMS 3 marzo 2005 e succ. mod. Guida EDQM 17th Ed. European Pharmacopoeia. Human Plasma for Fractio-nation & others (S/D plasma, etc.), 8th Ed.
Concentrati eritrocitari congelati	Tra -60°C e -80°C in congelatore meccanico Temperature più basse in azoto liquido	/	
Concentrati eritrocitari scongelati	4°C (± 2°C)	Da utilizzare al massimo entro 24 h in caso di separazione in circuito aperto	
Plasma fresco congelato per uso clinico	<-25°C	Da utilizzare entro 24 mesi	
	Tra -18°C e -25°C	Da utilizzare entro 3 mesi	
Plasma fresco congelato per uso industriale	<-20°C	Conservazione secondo le specifiche della Farmacopea e quelle definite dal contratto con l'Industria convenzionata per la lavorazione farmaceutica	
Concentrati piastrinici freschi	22° (±2°C)	Da utilizzare entro 5 gg	
Concentrati piastrinici scongelati		Da utilizzare al più presto	
Concentrati piastrinici crioconservati	-80°C	Da utilizzare entro 12 mesi	

TAB. 4 –COMPONENTI DEL PROCESSO DA QUALIFICARE (*)

Locali/aree	Materiali	Apparecchiature	Operatori
▪ Area/e in cui sono collocate le apparecchiature destinate alla conservazione degli emc	▪ Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche) ▪ Soluzioni additive ▪ Etichette ▪ Inchiostro per etichette	▪ Frigoemoteche ▪ Congelatori meccanici ▪ Criocongelatori ad azoto liquido ▪ Armadi termostatati con agitatore piastrinico	▪ Operatori addetti allo stoccaggio degli emc
(Tab.5)	*(Tab.6)*	*(Tab.7)*	*(V. Par. 6.5.11 della Guida)*

(*) I sistemi gestionali informatizzati, ove identificati come componenti critiche del processo, devono essere convalidati (V. Par. 6.5.9)[38].

TAB. 5 –QUALIFICAZIONE DEI LOCALI/AREE IN CUI SI ESPLICA IL PROCESSO

Requisiti strutturali	Accessibilità solo a personale autorizzato dalla Direzione della Struttura
	Compatibilità con il flusso operativo previsto
Standard operativi previsti per utilizzo/ gestione	Intervallo di temperatura di esercizio (…°C-….°C) in relazione alle specifiche di funzionamento delle apparecchiature impiegate
	Umidità relativa dell'aria (…%-…%) in relazione alle specifiche di funzionamento delle apparecchiature impiegate
	Piani di monitoraggio di temperatura, umidità, ventilazione
	Piani/Procedure di pulizia e decontaminazione di superfici e ambiente
	Piano di "*pest control*"

[38] *[rif. 28]*

TAB. 6 –QUALIFICAZIONE DEI MATERIALI

Materiale	Requisiti/prestazioni attese	Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche)	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...) e documentazione tecnica prevista a corredo del prodotto	Procedure per il controllo e lo stoccaggio dei materiali
	Mantenimento della integrità della sacca nelle condizioni di conservazione previste	
Soluzioni additive	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...) e documentazione tecnica prevista a corredo del prodotto	
Etichette	Resistenza alle temperature di conservazione definite per la frigoemoteca o per il congelatore meccanico o ad azoto liquido	
Inchiostro per le etichette	Indelebilità alle temperature di conservazione definite o in immersione in azoto liquido	

TAB. 7 – QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE

Apparecchiatura	Requisiti/prestazioni attese
Frigoemoteche **Congelatori meccanici** **Congelatori ad azoto liquido** **Armadi termostatati con agitatore piastrinico**	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, …)
	Possibilità di impostazione della temperatura nei range stabiliti
	Distribuzione uniforme della temperatura all'interno della apparecchiatura
	Dotazione di sistema di monitoraggio e di registrazione continua della temperatura
	Dotazione di sistema di monitoraggio e di registrazione continua del livello di azoto *(criocongelatori ad azoto liquido)*
	Possibilità di impostazione della frequenza di agitazione e della accelerazione *(incubatori piastrinici*)
	Dotazione di allarme acustico-visivo in caso di temperatura fuori range
	Dotazione di allarme acustico-visivo in caso di livello di azoto fuori range *(criocongelatori ad azoto liquido)*
	Dotazione di allarme remotizzato in caso di apparecchiatura ubicata in locali/zone non costantemente presidiate da personale del ST o da altro personale a ciò deputato
	Strutturazione interna con spazi facilmente ispezionabili
	Superfici interne facilmente pulibili

Esempio verifiche da effettuare nelle fasi di qualificazione della installazione e delle funzioni delle apparecchiature *(ove applicabili)*

Fase di qualif.		Verifiche
Qualificazione della installazione (IQ)		Disponibilità documentazione attestante la conformità alla normativa vigente (marcatura CE, *Intended use*, etc.)
		Disponibilità dati per l'univoca identificazione delle caratteristiche della apparecchiatura (costruttore, tipo, modello, numero di serie/matricola, etc.)
		Disponibilità documentazione tecnica prevista a corredo della apparecchiatura e sua rispondenza alla apparecchiatura consegnata
		Disponibilità e corretta identificazione di tutti i componenti, accessori e parti di ricambio previsti a corredo della apparecchiatura
		Identificazione e collegamento al sistema delle utenze di supporto
		Stato di taratura delle apparecchiature di misurazione/controllo presenti, in riferimento a standard nazionali riconosciuti
Qualificazione delle funzioni (OQ)	***Collaudo funzionale***	Conformità temperatura ai range definiti (verifica accuratezza misurazione sonde interne apparecchiature mediante sonde certificate)
		Distribuzione uniforme temperatura all'interno della apparecchiatura
		Funzionamento dispositivi per il monitoraggio e la registrazione continui della temperatura
		Funzionamento dispositivi per il monitoraggio e la registrazione continui del livello di azoto *(criocongelatori ad azoto liquido)*
		Interfacciamento con sistema gestionale informatizzato per controllo emoteche e congelatori *(ove disponibile)*
		Generazione allarmi in caso di temperatura o livello di azoto fuori range
		Trasmissione allarmi in caso di temperatura o livello di azoto fuori range
		Agitazione continua *(incubatori piastrinici)*
		Funzionamento frequenza di agitazione degli incubatori piastrinici *(armadi termostatati con agitatore piastrinico)*
	Standard operativi previsti per utilizzo/gestione	Parametri di processo: temperatura, livello di azoto, volume di carico previsto
		Istruzioni per l'uso della apparecchiatura
		Identificazione apparecchiatura (tipologia e stato di emc da conservare nella apparecchiatura)
		Piani per il controllo, la manutenzione e la pulizia periodici della apparecchiatura
		Piani per la verifica periodica dello stato di taratura dei dispositivi di monitoraggio della temperatura o del livello di azoto
		Piani per la verifica periodica del funzionamento dei dispositivi di allarme
		Procedure di controllo periodico degli emc nelle apparecchiature e procedure di gestione delle unità scadute o non conformi
		Procedure per la gestione di eventuale dispersione di materiale biologico
		Piani di addestramento del personale addetto allo stoccaggio degli emc e alla gestione delle apparecchiature

TAB. 8 – VERIFICHE AI FINI DELLA QUALIFICAZIONE DELLE PRESTAZIONI DELLE APPARECCHIATURE E DELLA CONVALIDA DEL PROCESSO

	Risultati attesi per il processo	Parametro da misurare/controllare	Valore/Standard di riferimento	Modalità di verifica
1	Mantenimento delle temperature definite per le apparecchiature destinate alla conservazione, diversificate per tipologia di emocomponente	Temperatura interna della apparecchiatura	…°C - …°C *(da definire in relazione alla tipologia di emc conservato)*	Controllo con dispositivo di rilevazione della temperatura
2	Mantenimento della frequenza di agitazione ed accelerazione costante e moderata per le apparecchiature destinate alla conservazione di concentrati piastrinici	N. oscillazioni/minuto	*(da definire in relazione alla apparecchiatura)*	Controllo con cronometro
3	Mantenimento della integrità delle sacche alle condizioni di conservazione definite	Rottura delle unità durante la conservazione	No	Ispezione visiva
4	Mantenimento della integrità e della leggibilità delle etichette alle condizioni di conservazione definite	Presenza di deterioramenti/illeggibilità delle etichette	No	Ispezione visiva
5	Monitoraggio continuo e tracciabilità della temperatura di conservazione / del livello di azoto (criocongelatori ad azoto liquido)	Disponibilità dei dati relativi alla temperatura / al livello di azoto	Sì	Ispezione visiva

TAB. 9 – POTENZIALI FATTORI DI STRATIFICAZIONE DA CONSIDERARE IN FASE DI PIANIFICAZIONE DELLE PROVE PER LA CONVALIDA DEL PROCESSO

Fattori di stratificazione
Tipologia di emocomponenti conservati nel ST
Tipologia di apparecchiature impiegate dal ST per la conservazione degli emc
Numero di unità conservate nelle apparecchiature destinate alla conservazione degli emc
Posizione delle unità nelle apparecchiature destinate alla conservazione degli emc

RIFERIMENTI NORMATIVI SPECIFICI RELATIVI AL PROCESSO

1) *D.Lgs. n.208 del 09.11.2007 Attuazione della Direttiva 2005/62/CE che applica la DE 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative a un sistema qualità dei servizi trasfusionali.*
2) *DMS 3 marzo 2005 Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti e succ. mod.*
3) *EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components, 17th Ed. (2013).*
4) *European Pharmacopoeia. Human Plasma for Fractionation & others (S/D plasma, etc.), 8th Ed. (2014).*
6) *European Commission, Enterprise and industry Directorate-General, Public Health and Risk Assessment, Pharmaceuticals. EudraLex, The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 4 – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and veterinary Use. Annex 14: Manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma (2011).*

Convalida del processo di confezionamento e trasporto degli emocomponenti

Nota: *Gli elementi illustrati nelle Tabelle che seguono non si applicano al confezionamento e al trasporto del plasma da conferire all'Industria convenzionata per la lavorazione farmaceutica, per i quali le Strutture sono tenute ad applicare gli standard e le procedure da questa stessa definiti nell'ambito di specifici accordi.*

TAB. 1 – DESCRIZIONE ED ANALISI DEL PROCESSO

Fase processo		Materiali	Apparecchiature	Locali/aree	Standard operativi	
					Parametri processo	Procedure, Piani, altri documenti
1	**Prelevamento unità di emc dalle apparecchiature destinate alla conservazione**	*V. Convalida processo di conservazione degli emc*				*Per la gestione delle apparecchiature, V. Convalida processo di conservazione degli emc.* ▪ Procedure per il controllo delle unità di emc prima del trasporto
2	**Confezionamento unità di emc**	Materiali per il confezionamento Eventuali materiali refrigeranti		Locali in cui si effettuano le procedure di confezionamento degli emc	/	▪ Procedure per il confezionamento delle unità di emc
3	**Preparazione dispositivi per il trasporto e posizionamento delle unità al loro interno**	/	/		Temperatura del dispositivo prima del trasporto	▪ Procedure per la preparazione dei dispositivi per il trasporto (refrigerazione, etc.) e per il posizionamento delle unità al loro interno
4	**Trasporto unità di emc**	Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche)	Dispositivi impiegati per il trasporto Dispositivi di monitoraggio della temperatura durante il trasporto (*) Dispositivi per la registrazione della temperatura durante il trasporto (*) (*) *Qualora non siano parte integrante dei dispositivi impiegati per il trasporto*	/	Temperatura del dispositivo durante il trasporto	▪ Piani di manutenzione, controllo e pulizia dei dispositivi per il trasporto ▪ Piani di manutenzione e controllo dei dispositivi di monitoraggio della temperatura ▪ Procedure per la movimentazione dei dispositivi durante il trasporto ▪ Procedure per i controlli da effettuare alla fine del trasporto ▪ Procedure per la gestione dell'eventuale dispersione di materiale biologico

TAB. 2 –ELEMENTI CRITICI DA CONSIDERARE PER IL RISK ASSESSMENT DEL PROCESSO

	Fase processo	Eventi critici/problemi possibili	Potenziali effetti	Potenziali cause	Controlli in essere *(esempi)*
1	**Prelevamento unità di emc dalle apparecchiature destinate alla conservazione**	Temperatura delle unità prelevate non conforme a quella prevista	Non mantenimento delle caratteristiche qualitative e delle proprietà biologiche delle unità (emolisi globuli rossi, riduzione fattori labili della coagulazione, perdita di vitalità e funzionalità piastrinica)	Malfunzionamento delle apparecchiature per la conservazione delle unità	*(V. Convalida processo di conservazione degli emc)*
				Inosservanza delle procedure di controllo della temperatura delle unità da trasportare	▪ Procedure di **controllo** delle unità di emc prima del trasporto
2	**Confezionamento unità di emc**	Non mantenimento della temperatura prevista durante il trasporto	Non mantenimento delle caratteristiche qualitative e delle proprietà biologiche delle unità *(V. sopra)*	Materiale per il confezionamento non idoneo a garantire il mantenimento della temperatura prevista durante il trasporto	/
		Urti e sollecitazioni meccaniche delle unità durante il trasporto	Rottura delle unità	Materiale per il confezionamento non idoneo a garantire la resistenza a urti e a sollecitazioni meccaniche	
				Inosservanza delle procedure per il confezionamento delle unità	
3	**Preparazione dispositivi per il trasporto e posizionamento delle unità al loro interno**	Temperatura non adeguata dei dispositivi prima del posizionamento delle unità al loro interno	Non mantenimento delle caratteristiche qualitative e delle proprietà biologiche delle unità	Contenitori per il trasporto non refrigerati correttamente	/
		Posizionamento scorretto delle unità nei dispositivi impiegati per il trasporto	Non mantenimento delle caratteristiche qualitative e delle proprietà biologiche delle unità *(V. sopra)* Rottura delle unità	Inosservanza delle procedure per il corretto posizionamento delle unità nei dispositivi impiegati per il trasporto	
4	**Trasporto unità di emc**	Temperatura di conservazione delle unità non conforme durante il trasporto	Non mantenimento delle caratteristiche qualitative e delle proprietà biologiche delle unità *(V. sopra)*	Malfunzionamento dei dispositivi per il trasporto	▪ Piani di **controllo** dei dispositivi di monitoraggio della temperatura ▪ Procedure di **controllo** a fine trasporto
				Malfunzionamento dei dispositivi di monitoraggio della temperatura durante il trasporto	
		Urti e sollecitazioni meccaniche delle unità durante il trasporto	Rottura delle unità	Contenitori non idonei a garantire la resistenza a urti e a sollecitazioni meccaniche	/
			Dispersione di materiale organico nel contenitore o fuori dal contenitore	Non corretta movimentazione del contenitore impiegato per il trasporto da parte dell'operatore	▪ Procedure di **controllo** a fine trasporto

TAB. 3 –RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO

	Risultati attesi
1	Conservazione delle caratteristiche qualitative e delle proprietà biologiche delle unità di emc durante il trasporto attraverso il mantenimento delle temperature di esercizio dei dispositivi di trasporto impiegati, definite dalla normativa vigente per ogni tipologia di emocomponente (*)
2	Monitoraggio continuo e tracciabilità della temperatura di trasporto
3	Mantenimento della integrità delle unità di emc durante il trasporto
4	Assenza di dispersione di materiale biologico nel dispositivo impiegato per il trasporto in caso di rottura delle unità

(*) **Temperature di conservazione degli emocomponenti**

Tipo di emocomponente	Temperatura prevista		Rif. normativi
Piastrine da aferesi e buffy coat	Temperatura ambiente	Tra +20°C e +24°C	DMS 3 marzo 2005 e succ. mod. Guida EDQM 17th Ed. European Pharmacopoeia. Human Plasma for Fractionation & others (S/D plasma, etc.), 8th Ed.
Concentrati eritrocitari e plasma da aferesi scongelato	Temperatura refrigerata	Tra +2°C e +10°C	
Plasma fresco congelato	Temperatura di mantenimento del congelamento	≤-20°C	

TAB. 4 –COMPONENTI DEL PROCESSO DA QUALIFICARE

Locali/aree	Materiali	Apparecchiature	Operatori
Locali in cui si effettuano le procedure di confezionamento degli emc	▪ Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche) ▪ Materiali per il confezionamento *(contenitori secondari, etc.)*	▪ Dispositivi impiegati per il trasporto ▪ Dispositivi di monitoraggio della temperatura durante il trasporto (*) ▪ Dispositivi per la registrazione della temperatura durante il trasporto (*) (*) *Qualora non siano parte integrante dei dispositivi impiegati per il trasporto*	▪ Operatori addetti al confezionamento e al trasporto degli emc
(Tab.5)	***(Tab.6)***	***(Tab.7)***	***(V. Par. 6.5.11 della Guida)***

(*) I sistemi gestionali informatizzati, ove identificati come componenti critiche del processo, devono essere convalidati (V. Par. 6.5.9)[39].

