



Istituto Superiore di Sanità



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

2ª Edizione - 2021

Redazione

Ivana Menichini¹, Ilaria Pati¹, G. Pisani², Simonetta Pupella¹, Giorgina Maria Vaselli

¹Centro nazionale sangue, Istituto superiore di sanità, Roma

²Centro nazionale per il controllo e la valutazione dei farmaci, Istituto superiore di sanità, Roma

Premessa

I requisiti minimi per l'esercizio delle attività sanitarie dei Servizi Trasfusionali e delle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti definiti dall'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano del 16 dicembre 2010 hanno introdotto, 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 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 allo scopo di garantire il conseguimento dei risultati prestabiliti, nonché la effettuazione di prove 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", anche 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/area, apparecchiatura, impianto, infrastruttura informatica) di fornire prestazioni conformi a standard prestabiliti. Le attività di "qualificazione" coinvolgono dunque tutti gli elementi dei processi/sistemi 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 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.

La convalida, dunque, non è un evento, ma un "processo" finalizzato a garantire e a dimostrare nel tempo:

- *la qualità dei risultati, attraverso una accurata progettazione dei processi/sistemi;*
- *la riproducibilità di tali risultati, attraverso la massima riduzione possibile della variabilità dei processi/sistemi.*

Alla base 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 da intraprendere 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 hanno prodotto norme e linee guida inerenti alle attività di convalida, qualificazione e change control applicabili alla produzione di emocomponenti labili ad uso trasfusionale e di plasma umano come materia prima per la produzione di medicinali.

Queste norme e linee guida presentano impostazioni diverse e, non di rado, risultano non esaustive in merito alle metodologie da adottare per la loro applicazione, ma sono unite da un denominatore comune: la necessità di seguire un approccio preciso, codificato e rigoroso.

La convalida dei processi nelle Strutture 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 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 principi ispiratori, che da sempre hanno posto la persona al centro degli obiettivi strategici e delle attività.

Nel 2010, in ottemperanza delle nuove norme vigenti, tutte le Strutture trasfusionali sono state chiamate ad interrogarsi in merito alla adeguatezza dei processi erogati e delle risorse in essi impiegati e a comprovare con evidenze oggettive la propria capacità "progettuale" di conseguire gli obiettivi qualitativi definiti. In questi dieci anni, nell'ambito del percorso di riqualificazione che ha interessato il settore, le Strutture trasfusionali italiane hanno avuto modo di sviluppare una certa padronanza in merito alle metodologie applicabili alle attività di convalida, qualificazione e change control.

L'evoluzione delle norme applicabili impone però oggi una parziale revisione dell'approccio a queste attività. L'aggiornamento della Guida pubblicata dal Centro nazionale sangue nel 2014 nasce infatti dalla necessità di recepire le nuove prescrizioni definite a livello nazionale¹ ed europeo², oltre che dall'opportunità di mettere a frutto l'esperienza maturata dal settore in questi anni.

Vincenzo De Angelis

Direttore Centro nazionale sangue, Istituto superiore di sanità

¹ Accordo Conferenza Stato-Regioni 25 marzo 2021.

² EDQM (European Directorate for the Quality medicines & Health care). "Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components". 20th edition, 2020.

Sommario

<i>Premessa</i>	2
Sezione A - Introduzione	6
0. Scopo della Guida	7
1. Struttura della Guida	7
2. Definizioni e abbreviazioni	9
3. Riferimenti normativi e bibliografici	12
4. Requisiti autorizzativi inerenti alle attività di qualificazione, convalida e change control	15
4.1 Requisiti applicabili per i Servizi Trasfusionali	15
4.2 Requisiti applicabili per le Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti	19
5. Processi/attività da convalidare	22
Sezione B - Documenti generali per le attività di qualificazione, convalida e change control	23
1. Procedura generale per le attività di qualificazione, convalida e “change control”	24
2. Programmazione delle attività di qualificazione e convalida	26
Sezione C - Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	27
1. Flusso delle attività di qualificazione e convalida	28
2. Fasi delle attività di qualificazione e convalida	29
2.1 Definizione dei risultati attesi per il processo.....	29
2.2 Descrizione del processo.....	30
2.3 Identificazione, analisi e valutazione dei potenziali rischi associati al processo	31
2.4 Qualificazione delle componenti “critiche” del processo	40
2.5 Pianificazione ed effettuazione della convalida del processo	48
2.6 Convalida dei metodi analitici.....	57
2.7 Convalida della procedura per la detersione e la disinfezione della cute	58
2.8 Monitoraggio e verifica periodica dello stato di convalida dei processi/procedure/metodi e dello stato di qualificazione delle componenti “critiche” dei processi.....	58
2.9 Tecniche statistiche per il controllo statistico di processo (SPC) applicate al processo di produzione degli emocomponenti.....	61
3. Gestione controllata dei cambiamenti (<i>change control</i>)	79
3.1 Analisi e valutazione dei rischi associati ad un cambiamento	81
3.2 Pianificazione e svolgimento delle attività finalizzate ad eliminare/ridurre potenziali rischi	81
3.3 Riesame dei dati e autorizzazione all’implementazione del cambiamento	82
3.4 Documentazione delle attività relative al change control	82