[39] *[rif. 28]*

TAB. 5 –QUALIFICAZIONE DEI LOCALI/AREE IN CUI SI ESPLICA IL PROCESSO

Requisiti strutturali	Accessibilità solo a personale autorizzato dalla Direzione della Struttura
	Compatibilità con il flusso operativo previsto
Standard operativi previsti per utilizzo/ gestione	Intervallo di temperatura di esercizio (…°C-….°C)
	Piani di monitoraggio di temperatura, umidità, ventilazione
	Piani/Procedure di pulizia e decontaminazione di superfici e ambiente
	Piano di "*pest control*"

TAB. 6 –QUALIFICAZIONE DEI MATERIALI

Materiale	Requisiti/prestazioni attese	Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche)	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...) e documentazione tecnica prevista a corredo del prodotto	Procedure per il controllo e lo stoccaggio dei materiali
Materiale impiegato per il confezionamento	Vedi sopra	
	(Da specificare in relazione al tipo di materiale impiegato) Esempio per contenitore secondario: ▪ capacità di garantire l'isolamento termico ▪ impermeabilità ▪ tenuta stagna in caso di rottura dell'unità ▪ capacità assorbente	

TAB. 7 – QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE

Apparecchiatura	Requisiti/prestazioni attese
Dispositivi impiegati per il trasporto	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, Circolare n. 16 del 20.07.1994, Circolare n. 3 08.2003, …)
	Possibilità di impostazione della temperatura nei range stabiliti
	Distribuzione uniforme della temperatura all'interno del contenitore
	Dotazione di sistema di monitoraggio e di registrazione continua della temperatura
	Materiale rigido e termoisolante; chiusura ermetica
	Superfici interne facilmente pulibili
Dispositivi di monitoraggio della temperatura durante il trasporto *(qualora non siano parte integrante dei dispositivi impiegati per il trasporto)*	Range di rilevazione della temperatura compatibile con i parametri da monitorare
	Resistenza agli urti
	Range di rilevazione della temperatura compatibile con i parametri da monitorare
Dispositivi per la registrazione della temperatura durante il trasporto *(qualora non siano parte integrante dei dispositivi impiegati per il trasporto)*	Range di rilevazione della temperatura compatibile con i parametri da monitorare
	Resistenza agli urti
	Possibilità di scaricare informaticamente i dati registrati
	Protezione dei dati acquisiti

Esempio verifiche da effettuare nelle fasi di qualificazione della installazione e delle funzioni delle apparecchiature *(ove applicabili)*

Fase di qualif.	Verifiche	
Qualificazione della installazione (IQ)	Disponibilità documentazione attestante la conformità alla normativa vigente (marcatura CE, etc.)	
	Disponibilità dati per l'univoca identificazione delle caratteristiche della apparecchiatura (costruttore, tipo, modello, numero di serie/matricola, etc.)	
	Disponibilità documentazione tecnica prevista a corredo della apparecchiatura e sua rispondenza alla apparecchiatura consegnata	
	Disponibilità e corretta identificazione di tutti i componenti, accessori e parti di ricambio previsti a corredo della apparecchiatura	
	Stato di taratura delle apparecchiature di misurazione/controllo presenti, in riferimento a standard nazionali riconosciuti	
Qualificazione delle funzioni (OQ)	***Collaudo funzionale***	Conformità temperatura ai range definiti
		Distribuzione uniforme temperatura all'interno del dispositivo
		Funzionamento dispositivi per il monitoraggio continuo della temperatura
		Funzionamento dispositivi per la registrazione della temperatura
		Interfacciamento con sistema gestionale informatizzato per la lettura e la tracciabilità dei dati di trasporto *(ove disponibile)*
	Standard operativi previsti per utilizzo/gestione	Parametri di processo: temperatura, volume di carico previsto
		Istruzioni per l'uso dei dispositivi di trasporto
		Procedure per la preparazione dei dispositivi da impiegare per il trasporto (refrigerazione, etc.)
		Procedure per il confezionamento delle unità di emc e per il loro posizionamento nei dispositivi impiegati per il trasporto
		Piani per il controllo, la manutenzione e la pulizia periodici dei dispositivi impiegati per il trasporto
		Piani di manutenzione e controllo dei dispositivi di monitoraggio e registrazione della temperatura
		Procedure per la movimentazione dei contenitori durante il trasporto e per l'eventuale utilizzo di mezzi di trasporto specifici
		Procedure per i controlli da effettuare alla fine del trasporto
		Procedure per la gestione di eventuale dispersione di materiale biologico
		Piani di addestramento del personale addetto al trasporto degli emc e alla gestione dei dispositivi impiegati per il trasporto

TAB. 8 – VERIFICHE AI FINI DELLA QUALIFICAZIONE DELLE PRESTAZIONI DELLE APPARECCHIATURE E DELLA CONVALIDA DEL PROCESSO

	Risultati attesi per il processo	Parametro da misurare/controllare	Valore/Standard di riferimento	Modalità di verifica
1	Conservazione delle caratteristiche qualitative e delle proprietà biologiche delle unità di emc durante il trasporto attraverso il mantenimento delle temperature di esercizio dei dispositivi di trasporto impiegati, definite dalla normativa vigente per ogni tipologia di emocomponente	Temperatura interna del dispositivo impiegato per il trasporto	Temperatura ambiente (tra +20°C e +24°C)	Controllo con dispositivo per la rilevazione della temperatura
			Temperatura refrigerata (tra +2°C e +10°C)	
			Temperatura di congelamento (≤-20°C)	
2	Monitoraggio continuo e tracciabilità della temperatura di trasporto	Disponibilità dei dati relativi alla temperatura di trasporto	Sì	/
3	Mantenimento della integrità delle unità di emc durante il trasporto	Rottura delle unità durante il trasporto	No	Ispezione visiva
4	Assenza di dispersione di materiale biologico nel dispositivo impiegato per il trasporto in caso di rottura delle unità	Impermeabilità, tenuta stagna e capacità assorbente del contenitore secondario	Sì	Ispezione visiva in corso di simulazione

TAB. 9 – POTENZIALI FATTORI DI STRATIFICAZIONE DA CONSIDERARE IN FASE DI PIANIFICAZIONE DELLE PROVE PER LA CONVALIDA DEL PROCESSO

Fattori di stratificazione
Tempo impiegato per il confezionamento degli emocomponenti
Tempo impiegato per il trasporto degli emocomponenti
Tipologia di dispositivi impiegati per il trasporto
Tipologia di emocomponenti trasportati
Numero di unità trasportate
Posizione delle unità nei dispositivi impiegati per il trasporto
Temperatura esterna

RIFERIMENTI NORMATIVI SPECIFICI RELATIVI AL PROCESSO

1) *D.Lgs. n.208 del 09.11.2007 Attuazione della Direttiva 2005/62/CE che applica la DE 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative a un sistema qualità dei servizi trasfusionali.*
2) *EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components, 17th Ed. (2013).*
3) *Circolare n. 16 del 20.07.1994 Spedizione di materiali biologici deperibili e/o potenzialmente infetti.*
4) *Circolare n. 3 08.2003 Raccomandazioni per la sicurezza del trasporto di materiali infettivi e di campioni diagnostici.*
5) *European Pharmacopoeia. Human Plasma for Fractionation & others (S/D plasma, etc.), 8th Ed. (2014).*

Convalida del processo di congelamento rapido del plasma

Nota: *Di seguito viene descritto il processo di congelamento rapido del plasma finalizzato alla ottimale preservazione delle proteine labili contenute nel plasma stesso. Questo processo si riferisce primariamente ai requisiti previsti per il plasma fresco congelato per uso clinico. Per il plasma destinato alla produzione industriale di fattori della coagulazione, devono essere presi a riferimento i requisiti previsti dalla Farmacopea Europea ("Human Plasma for Fractionation").*

TAB. 1 – DESCRIZIONE ED ANALISI DEL PROCESSO

Fase processo		Materiali	Apparecchiature	Locali/aree	Standard operativi	
					Parametri processo	Procedure, Piani, altri documenti
1a	**Separazione plasma da sangue intero**	*V. Convalida processo di produzione di emc mediante separazione del sangue intero*			Tempo intercorrente tra separazione/raccolta e congelamento del plasma (*)	*V. Convalida processo di produzione di emc mediante separazione del sangue intero*
1b	**Raccolta plasma mediante aferesi (plasmaferesi produttiva o aferesi multi-component)**	*Rif. a procedure di raccolta di emc mediante aferesi (plasmaferesi produttiva o aferesi multi-component) in vigore presso il ST*			/	*Procedure di raccolta di emc mediante aferesi (plasmaferesi produttiva o aferesi multi-component)*
2	**Congelamento rapido unità di plasma**	Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche) Etichette Inchiostro per etichette	Abbattitore rapido di temperatura	Area destinata al congelamento rapido del plasma	Tempo di raggiungimento della temperatura di -30°C nel *core* dell'unità	▪ Procedure per il controllo dei tempi di raccolta e di lavorazione ▪ Manuali di utilizzo abbattitori rapidi di temperatura ▪ Piani di manutenzione, controllo e pulizia abbattitori rapidi di temperatura ▪ Procedure per il controllo delle unità dopo il congelamento ▪ Procedure per la gestione di eventuale dispersione di materiale biologico
3	**Stoccaggio unità di plasma congelate**	*V. Convalida processo di conservazione degli emc*				

(*) **Tempo intercorrente tra raccolta e congelamento del plasma per la produzione di plasma fresco congelato per uso clinico**

Tipo di emocomponente	Tempo	Rif. normativi
Plasma da sangue intero	6-18 h	DMS 5-3-2005 e succ. mod.
Plasma raccolto tramite aferesi (plasmaferesi produttiva o aferesi multi-component)	6 h	DMS 5-3-2005 e succ. mod.

TAB. 2 –ELEMENTI CRITICI DA CONSIDERARE PER IL RISK ASSESSMENT DEL PROCESSO

Fase processo		Eventi critici/problemi possibili	Potenziali effetti	Potenziali cause	Controlli in essere *(esempi)*
1a	**Separazione plasma da sangue intero**	Tempo intercorrente tra raccolta sangue intero e congelamento superiore a quello previsto dalla normativa vigente	Decremento dei fattori labili della coagulazione (fattore V e fattore VIII)	Ritardo di consegna al ST delle unità di sangue intero Ritardo nella processazione delle unità nel centro di congelamento	▪ Procedure di **controllo** dei tempi di raccolta e lavorazione
		Protratta conservazione del sangue intero a temperatura non idonea		Inosservanza delle modalità/tempi di trasporto definiti	
1.b	**Raccolta plasma mediante aferesi (plasmaferesi produttiva o aferesi multi-component)**	Tempo intercorrente tra raccolta plasma tramite aferesi e congelamento superiore a quello previsto dalla normativa vigente	Alterazione delle caratteristiche biologiche del plasma (degradazione dei fattori labili della coagulazione: fattore V e fattore VIII)	Ritardo di consegna al ST delle unità di plasma Ritardo nella processazione delle unità nel centro di congelamento	
		Protratta conservazione del plasma a temperatura non idonea		Inosservanza delle modalità/tempi di trasporto definiti da parte del centro di raccolta	
2	**Congelamento rapido unità di plasma**	Congelamento incompleto dell'unità di plasma	Unità non conforme agli standard definiti	Malfunzionamento degli abbattitori rapidi di temperatura Utilizzo non corretto degli abbattitori rapidi di temperatura	▪ Piani di **controllo** abbattitori rapidi di temperatura ▪ Procedure di **controllo** delle unità dopo il congelamento
		Distacco dell'etichetta	Mancata identificazione unità	Colla non idonea	
		Illeggibilità dell'etichetta	Mancata identificazione unità	Inchiostro non resistente al congelamento	
		Rottura dell'unità	Spargimento di materiale biologico nella apparecchiatura	Inosservanza delle procedure di posizionamento delle unità nell'abbattitore rapido di temperatura	
3	**Stoccaggio unità di plasma congelate**	*V. Convalida processo di conservazione degli emc*			

TAB. 3 –RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO

	Risultati attesi
1	Raggiungimento della temperatura di -30°C nel *core* dell'unità entro 1 ora dall'inizio del congelamento
2	Assenza di conformazioni anomale della sacca (plicature/torsioni del profilo) dopo il congelamento
3	Integrità, adesione e leggibilità delle etichette di identificazione delle unità congelate

TAB. 4 –COMPONENTI DEL PROCESSO DA QUALIFICARE (*)

Locali/aree	Materiali	Apparecchiature	Operatori
▪ Area destinata al congelamento del plasma	▪ Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche) ▪ Etichette ▪ Inchiostro per etichette	▪ Abbattitori rapidi di temperatura	▪ Operatori addetti al congelamento del plasma
(Tab.5)	***(Tab.6)***	***(Tab.7)***	***(V. Par. 6.5.11 della Guida)***

(*) I sistemi gestionali informatizzati, ove identificati come componenti critiche del processo, devono essere convalidati (V. Par. 6.5.9)[40].

Nota: in caso di impiego di sacche-test commerciali pre-riempite e strumenti per la rilevazione della temperatura al *core* delle unità congelate in fase di effettuazione delle prove di convalida, questi devono essere preventivamente qualificati.

TAB. 5 –QUALIFICAZIONE DEI LOCALI/AREE IN CUI SI ESPLICA IL PROCESSO

Requisiti strutturali	Disponibilità documentazione comprovante l'idoneità del locale all'uso previsto
	Area destinata esclusivamente alla lavorazione del sangue e degli emc in circuito chiuso
	Accessibilità solo a personale autorizzato dalla direzione della Struttura
	Locale dotato di impianti di climatizzazione in relazione alle specifiche di funzionamento delle apparecchiature utilizzate
	Pareti e pavimenti integri, lavabili e disinfettabili
Standard operativi previsti per utilizzo/ gestione	Intervallo di temperatura di esercizio in relazione alle specifiche di funzionamento delle apparecchiature utilizzate
	Piani di monitoraggio della temperatura
	Piani/Procedure di pulizia e decontaminazione di superfici e ambiente
	Piani di monitoraggio della contaminazione microbica di attrezzature, superfici e ambiente
	Piani per il *"pest control"*

[40] *[rif. 28]*

TAB. 6 –QUALIFICAZIONE DEI MATERIALI

Materiale	Requisiti/prestazioni attese	Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche)	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...) e documentazione tecnica prevista a corredo del prodotto	Procedure per il controllo e lo stoccaggio dei materiali
	Mantenimento dell'integrità della sacca durante il congelamento	
Etichette	Resistenza materiale etichetta alle temperature di congelamento previste	
	Adesività sull'unità congelata	
Inchiostro per etichette	Indelebilità alle temperature di congelamento previste	

TAB. 7 – QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE

Apparecchiatura	Requisiti/prestazioni attese
Abbattitori rapidi di temperatura	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...)
	Raggiungimento della temperatura di -30°C nel *core* dell'unità entro 1 ora
	Strutturazione interna con spazi facilmente ispezionabili
	Superfici interne facilmente pulibili
	Interfacciabilità con un sistema gestionale informatizzato per il monitoraggio della temperatura *(se disponibile)*

Esempio verifiche da effettuare nelle fasi di qualificazione della installazione e delle funzioni degli abbattitori rapidi di temperatura *(ove applicabili)*

Fase di qualif.	Verifiche	
Qualificazione della installazione (IQ)	Disponibilità documentazione attestante la conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...)	
	Disponibilità dati per l'univoca identificazione delle caratteristiche della apparecchiatura (costruttore, tipo, modello, numero di serie/matricola, etc.)	
	Disponibilità documentazione tecnica prevista a corredo della apparecchiatura e sua rispondenza alla apparecchiatura consegnata	
	Disponibilità e corretta identificazione di tutti i componenti, accessori e parti di ricambio previsti a corredo della apparecchiatura	
	Identificazione e collegamento al sistema delle utenze di supporto	
	Stato di taratura delle apparecchiature di misurazione/controllo presenti, in riferimento a standard nazionali riconosciuti	
Qualificazione delle funzioni (OQ)	***Collaudo funzionale***	Funzionamento dei dispositivi per il monitoraggio della temperatura
		Scarico della condensa
		Interfacciamento con sistema gestionale informatizzato per il monitoraggio della temperatura *(se disponibile)*
		Generazione allarmi in caso di malfunzionamento delle apparecchiature
	Standard operativi previsti per utilizzo/gestione	Tempo intercorrente tra separazione/raccolta e congelamento del plasma
		Istruzioni per l'uso della apparecchiatura
		Procedure per il posizionamento delle unità nell'abbattitore rapido di temperatura
		Piani per il controllo, la manutenzione e la pulizia periodici della apparecchiatura
		Piani per la verifica periodica dello stato di taratura dei dispositivi di monitoraggio della temperatura
		Piani per la verifica periodica del funzionamento dei dispositivi di allarme
		Procedure di controllo delle unità dopo il congelamento
		Procedure per la gestione di eventuale dispersione di materiale biologico
		Piani di addestramento del personale addetto al congelamento del plasma fresco e alla gestione delle apparecchiature

TAB. 8 – VERIFICHE AI FINI DELLA QUALIFICAZIONE DELLE PRESTAZIONI DELLE APPARECCHIATURE E DELLA CONVALIDA DEL PROCESSO

	Risultati attesi per il processo	Parametro da misurare/controllare	Valore/Standard di riferimento	Modalità di verifica
1	Raggiungimento della temperatura di -30°C nel *core* dell'unità entro 1 ora dall'inizio del congelamento	Temperatura nel *core* dell'unità a 1 ora dall'inizio del congelamento	-30°C nel *core* dell'unità	Controllo con sonda digitale (*)
2	Assenza di conformazioni anomale della sacca (plicature/torsioni del profilo) dopo il congelamento	Assenza di conformazioni anomale della sacca dopo il congelamento	Sì	Ispezione visiva
3	Integrità, adesione e leggibilità delle etichette di identificazione delle unità congelate	Integrità, leggibilità e adesione etichette di identificazione delle unità congelate	Sì	Ispezione visiva e lettura con lettore *barcode*

(*) Per la effettuazione delle prove, possono essere impiegate sacche surrogate (sacche pre-riempite disponibili in commercio o sacche riempite dal ST con liquido/gel con caratteristiche fisiche simili al plasma e peso comparabile a quello delle unità da congelare) e strumenti certificati per la rilevazione della temperatura al *core* delle unità.

TAB. 9 – POTENZIALI FATTORI DI STRATIFICAZIONE DA CONSIDERARE IN FASE DI PIANIFICAZIONE DELLE PROVE PER LA CONVALIDA DEL PROCESSO

Fattori di stratificazione
Tipologia di abbattitori rapidi di temperatura impiegati dal ST
Tipologia di unità di plasma da congelare (da separazione, da aferesi)
Volume delle unità di plasma da congelare
Posizione delle unità nell'abbattitore rapido di temperatura
Volumi di carico degli abbattitori rapidi di temperatura
Temperatura iniziale delle unità di plasma da congelare

RIFERIMENTI NORMATIVI SPECIFICI RELATIVI AL PROCESSO

1) *D.Lgs. n.208 del 09.11.2007 Attuazione della Direttiva 2005/62/CE che applica la DE 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative a un sistema qualità dei servizi trasfusionali.*
2) *DMS 3 marzo 2005 Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti e succ. mod.*
3) *EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components, 17th Ed. (2013).*
4) *European Commission, Enterprise and industry Directorate-General, Public Health and Risk Assessment, Pharmaceuticals. EudraLex, The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 4 – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and veterinary Use. Annex 14: Manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma (2011).*

Convalida del processo di irradiazione degli emocomponenti

TAB. 1 – DESCRIZIONE ED ANALISI DEL PROCESSO

Fase processo		Materiali	Apparecchiature	Locali/aree	Standard operativi	
					Parametri processo	Procedure, Piani, altri documenti
1.a	Separazione CE-CP[41] da sangue intero	*V. Convalida processo di produzione di emc mediante separazione del sangue intero*				
1.b	Raccolta CE e CP tramite aferesi	*Rif. a procedure di raccolta di emc tramite aferesi (piastrinoaferesi o aferesi multi-component) in vigore presso il ST*				
2	Selezione emc da irradiare	/	/	/	Tempo intercorrente tra raccolta emc e irradiazione (*)	▪ Procedure per la irradiazione degli emc *(comprensive dei requisiti degli emc da sottoporre ad irradiazione)*
3	Irradiazione emc	Etichette con indicatore di avvenuta irradiazione Etichette di trattamento e scadenza Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche)	Irradiatore: - a raggi X - a raggi gamma	Locale in cui viene effettuata la procedura di irradiazione	Dose di radiazioni (*) Tempo di esposizione (*)	▪ Procedure per la irradiazione degli emc ▪ Procedure per la etichettatura degli emc ▪ Piani di manutenzione e controllo delle apparecchiature *(D.Lgs. 52/2007, art. 7)* ▪ Standard relativi a dose di radiazioni ▪ Tabella con tempi di esposizione in funzione della sorgente ▪ Procedure per la gestione di eventi avversi *(D.Lgs. 52/2007, art. 7)*
4	Collocazione emc irradiati in apparecchiature destinate alla conservazione	*V. Convalida processo di conservazione degli emc*				

(*) **Tempo intercorrente tra raccolta emc e irradiazione, Dose di radiazione, Tempo di esposizione**

Parametro	Standard di riferimento	Rif. normativi
Tempo intercorrente tra raccolta emc e irradiazione	CE[15]: entro 14 gg dal prelievo o entro 5 giorni dal prelievo per trasfusione intrauterina CP[15] in qualsiasi momento e comunque entro 5 gg dal prelievo Granulociti da aferesi: entro 24 ore dal prelievo	DMS 03.03 2005 e succ. mod.
Dose di radiazioni	Compresa tra 25 Gray e 50 Gray	
Tempo di esposizione	*"… deve essere standardizzato per ogni apparecchio emittente ed aggiustato ad intervalli regolari per tener conto del decadimento dell'isotopo"*	
	"… deve essere regolato in modo tale che ogni emocomponente riceva almeno la dose minima e non più della dose massima"	EDQM 17th Ed.

[41] *CE: concentrati eritrocitari. CP: concentrati piastrinici*

TAB. 2 –ELEMENTI CRITICI DA CONSIDERARE PER IL RISK ASSESSMENT DEL PROCESSO

	Fase processo	Eventi critici/problemi possibili	Potenziali effetti	Potenziali cause	Controlli in essere *(esempi)*
1.a	**Separazione CE-CP[42] da sangue intero**	*V. Convalida processo di produzione di emc mediante separazione del sangue intero*			
1.b	**Raccolta CE-CP[5] tramite aferesi[5]**	*Rif. a procedure di raccolta di emc tramite aferesi (piastrinoaferesi o aferesi multi-component) in vigore presso il ST*			
2	**Selezione emc da irradiare**	Selezione emc non irradiabile (es. CE[5] oltre 14 giorni dal prelievo o oltre 5 giorni dal prelievo per trasfusione intrauterina)	Iperpotassiemia nel ricevente	Non effettuazione del controllo della data di raccolta dell'emc da irradiare	▪ Presenza di **alert** del sistema gestionale informatizzato che impediscano il trattamento di emc in caso di tempo tra raccolta e irradiazione non conforme (*in rif. a normativa vigente)* ▪ **Verifica** concentrazione di potassio nel surnatante *(applic. ai CE[5])*
3	**Irradiazione emc**	Mancata modifica dei tempi di irradiazione (per sorgenti con isotopo)	Irradiazione non efficace Mancata prevenzione TA-GVHD	Inosservanza dei tempi di irradiazione definiti per la apparecchiatura	▪ **Verifica** tempi di irradiazione presenti sull'apparecchiatura ad ogni utilizzo ▪ **Valutazione** apoptosi globuli bianchi
		Blocco meccanico del rotore dell'irradiatore	Mancato completamento del ciclo di irradiazione Irradiazione non efficace Mancata prevenzione TA-GVHD	Malfunzionamento dell'irradiatore	▪ Piani di **controllo** delle apparecchiature (*D.Lgs. 52/2007, art. 7)*
		Mancato posizionamento della etichetta indicatrice	Irradiazione di un emc già irradiato	Inosservanza delle procedure di etichettatura delle unità irradiate	▪ **Controllo** delle etichette degli emc irradiati
		Mancata registrazione del trattamento nel SGI	Somministrazione di un emc che non riporta il trattamento eseguito o con data di scadenza errata	Inosservanza delle procedure di registrazione manuale	▪ **Verifica** tramite SGI, a fine procedura, della corretta registrazione dei trattamenti eseguiti
4	**Collocazione emc irradiati in apparecchiature destinate alla conservazione**	*V. Convalida processo di conservazione degli emc*			

[42] *CE: concentrati eritrocitari. CP: concentrati piastrinici*

TAB. 3 –RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO

Risultati attesi	
1	Mantenimento delle caratteristiche biologiche dell'emc irradiato
2	Identificabilità dell'unità come emc irradiato

TAB. 4 –COMPONENTI DEL PROCESSO DA QUALIFICARE (*)

Locali/aree	Materiali	Apparecchiature	Operatori
▪ Locale dove viene effettuata la procedura di irradiazione	▪ Etichette con indicatore di avvenuta irradiazione (ove previste) ▪ Etichette di trattamento e scadenza ▪ Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche)	▪ Irradiatori: - a raggi X - a raggi gamma	▪ Responsabile della gestione della sorgente (**) ▪ Operatori addetti all'utilizzo della sorgente (**) ▪ Esperto qualificato incaricato della sorveglianza fisica della sorgente
(Tab.5)	*(Tab.6)*	*(Tab.7)*	*(V. Par. 6.5.11 della Guida)*

(*) I sistemi gestionali informatizzati, ove identificati come componenti critiche del processo, devono essere convalidati (V. Par. 6.5.9)[43].

(**) Per la qualificazione del responsabile della gestione della sorgente e del personale addetto all'utilizzo della sorgente, devono essere attuate specifiche iniziative di informazione e formazione in relazione alle caratteristiche tecniche della stessa e agli aspetti inerenti alla radioprotezione *(D.Lgs. n. 52 del 06.02.2007).*

[43] *[rif. 28]*

TAB. 5 –QUALIFICAZIONE DEI LOCALI/AREE IN CUI SI ESPLICA IL PROCESSO

Requisiti strutturali	Area destinata esclusivamente alla irradiazione di emocomponenti
	Conformità locale in cui è collocato l'irradiatore alle norme di sicurezza vigenti e alle specifiche previste dal D.Lgs. 52/2007, art. 7, art. 3, comma 3, lettera d)
	Accessibilità solo a personale autorizzato dalla direzione della Struttura
	Pareti e pavimenti integri, lavabili e disinfettabili
Standard operativi previsti per utilizzo/ gestione	Libretto della sorgente *(D.Lgs. 52/2007, art. 7)*
	Piano delle prove di tenuta dell'irradiatore *(D.Lgs. 52/2007, art. 7, art. 3, comma 3, lettera d)*
	Procedura per la gestione dell'accesso controllato *(D.Lgs. 52/2007, art. 7, art. 3, comma 3, lettera d)*
	Piano per la rilevazione periodica della radioattività
	Intervallo di temperatura di esercizio (…°C-….°C) in relazione alle specifiche di funzionamento delle apparecchiature impiegate
	Umidità relativa dell'aria (…%-…%)
	Piani di monitoraggio di temperatura, umidità, ventilazione
	Piani/Procedure di pulizia e decontaminazione di superfici e ambiente
	Piani di monitoraggio della contaminazione microbica di attrezzature, superfici e ambiente
	Piani per il *"pest control"*

TAB. 6 –QUALIFICAZIONE DEI MATERIALI

Materiale	Requisiti/prestazioni attese	Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche)	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...) e documentazione tecnica prevista a corredo del prodotto	Procedure per il controllo, lo stoccaggio e la preparazione dei materiali
Etichette con indicatore di avvenuta irradiazione	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...) e documentazione tecnica prevista a corredo del prodotto	
	Viraggio dopo l'esecuzione del trattamento *(es. colore)*	
	Resistenza alla irradiazione	
	Resistenza a basse temperature: 2-6°C *(concentrati eritrocitari)*	
Etichette di trattamento e scadenza	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...) e documentazione tecnica prevista a corredo del prodotto	
	Resistenza a basse temperature: 2-6°C *(concentrati eritrocitari)*	

TAB. 7 – QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE

Apparecchiatura	Requisiti/prestazioni attese
Irradiatori: - **a raggi X** - **a raggi gamma**	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, …)
	Uso previsto per l'irradiazione di emocomponenti per uso clinico
	Apparecchiatura prodotta da un soggetto autorizzato (in caso di fabbricazione in Stato appartenente all'Unione Europea) oppure da un soggetto che si è conformato alle disposizioni vigenti in Italia (in caso di fabbricazione in Stato non appartenente all'Unione Europea)

Esempio verifiche da effettuare nelle fasi di qualificazione della installazione e delle funzioni degli irradiatori

Fase di qualif.	Verifiche	
Qualificazione della installazione (IQ)	Disponibilità documentazione attestante la conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...) e l'idoneità all'uso previsto per l'irradiazione di emc per uso clinico	
	Disponibilità dati per l'univoca identificazione delle caratteristiche della apparecchiatura (costruttore, tipo, modello, numero di serie/matricola, etc.)	
	Disponibilità documentazione tecnica prevista a corredo della apparecchiatura e sua rispondenza alla apparecchiatura consegnata	
	Disponibilità e corretta identificazione di tutti i componenti, accessori e parti di ricambio previsti a corredo della apparecchiatura	
	Identificazione e collegamento al sistema delle utenze di supporto	
	Stato di taratura delle apparecchiature di misurazione/controllo presenti, in riferimento a standard nazionali riconosciuti	
Qualificazione delle funzioni (OQ)	***Collaudo funzionale***	Verifiche previste dalla normativa vigente
	Standard operativi previsti per utilizzo/gestione	Disponibilità documentazione presa in carico da parte del responsabile della sorgente (es. Servizio di Fisica Sanitaria)
		Procedure per la irradiazione degli emc
		Standard relativi a dose di radiazioni
		Tabella con tempi di esposizione in funzione della sorgente
		Procedure per la gestione degli eventi avversi *(D.Lgs. 52/2007, art. 7)*
		Piani per il controllo, la manutenzione e la pulizia periodici dell'irradiatore. *(Nota: Tali piani devono prevedere anche la verifica periodica del corretto funzionamento del sistema di irradiazione e della dose di irradiazione rilasciata, da effettuarsi utilizzando un campione il cui volume sia rappresentativo dei volumi medi degli emocomponenti usualmente irradiati (in collaborazione con il servizio di Fisica Sanitaria).*
		Piani di addestramento del personale addetto alle procedure di irradiazione degli emc e alla gestione delle apparecchiature

TAB. 8 – VERIFICHE AI FINI DELLA QUALIFICAZIONE DELLE PRESTAZIONI DELLE APPARECCHIATURE E DELLA CONVALIDA DEL PROCESSO

Risultati attesi per il processo		Parametro da misurare/controllare	Valore/Standard di riferimento	Modalità di verifica
1	Mantenimento delle caratteristiche biologiche dell'emocomponente irradiato	Emolisi dopo irradiazione *(concentrati eritrocitari)*	(*)	Determinazione emoglobina libera nel sovranatante
		Assenza di modifiche macroscopiche del prodotto	Sì	Ispezione visiva
2	Identificabilità dell'unità come emc irradiato	Presenza indicatore di avvenuta irradiazione *(se utilizzato dal ST)*	Sì	Ispezione visiva
		Etichetta con dicitura *"Emocomponente irradiato"* o equivalente	Sì	Ispezione visiva
		Aggiornamento data di scadenza unità	Sì	Ispezione visiva

(*) In assenza di uno standard di riferimento, è ipotizzabile che il ST definisca un valore medio (±DS) derivante dall'esecuzione di determinazioni della emoglobina libera (e quindi della percentuale di emolisi) su unità irradiate da +1 a +14 giorni dalla raccolta. Il campione deve essere statisticamente rappresentativo del fenomeno in esame.