Appendici	83
Appendice 1 - Esempio di applicazione della metodologia per la determinazione delle misurazioni da effettuare per la convalida di un processo	84
Appendice 2 - Esempi di documenti e di format	91
Esempio di Procedura generale per le attività di qualificazione, convalida e change control	92
Esempio di format per la programmazione delle attività di qualificazione e convalida	111
Esempio di Piano di convalida di un processo.....	113
Esempi di format per le attività di qualificazione, convalida e change control	129
Appendice 3 - Elementi per le attività di analisi e convalida di alcuni processi	151
Processo di scomposizione del sangue intero.....	152
Procedure di connessione sterile per l’assemblaggio di emocomponenti con interruzione del circuito chiuso	159
Processo di conservazione del sangue e degli emocomponenti.....	165
Processo di confezionamento e trasporto del sangue, degli emocomponenti e dei campioni biologici..	172
Processo di inattivazione dei patogeni negli emocomponenti labili effettuato “in house”	180
Metodi impiegati per i test di qualificazione biologica (saggi sierologici e molecolari).....	186

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	<i>2ª Edizione</i>
	Sezione A	
	Introduzione	

Sezione A

Introduzione

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione A	
	Introduzione	

0. Scopo della Guida

Lo scopo della presente Guida è fornire un supporto:

- alle Persone Responsabili dei Servizi Trasfusionali (ST) e delle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti (UdR);
- ai Responsabili della funzione di garanzia della qualità da questi individuati;
- agli Operatori in organico presso le Strutture trasfusionali;
- ai Valutatori preposti all'effettuazione di audit della qualità presso le Strutture trasfusionali;

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

- convalida dei processi trasfusionali erogati dai ST / dalle UdR e dei metodi analitici impiegati dai ST per l'effettuazione dei test di qualificazione biologica e dei test di compatibilità pre-trasfusionale sui pazienti;
- qualificazione delle componenti dei processi che contribuiscono in modo significativo a determinare il raggiungimento dei risultati per essi previsti (locali/aree, impianti, apparecchiature);
- gestione controllata dei cambiamenti (*change control*).

1. Struttura della Guida

La Guida è strutturata in tre Sezioni e tre Appendici:

▪ Sezione A - Introduzione

Questa Sezione è articolata in cinque 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 qualificazione, convalida e *change control*

Riporta per esteso tutti i requisiti autorizzativi inerenti alle attività di qualificazione, convalida e gestione controllata dei cambiamenti (*change control*) applicabili per i ST e le UdR, previsti dall'Accordo Stato-Regioni del 25 marzo 2021³.

Cap. 5 – Processi/attività da convalidare

Indica i processi/attività da convalidare, in relazione a quanto prescritto dalla suddetta normativa.

³ [rif. 30]

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2ª Edizione
	Sezione A	
	Introduzione	

▪ **Sezione B - Documenti generali per le attività di convalida, qualificazione e change control**

Questa Sezione è articolata in due capitoli:

Cap. 1 - Procedura generale per le attività di convalida, qualificazione e “change control”

Contiene indicazioni per la elaborazione della Procedura generale applicabile alle attività di qualificazione, convalida e gestione controllata dei cambiamenti.

Cap. 2 - Programmazione delle attività di qualificazione e convalida

Contiene indicazioni per la programmazione delle attività di qualificazione e convalida.

▪ **Sezione C - Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control**

Questa Sezione è articolata in tre capitoli:

Cap. 1 - Flusso delle attività di qualificazione e convalida

Illustra la sequenza di attività (fasi) che caratterizzano la gestione delle attività di convalida dei processi/attività esplicati all'interno di una Struttura e di qualificazione delle relative componenti.

Cap. 2 - Fasi delle attività di qualificazione e convalida

Illustra i principi alla base delle attività di qualificazione e convalida e gli *step* da seguire per il loro svolgimento.

Cap. 3 - Gestione controllata dei cambiamenti (“change control”)

Illustra i principi alla base delle attività di “change control” e gli *step* da seguire per il loro svolgimento.

▪ **Appendice 1 - Esempio di applicazione della metodologia per la determinazione delle misurazioni da effettuare per la convalida di un processo**

L'Appendice riporta un esempio di applicazione della metodologia per la determinazione del tipo e del numero di misurazioni da effettuare per la convalida di un processo.

▪ **Appendice 2 - Esempi di documenti e di format**

L'Appendice riporta:

- un esempio di Procedura generale per le attività di qualificazione, convalida e “change control”;
- un esempio di *format* per la programmazione delle attività di qualificazione e convalida;
- un esempio di Piano di convalida di un processo;
- esempi di *format* per le attività di qualificazione, convalida e “change control”.

▪ **Appendice 3 - Elementi per le attività di analisi di alcuni processi**

L'Appendice riporta, per alcuni processi, gli elementi salienti da considerare dalle Strutture nelle fasi di analisi e di pianificazione dei percorsi di qualificazione/convalida.