TAB. 9 – POTENZIALI FATTORI DI STRATIFICAZIONE DA CONSIDERARE IN FASE DI PIANIFICAZIONE DELLE PROVE PER LA CONVALIDA DEL PROCESSO

Fattori di stratificazione
Tipologia di irradiatori impiegati dal ST
Posizione dell'emocomponente nell'irradiatore
Numero di emocomponenti irradiati/ciclo

RIFERIMENTI NORMATIVI SPECIFICI RELATIVI AL PROCESSO

1) *DMS 3 marzo 2005 Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti e succ. mod.*
2) *D.Lgs. 6 febbraio 2007, n. 52 Attuazione della direttiva 2003/122/CE EURATOM sul controllo delle sorgenti radioattive sigillate ad alta attività e delle sorgenti orfane. G.U. n. 95 del 24 aprile 2007.*

Convalida del processo di inattivazione dei patogeni negli emocomponenti labili effettuato "in house"

TAB. 1 – DESCRIZIONE ED ANALISI DEL PROCESSO

Fase processo		Materiali	Apparecchiature	Locali/aree	Standard operativi	
					Parametri processo	Procedure, Piani, altri documenti
1.a	Separazione CE-CP[44] da sangue intero	*V. Convalida processo di produzione di emc mediante separazione del sangue intero*				
1.b	Raccolta CP[6] tramite aferesi	*Rif. a procedure di raccolta di emocomponenti tramite aferesi (piastrinoaferesi o aferesi multi-component) in vigore presso il ST*				
1.c	Preparazione *pool* di piastrine da *buffy coat*	*Rif. a procedure di raccolta dei pool di piastrine da buffy coat in vigore presso il ST*				
2	Selezione emc da inattivare	/	/	/	/	▪ Protocolli per i criteri di selezione degli emc da inattivare (*)
3	Inattivazione emc	Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche) Dispositivi per l'inattivazione Sostanza fotoattivante *(es. amotosalen, riboflavina, blu di metilene)* Etichetta di trattamento e scadenza	Sistemi di inattivazione Dispositivo per connessione sterile Sigillatore per tubi Agitatore piatto *(per CP[6])*	Locale dove viene effettuata la procedura di inattivazione	Tempi di esposizione prodotto/sostanza foto-attivante Tempi di illuminazione *(in riferimento alle Procedure di trattamento degli emc indicate dal fornitore del sistema di inattivazione)*	▪ Metodi per il trattamento degli emc indicati dal fornitore del sistema di inattivazione ▪ Piani di manutenzione, controllo e pulizia delle apparecchiature ▪ Procedure di connessione sterile
4	Collocazione emc in apparecchiature destinate alla conservazione	*V. Convalida processo di conservazione degli emc*				

[44] *CE: concentrati eritrocitari. CP: concentrati piastrinici*

(*) **Esempi di criteri di selezione degli emc da inattivare**

Emocomponente	Parametro	Standard	Riferimenti
Concentrati piastrinici	Conta piastrinica	$2.5\text{-}8.0\times10^{11}$	Istruzioni a corredo dei dispositivi per l'inattivazione
	Volume	255-420 mL	
	Contaminazione GRC	$<4\times10^{6}$/mL	
Plasma	Tipo	Da aferesi o da sangue intero	Istruzioni a corredo dei dispositivi per l'inattivazione
	Volume	385-650 mL	
	Contaminazione GRC	$<4\times10^{6}$/mL	

TAB. 2 –ELEMENTI CRITICI DA CONSIDERARE PER IL RISK ASSESSMENT DEL PROCESSO

	Fase processo	Eventi critici/problemi possibili	Potenziali effetti	Potenziali cause	Controlli in essere *(esempi)*
1.a	**Separazione CE-CP[45] da sangue intero**	*V. Processo di produzione di emocomponenti mediante separazione del sangue intero*			
1.b	**Raccolta CP[7] tramite aferesi[5]**	*Rif. a procedure per la raccolta di emc tramite aferesi (piastrinoaferesi o aferesi multi-component) in vigore presso il ST*			
1.c	**Preparazione *pool* di piastrine da *buffy coat***	*Rif. a procedure per la preparazione di pool di piastrine da buffy coat in vigore presso il ST*			
2	**Selezione emc da inattivare**	Selezione emc non idoneo (es. CP[7] non rispondente ai requisiti definiti)	Utilizzo di un CP[7] con ridotta resa di piastrine e minore efficacia terapeutica	Inosservanza dei protocolli per i criteri di selezione degli emc da inattivare	▪ **Verifica** resa post-trattamento
3	**Inattivazione emc**	Mancata infusione della sostanza foto-attivante	Irraggiamento non efficace	Inosservanza delle procedure per la inattivazione degli emc	▪ **Verifica** a campione della corretta esecuzione della procedura di inattivazione
		Tempi di irraggiamento non adeguati	Somministrazione di un emc non correttamente inattivato		
		Saldature sterili eseguite non correttamente	Potenziale rischio di contaminazione microbica	Inosservanza delle procedure di connessione sterile	▪ **Controlli** di sterilità eseguiti su emc inattivati (alla scadenza della conservazione)
4	**Collocazione emc in apparecchiature destinate alla conservazione**	*V. Convalida processo di conservazione degli emc*			

[45] *CE: concentrati eritrocitari. CP: concentrati piastrinici*

TAB. 3 –RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO

	Risultati attesi
1	Mantenimento delle caratteristiche biologiche dell'emocomponente inattivato
2	Assenza di contaminazione microbica post-trattamento
3	Identificabilità dell'unità come emc inattivato

TAB. 4 –COMPONENTI DEL PROCESSO DA QUALIFICARE (*)

Locali/aree	Materiali	Apparecchiature	Operatori
▪ Locale dove viene effettuata la procedura di inattivazione dei patogeni negli emc labili *"in house"*	▪ Blu di metilene/Amotosalene/Riboflavina ▪ Dispositivo (kit) per inattivazione ▪ Etichette destinate a riportare trattamento e scadenza ▪ Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche)	▪ Sistema di inattivazione ▪ Agitatore piatto (per CP) ▪ Connettore sterile in tutte le fasi in cui è prevista l'interruzione dei circuiti ▪ Saldatore per tubi	▪ Operatori addetti alle procedure per la inattivazione dei patogeni negli emc labili *"in house"*
(Tab.5)	***(Tab.6)***	***(Tab.7)***	***(V. Par. 6.5.11 della Guida)***

(*) I sistemi gestionali informatizzati, ove identificati come componenti critiche del processo, devono essere convalidati (V. Par. 6.5.9)[46].

TAB. 5 –QUALIFICAZIONE DEI LOCALI/AREE IN CUI SI ESPLICA IL PROCESSO

Requisiti strutturali	Locale destinato esclusivamente alla lavorazione del sangue e degli emc
	Accessibilità solo a personale autorizzato dalla direzione della Struttura
	Pareti e pavimenti integri, lavabili e disinfettabili
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione	Intervallo di temperatura di esercizio (…°C-….°C) in relazione alle specifiche di funzionamento delle apparecchiature impiegate
	Umidità relativa dell'aria (…%-…%)
	Piani di monitoraggio di temperatura, umidità, ventilazione
	Piani/Procedure di pulizia e decontaminazione di superfici e ambiente
	Piani di monitoraggio della contaminazione microbica di attrezzature, superfici e ambiente
	Piani per il *"pest control"*

[46] *[rif. 28]*

TAB. 6 –QUALIFICAZIONE DEI MATERIALI

Materiale	Requisiti/prestazioni attese	Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche)	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...) e documentazione tecnica prevista a corredo del prodotto	Procedure per il controllo, lo stoccaggio e la preparazione dei materiali
Dispositivo (kit) per inattivazione	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...) e documentazione tecnica prevista a corredo del prodotto	
	Dispositivo *latex-free*, sterile, apirogeno	
	Bag satellite per controlli di qualità	
	Per concentrati piastrinici: capacità del dispositivo (in mL) per singolo e doppio prodotto	
	Per plasma: dispositivo resistente a procedure di congelamento/scongelamento (post-trattamento)	
Blu di metilene, Amotosalene, Riboflavina	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, etc.) e documentazione tecnica prevista a corredo del prodotto, incluse le principali controindicazioni (allergie nei pazienti, avvertenza di utilizzo nei pazienti pediatrici sottoposti a irraggiamento per iperbilirubinemia, …)	
Etichette destinate a riportare tipo di trattamento e scadenza	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...) e documentazione tecnica prevista a corredo del prodotto	
	Per concentrati eritrocitari: resistenza a basse temperature (2-6°C)	

TAB. 7 – QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE

Apparecchiatura	Requisiti/prestazioni attese
Sistema di inattivazione	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, …)
	Presenza di illuminatore
	Presenza di sistema di rimozione sostanza inattivante in eccesso (Blu di metilene o Amotosalene)
	Presenza di un sistema di allarme in caso di rottura delle lampade illuminanti
	Presenza di sistemi atti a garantire la tracciabilità di operatori/prodotti/lotti di materiali impiegati *(es. lettore codici a barre)*
Agitatore piatto (per concentrati piastrinici)	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, …)
	Presenza di un sistema ad oscillazione continua
	Presenza di un sistema di allarme in caso di rottura della oscillazione *(se disponibile)*
	Presenza di un sistema di controllo della temperatura (20-24°C)
	Presenza di un sistema di allarme in caso di rottura del termostato *(se disponibile)*
Connettore sterile	*V. Convalida procedure di connessione sterile*

Esempio verifiche da effettuare nelle fasi di qualificazione della installazione e delle funzioni delle apparecchiature *(ove applicabili)*

Fase di qualif.		Verifiche
Qualificazione della installazione (IQ)		Disponibilità documentazione attestante la conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...)
		Disponibilità dati per l'univoca identificazione delle caratteristiche della apparecchiatura (costruttore, tipo, modello, numero di serie/matricola, etc.)
		Disponibilità documentazione tecnica prevista a corredo della apparecchiatura e sua rispondenza alla apparecchiatura consegnata
		Disponibilità e corretta identificazione di tutti i componenti, accessori e parti di ricambio previsti a corredo della apparecchiatura
		Identificazione e collegamento al sistema delle utenze di supporto
		Stato di taratura delle apparecchiature di misurazione/controllo presenti, in riferimento a standard nazionali riconosciuti
Qualificazione delle funzioni (OQ)	***Collaudo funzionale***	***Verifiche sistemi di inattivazione***
		Accensione dei led *(se presenti)*
		Apertura sportello o lettore codice a barre *(se disponibile)*
		Esecuzione di un ciclo di prova con soluzione fisiologica
		Funzioni di stampa (*ove disponibili)*
		Verifiche agitatori piatti (per concentrati piastrinici)
		Connessione alla rete elettrica e verifica accensione/spegnimento
		Accensione dei led *(se presenti)* e/o indicatore di temperatura
		Mantenimento temperatura di conservazione delle piastrine
		Numero di oscillazioni/minuto *(se regolabile)*
		Attivazione allarmi in caso di blocco
	Standard operativi previsti per utilizzo/gestione	Procedure di trattamento degli emc indicate dal fornitore del sistema di inattivazione
		Istruzioni per l'uso dell'illuminatore
		Piani di manutenzione, controllo e pulizia delle apparecchiature (incluse le lampade)
		Piani di addestramento del personale addetto alle procedure di inattivazione degli emc e alla gestione delle apparecchiature

TAB. 8 – VERIFICHE AI FINI DELLA QUALIFICAZIONE DELLE PRESTAZIONI DELLE APPARECCHIATURE E DELLA CONVALIDA DEL PROCESSO

	Risultati attesi per il processo	Parametro da misurare/controllare	Valore/Standard di riferimento	Modalità di verifica
1	Mantenimento delle caratteristiche biologiche dell'emocomponente inattivato	**Plasma fresco congelato**		
		Fattore VIIIC	>50-70 UI/mL	Dosaggio con metodo cromogenico
		Fibrinogeno	≥ 60 % del valore ottenuto su plasma fresco (dopo congelamento e scongelamento)	Dosaggio con metodo coagulativo
		Presenza di coaguli o colorazione anomala; rotture/modificazione del contenitore primario	No	Ispezione visiva
		Concentrati piastrinici		
		Contenuto piastrinico	>2.5 x10^{11}/unità, se da *pool* di *buffy coat* >2 x10^{11}/unità se CP da plasmapiastrinoaferesi o multicomponent >3 x10^{11}/unità, se CP da piastrinoaferesi	Determinazione con contaglobuli
		Presenza di coaguli o colorazione anomala; rotture/modificazione del contenitore primario	No	Ispezione visiva
2	Assenza di contaminazione microbica post-trattamento	Presenza di batteri o miceti	No	Emocoltura con metodi automatizzati (BacTEC, BactALERT) o manuali
3	Identificabilità dell'unità come emc inattivato	Etichetta con dicitura *"emocomponente inattivato"* o equivalente	Sì	Ispezione visiva

TAB. 9 – ESEMPIO DI FATTORI DI STRATIFICAZIONE DA CONSIDERARE IN FASE DI PIANIFICAZIONE DELLE PROVE PER LA CONVALIDA DEL PROCESSO

Fattori di stratificazione
Tipologia di sistemi di inattivazione impiegati dal ST

RIFERIMENTI NORMATIVI SPECIFICI RELATIVI AL PROCESSO

1) *DMS 3 marzo 2005 Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti e succ. mod.*

Convalida del processo di esecuzione dei test di qualificazione biologica (saggi sierologici e molecolari)

TAB. 1 – DESCRIZIONE ED ANALISI DEL PROCESSO

Fase processo		Materiali	Apparecchiature	Locali/aree	Metodi	Standard operativi	
						Parametri processo	Procedure, Piani, altri documenti
1	**Ricevimento (accettazione) campioni biologici**	Provette	/	/	/	Temperatura di trasporto campioni (*)	▪ Procedure per il prelievo, l'etichettatura ed il trasporto dei campioni biologici ▪ Procedure per il controllo della conformità dei campioni biologici e per la gestione dei campioni non conformi
2	**Conservazione campioni presso il Laboratorio**	/	Apparecchiature per la conserva-zione dei campioni biologici	/	/	Temperatura di conservazione campioni (*)	▪ Procedure per la conservazione dei campioni biologici in Laboratorio
3	**Centrifugazione campioni per sepa-razione siero/ plasma**	/	Centrifughe	/	/	Velocità di centrifugazione Temperatura centrifughe	▪ Programmi di centrifugazione ▪ Modalità di posizionamento/estrazione provette in/da centrifughe ▪ Procedure per la gestione di eventuale dispersione di materiale biologico
4	**Allestimento strumentazione analitica**	/	Pipette manuali o automatiche Sistemi Macchina (es. lavatore piastre, lettore OD) Sistema Chiuso Macchina/Reagenti (analizzatori automatici)	Area destinata alle attività dia-gnostiche di laboratorio	/	/	▪ Piani di manutenzione, controllo e pulizia della strumentazione analitica ▪ Procedure/manuali per l'uso della strumenta-zione analitica
5	**Calibrazione**	Calibratori e controlli				Temperatura di conservazione calibratori/ controlli	▪ Procedure per lo stoccaggio ed il controllo in accettazione e prima dell'uso dei calibratori/controlli ▪ Procedure di calibrazione e controllo della calibrazione
6	**Esecuzione Controllo Qualità interno (CQi)**	Materiali per CQi				Temperatura di conservazione materiali per CQi	▪ Procedure per lo stoccaggio ed il controllo in accettazione e prima dell'uso dei materiali per i CQi ▪ Procedure per il CQi

Fase processo		Materiali	Apparecchiature	Locali/aree	Metodi	Standard operativi	
						Parametri processo	Procedure, Piani, altri documenti
7	**Esecuzione test (impiego metodo analitico)**	Kit diagnostici *(vedi "metodi analitici")*	Sistema Chiuso macchina/reagenti (analizzatori automatici)	Area destinata alle attività diagnostiche di laboratorio	Metodi analitici	Temperatura di conservazione reagenti Sensibilità analitica/clinica Specificità analitica/clinica	▪ Procedure per lo stoccaggio ed il controllo dei reagenti in accettazione e prima dell'uso ▪ Procedure per la preparazione dei reagenti non pronti all'uso ▪ Procedure analitiche ▪ Procedure per la gestione di eventuale dispersione di materiale biologico
8	**Validazione saggio analitico**	/				/	▪ Procedure analitiche
9	**Interpretazione e validazione risultati**	/	/	/	/	/	▪ Procedure analitiche ▪ Procedure per la gestione dei risultati del CQi ▪ Procedure per la trascrizione manuale dei risultati in caso di blocco del sistema gestionale informatizzato
10	**Rilascio risultati e refertazione**	/	/	/	/	/	▪ Procedure per la refertazione

(*) **Temperature di conservazione e trasporto dei campioni biologici**

Parametro	Standard
Temperatura di trasporto dei campioni	Da +4°C a +25°C *(in riferimento a quanto definito nelle Istruzioni a corredo dei kit diagnostici)*
Temperatura di conservazione dei campioni	Da +4°C/+8°C a -20°C *(in riferimento a quanto definito nelle Istruzioni a corredo dei kit diagnostici)*

TAB. 2 –ELEMENTI CRITICI DA CONSIDERARE PER IL RISK ASSESSMENT DEL PROCESSO

	Fase processo	Eventi critici/problemi possibili	Potenziali effetti	Potenziali cause	Controlli in essere *(esempi)*
1	**Ricevimento (accettazione) campioni biologici**	Campioni biologici non conformi a standard definiti (es. scarso, diluito, vuoto, chiloso) Provetta non conforme (es. anticoagulante non idoneo, non corretta chiusura) Etichettatura campioni non conforme o *barcode* non leggibile	Contaminazione dei campioni Impossibilità di effettuare il test Errore pre-analitico	Prelievo del campione biologico non effettuato secondo gli standard definiti Procedura di etichettatura non effettuata correttamente	▪ **Controllo** conformità campioni biologici a standard definiti
		Incapacità del sistema gestionale informatizzato del Laboratorio di leggere il *barcode* del campione		Etichetta non idonea (*barcode* non adeguato ai lettori del SGI del Laboratorio)	
		Campione biologico non conservato correttamente durante il trasporto	Degradazione acido nucleico virale con perdita di rilevabilità (es. in caso di bassa viremia) Non idoneità campione alla specifica tipologia di esame	Temperatura di trasporto campione non conforme a standard definiti	▪ **Controllo** visivo conformità campioni biologici a standard definiti ▪ **Piani di controllo** dispositivi di trasporto
2	**Conservazione campioni presso il Laboratorio**	Campione biologico non conservato correttamente in Laboratorio	Degradazione acido nucleico virale con perdita di rilevabilità (es. in caso di bassa viremia). Non idoneità campione alla specifica tipologia di esame	Temperatura di conservazione campione (prima della analisi) non conforme a standard definiti	▪ **Piani di controllo** apparecchiature per la conservazione dei campioni
				Malfunzionamento della apparecchiatura per la conservazione dei campioni	
3	**Centrifugazione campioni per separazione siero/plasma**	Tempo intercorrente tra raccolta campione e sua centrifugazione non conforme a standard definiti	Non corretta separazione degli elementi	Non rispetto dei tempi previsti tra la raccolta del campione e la sua centrifugazione	/
		Velocità di centrifugazione non conforme a standard definiti	Non corretta separazione degli elementi	Malfunzionamento della centrifuga Errata programmazione della centrifuga da parte dell'operatore	/
		Temperatura di centrifugazione non conforme a standard definiti	Alterazione degli analiti da determinare con il saggio Non idoneità campione alla specifica tipologia di esame	Malfunzionamento della centrifuga	▪ **Piani di controllo** centrifughe
		Rottura della provetta	Impossibilità di eseguire il test	Provetta non idonea	▪ **Verifica** provette prima della centrifugazione