2. Definizioni e abbreviazioni

« <i>Audit della qualità</i> »	Esame sistematico indipendente e documentato finalizzato a stabilire se le attività svolte per la qualità ed i risultati ottenuti sono in accordo con quanto pianificato e se quanto predisposto viene attuato efficacemente e risulta idoneo al conseguimento degli obiettivi.
« <i>Campionamento statistico</i> »	Modalità attraverso la quale viene selezionato un certo numero di <i>output</i> di un processo sui quali verificare alcune caratteristiche per inferire la adeguatezza del processo stesso.
« <i>Campione di riferimento per la taratura</i> »	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.
« <i>Change control</i> »	V. Gestione controllata dei cambiamenti.
« <i>Controllo statistico di processo</i> » (<i>Statistical Process Control – SPC</i>)	Applicazione di tecniche statistiche finalizzate ad analizzare e a comprendere la variabilità di un processo (e dunque la conformità degli <i>output</i> del processo a requisiti predefiniti), nonché ad identificare precocemente anomalie nel processo di produzione standard.
« <i>Convalida</i> »	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.
« <i>CSE</i> »	Cellule staminali emopoietiche.
« <i>Emc</i> »	Emocomponenti.
« <i>Evidenza oggettiva</i> »	Informazione la cui veridicità può essere dimostrata sulla base di fatti acquisiti a seguito di osservazioni, esame di documenti, misurazioni o prove.
« <i>Componenti critiche di un processo</i> »	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/aree in cui si esplica il processo, impianti, apparecchiature.
« <i>Corresponsabilità</i> »	Responsabilità vincolante su una parte della attività.
« <i>FMEA</i> »	<i>Failure Mode and Effects Analysis</i> . Tecnica di analisi di tipo qualitativo utilizzata al fine di identificare ed analizzare ciò che potrebbe accadere al verificarsi di un determinato evento critico.
« <i>FMECA</i> »	<i>Failure Modes, Effects and Criticality Analysis</i> . Tecnica che aggiunge alla analisi qualitativa condotta attraverso la FMEA un percorso di tipo quantitativo orientato alla assunzione di decisioni operative coerenti.
« <i>Fornitori qualificati</i> »	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.
« <i>Gestione controllata dei cambiamenti</i> »	Sistema formale di riesame delle modifiche che potrebbero influenzare il livello di qualità del prodotto, o delle <i>performance</i> di sistemi, apparecchiature o processi, nonché di implementazione delle misure atte a garantire il contenimento dei rischi.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2ª Edizione
	Sezione A	
	Introduzione	

«GMPs»	<i>Good Manufacturing Practices.</i>
«HACCP»	<i>Hazard Analysis and Critical Control Points</i> , 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.
«IPR»	Indice di Priorità del Rischio, calcolato nell’ambito di un percorso di analisi FMECA, 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»	<i>In Vitro Diagnostic</i> (dispositivo medico-diagnostico in vitro).
«LOD»	<i>Limit of Detection</i> (Limite di Rilevamento).
«Near miss»	Evento indesiderato evitato. Situazione di pericolo che non si è tradotta in un evento avverso per un caso fortuito o perché individuata in tempo utile per prevenirlo.
«Non conformità»	Scostamento rispetto a standard specificati.
«OD»	<i>Optical Density</i> (Densità Ottica).
«Piano di convalida»	Documento elaborato per ogni processo/procedura da convalidare, contenente: il rationale della convalida; i risultati attesi per il processo considerato; le fasi dell’iter di convalida e le relative responsabilità assegnate; le componenti del processo da qualificare e le relative modalità di qualificazione; il protocollo di prova da applicare per la effettuazione delle prove previste; le registrazioni da produrre.
«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. scomposizione del sangue intero, congelamento degli emocomponenti).
«Qualificazione»	Attestazione, conseguita attraverso la produzione di evidenze oggettive, della capacità di un locale / di un’area, di un impianto o di una apparecchiatura di fornire prestazioni conformi a standard prestabiliti.
«Qualificazione della installazione» (<i>Installation Qualification - IQ</i>)	Verifica documentata che i sistemi / le apparecchiature installati o modificati siano conformi alle specifiche approvate e alle raccomandazioni del costruttore.
«Qualificazione delle funzioni» (<i>Operational Qualification - OQ</i>)	Verifica documentata che gli i sistemi / le apparecchiature, installati o modificati, operino correttamente in tutto l’intervallo previsto per i parametri operativi definiti.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2ª Edizione
	Sezione A	
	Introduzione	

<p>«Qualificazione delle prestazioni» (Performance Qualification - PQ)</p> <p>«S/Co»</p> <p>«Servizi Trasfusionali»</p> <p>«SGI»</p> <p>«ST»</p> <p>«Taratura»</p> <p>«Unità di Raccolta»</p> <p>«UdR»</p> <p>«User Requirements Specifications» (URS)</p> <p>«Worst Case»</p>	<p>Verifica documentata che gli i sistemi / le apparecchiature funzionino con efficacia e in modo riproducibile sulla base delle specifiche del prodotto e delle modalità di processo approvate.</p> <p><i>Sample/Cut-off</i> (campione / valore soglia).</p> <p>“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”⁴.</p> <p>Sistema gestionale informatizzato.</p> <p>Servizio trasfusionale.</p> <p>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.</p> <p>“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”⁴.</p> <p>Unità di Raccolta (del sangue e degli emocomponenti).</p> <p>Documento che indica, in riferimento alle finalità previste per un processo o sistema, i risultati, essenziali (“<i>must</i>”) e desiderabili (“<i>wants</i>”), per esso attesi.</p> <p>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.</p>
--	---