	Fase processo	Eventi critici/problemi possibili	Potenziali effetti	Potenziali cause	Controlli in essere *(esempi)*
4	**Allestimento strumentazione analitica**	Pipette non tarate Malfunzionamento strumentazione analitica e sistemi di allarme	Impossibilità di eseguire il test o risultati non corretti in termini di sensibilità e/o precisione	Non effettuazione controlli e manutenzione pipette o strumentazione analitica e relativi allarmi	▪ **Piani di controllo** strumentazione analitica e allarmi ▪ **Piani di controllo** pipette
5	**Calibrazione**	Non conformità calibratori/controlli Errore nella calibrazione	Strumentazione non calibrata. Risultati non corretti in termini di sensibilità e/o precisione Errata interpretazione della validità del saggio	Calibratori difettosi, erroneamente conservati o scaduti. Non effettuazione della calibrazione prevista. Errore nella calibrazione.	▪ **Controllo** calibratori in accettazione e prima dell'uso ▪ **Verifica** esecuzione calibrazione
6	**Esecuzione CQi**	Non conformità materiali per CQi	Risultati non corretti in termini di sensibilità e/o precisione. Errata interpretazione della validità del saggio	Materiali per CQi difettosi, erroneamente conservati o scaduti	▪ **Controllo** materiali per CQi in accettazione e prima dell'uso ▪ **Piani di controllo** strumentazione analitica ▪ **Verifica** esecuzione CQi
		Non effettuazione del CQi previsto		Errore nella programmazione dei CQi	
7	**Esecuzione test (impiego metodo analitico)**	Errore pre-analitico (es. errata etichettatura o inversione campione)	Risultati falsi negativi o falsi positivi	Errore da parte dell'operatore	**/**
		Non conformità reagenti	Riduzione della *performance* analitica con ottenimento di risultati non conformi (es. risultati falsi negativi)	Reagenti difettosi, erroneamente conservati o scaduti	▪ **Controllo** reagenti/Kit (CE/IVD) in accettazione e prima dell'uso.
				Errata preparazione di reagenti NON pronti all'uso	/
		Campione non aspirato	Impossibilità di eseguire il test	Presenza di aggregati nel campione	▪ **Controllo** campioni prima del test ▪ **Verifica** corretta dispensazione (test manuali)
		Test non eseguito correttamente (errore analitico)	Risultati falsi negativi o falsi positivi	Malfunzionamento dell'analizzatore automatico	▪ **Piani di controllo** strumenti analitici ▪ **Sistemi di allarme** strumenti anal.
				Errore da parte dell'operatore	▪ Utilizzo dei **CQI** ▪ Partecipazione a **VEQ**
8	**Validazione saggio analitico**	Errore post-analitico	Risultati falsi negativi o falsi positivi	Errore di interpretazione dei risultati	▪ **Blocco** trasferimento risultati non conformi prima della validazione
9	**Interpretazione e validazione risultati**	Errore post-analitico	Risultati falsi negativi o falsi positivi		
		Impossibilità di trasmissione informatica dei risultati	Impossibilità di elaborare il referto	Blocco del sistema gestionale informatizzato	Trascrizione manuale risultati con **due operatori**
10	**Rilascio risultati e refertazione**	Ritardo nel rilascio dei risultati	Ritardo nella validazione e consegna degli emc	Interruzione del saggio Necessità di ripetizione del saggio	▪ **Verifica** processo analitico

TAB. 3 –RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO

Risultati attesi	
1	Accuratezza diagnostica del test
2	Adeguatezza del TAT *(Turn Around Time)* rispetto ai tempi per la disponibilità dei risultati analitici, definiti dal Laboratorio

TAB. 4 –COMPONENTI DEL PROCESSO DA QUALIFICARE/CONVALIDARE (*)

Locali/aree	Materiali	Apparecchiature	Metodi	Operatori
▪ Area destinata alle attività diagnostiche di laboratorio	▪ Reagenti/kit diagnostici *(vedi "Metodi)* ▪ Provette ▪ Soluzioni additive ▪ Calibratori/controlli ▪ Materiali per CQi	▪ Apparecchiature destinate alla conservazione dei campioni biologici ▪ Centrifughe ▪ Pipette automatiche ▪ Sistemi Macchina (es. lavatore piastre, lettore OD) ▪ Sistemi chiusi Macchina/Reagenti (analizzatori automatici)	▪ Metodi analitici	▪ Operatori addetti alla effettuazione dei test di qualificazione biologica e alla validazione dei relativi risultati
(Tab.5)	***(Tab.6)***	***(Tab.7)***	***Tab.8***	***(V. Par. 6.5.11 della Guida)***

(*) I sistemi gestionali informatizzati, ove identificati come componenti critiche del processo, devono essere convalidati (V. Par. 6.5.9)[47].

TAB. 5 –QUALIFICAZIONE DEI LOCALI/AREE IN CUI SI ESPLICA IL PROCESSO

Requisiti strutturali	Area destinata esclusivamente alle attività diagnostiche di laboratorio
	Accessibilità solo a personale autorizzato dalla direzione della Struttura
	Pareti e pavimenti integri, lavabili e disinfettabili
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione	Intervallo di temperatura di esercizio (…°C-….°C) in relazione alle specifiche di funzionamento delle apparecchiature impiegate
	Umidità relativa dell'aria (…%-…%) in relazione alle specifiche di funzionamento delle apparecchiature impiegate
	Piani di monitoraggio di temperatura, umidità, ventilazione
	Piani/Procedure di pulizia e decontaminazione di superfici e ambiente
	Piani per il *"pest control"*

[47] *[rif. 28]*

TAB. 6 – QUALIFICAZIONE DEI MATERIALI

Materiale	Requisiti/prestazioni attese	Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Provette	Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, …) e documentazione tecnica prevista a corredo del prodotto	Procedure per il controllo, lo stoccaggio e la preparazione dei materiali
Calibratori, controlli, materiali per CQi		

TAB. 7 – QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE

Apparecchiatura	Requisiti/prestazioni attese (specifici)	Requisiti/prestazioni attese (generali)
Apparecchiature destinate alla conservazione dei campioni biologici	Possibilità di impostazione della temperatura nei range definiti	▪ Conformità a normativa vigente (marcatura CE) ▪ Requisiti inerenti ad alimentazione elettrica: tensione, potenza, numero e tipo delle linee ▪ Requisiti inerenti a eventuali allacciamenti non elettrici (acqua, gas, scarichi) ▪ Requisiti inerenti a stabilità e continuità delle prestazioni
	Distribuzione uniforme della temperatura	
	Dotazione di sistema di monitoraggio e di registrazione continua della temperatura	
	Dotazione di allarme acustico-visivo in caso di temperatura fuori range	
	Superfici interne facilmente pulibili	
Centrifughe	Velocità regolabile	
	Possibilità di preselezione della accelerazione/frenata, della temperatura e del tempo di rotazione	
	Tracciabilità delle sedute	
Pipette automatiche	Conformità alla specifica normativa vigente[48]	
Lavatori piastre	Regolazione del volume di dispensazione/aspirazione	
	Regolazione del tempo di immersione *(soaking)*	
	Contenimento dei rifiuti aspirati in un in un sistema chiuso	
Lettori OD	Requisiti relativi a lunghezza d'onda luce trasmessa	
	Filtri ottici conformi alle specifiche del saggio	
	Requisiti relativi a range di lettura	
	Requisiti relativi a risoluzione, accuratezza, riproducibilità	
	Effettuazione di "autocontrollo"	
Analizzatori automatici	Conformità alla normativa vigente (marcatura IVD)	
	Possibilità di interfacciamento con sistema gestionale informatizzato	
	Dotazione di lettore di *barcode*	

[48] *[rif. 35]*

Esempio verifiche da effettuare nelle fasi di qualificazione della installazione e delle funzioni delle apparecchiature *(ove applicabili)*

Fase di qualif.		Verifiche
Qualificazione della installazione (IQ)		Disponibilità documentazione attestante la conformità alla normativa vigente (marcatura CE, IVD, ...)
		Disponibilità dati per l'univoca identificazione delle caratteristiche della apparecchiatura (costruttore, tipo, modello, numero di serie/matricola, etc.)
		Disponibilità documentazione tecnica prevista a corredo della apparecchiatura e sua rispondenza alla apparecchiatura consegnata
		Disponibilità e corretta identificazione di tutti i componenti, accessori e parti di ricambio previsti a corredo della apparecchiatura
		Stato di taratura delle apparecchiature di misurazione/controllo presenti, in riferimento a standard nazionali riconosciuti
		Allacciamento rete elettrica
		Allacciamenti non elettrici (acqua, gas, scarichi)
		Identificazione e collegamento al sistema delle utenze di supporto e collegamento al Gruppo di Continuità (UPS)
		Installazione dell'hardware e del software
		Disponibilità documentazione relativa al software installato
Qualificazione delle funzioni (OQ)	***Collaudo funzionale***	***Verifiche comuni a tutte le apparecchiature impiegate nel processo***
		Corretto interfacciamento con sistema gestionale informatizzato per la lettura e la tracciabilità dei dati *(ove applicabile)*
		Verifiche apparecchiature destinate alla conservazione dei campioni biologici
		Temperatura raggiunta all'interno del frigorifero/congelatore
		Funzionamento degli allarmi (es. porta aperta, temperatura fuori range, etc.)
		Verifiche centrifughe
		Refrigerazione
		Accelerazione e velocità di centrifugazione
		Bloccaggio del coperchio quando la centrifuga è in funzione
		Sistema frenante
		Verifiche lavatori piastre
		Programmazione dei lavaggi
		Esecuzione dei lavaggi
		Verifiche lettori OD
		Range di lettura
		Risoluzione, accuratezza, riproducibilità

Fase di qualif.	Verifiche	
Qualificazione delle funzioni (OQ)	*Collaudo funzionale*	***Verifiche analizzatori automatici***
		Modalità di accesso e caricamento campioni
		Capacità campionatore
		Controlli di volume e livelli di campionamento
		Modalità e tempi di avviamento
		Numero *assays on board*
		Verifica della calibrazione
		Tracciabilità campioni e reagenti impiegati
		TAT (*Turn Around Time*)
		Modalità di *retesting*
		Esecuzione test in urgenza
		Carry over
		Rilevazione e segnalazione guasti ed errori allarmi
		Interfacciamento con sistema gestionale informatizzato del Laboratorio e con eventuali altre apparecchiature
		Funzionalità del software (modalità gestione CQ, validazione tecnica e clinica, refertazione, back-up e recupero dati, …)
		Volume e classe rifiuti solidi e liquidi
	Standard operativi previsti per utilizzo/gestione	Procedure di prelievo, etichettatura e trasporto campioni biologici
		Procedure di controllo conformità campioni biologici e gestione campioni non conformi
		Procedure per la conservazione dei campioni biologici in Laboratorio
		Programmi di centrifugazione
		Procedure di posizionamento/estrazione unità in/da centrifughe
		Procedure di allestimento della strumentazione analitica
		Procedure di stoccaggio e di controllo (in accettazione e prima dell'uso) di calibratori/controlli, dei materiali per il CQi e dei reagenti
		Procedure di calibrazione e per il CQi, Procedure per la gestione dei risultati del CQi
		Procedure di preparazione reagenti NON pronti all'uso
		Programmi di VEQ
		Procedure analitiche
		Procedure per la refertazione
		Procedure per la gestione di eventuale dispersione di materiale biologico
		Piani di manutenzione, controllo e pulizia delle apparecchiature
		Piani di addestramento del personale addetto alla esecuzione dei test e alla gestione delle apparecchiature

TAB. 8 – CONVALIDA DEI METODI ANALITICI

0. Premessa

La maggior parte dei metodi analitici impiegati dai Laboratori afferenti ai ST impiegano *dispositivi medico-diagnostici in vitro* (kit diagnostici) commerciali che sono stati preventivamente convalidati dal produttore secondo la Direttiva 98/79/CE (marcatura CE e IVD) in quanto rientrano tra i reagenti e i prodotti dell'elenco A dell'Allegato II:

- reagenti per la rilevazione di infezioni da HIV 1 e 2, HTLV I e II e da epatite B, C e D;
- reagenti per la determinazione di alcuni gruppi sanguigni (sistema ABO, Rhesus-C, c, D, E, e sistema Kell).

Il produttore dei suddetti dispositivi ha seguito lo specifico iter procedurale per la valutazione di conformità ai fini della apposizione della marcatura CE da parte di un Organismo Notificato. Questa procedura prevede la approvazione delle strutture produttive, la verifica e valutazione dei protocolli di produzione ed il controllo lotto per lotto dei kit da parte dell'Organismo Notificato.

Tali kit diagnostici sono considerati "Metodi Analitici Normati".

Il Laboratorio, nella implementazione di questi metodi analitici, dovrà confermare che può riprodurre adeguatamente le specifiche tecniche definite dal produttore, prima di applicarle ai campioni di donatori/pazienti.

Se un nuovo metodo analitico sostituisce un precedente metodo impiegato, è importante che venga effettuato un confronto in parallelo tra i due metodi analizzando almeno 200 Campioni Negativi e 20 Campioni Positivi per ciascun marcatore (campioni di routine o di archivio).

La convalida dei metodi analitici da parte della Struttura consentirà di scegliere il Controllo Qualità interno (CQi) più idoneo da impiegare nella routine per monitorare nel tempo il mantenimento dello stato di convalida dei metodi, con particolare attenzione al cambio del lotto (il CQi dovrà essere comunque analizzato giornalmente).

Il CQi dovrebbe avere una concentrazione di analita pari a 1,5-3,0 volte il valore soglia del metodo.

1. Saggi sierologici (es. metodi ELISA, CMIA, CLIA, ECLIA)

Requisiti/prestazioni attese per i metodi analitici impiegati per saggi sierologici

Requisiti/prestazioni attese
Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, IVD)
Accuratezza diagnostica: specificità e sensibilità clinica dichiarata dal produttore del kit diagnostico
Sensibilità analitica (quando prevista) dichiarata dal produttore del kit diagnostico
Precisione dichiarata dal produttore del kit diagnostico

Verifiche per la convalida dei metodi analitici impiegati per saggi sierologici

Parametro	Materiali occorrenti	Esecuzione	Valutazione dei risultati	Criteri di accettabilità
Accuratezza diagnostica: sensibilità e specificità diagnostica *La verifica di questo parametro serve a determinare se il kit diagnostico genera risultati veri e validi.*	▪ Campioni di plasma o di siero di cui si conosce lo stato di positività e/o negatività (campioni commerciali, campioni di archivio, etc.).	Analizzare almeno 10 Campioni francamente Positivi (non campioni *borderline*) e 10 Campioni Negativi per ciascun marcatore sierologico.	Fare riferimento alla Tabella A	I risultati di "sensibilità diagnostica" e "specificità diagnostica" dovranno essere uguali o maggiori di quelli dichiarati dal produttore.
Sensibilità analitica (es. antigene HBsAg, antigene p24) *Questo parametro indica la più piccola concentrazione dell'analita che può essere rilevata.* *Per un kit diagnostico, quando utilizzato tal quale senza modifiche, occorre fare riferimento alla sensibilità dichiarata dal produttore o eventualmente prevista dalla normativa vigente (es: per l'antigene HBsAg, il kit deve avere una sensibilità di almeno 130 mUI/mL di HBsAg).*	▪ Campioni (plasma o siero) positivi per il marcatore analitico di interesse con concentrazione nota di analita. La concentrazione deve essere espressa in Unità Internazionali o altra unità di misura riconosciuta dalla OMS (standard internazionali, preparazioni di riferimento, campioni commerciali). ▪ Matrice per diluizioni: campione di plasma o siero negativo per i marcatori d'infezione sierologici e molecolari (per HBsAg, impiegare plasma o siero negativo anche per l'anticorpo anti-HBs).	Analizzare in 2 sedute analitiche indipendenti un pannello di 9 campioni costituito da diluizioni del Campione Positivo in matrice per diluizioni: ▪ n. 3 Campioni Positivi con concentrazione di analita **3 volte** superiore al valore di sensibilità dichiarata dal produttore (3x). ▪ n. 3 Campioni Positivi con concentrazione di analita **1,5 volte** il valore di sensibilità dichiarato dal produttore (1,5x). ▪ n. 3 Campioni Positivi con concentrazione di analita **0,75 volte** il valore di sensibilità dichiarata dal produttore (0,75x).	Per ciascuna seduta analitica, registrare i risultati ottenuti sui 9 campioni del pannello come reattivi o non reattivi al saggio. Registrare anche i rispettivi valori di S/Co.	Tutti i campioni con concentrazioni di analita **3x** e **1,5x** devono risultare reattivi con valori di S/Co >1. La terza concentrazione di analita (0,75x) non rientra tra i criteri di accettabilità, ma ha lo scopo di far conoscere all'operatore i limiti del metodo analitico.