⁴ [rif. 10]

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2ª Edizione
	Sezione A	
	Introduzione	

3. Riferimenti normativi e bibliografici

- 1) Burr John T. "SPC. Il controllo statistico dei processi. Guida facile in 5 lezioni". Ed Itaca, 1991.
- 2) Stephens K.S. "ASQC Vol. 2 - Come eseguire il campionamento continuo (CSP)". Ed Itaca, 1994.
- 3) R.G. Cable. Hemoglobin Determination in Blood Donors. Transfusion Medicine Reviews, Vol IX, n° 2, 1995.
- 4) Direttiva 2004/33/CE della Commissione, del 22 marzo 2004, che applica la direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio relativa a taluni requisiti tecnici del sangue e degli emocomponenti. G.U. dell'Unione Europea, L 91 del 30.3.2004.
- 5) 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).
- 6) Douglas C. Montgomery. Progettazione ed Analisi degli Esperimenti. McGraw-Hill. 2005.
- 7) Decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191 "Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umane" (G.U. Serie Generale n.261 del 9 novembre 2007 - Suppl. Ordinario n. 228).
- 8) 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" (G.U. n. 261 del 9 novembre 2007 - Suppl. Ordinario n. 228).
- 9) UNI ISO 2859-1:2007 "Procedimenti di campionamento nell'ispezione per attributi - Parte 1: Schemi di campionamento indicizzati secondo il limite di qualità accettabile (AQL) nelle ispezioni lotto per lotto".
- 10) 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. Serie Generale n. 19 del 23 gennaio 2008).
- 11) Accordo del 29 ottobre 2009 tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano recante: "Requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici minimi per l'esercizio delle attività sanitarie delle banche di sangue da cordone ombelicale" (G.U. n. 288 del 11 dicembre 2009 - Suppl. Ordinario n. 231).
- 12) 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" (G.U. n. 40 del 18 febbraio 2010).
- 13) ISO 11462-2:2010. "Guidelines for implementation of statistical process control (SPC) - Catalogue of tools and techniques".
- 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.
Disponibile all'indirizzo web: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2ª Edizione
	Sezione A	
	Introduzione	

- 15) 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).
Disponibile all’indirizzo web: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
- 16) 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).
Disponibile all’indirizzo web: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
- 17) European Medicines Agency. ICH Q9 “Quality Risk Management” (2011). Disponibile all’indirizzo web:
Disponibile all’indirizzo web: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
- 18) ISPE. “ISPE Good Practice Guide: Cold Chain Management” (2011).
- 19) 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 luglio 2012).
- 20) Afnor. FD X15-140 “Measurement of air moisture - Climatic and thermostatic chambers - Characterisation and verification - Mesure de l’humidité de l’air” (2013).
- 21) ISO 11462-1:2014. “Guidelines for implementation of statistical process control (SPC) - Elements of SPC”.
- 22) UNI ISO 7870-1:2014. “Carte di controllo - Parte 1: Linee guida generali”.
- 23) 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 15 “Qualification and validation” (2015).
Disponibile all’indirizzo web: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
- 24) SIMTI (Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia). “Standard di Medicina Trasfusionale”. Edizioni SIMTI. 3ª Ed. 2017.
Disponibile all’indirizzo web: http://www.STi.it/linee_guida.aspx?ok=1.
- 25) Accordo, ai sensi dell’articolo 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, sul documento recante “Revisione dell’Accordo Stato Regioni 10 luglio 2003 (Rep. Atti 1770ICSR), in attuazione dell’articolo 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, per la definizione dei requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici e delle linee guida di accreditamento delle strutture afferenti al programma di trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE)”. Rep. Atti n. 49/CSR del 25 maggio 2021.
- 26) Decreto legislativo 19 marzo 2018, n. 19 “Attuazione della direttiva (UE) 2016/1214 della Commissione del 25 luglio 2016, recante modifica della direttiva 2005/62/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche del sistema di qualità per i servizi trasfusionali” (G.U. Serie Generale n. 66 del 20 marzo 2018).

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	<i>2^a Edizione</i>
	Sezione A	
	Introduzione	

- 27) EDQM (European Directorate for the Quality medicines & Health care). European pharmacopoeia. 10th edition, 2019.
- 28) Centro nazionale sangue. Linea guida LG CNS 06 “Linee Guida per il trasporto delle unità di sangue ed emocomponenti e dei relativi campioni biologici”. Rev. 0 del 21 febbraio 2020.
- 29) EDQM (European Directorate for the Quality medicines & Health care). “Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components”. 20th edition, 2020.
- 30) Accordo, ai sensi dell’articolo 2, comma 1-bis del decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 208, così come aggiunto dall’articolo 1, comma 1, lett. b), del decreto legislativo 19 marzo 2018, n. 19, tra il Governo, le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano, concernente “Aggiornamento e revisione dell’Accordo Stato-Regioni 16 dicembre 2010 (rep. atti n. 242/CSR) sui requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti e sul modello per le visite di verifica” (Rep. Atti n. 29/CSR del 25 marzo 2021).

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2ª Edizione
	Sezione A	
	Introduzione	

4. Requisiti autorizzativi inerenti alle attività di qualificazione, convalida e change control

4.1 Requisiti applicabili per i Servizi Trasfusionali

O.1 La Persona Responsabile del Servizio Trasfusionale elabora un documento di **politica per la qualità** che definisce gli indirizzi, gli obiettivi generali e le politiche da perseguire in relazione alla qualità dei prodotti e delle prestazioni. [...]

O.1.1 La politica per la qualità include un **sistema di gestione del rischio**, atto a consentire la valutazione, il controllo, la comunicazione e la revisione dei rischi in relazione alla qualità e sicurezza dei prodotti, alla salute del donatore / del paziente e alla tutela degli operatori e dell'ambiente.

O.8 Ove previsto dalla normativa vigente, o laddove le attività di analisi e valutazione dei rischi svolte dal Servizio Trasfusionale lo evidenzino come necessario, i **processi** che influiscono sulla qualità e sulla sicurezza del sangue, degli emocomponenti e delle CSE / dei linfociti vengono **convalidati**, a fronte di risultati attesi specificati, prima di essere introdotti e a seguito di modifiche rilevanti, in riferimento a procedure scritte e in conformità a quanto definito dalla normativa vigente.

O.8.1 È adottato un sistema documentato per il costante **monitoraggio dei suddetti processi**, anche attraverso appropriate **tecniche statistiche**, e per la loro **valutazione periodica** al fine di accertare il **mantenimento del loro stato di convalida**.

O.9 I **metodi analitici** impiegati dal Servizio Trasfusionale per l'effettuazione dei test di qualificazione biologica, compresi i test infettivologici di conferma, e per l'effettuazione dei test di compatibilità pre-trasfusionale sui pazienti vengono **convalidati**, a fronte di risultati attesi specificati, prima di essere introdotti e a seguito di modifiche rilevanti, in riferimento a procedure scritte e in conformità a quanto definito dalla normativa vigente.

O.9.1 È adottato un sistema documentato per il costante **monitoraggio dei suddetti metodi analitici**, anche attraverso appropriate **tecniche statistiche**, e per la loro **valutazione periodica** al fine di accertare il **mantenimento del loro stato di convalida**.

O.11 La pianificazione delle **prove di convalida dei processi**, dei **software** dei sistemi gestionali informatizzati e dei metodi analitici prevede la definizione di:

- parametri da verificare, identificati attraverso una analisi e valutazione dei rischi;
- criteri di accettazione da considerare per le verifiche;
- condizioni di prova;
- modalità previste per la raccolta/valutazione dei risultati delle attività di prova;
- gestione di eventuali scostamenti riscontrati in relazione ai risultati attesi.

O.13 I **locali / le aree e le apparecchiature** che influiscono sulla sicurezza e qualità dei prodotti e sulle attività correlate vengono **qualificati**, a fronte di requisiti specificati, prima dell'uso e a fronte di modifiche rilevanti, in riferimento a procedure scritte e in conformità alla normativa vigente.

O.13.1 Tali locali/aree ed apparecchiature sono **verificati ad intervalli regolari ed appropriati** al fine di accertare il **mantenimento del loro stato di qualificazione**.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2ª Edizione
	Sezione A	
	Introduzione	

O.14 Gli impianti/sistemi che influiscono sulla sicurezza e qualità dei prodotti, nonché sulla sicurezza dei donatori, dei pazienti, degli operatori e dell'ambiente, vengono **qualificati**, a fronte di requisiti specificati, prima dell'uso e a fronte di modifiche rilevanti, in riferimento a procedure scritte e in conformità alla normativa vigente.

O.14.1 Tali impianti/sistemi sono **verificati ad intervalli regolari ed appropriati** al fine di accertare il **mantenimento del loro stato di qualificazione**.

O.15 Le attività di **convalida/riconvalida** e di **qualificazione/riqualificazione** sono definite a fronte di attività documentate di **analisi e valutazione dei rischi** associati ai processi/sistemi e sono pianificate e formalizzate in appositi documenti, approvati da personale competente ed autorizzato.

O.15.1 I **dati a supporto delle attività di convalida e/o di qualificazione** eventualmente acquisiti da fonti esterne al Servizio Trasfusionale sono formalmente verificati da personale autorizzato prima del loro utilizzo.

O.16 La **programmazione delle attività di convalida/riconvalida e di qualificazione/riqualificazione** è definita e formalizzata in relazione al ciclo di vita dei prodotti, dei processi, dei sistemi e delle componenti dei processi/sistemi (locali/aree, apparecchiature, impianti, infrastrutture informatiche).