Parametro	Materiali occorrenti	Esecuzione	Valutazione dei risultati	Criteri di accettabilità
Precisione entro la serie *Valutare la dispersione dei risultati di prove ripetute sullo stesso campione nella stessa seduta analitica dovuta a fattori casuali.* *La distribuzione è assunta di tipo normale o gaussiana e la dispersione "random" intorno al valore medio è misurata dalla deviazione standard.*	▪ Campione (plasma o siero) Negativo per i marcatori di infezione sierologici e molecolari (per HBsAg impiegare plasma o siero negativo anche per l'anticorpo anti-HBs). ▪ Campione (plasma o siero) Positivo Debole per il marcatore analitico di interesse (vicino al *cut-off* del metodo). ▪ Campione (plasma o siero) Positivo Forte per il marcatore analitico di interesse (almeno 10 volte superiore al *cut-off* del metodo).	Eseguire in un solo giorno il metodo analitico su almeno: ▪ 20 repliche di Campione Negativo. ▪ 20 repliche di Campione Positivo Debole. ▪ 20 repliche di Campione Positivo Forte.	Registrare i risultati ottenuti sui Campioni Negativi e Positivi come non reattivi o reattivi al saggio. Registrare per ciascun campione analizzato (Negativo, Positivo Debole, Positivo Forte) i valori di S/Co ottenuti. Stimare la media di S/Co per ciascuna tipologia di campione (Negativo, Positivo Debole, Positivo Forte), la Deviazione Standard ed il Coefficiente di Variazione % (CV%).	Per i Campioni Negativi, il CV% stimato dovrà essere inferiore, uguale o al massimo superiore del 10% rispetto a quello dichiarato dal produttore. Per i Campioni Positivi, il CV% stimato dovrà essere inferiore, uguale o al massimo superiore del 5% rispetto a quello dichiarato dal produttore. In caso contrario, si dovrà verificare se nelle prove eseguite sono presenti *"outlier"* o valori anomali e, in tal caso, eliminare la/le prova/e, ripeterla/e ricalcolare il CV%.
Precisione tra le serie *Valutare la dispersione dei risultati di prove ripetute sullo stesso campione in diverse sedute analitiche dovuta a fattori casuali.* *La distribuzione è assunta di tipo normale o gaussiana e la dispersione "random" intorno al valore medio è misurata dalla deviazione standard.*	▪ Campione (plasma o siero) Negativo per i marcatori di infezione sierologici e mole-colari (per HBsAg, impiegare plasma o siero negativo anche per l'anticorpo anti-HBs). ▪ Campione (plasma o siero) Positivo Debole per il marcatore analitico di interesse (vicino al *cut-off* del metodo). ▪ Campione (plasma o siero) Positivo Forte per il marcatore analitico di interesse (almeno 10 volte superiore al *cut-off* del metodo).	Eseguire in un giorno il metodo analitico su almeno: ▪ 4 repliche di Campione Negativo. ▪ 4 repliche di Campione Positivo Forte. ▪ 4 repliche di Campione Positivo Forte. Ripetere la analisi sulla stessa quantità di campioni in altre 4 diverse sedute analitiche (in diversi giorni e possibilmente con diversi operatori e/o diverso lotto di kit) per un totale di 20 repliche per ciascun campione analizzato.	Registrare i risultati ottenuti sui Campioni Negativi e Positivi come non reattivi o reattivi al saggio. Registrare per ciascun campione analizzato (Negativo, Positivo Debole, Positivo Forte) i valori di S/Co ottenuti. Stimare la media di S/Co per ciascuna tipologia di campione (Negativo, Positivo Debole, Positivo Forte), la Deviazione Standard ed il Coefficiente di Variazione % (CV%).	Per i Campioni Negativi, il CV% stimato dovrà essere inferiore, uguale o al massimo superiore del 10% rispetto a quello dichiarato dal produttore. Per i Campioni Positivi, il CV% stimato dovrà essere inferiore, uguale o al massimo superiore del 5% rispetto a quello dichiarato dal produttore. In caso contrario, si dovrà verificare se nelle prove eseguite sono presenti *"outlier"* o valori anomali e, in tal caso, eliminare la/le prova/e, ripeterla/e ricalcolare il CV%.

Tabella A – Valutazione dei risultati ottenuti

Campione (valore "vero")	**Sensibilità e Specificità diagnostica** (risultati ottenuti dallo studio di confronto)		**Totale**
	Positivi	**Negativi**	
Positivi	*# veri positivi (TP)*	*# falsi positivi (FP)*	***TP+FP***
Negativi	*# falsi negativi (FN)*	*# veri negativi (TN)*	***FN+TN***
Totale	*TP+FN*	*FP+TN*	***N***

a) Stimare la sensibilità diagnostica (% veri Positivi) = 100 x [TP/(TP+FN)].
b) Stimare la specificità diagnostica (% veri Negativi) = 100 x [TN/(FP+TN)].
c) Calcolare la % dei concordanti positivi (valore predittivo positivo) =100 x TP/(TP+FP).
d) Calcolare la % dei concordanti negativi (valore predittivo negativo)=100 x TN/(TN+FN).
e) Paragonare i risultati ottenuti con quelli dichiarati dal produttore (fare riferimento al foglietto illustrative del kit).

2. Saggi di biologia molecolare (NAT)

Requisiti/prestazioni attese per i metodi analitici impiegati per saggi di biologia molecolare

Requisiti/prestazioni attese
Conformità alla normativa vigente (marcatura CE, IVD)
Accuratezza diagnostica: specificità e sensibilità clinica dichiarata dal produttore del kit diagnostico
Sensibilità analitica: positività su campioni con concentrazione nota
Ripetibilità
Assenza di contaminazione crociata
Verifica del *minipool (se previsto)*

Verifiche per la convalida dei metodi analitici impiegati per saggi di biologia molecolare

Parametro	Materiali occorrenti	Esecuzione	Valutazione dei risultati	Criteri di accettabilità
Accuratezza diagnostica: sensibilità e specificità diagnostica *La verifica di questo parametro serve a determinare se il kit diagnostico genera risultati veri e validi.*	▪ Campioni di plasma o di siero di cui si conosce lo stato di positività e/o negatività (campioni commerciali, campioni di archivio, etc.).	Analizzare almeno 10 Campioni Positivi e 10 Campioni Negativi per ciascun marcatore sierologico.	Fare riferimento alla Tabella A	I risultati di "sensibilità diagnostica" e "specificità diagnostica" dovranno essere uguali o maggiori di quelli dichiarati dal produttore.
Sensibilità analitica *Per verificare questo parametro, occorre fare riferimento alla sensibilità analitica del kit (espressa come limite di rilevamento al 95% di probabilità, 95% LOD) fornita dal produttore per ciascun marcatore molecolare.*	▪ Campioni (plasma o siero) Positivi per il marcatore analitico di interesse con concentrazione nota di analita. La concentrazione deve essere espressa in Unità Internazionali o altra unità di misura riconosciuta dalla OMS (standard internazionali, preparazioni di riferimento, campioni commerciali). ▪ Matrice per diluizioni: campione di plasma o siero negativo.	Analizzare in un'unica seduta analitica un pannello di 12 campioni costituito da diluizioni del Campione Positivo in matrice per diluizioni: ▪ n. 3 Campioni Positivi con concentrazione di analita **6 volte** superiore al 95% LOD dichiarata dal produttore (6x 95% LOD). ▪ n. 3 Campioni Positivi con concentrazione di analita **3 volte** superiore al 95% LOD dichiarata dal produttore (3x 95% LOD). ▪ n. 3 Campioni Positivi con concentrazione di analita uguale al 95% LOD dichiarata dal produttore (1x 95% LOD). ▪ n. 3 Campioni Positivi con concentrazione di analita 0,5 volte rispetto al 95% LOD dichiarata dal produttore (0,5x 95% LOD).	Registrare i risultati ottenuti sui 12 campioni del Pannello come reattivi o non reattivi al saggio.	Se nello studio viene utilizzato lo standard internazionale, i 3 campioni con concentrazioni di analita **6x e 3x 95% LOD** devono risultare reattivi. Se nello studio viene utilizzato una preparazione di riferimento o un campione commerciale, i 3 campioni con concentrazioni di analita **6x 95% LOD** devono risultare reattivi. Le altre concentrazioni di analita non rientrano tra i criteri di accettabilità, ma hanno lo scopo di far conoscere all'operatore i limiti del metodo analitico.

Parametro	Materiali occorrenti	Esecuzione	Valutazione dei Risultati	Criteri di accettabilità
Ripetibilità *Per verificare questo parametro, occorre fare riferimento alla sensibilità analitica del kit (espressa come limite di rilevamento al 95% di probabilità, 95% LOD) fornita dal produttore per ciascun marcatore molecolare.*	▪ Campioni (plasma o siero) positivi per il marcatore analitico di interesse con concentrazione nota di analita. La concentrazione deve essere espressa in Unità Internazionali o altra unità di misura riconosciuta dalla OMS (standard internazionali, preparazioni di riferimento, campioni commerciali. ▪ Matrice per diluizioni: campione di plasma o siero negativo per i marcatori di infezione sierologici e molecolari.	Per ciascun marcatore molecolare, analizzare in un'unica seduta analitica 5 campioni con concentrazione di analita pari a: ▪ **3 volte** superiore al valore di sensibilità dichiarata dal produttore (3x 95% LOD), in caso di utilizzo di uno standard internazionale. ▪ **6 volte** superiore al valore di sensibilità dichiarata dal produttore (6x 95% LOD) se si utilizza una preparazione di riferimento o un campione commerciale. Ripetere la prova almeno **2 volte** in diversi giorni, possibilmente con diversi operatori o diverso lotto di kit) per un totale di almeno 15 campioni analizzati per ciascun marcatore molecolare.	Registrare i risultati ottenuti sui campioni analizzati come reattivi o non reattivi al saggio.	Se nello studio viene utilizzato lo standard internazionale, tutti i campioni con concentrazioni di analita **3x 95% LOD** devono risultare reattivi. Se nello studio vengono utilizzati una preparazione di riferimento o un campione commerciale, tutti i campioni con concentrazioni di analita **6x 95% LOD** devono risultare reattivi.
Contaminazione	▪ Campioni (plasma o siero) Positivi per il marcatore analitico di interesse con elevata concentrazione (es >10.000 UI/mL di HBV DNA). ▪ Matrice per diluizioni: campione di plasma o siero negativo per i marcatori di infezione sierologici e molecolari.	La analisi può essere condotta su un solo marcatore molecolare (es. HBV DNA). Allestire un pannello di 20 campioni: 10 Campioni Negativi alternati a 10 Campioni Positivi per il marcatore molecolare scelto con una concentrazione >10.000 UI/mL.	Registrare i risultati ottenuti sui campioni analizzati come reattivi o non reattivi al saggio.	I Campioni Positivi dovranno risultare reattivi. I Campioni Negativi dovranno risultare non reattivi.

Parametro	Materiali occorrenti	Esecuzione	Valutazione dei Risultati	Criteri di accettabilità
Verifica del *minipool* (se previsto) *Qualora la fase pre-analitica preveda la creazione di un minipool, comprendente aliquote identiche di campioni individuali, la convalida dovrà prevedere la capacità del sistema di rilevare Campioni Positivi quando miscelati con altri Campioni Negativi (es. minipool di 6 donazioni).*	▪ Campioni (plasma o siero) Positivi per il marcatore analitico di interesse con concentrazione nota di analita. La concentrazione deve essere espressa in Unità Internazionali o altra unità di misura riconosciuta dalla OMS (standard internazionali, preparazioni di riferimento, campioni commerciali). ▪ Campioni di plasma o siero negativi per i marcatori di infezione sierologici e molecolari.	***Pool* positivo** Per ciascun marcatore molecolare, allestire un Campione Positivo alla concentrazione di ▪ 18 x il 95% LOD, se si utilizza lo standard internazionale oppure ▪ 36 x il 95% LOD, se si utilizza una preparazione di riferimento o un campione commerciale. Inserire nello strumento che effettua il *pool* il Campione Positivo e 5 Campioni Negativi. Fare effettuare allo strumento il *minipool* da 6 (MP6+). Analizzare il *pool*. ***Pool* negativo** Inserire nello strumento che effettua il *pool* 6 Campioni Negativi. Fare effettuare allo strumento il *minipool* da 6 (MP6-). Analizzare il *pool*.	I *pool* risultati reattivi al saggio NAT dovranno essere "aperti" secondo l'algoritmo previsto. Ripetere il saggio NAT sui singoli campioni che costituivano il *pool* positivo al fine di individuare il Campione Positivo.	Il *pool* negativo (MP6-) dovrà risultare non reattivo al saggio NAT. Il *pool* positivo (MP6+) dovrà risultare reattivo al saggio NAT. Corretta identificazione del Campione Positivo presente nel MP6+.

TAB. 9 – VERIFICHE AI FINI DELLA QUALIFICAZIONE DELLE PRESTAZIONI DELLE APPARECCHIATURE E DELLA CONVALIDA DEL PROCESSO

	Risultati attesi per il processo	Parametro da misurare/controllare	Valore/Standard di riferimento	Modalità di verifica
1a	Accuratezza diagnostica del test in termini di sensibilità analitica e precisione (saggi sierologici)	*V. Tab. 8, Par. 1*		
1b	Accuratezza diagnostica del test in termini di precisione, robustezza e contaminazione (saggi molecolari)	*V. Tab. 8, Par. 2*		
2	Adeguatezza del TAT *(Turn Around Time)* rispetto ai tempi per la disponibilità dei risultati analitici, definiti dal Laboratorio	TAT	*(da definire a cura del ST)*	*(da definire a cura del ST)*

TAB. 10 – POTENZIALI FATTORI DI STRATIFICAZIONE DA CONSIDERARE IN FASE DI PIANIFICAZIONE DELLE PROVE PER LA CONVALIDA DEL PROCESSO

Fattori di stratificazione
Tipologia di analizzatori automatici impiegati dal ST per la esecuzione dei test

RIFERIMENTI NORMATIVI SPECIFICI RELATIVI AL PROCESSO

1) *DMS 3 marzo 2005 Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti e succ. mod.*
2) *Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components Recommendation N. R(95)15, 17th Edition. Chapter 1: Principles of a quality system for blood establishment.*
3) *2002/364/EC Commission decision of 7 May 2002 on common technical specifications for in vitro-diagnostic medical devices.*
4) *2009/108/EC Commission Decision of 3 February 2009 amending Decision 2002/364/EC on common technical specifications for in vitro-diagnostic medical devices.*
5) *ICH Q2A Guideline Validation of Analytical Methods: Definitions and Terminology.*
6) *ICH Q2B Guideline Validation of Analytical Methods: Methodology.*
7) *EC 1-2010 UNI EN ISO 8655-2:2004. Apparecchiatura volumetrica a pistone - Parte 2: Pipette a stantuffo.*
8) *Linee Guida LG CNS 01 Rev. 1 del 22.12.2008. Linee guida per l'adozione di misure di sicurezza nella gestione dei processi produttivi e diagnostici nei servizi trasfusionali.*

Convalida del processo di assegnazione e consegna degli emocomponenti

Nota: *Il processo di assegnazione e consegna degli emocomponenti è criticamente dipendente dalle funzionalità all'uopo previste nei sistemi gestionali informatizzati. La convalida di tali sistemi, pertanto, risulta di fondamentale importanza per la sicurezza della gestione di questo processo, unitamente alla rigorosa applicazione di buone pratiche (GPs) cliniche e tecniche da parte del ST.*

TAB. 1 – DESCRIZIONE ED ANALISI DEL PROCESSO

Fase processo		Materiali	Apparecchiature	Sistema gestionale informatizzato	Locali/ aree	Standard operativi	
						Parametri processo	Procedure, Piani, altri documenti
1	**Accettazione e controllo richieste trasfusionali e relativi campioni biologici per i test di compatibilità pre-trasfusionale**	/	/	Possibilità di consultazione dati storici inerenti al paziente, ove disponibili, su: ▪ pregresse tipizzazioni gruppo-ematiche; ▪ pregresse discrepanze riscontrate nella tipizzazione gruppo-ematica; ▪ pregresse ricerche di anticorpi irregolari, con particolare riferimento a rilevazioni/identificazioni di anticorpi irregolari clinicamente significativi o positività del test di Coombs diretto; ▪ pregresse reazioni o eventi avversi alla trasfusione; ▪ specifiche esigenze trasfusionali (es. emc leucodepleti, irradiati).	/	▪ Tempi dichiarati per accettazione richieste in funzione del grado di urgenza indicato ▪ Data di prelievo del campione per i test pre-trasfusionali	▪ Format per le richieste trasfusionali con gli elementi necessari per l'univoca identificazione del ricevente, con le informazioni cliniche e biologiche per la valutazione della appropriatezza della richiesta, la struttura sanitaria sede di formulazione della richiesta, il livello di urgenza, la tipologia e quantità di emc richiesti, la data, il nominativo e la firma del medico che ha formulato la richiesta ▪ Documenti approvati dal CoBUS e destinati alle strutture di diagnosi e cura che fanno riferimento al ST, che definiscono le modalità e/o i criteri: i) per la identificazione univoca del paziente e dei campioni biologici destinati ai test di compatibilità pre-trasfusionale ai fini dell'abbinamento univoco tra richiesta trasfusionale, paziente e campioni; ii) per l'invio delle richieste trasfusionali e dei relativi campioni biologici per i test di compatibilità pre-trasfusionale ▪ Procedure per il controllo sistematico delle richieste trasfusionali e dei relativi campioni biologici (completezza compilazione richieste; conformità campioni biologici a requisiti definiti; corrispondenza richiesta-campioni, con particolare riferimento ai dati anagrafici del paziente)