O.17 Le attività inerenti ai **percorsi di convalida e di qualificazione**, compresa quella di **analisi e valutazione dei rischi**, sono svolte da **personale competente e adeguatamente formato** sulle metodologie e tecniche da applicare.

O.18 I **dati inerenti ai percorsi di convalida e di qualificazione**, compresi quelli relativi al personale coinvolto, ai risultati conseguiti, alle eventuali deviazioni riscontrate e alla loro gestione, sono documentati e verificati da personale autorizzato.

O.19 È adottato un sistema documentato per il **controllo dei cambiamenti** da introdurre nei processi/attività e nei sistemi gestionali informatizzati che li supportano, che possono significativamente influenzare il livello di qualità e sicurezza del sangue, degli emocomponenti, e delle CSE / dei linfociti, la loro disponibilità e l'integrità e tracciabilità dei relativi dati. L'impatto dei suddetti cambiamenti viene preliminarmente valutato e, sulla base di appropriate analisi e valutazioni dei rischi e tecnico-scientifiche, sono definite le attività da svolgere prima della loro implementazione.

O.29 La direzione del Servizio Trasfusionale effettua periodiche **revisioni del sistema qualità**, almeno su base annuale, con lo scopo di valutare la adeguatezza del sistema di gestione per la qualità e di individuare eventuali criticità che richiedono l'avvio di azioni correttive, preventive o di miglioramento.

O.29.1 Tali revisioni includono una valutazione del livello di qualità dei prodotti e delle attività che comprenda almeno il riesame di:

- [...]
- risultati dei controlli di qualità degli emocomponenti;
- risultati dei controlli critici di processo;
- stato di convalida dei processi;
- [...]
- stato di qualificazione delle apparecchiature, degli impianti e dei locali/aree;
- [...]
- cambiamenti introdotti nei processi;
- [...]

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2ª Edizione
	Sezione A	
	Introduzione	

O.32 È designato un **responsabile della produzione**, a cui viene demandata la responsabilità della regolamentazione e del coordinamento delle attività di produzione e conservazione degli emocomponenti al fine di garantire i livelli di qualità stabiliti per gli stessi dalla normativa vigente, con particolare riferimento:

- [...]
- alla **qualificazione dei locali/aree, degli impianti e delle apparecchiature** impiegati per i processi di produzione e conservazione degli emocomponenti, nonché al mantenimento del loro stato di qualificazione;
- alla **convalida dei processi di produzione e conservazione degli emocomponenti e al mantenimento del loro stato di convalida**;
- [...]

O.33 È designato un **responsabile del controllo della qualità**, che opera indipendentemente dal responsabile della produzione degli emocomponenti, a cui viene demandata la responsabilità della progettazione, della regolamentazione, del coordinamento e della verifica di tutte le attività di controllo qualità svolte all'interno del Servizio Trasfusionale, con particolare riferimento alle seguenti attività, ove applicabili:

- [...]
- controllo delle attività diagnostiche di laboratorio finalizzate alla qualificazione biologica degli emocomponenti e ai test di compatibilità pre-trasfusionale (**convalida dei metodi analitici, controlli di qualità interni, valutazione esterna di qualità, [...]**).
- [...]

O.75 I rapporti tra il Servizio Trasfusionale e le Unità di Raccolta ad esso afferenti sono regolati da **accordi scritti** che definiscono, oltre alle rispettive responsabilità, gli **standard** organizzativi e operativi relativi allo svolgimento delle attività previste per le Unità di Raccolta, con particolare riferimento a:

[...]

O.75.9 **qualificazione dei locali/aree, delle autoemoteche e delle apparecchiature** da impiegare per la raccolta, la conservazione temporanea ed il trasporto del sangue e degli emocomponenti;

O.75.10 **convalida dei processi** e dei **software** dei sistemi gestionali informatizzati;

O.75.11 gestione dei cambiamenti;

O.75.12 controllo/monitoraggio della qualità dei prodotti e delle attività;

[...]

O.98.6.1 La procedura per la detersione e la disinfezione della cute viene **convalidata** prima della sua introduzione e a seguito di modifiche rilevanti.

O.98.6.2 L'efficacia di tale procedura viene **verificata ad intervalli regolari**.

O.98.7.1 La procedura per la raccolta delle CSE e dei linfociti viene **convalidata** prima della sua introduzione e a seguito di modifiche rilevanti.

O.98.7.2 L'efficacia di tale procedura viene **verificata ad intervalli regolari**.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2ª Edizione
	Sezione A	
	Introduzione	

O.106 I processi di **scomposizione del sangue intero**, di **congelamento del plasma** e di **congelamento di emazie e piastrine per uso trasfusionale** vengono **convalidati** a fronte di risultati attesi specificati, prima di essere introdotti e a seguito di modifiche rilevanti.

O.107 Gli altri **processi/attività di lavorazione/trattamento degli emocomponenti** sono oggetto di adeguate attività di **analisi e valutazione dei rischi** finalizzate ad identificare le attività di convalida e qualificazione necessarie ai fini della qualità e sicurezza del prodotto.

O.110 Le **procedure di connessione sterile** vengono **convalidate**, prima della loro introduzione e a seguito di modifiche rilevanti, in relazione alla capacità dei sistemi di garantire il corretto allineamento dei segmenti saldati, la tenuta delle saldature ed il mantenimento della sterilità degli emocomponenti assemblati.