Fase processo		Materiali	Apparecchiature	Sistema gestionale informatizzato	Locali/ aree	Standard operativi	
						Parametri processo	Procedure, Piani, altri documenti
2	**Rilevazione grado urgenza, valutazione appropriatezza richieste (inclusa valutazione necessità trattamenti emc) ed ev. consulenza di medicina trasfusionale**	/	/	Possibilità di consultazione, ove disponibili, dei dati storici inerenti al paziente, su: ▪ storia trasfusionale; ▪ specifiche esigenze trasfusionali (es. emc leucodepleti, irradiati).	/	/	▪ Linee guida CoBUS approvate a livello aziendale ▪ Procedure per la sistematica valutazione di appropriatezza delle richieste e per la consulenza di medicina trasfusionale
3	**Verifica disponibilità emc**	/	/	Funzioni per la gestione degli emc	/	/	▪ Documenti che definiscono la consistenza quali-quantitativa delle scorte di emc, in relazione ai fabbisogni pianificati e alle strutture/articolazioni collegate al ST ▪ Piani/procedure di controllo delle scorte di emc
4	**Selezione emc da assegnare**	/	/	Funzioni per la gestione degli emc	/	/	▪ Protocolli per la selezione degli emc da assegnare, in regime di routine e di emergenza-urgenza
5	**Valutazione indagini diagnostiche pre-trasfusionali da effettuare**	/	/	Possibilità di rintracciare storia trasfusionale e precedenti indagini immunoematologiche, ove disponibili	/	/	▪ Protocolli per la prescrizione delle indagini diagnostiche pre-trasfusionali finalizzate a garantire l'accertamento della compatibilità immunologica tra donatore e ricevente
6	**Esecuzione indagini diagnostiche pre-trasfusionali**	*Rif. a procedure di diagnostica immunoematologica in vigore presso il ST*		Funzioni di gestione della diagnostica immunoematologica e degli interfacciamenti strumentali	/	Tempi dichiarati per il completamento delle indagini pre-trasfusionali	▪ Procedure per la esecuzione delle indagini diagnostiche pre-trasfusionali
7	**Assegnazione unità di emc**	/	/	Funzioni per la assegnazione degli emc	/	Tempo intercorrente tra ricezione richiesta e assegnazione emc	▪ Procedure per la assegnazione degli emc ▪ Procedure per la assegnazione degli emc in caso di black-out informatico

Fase processo		Materiali	Apparecchiature	Sistema gestionale informatizzato	Locali/ aree	Standard operativi	
						Parametri processo	Procedure, Piani, altri documenti
8	Conservazione unità emc assegnate	*V. Convalida processo di conservazione degli emc*					
9	Verifica corrispondenza richiesta trasfusionale-paziente-unità	/	/	Funzioni per la assegnazione degli emc	/	/	▪ Procedure per la verifica sistematica di conferma della corretta attribuzione degli emc mediante strumenti atti a supportare efficacemente il sicuro riconoscimento del ricevente e l'abbinamento univoco dello stesso con le unità di emc assegnate ▪ Procedura per la verifica di abbinamento univoco richiesta-paziente-unità in caso di black-out informatico
10	Ispezione fisica unità	/	/	/	/	Assenza di coaguli, anomalie fisiche delle unità di emc, integrità delle unità e delle etichette	▪ Procedure per il controllo della integrità delle unità e della loro etichettatura, nonché di accertamento della assenza di anomalie rilevabili visivamente (coaguli, emolisi, flocculazioni, aggregati piastrinici, etc.) e per la gestione delle eventuali non conformità riscontrate
11	Confezionamento unità	*V. Convalida processo di confezionamento e trasporto degli emc*					

Fase processo		Materiali	Apparecchiature	Sistema gestionale informatizzato	Locali/ aree	Standard operativi	
						Parametri processo	Procedure, Piani, altri documenti
12	**Scarico unità consegnate e produzione della documentazione di accompagnamento**	Etichette	/	Funzioni per la gestione degli emc	/	/	▪ Procedure specifiche, che includano anche la gestione dello scarico e della predisposizione della documentazione di accompagnamento delle unità da consegnare in caso di black-out informatico ▪ Etichette di assegnazione da applicare sulle unità, attestanti la compatibilità donatore-ricevente ▪ Modulistica contenente i dati anagrafici ed immunoematologici del paziente, unità/luogo di cura, attestazione della compatibilità donatore-ricevente, data e ora di rilascio della/e unità, spazi per le firme del personale addetto a consegna/ritiro ▪ Modulistica (o spazi/sezioni integrati nella modulistica per la attestazione della compatibilità) prevista per la attestazione di avvenuta trasfusione, per la restituzione al ST delle unità non trasfuse e per la segnalazione di eventuali incidenti, reazioni indesiderate, non conformità, *near miss*
13	**Consegna al personale che ritira le unità (infermiere, team trasporti, etc.)**	*V. Convalida processo di confezionamento e trasporto degli emc*				/	▪ Procedure per la consegna degli emc ▪ Modulistica per la tracciabilità delle attività di consegna
14	**Notifica avvenuta trasfusione**	/	/	Funzioni per la notifica, ove disponibili	/	/	▪ Procedure e modulistica per la notifica di avvenuta trasfusione

TAB. 2 –ELEMENTI CRITICI DA CONSIDERARE PER IL RISK ASSESSMENT DEL PROCESSO

	Fase processo	Eventi critici/problemi possibili	Potenziali effetti	Potenziali cause	Controlli in essere *(esempi)*
1	**Accettazione e controllo richieste trasfusionali e relativi campioni biologici per i test di compatibilità pre-trasfusionale**	Richiesta trasfusionale incompleta	Impossibilità di accettare la richiesta	Inosservanza delle modalità e dei criteri definiti per la compilazione della richiesta	▪ Procedure di **controllo** delle richieste trasfusionali *oppure* ▪ Richiesta informatica con **campi obbligatori**
		Errore di identificazione del paziente/dei campioni biologici/del reparto-luogo di cura	Trasfusione destinata/somministrata al paziente errato	Inosservanza delle procedure indicanti le modalità per l'identificazione univoca del paziente e dei campioni biologici destinati ai test di compatibilità pre-trasfusionale ai fini dell'abbinamento univoco fra richiesta trasfusionale, paziente e campioni	
		Campioni biologici per i test di compatibilità pre-trasfusionale non conformi	Impossibilità di effettuazione delle prove pre-trasfusionali Ritardo nella effettuazione terapia trasfusionale	Inosservanza delle modalità e dei criteri definiti per il prelievo, la conservazione e il trasporto dei campioni	▪ Procedure di **controllo** in accettazione dei campioni biologici per i test di compatibilità pre-trasfusionale
2	**Rilevazione grado urgenza, valutazione appropriatezza richieste (inclusa valutazione necessità trattamenti emc) ed eventuale consulenza di medicina trasfusionale**	Indisponibilità degli elementi necessari alla rilevazione del grado di urgenza e alla valutazione della appropriatezza della richiesta	Impossibilità di valutare il grado di urgenza e la appropriatezza della richiesta Ritardo nella effettuazione della terapia trasfusionale	Inosservanza delle modalità e dei criteri definiti per la compilazione della richiesta	▪ Procedure di **controllo** delle richieste trasfusionali
		Non sistematica valutazione della appropriatezza delle richieste trasfusionali	Utilizzo clinico non appropriato di emc ed eventuali conseguenti reazioni avverse	Inosservanza delle normative vigenti Inosservanza delle linee guida approvate dal CoBUS	▪ Procedura di **valutazione** della appropriatezza delle richieste
3	**Verifica disponibilità emc**	Emc richiesti non disponibili per quantità o qualità	Rinvio terapia trasfusionale ed eventuali conseguenze cliniche per il paziente	▪ Inadeguata gestione della consistenza quali-quantitativa delle scorte di emc ▪ Indisponibilità di emc con fenotipi specifici	▪ Procedure di **controllo** delle scorte di emc ▪ Procedure di **controllo** previste nell'ambito dell'approvvigionamento di emc da altri ST e di emc con fenotipi specifici (anche mediante ricerca e convocazione di donatori tipizzati)

Fase processo		Eventi critici/problemi possibili	Potenziali effetti	Potenziali cause	Controlli in essere *(esempi)*
4	**Selezione emc da assegnare**	Selezione emc inappropriato (es. mancata selezione di emc leucodepleti, irradiati, con fenotipi specifici, etc.)	Reazione avversa nel paziente con conseguenze cliniche di diversa tipologia e gravità	▪ Inadeguata valutazione delle indicazioni cliniche alla trasfusione ▪ Inosservanza dei protocolli per la selezione degli emc da assegnare	▪ **Controlli** previsti dalle procedure per la selezione degli emc da assegnare
5	**Valutazione indagini diagnostiche pre-trasfusionali da effettuare**	Mancata o errata valutazione storia trasfusionale	Reazione avversa nel paziente con conseguenze cliniche di diversa tipologia e gravità	Inosservanza dei Protocolli per la prescrizione/esecuzione delle indagini diagnostiche pre-trasfusionali	▪ **Controlli** previsti dalle procedure per la selezione ed assegnazione degli emc
		Storia trasfusionale incompleta			
6	**Esecuzione indagini diagnostiche pre-trasfusionali**	Errore in fase pre-analitica, analitica e post-analitica	Reazione avversa nel paziente con conseguenze cliniche di diversa tipologia e gravità	Inosservanza delle procedure per l'esecuzione e la validazione delle indagini diagnostiche pre-trasfusionali	▪ **Controlli** previsti dalle procedure di diagnostica immunoematologica
7	**Assegnazione unità di emc**	Assegnazione di unità non ancora validate, scadute o che non hanno superato positivamente il controllo oggettivo informatizzato della corrispondenza tra etichetta di prelievo ed etichetta di validazione apposta su ogni unità	Reazione avversa nel paziente con conseguenze cliniche di diversa tipologia e gravità	Inosservanza delle procedure per la assegnazione degli emc	▪ **Alert** del sistema gestionale informatizzato
		Assegnazione a pazienti di unità di plasma non per uso clinico (es. plasma da donatrice multipara)		Errato stoccaggio plasma	
				Errata identificazione unità destinata a frazionamento industriale	
		Assegnazione di unità di emc ABO/Rh incompatibili con il ricevente		Inosservanza delle procedure di prelievo campioni biologici, etichettatura, accettazione, esecuzione test pre-trasfusionali, verifica dell'abbinamento univoco richiesta trasfusionale-paziente-unità	▪ Procedure per la **verifica** dell'abbinamento univoco richiesta trasfusionale-paziente-unità. ▪ **Alert** del sistema gestionale informatizzato in caso di assegnazione di unità ABO/Rh incompatibili con il ricevente.
8	**Conservazione unità emc assegnate**	*V. Convalida processo di conservazione degli emc*			

	Fase processo	Eventi critici/problemi possibili	Potenziali effetti	Potenziali cause	Controlli in essere *(esempi)*
9	**Verifica corrispondenza richiesta trasfusionale-paziente-unità**	Omissione della verifica di corrispondenza dati tra richiesta trasfusionale/paziente/ unità	Reazione avversa nel paziente con conseguenze cliniche di diversa tipologia e gravità	Inosservanza della procedura di verifica dell'abbinamento univoco richiesta trasfusionale-paziente-unità	▪ **Alert** del sistema gestionale informatizzato in caso di non corrispondenza tra richiesta trasfusionale-paziente-unità
10	**Ispezione fisica unità**	Mancata rilevazione di anomalie rilevabili visivamente	Reazione avversa nel paziente con conseguenze cliniche di diversa tipologia e gravità	Anomalie in fase di prelievo, lavorazione o conservazione unità	▪ Procedure per il **controllo** della integrità/assenza di anomalie della unità e della etichettatura
11	**Confezionamento delle unità**	*V. Convalida processo di confezionamento e trasporto degli emc*			
12	**Scarico unità consegnate e produzione della documentazione di accompagnamento**	Produzione di documentazione incompleta	Ritardo della trasfusione (per riemissione documentazione completa) Somministrazione di trasfusione con documentazione di accompagnamento incompleta e, se destinata ad altro paziente, con possibile reazione avversa nel ricevente con conseguenze cliniche di diversa tipologia e gravità	Inosservanza delle procedure di scarico emc, anche in caso di black-out informatico	/
13	**Consegna al personale che ritira le unità (infermiere, team trasporti, etc.)**	Consegna di emc destinato ad altro paziente Mancata consegna della documentazione di accompagnamento prodotta Mancata acquisizione dati identificativi del personale che ritira le unità	Ritardo terapia trasfusionale Somministrazione di trasfusione priva di documentazione di accompagnamento e, se destinata ad altro paziente, con possibile reazione avversa nel ricevente Incompleta tracciabilità del processo	Inosservanza delle procedure assegnazione e consegna emc	▪ **Controllo** dell'abbinamento univoco tra richiesta, paziente ed emc assegnati in fase di consegna, anche mediante specifiche funzioni del SGI
14	**Notifica avvenuta trasfusione**	Mancata restituzione del modulo di notifica	Mancata tracciabilità dell'evento trasfusionale	Inosservanza delle linee guida approvate dal CoBUS Inosservanza delle normative vigenti	▪ **Rilevazione** del tasso di restituzione moduli di notifica avvenuta trasfusione.

TAB. 3 –RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO

	Risultati attesi
1	Erogazione di terapie trasfusionali appropriate, quali-quantitativamente adeguate e rispondenti al grado di urgenza clinica
2	Compatibilità biologica degli emc assegnati con il ricevente
3	Tracciabilità delle trasfusioni effettuate ai fini della emovigilanza

TAB. 4 –COMPONENTI DEL PROCESSO DA QUALIFICARE/CONVALIDARE

Locali/aree	Materiali	Apparecchiature	SGI	Operatori
/	/	/	▪ Sistema gestionale informatizzato (*)	▪ Medici esperti in medicina trasfusionale (assegnazione emc)

(V. Par. 6.5.11 della Guida)

(*) I sistemi gestionali informatizzati devono essere convalidati (V. Par. 6.5.9)[49].

TAB. 5 –QUALIFICAZIONE DEI LOCALI/AREE IN CUI SI ESPLICA IL PROCESSO

Non applicabile

TAB. 6 –QUALIFICAZIONE DEI MATERIALI

Non applicabile

TAB. 7 – QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE

Non applicabile

[49] *[rif. 28]*

TAB. 8 – RISULTATI DA VERIFICARE AI FINI DELLA CONVALIDA DEL PROCESSO

	Risultati attesi per il processo	Parametro da misurare/controllare	Valore/Standard di riferimento	Modalità di verifica
1	Erogazione di terapie trasfusionali appropriate, quali-quantitativamente adeguate e rispondenti al grado di urgenza clinica	Evidenza di valutazione della appropriatezza delle richieste trasfusionali (*)	Sì	Controllo documentale
		Rispetto dei tempi di evasione delle richieste dichiarati dal ST in base al grado di urgenza clinica (*)	Sì	Controllo documentale
		Evidenza di assegnazione di emc trattati ai pazienti per i quali essi sono necessari (*)	Sì	Controllo documentale
2	Compatibilità biologica degli emc assegnati con il ricevente	Assenza di reazioni trasfusionali emolitiche acute o ritardate (*)	Sì	Emovigilanza
3	Tracciabilità delle trasfusioni effettuate ai fini della emovigilanza	Evidenza di restituzione dei moduli di avvenuta trasfusione (*)	Sì	Sistema gestionale informatizzato *Controllo documentale a campione (ove non disponibili dati da sistema gestionale informatizzato)*

(*) Parametri verificabili attraverso valutazioni retrospettive.