O.113 È adottato un sistema documentato per l'effettuazione dei **controlli di qualità degli emocomponenti prodotti**, secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

O.113.1 I controlli di qualità degli emocomponenti, i relativi esiti e le azioni intraprese a fronte di eventuali non conformità sono documentati, monitorati e sottoposti a **verifica periodica**.

O.117 Le procedure per le **attività di qualificazione biologica degli emocomponenti** definiscono:

[...]

O.117.2 i **metodi**, preventivamente **convalidati**, per l'effettuazione dei test;

[...]

O.120 Per ogni attività diagnostica di laboratorio finalizzata alla qualificazione biologica degli emocomponenti e ai test di compatibilità pre-trasfusionale è assicurato un adeguato **programma di controlli di qualità interni**.

O.121 È garantita la sistematica partecipazione ai **programmi di valutazione esterna di qualità**, anche promossi dalle istituzioni nazionali competenti, dei sistemi analitici impiegati per i test di qualificazione biologica degli emocomponenti e per i test di compatibilità pre-trasfusionale.

O.127 Le **condizioni di conservazione delle unità di sangue, emocomponenti e CSE/linfociti**, finalizzate a garantire il mantenimento delle caratteristiche qualitative delle stesse, vengono **convalidate** a fronte di risultati attesi specificati, prima di essere introdotte e a seguito di modifiche rilevanti, e sono regolamentate da procedure scritte, conformi alla normativa nazionale ed europea vigente e alle disposizioni all'uopo emanate dalle autorità nazionali competenti.

O.129 Le attività di **confezionamento e trasporto delle unità di sangue, emocomponenti e CSE/linfociti e dei campioni biologici**, finalizzate a garantire il mantenimento dell'integrità fisica e delle caratteristiche biologiche degli stessi, nonché la tutela della sicurezza degli operatori e dell'ambiente, vengono **convalidate** a fronte di risultati attesi specificati, prima di essere introdotte e a seguito di modifiche rilevanti, e sono regolamentate da procedure scritte, conformi alla normativa nazionale ed europea vigente e alle disposizioni all'uopo emanate dalle autorità nazionali competenti.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione A	
	Introduzione	

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

UO.1 La Persona Responsabile dell'Unità di Raccolta elabora un documento di **politica per la qualità** che definisce gli indirizzi, gli obiettivi generali e le politiche da perseguire in relazione alla qualità dei prodotti e delle prestazioni. [...]

UO.1.1 La politica per la qualità include un **sistema di gestione del rischio**, atto a consentire la valutazione, il controllo, la comunicazione e la revisione dei rischi in relazione alla qualità e sicurezza dei prodotti, alla salute del donatore e alla tutela degli operatori e dell'ambiente.

UO.8 Ove previsto dalla normativa vigente, o laddove le attività di analisi e valutazione dei rischi svolte dall'Unità di Raccolta o dal Servizio Trasfusionale di afferenza lo evidenzino come necessario, i **processi** che influiscono sulla qualità e sulla sicurezza del sangue e degli emocomponenti vengono **convalidati**, a fronte di requisiti specificati, prima di essere introdotti e a seguito di modifiche rilevanti, in riferimento a procedure scritte e conformi alla normativa vigente, elaborate in base agli *standard* organizzativi e operativi definiti dal Servizio Trasfusionale.

UO.8.1 È adottato un sistema documentato, definito in base agli *standard* organizzativi e operativi definiti dal Servizio Trasfusionale a cui l'Unità di Raccolta afferisce, per il costante **monitoraggio dei suddetti processi**, anche attraverso appropriate **tecniche statistiche**, e per la loro valutazione periodica al fine di accertare il **mantenimento del loro stato di convalida**.

UO.10 La pianificazione delle **prove di convalida dei processi** e dei *software* dei sistemi gestionali informatizzati prevede la definizione di:

- parametri da verificare ai fini della convalida, identificati attraverso una analisi e valutazione dei rischi;
- criteri di accettazione da considerare per le verifiche;
- condizioni di prova;
- modalità previste per la raccolta/valutazione dei risultati delle attività di prova;
- gestione di eventuali scostamenti riscontrati in relazione ai risultati attesi.

UO.12 I **locali / le aree e le apparecchiature** che influiscono sulla sicurezza e qualità dei prodotti e sulle attività correlate vengono **qualificati**, a fronte di requisiti specificati, prima dell'uso e a fronte di modifiche rilevanti, in riferimento a procedure scritte conformi alla normativa vigente e agli *standard* organizzativi e operativi definiti dal Servizio Trasfusionale a cui l'Unità di Raccolta afferisce.

UO.12.1 Tali locali/aree ed apparecchiature sono **verificati ad intervalli regolari ed appropriati** al fine di accertare il **mantenimento del loro stato di qualificazione**.