TAB. 9 – POTENZIALI FATTORI DI STRATIFICAZIONE DA CONSIDERARE NELLA PIANIFICAZIONE DELLE PROVE FINALI AI FINI DELLA CONVALIDA DEL PROCESSO

Fattori di stratificazione
/

RIFERIMENTI NORMATIVI SPECIFICI RELATIVI AL PROCESSO

1) *DMS 3 marzo 2005 Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti e succ. mod.*
2) *ISPE - International Society for Pharmaceutical Engineering. Good Automated Manufacturing Practice 5 - GAMP5 (2008)*

Convalida del processo di cessione di unità di emocomponenti ad altri Servizi Trasfusionali

TAB. 1 – DESCRIZIONE ED ANALISI DEL PROCESSO

Fase processo		Materiali	Apparecchiature	Sistema gestionale informatizzato	Locali/ aree	Standard operativi	
						Parametri processo	Procedure, Piani, altri documenti
1	**Comunicazione disponibilità emc a organismo regionale di coordinamento per le attività trasfusionali**	/	/	Funzioni per la gestione degli emc	/	Consistenza quali-quantitativa delle scorte di emc	▪ Documenti che definiscono la consistenza quali-quantitativa delle scorte di emc, in relazione ai fabbisogni pianificati e alle strutture/ articolazioni collegate al ST ▪ Indicazioni scritte dell'Organismo regionale di coordinamento per le attività trasfusionali
2	**Ricevimento richiesta emc**	/	/	/	/	/	▪ Indicazioni dell'Organismo regionale di coordinamento per le attività trasfusionali
3	**Valutazione disponibilità quali-quantitativa emc richiesti**	/	/	Funzioni per la gestione degli emc	/	/	▪ Piani/procedure di controllo delle scorte di emc
4	**Selezione emc da cedere**	/	/	Funzioni per la gestione degli emc	/	/	▪ Procedure per la selezione degli emc da cedere
5	**Ispezione fisica unità di emc**	/	/	/	/	/	▪ Procedure per il controllo della integrità delle unità e della loro etichettatura, nonché di accertamento della assenza di anomalie rilevabili visivamente (coaguli, emolisi, flocculazioni, aggregati piastrinici, etc.) e per la gestione delle eventuali non conformità riscontrate
6	**Confezionamento unità di emc**	*V. Convalida processo di Confezionamento e trasporto degli emc*					
7	**Scarico unità consegnate e produzione della documentazione di accompagnamento**	/	/	Funzioni per la gestione degli emc	/	/	▪ Procedure per la gestione dello scarico delle unità consegnate dal sistema gestionale informatizzato e per la predisposizione della documentazione di accompagnamento delle unità da consegnare in caso di black-out informatico
8	**Trasporto unità ad altro ST**	*V. Convalida processo di confezionamento e trasporto degli emc*					

TAB. 2 –ELEMENTI CRITICI DA CONSIDERARE PER IL RISK ASSESSMENT DEL PROCESSO

	Fase processo	Eventi critici/problemi possibili	Potenziali effetti	Potenziali cause	Controlli in essere *(esempi)*
1	**Comunicazione disponibilità emc a organismo regionale di coordinamento per le attività trasfusionali**	Mancata comunicazione disponibilità emc	Mancata compensazione emc in strutture carenti richiedenti Ritardo/mancata erogazione di trattamenti trasfusionali in strutture carenti richiedenti	Inosservanza delle procedure per la gestione delle scorte e delle eccedenze Assenza di gestione informatizzata e centralizzata delle giacenze di emc delle ST	/
2	**Ricevimento richiesta emc**	Mancata ricezione/presa in carico della richiesta	Mancata compensazione emc in strutture carenti richiedenti Ritardo/mancata erogazione di trattamenti trasfusionali in strutture carenti richiedenti	Malfunzionamento mezzi di comunicazione Inosservanza delle procedure di gestione delle richieste di emc da altri ST	/
3	**Valutazione disponibilità quali-quantitativa emc richiesti**	Omessa o errata valutazione disponibilità quali-quantitativa emc richiesti	Errata comunicazione di disponibilità emc Ritardo/mancata erogazione di trattamenti trasfusionali in strutture carenti richiedenti	Inosservanza delle procedure per la gestione delle scorte Inosservanza delle procedure di gestione dello scarico di emc in caso di black-out informatico con conseguente incongruità tra giacenza emc in apparecchiature conservazione e SGI	/
4	**Selezione emc**	Selezione emc errato (es. con gruppo/fenotipo non rispondente a quello richiesto)	Cessione emc errato o non rispondente ad indicazioni scritte dell'Organismo regionale di coordinamento per le attività trasfusionali	Inosservanza delle indicazioni scritte dell'Organismo regionale di coordinamento per le attività trasfusionali	/
5	**Ispezione fisica unità di emc**	Non rilevazione di eventuali non conformità degli emc	Cessione emc non conforme	Inosservanza delle procedure di ispezione visiva unità	▪ Procedure **controllo** integrità/ assenza di anomalie della unità e della etichettatura
6	**Confezionamento unità di emc**	*V. Convalida processo di confezionamento e trasporto degli emc*			
7	**Scarico unità consegnate e produzione della documentazione di accompagnamento**	Produzione di documentazione incompleta	Ritardo nella cessione degli emc (per riemissione documentazione completa)	Inosservanza delle procedure di scarico degli emc, anche in caso di black-out informatico	/
8	**Trasporto unità ad altro ST**	*V. Convalida processo di confezionamento e trasporto degli emc*			

TAB. 3 –RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO

	Risultati attesi
1	Cessione emc conformi ad indicazioni quali-quantitative dell'Organismo regionale di coordinamento per le attività trasfusionali (es. emc non prossimi a data di scadenza)
2	Cessione emc conformi ad indicazioni qualitative del ST richiedente (es. emc con gruppo/fenotipo rispondente a quello richiesto)
3	Cessione emc in tempi congrui al grado di urgenza indicato dal ST richiedente
4	Rintracciabilità dei dati quali-quantitativi delle unità cedute ad altri ST

TAB. 4 –COMPONENTI DEL PROCESSO DA QUALIFICARE

Locali/aree	Materiali	Apparecchiature	SGI	Operatori
/	/	/	▪ Sistema gestionale informatizzato (*)	▪ Operatori addetti a cessione emc ad altri ST

(V. Par. 6.5.11 della Guida)

(*) I sistemi gestionali informatizzati devono essere convalidati (V. Par. 6.5.9)[50].

TAB. 5 –QUALIFICAZIONE DEI LOCALI/AREE IN CUI SI ESPLICA IL PROCESSO

Non applicabile

TAB. 6 –QUALIFICAZIONE DEI MATERIALI

Non applicabile

TAB. 7 – QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE

Non applicabile

[50] *[rif. 28]*

TAB. 8 – RISULTATI DA VERIFICARE AI FINI DELLA CONVALIDA DEL PROCESSO

	Risultati attesi per il processo	Parametro da misurare/controllare	Valore/Standard di riferimento	Modalità di verifica
1	Cessione emc conformi ad indicazioni quali-quantitative dell'Organismo regionale di coordinamento per le attività trasfusionali (es. emc non prossimi a data di scadenza)	Conformità dai qualitativi emc ceduti ad indicazioni fornite dall'Organismo regionale di coordinamento per le attività trasfusionali (*)	Sì	Sistema gestionale informatizzato
2	Cessione emc conformi ad indicazioni qualitative del ST richiedente (es. emc con gruppo/fenotipo rispondente a quello richiesto)	Conformità dati qualitativi emc ceduti ad indicazioni fornite dal ST richiedente (*)	Sì	Sistema gestionale informatizzato
3	Cessione emc in tempi congrui al grado di urgenza indicato dal ST richiedente	Tempo intercorso tra richiesta e assegnazione emc (*)	*(da definire a cura del ST)*	Sistema gestionale informatizzato/ controllo documentale
4	Rintracciabilità dei dati quali-quantitativi delle unità cedute ad altri ST	Disponibilità dati quali-quantitativi relativi ad unità di emc consegnate ad altri ST (*)	Sì	Sistema gestionale informatizzato

(*) Parametri verificabili attraverso valutazioni retrospettive.

TAB. 9 – POTENZIALI FATTORI DI STRATIFICAZIONE DA CONSIDERARE NELLA PIANIFICAZIONE DELLE PROVE FINALI AI FINI DELLA CONVALIDA DEL PROCESSO

Fattori di stratificazione
/

RIFERIMENTI NORMATIVI SPECIFICI RELATIVI AL PROCESSO

1) *Legge 21 ottobre 2005, n. 219. Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati. G.U. n. 251 del 27 ottobre 2005.*
2) *Good Automated Manufacturing Practice 5 - GAMP5, ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering), 2008.*

Convalida del processo di invio del plasma all'Industria convenzionata per la lavorazione farmaceutica

TAB. 1 – DESCRIZIONE ED ANALISI DEL PROCESSO

Fase processo		Materiali	Apparecchiature	Sistema gestionale informatizzato	Locali/ aree	Standard operativi	
						Parametri processo	Procedure, Piani, altri documenti
1	**Ricezione procedure e specifiche di cessione da organismo regionale di coordinamento per le attività trasfusionali**	/	/	/	/	/	▪ Contratto con l'Industria convenzionata per il frazionamento del plasma (specifiche quali-quantitative e categorie del plasma da conferire, procedure e specifiche relative alle attività di cessione e ritiro)
2	**Selezione unità di plasma da inviare all'Industria convenzionata**	/	/	Funzioni per la gestione degli emc	/	/	▪ Protocolli per la selezione del plasma da inviare all'Industria convenzionata per il frazionamento
3	**Allestimento *bleeding list***	/	/	Funzioni per la gestione degli emc	/	/	▪ Procedure per l'allestimento delle *bleeding list*
4	**Ispezione fisica unità di plasma**	/	/	/	/	/	▪ Procedure per il controllo di: integrità delle unità, presenza di anomalie rilevabili visivamente, etichettatura, presenza di un numero sufficiente di segmenti di campionamento per ogni unità. ▪ Procedure per la gestione delle eventuali non conformità riscontrate
5	**Allestimento box plasma**	Box dedicati	/	/	/	/	▪ Procedure per il confezionamento delle unità di plasma definite dall'Industria convenzionata
6	**Verifica *bleeding list*/unità**	/	/	/	/	/	▪ Procedure per la verifica delle *bleeding list*

Fase processo		Materiali	Apparecchiature	Sistema gestionale informatizzato	Locali/ aree	Standard operativi	
						Parametri processo	Procedure, Piani, altri documenti
7	**Ricezione calendario ritiro plasma**	/	/	/	/	/	▪ Contratto con l'Industria convenzionata per il frazionamento del plasma
8	**Predisposizione e verifica certificazione lotto plasma**	/	/	/	/	/	▪ Procedure per la predisposizione e il controllo della certificazione del lotto di plasma
9	**Riscontro n° contenitori e peso box plasma e consegna al vettore incaricato dall'Industria convenzionata**	/	Bilance	/	/	/	▪ Procedure per la consegna del lotto di plasma al vettore incaricato dall'Industria convenzionata
10	**Scarico unità dal sistema gestionale informatizzato e relative registrazioni**	/	/	Funzioni per la gestione degli emc	/	/	▪ Procedure per la gestione dello scarico delle unità consegnate dal sistema gestionale informatizzato

TAB. 2 –ELEMENTI CRITICI DA CONSIDERARE PER IL RISK ASSESSMENT DEL PROCESSO

	Fase processo	Eventi critici/problemi possibili	Potenziali effetti	Potenziali cause	Controlli in essere *(esempi)*
1	**Ricezione procedure e specifiche di cessione da organismo regionale di coordinamento per le attività trasfusionali**	/	/	/	/
2	**Selezione unità di plasma da inviare all'Industria convenzionata**	Selezione di unità non ancora validate, scadute o che non hanno superato positivamente il controllo oggettivo informatizzato della corrispondenza tra etichetta di prelievo ed etichetta di validazione apposta su ogni unità	Inclusione nella *bleeding list* di unità non conformi a quanto definito nel contratto con l'Industria convenzionata per il frazionamento del plasma Ritardato avvio plasma al processo di frazionamento industriale	Inosservanza delle procedure per la cessione del plasma all'Industria Errata identificazione delle unità destinate al frazionamento industriale	▪ **Alert** del sistema gestionale informatizzato
		Erronea assegnazione di plasma per uso clinico	Carenza di plasma per uso clinico	Errato stoccaggio del plasma	/
3	**Allestimento *bleeding list***	/	/	/	/
4	**Ispezione fisica unità di plasma**	Mancata rilevazione di anomalie/ non conformità rilevabili visivamente	Mancato avvio al frazionamento industriale delle unità non conformi al contratto con Industria convenzionata per il frazionamento del plasma	Anomalie in fase di prelievo, lavorazione, etichettatura o conservazione unità	▪ Procedure per il **controllo** di: integrità delle unità, presenza di anomalie rilevabili visivamente, etichettatura, presenza di un numero sufficiente di segmenti di campionamento per ogni unità
5	**Allestimento box plasma**	*Rif. a procedure di confezionamento e trasporto del plasma definite dall'Industria convenzionata*			

Fase processo		Eventi critici/problemi possibili	Potenziali effetti	Potenziali cause	Controlli in essere *(esempi)*
6	**Verifica *bleeding list*/unità**	Assenza/non correttezza di uno o più elementi previsti *Bleeding list* non corretta/non leggibile Unità di plasma presenti in *bleeding list* ma fisicamente assenti Unità di plasma presenti fisicamente ma non elencate in *bleeding list*	Ritardato avvio plasma al processo di frazionamento industriale	Inosservanza delle procedure per la verifica delle *bleeding list*	▪ Procedure per la **verifica** delle *bleeding list*
7	**Ricezione calendario ritiro plasma**	/	/	/	/
8	**Predisposizione e verifica certificazione lotto plasma**	Non completezza della compilazione Intervallo di prelievo non corrispondente con la *bleeding list* Numero unità inviate/suddivisione per categorie errati Assenza delle firme previste	Ritardato avvio plasma al processo di frazionamento industriale	Inosservanza delle procedure per il controllo della certificazione del lotto di plasma	▪ Procedure per il **controllo** della certificazione del lotto di plasma
9	**Riscontro n° contenitori e peso box plasma e consegna al vettore incaricato dall'Industria convenzionata**	Mancato ritiro di box inclusi in certificato	Ritardato avvio plasma al processo di frazionamento industriale	Inosservanza delle procedure per il controllo della certificazione del lotto di plasma	▪ Procedure per il **controllo** della certificazione del lotto di plasma
10	**Scarico unità dal sistema gestionale informatizzato e relative registrazioni**	Unità non scaricate dal SGI	Discrepanza tra le unità presenti nelle apparecchiature destinate alla conservazione del plasma e giacenza indicata dal sistema gestionale informatizzato	Inosservanza delle procedure per lo scarico degli emc dal sistema gestionale informatizzato	/

TAB. 3 –RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO

Risultati attesi	
1	Inclusione in *bleeding list* di unità conformi a quanto definito nel contratto con l'Industria convenzionata per il frazionamento del plasma
2	Corrispondenza quali-quantitativa tra unità presenti nelle *bleeding list* e nei box
3	Rintracciabilità degli elementi relativi alle unità consegnate all'Industria convenzionata

TAB. 4 –COMPONENTI DEL PROCESSO DA QUALIFICARE

Locali/aree	Materiali	Apparecchiature	SGI	Operatori
/	/	/	▪ Sistema gestionale informatizzato (*)	▪ Operatori addetti ad attività relative all'invio di plasma all'Industria convenzionata

(V. Par. 6.5.11 della Guida)

(*) I sistemi gestionali informatizzati devono essere convalidati (V. Par. 6.5.9)[51].

TAB. 5 –QUALIFICAZIONE DEI LOCALI/AREE IN CUI SI ESPLICA IL PROCESSO

Non applicabile

TAB. 6 –QUALIFICAZIONE DEI MATERIALI

Non applicabile

TAB. 7 – QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE

Non applicabile

[51] *[rif. 28]*

TAB. 8 – RISULTATI DA VERIFICARE AI FINI DELLA CONVALIDA DEL PROCESSO

	Risultati attesi per il processo	Parametro da misurare/controllare	Valore/Standard di riferimento	Modalità di verifica
1	Inclusione in *bleeding list* di unità conformi a quanto definito nel contratto con l'Industria convenzionata per il frazionamento del plasma	Assenza di non conformità segnalate da Industria convenzionata (*)	Sì	Controllo documentale
2	Corrispondenza quali-quantitativa tra unità presenti nelle *bleeding list* e nei box	Assenza di non conformità segnalate da Industria convenzionata (*)	Sì	Controllo documentale
3	Rintracciabilità degli elementi relativi alle unità consegnate all'Industria convenzionata	Disponibilità dati relativi ad unità di emc consegnate ad Industria convenzionata (*)	Sì	Sistema gestionale informatizzato

(*) Parametri verificabili attraverso valutazioni retrospettive.

TAB. 9 – POTENZIALI FATTORI DI STRATIFICAZIONE DA CONSIDERARE NELLA PIANIFICAZIONE DELLE PROVE FINALI AI FINI DELLA CONVALIDA DEL PROCESSO

Fattori di stratificazione
/

RIFERIMENTI NORMATIVI SPECIFICI RELATIVI AL PROCESSO

1) *Linee Guida LG CNS 01 Rev. 1 del 22.12.2008. Linee guida per l'adozione di misure di sicurezza nella gestione dei processi produttivi e diagnostici nei servizi trasfusionali.*
2) *European Pharmacopoeia. Human Plasma for Fractionation & others (S/D plasma, etc.), 8th Ed. (2014).*
3) *European Commission, Enterprise and industry Directorate-General, Public Health and Risk Assessment, Pharmaceuticals. EudraLex, The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 4 – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and veterinary Use. Annex 14: Manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma (2011).*
4) *Good Automated Manufacturing Practice 5 - GAMP5, ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering), 2008.*