UO.13 Gli **impianti/sistemi** che influiscono sulla sicurezza e qualità dei prodotti, nonché sulla sicurezza dei donatori, degli operatori e dell'ambiente vengono **qualificati**, a fronte di requisiti specificati, prima dell'uso e a fronte di modifiche rilevanti, in riferimento a procedure scritte conformi alla normativa vigente e agli *standard* organizzativi e operativi definiti dal Servizio Trasfusionale a cui l'Unità di Raccolta afferisce.

UO.13.1 Tali impianti/sistemi sono **verificati ad intervalli regolari ed appropriati** al fine di accertare il **mantenimento del loro stato di qualificazione**.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2ª Edizione
	Sezione A	
	Introduzione	

UO.14 Le attività di **convalida/riconvalida** e di **qualificazione/riqualificazione** sono definite a fronte di attività documentate di **analisi e valutazione dei rischi** associati ai processi/sistemi e sono pianificate e formalizzate in appositi documenti, approvati da personale competente ed autorizzato.

UO.14.1 I **dati a supporto delle attività di convalida e/o di qualificazione** acquisiti da fonti esterne all'Unità di Raccolta sono formalmente verificati, prima del loro utilizzo, a cura di personale autorizzato presso la Struttura o presso il Servizio Trasfusionale a cui questa afferisce.

UO.15 La **programmazione delle attività di convalida/riconvalida e di qualificazione/riqualificazione** è definita e formalizzata in relazione al ciclo di vita dei prodotti, dei processi, dei sistemi e delle componenti dei processi/sistemi (locali/aree, apparecchiature, impianti, infrastrutture informatiche).

UO.16 Le attività inerenti ai **percorsi di convalida e di qualificazione**, compresa quella di **analisi e valutazione dei rischi**, sono svolte da **personale competente ed adeguatamente formato** sulle metodologie e tecniche da applicare, in relazione agli *standard* organizzativi e operativi definiti dal Servizio Trasfusionale di riferimento.

UO.17 I **dati inerenti ai percorsi di convalida e di qualificazione**, compresi quelli relativi al personale coinvolto, ai risultati conseguiti, alle eventuali deviazioni riscontrate e alla loro gestione, sono documentati e verificati da personale autorizzato presso la Struttura o presso il Servizio Trasfusionale a cui questa afferisce.

UO.18 È adottato un sistema documentato per il **controllo dei cambiamenti** da introdurre nei processi/attività e nei sistemi gestionali informatizzati che li supportano, preventivamente condivisi con il Servizio Trasfusionale di riferimento, che possono significativamente influenzare il livello di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti, la loro disponibilità e l'integrità e tracciabilità dei relativi dati. L'impatto dei suddetti cambiamenti viene preliminarmente valutato e, sulla base di appropriate analisi e valutazioni dei rischi e tecnico-scientifiche, sono definite le attività da svolgere prima della loro implementazione.

UO.23 La direzione dell'Unità di Raccolta effettua **periodiche revisioni del sistema qualità**, almeno su base annuale, con lo scopo di valutare la adeguatezza del sistema di gestione per la qualità e di individuare eventuali criticità che richiedono l'avvio di azioni correttive, preventive o di miglioramento.

UO.23.1 Tali revisioni includono una valutazione del livello di qualità dei prodotti e delle attività che comprenda almeno il riesame di:

- [...]
- risultati dei controlli critici di processo;
- stato di convalida dei processi;
- [...]
- stato di qualificazione delle apparecchiature, degli impianti e dei locali/aree;
- [...]
- cambiamenti introdotti nei processi;
- [...]

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2ª Edizione
	Sezione A	
	Introduzione	

UO.66 I rapporti tra l'Unità di Raccolta ed il Servizio Trasfusionale a cui questa afferisce sono regolati da accordi scritti che definiscono, oltre alle rispettive responsabilità, gli *standard* organizzativi e operativi relativi allo svolgimento delle attività previste per l'Unità di Raccolta, con particolare riferimento a:

[...]

UO.6.9 qualificazione dei locali/aree, delle autoemoteche e delle apparecchiature da impiegare per la raccolta, la conservazione temporanea ed il trasporto del sangue e degli emocomponenti;

UO.66.10 convalida dei processi e dei *software* dei sistemi gestionali informatizzati;

UO.66.11 gestione dei cambiamenti;

UO.66.12 controllo/monitoraggio della qualità dei prodotti e delle attività;

[...]

UO.80 È adottato un sistema documentato per le attività di raccolta del sangue e degli emocomponenti, [...].

UO.81 Tale sistema definisce le modalità per:

[...]

UO.81.6 la *detersione e disinfezione della cute prima della venipuntura*, da effettuarsi secondo la *procedura convalidata* fornita dal Servizio Trasfusionale a cui l'Unità di Raccolta afferisce;

UO.85 Le *condizioni per la conservazione temporanea delle unità di sangue ed emocomponenti*, finalizzate a garantire il mantenimento delle caratteristiche qualitative delle stesse, vengono *convalidate* a fronte di risultati attesi specificati, prima di essere introdotte e a seguito di modifiche rilevanti, e sono regolamentate da procedure scritte, conformi alla normativa nazionale ed europea vigente e alle disposizioni all'uso emanate dalle autorità nazionali competenti, nonché agli *standard* organizzativi e operativi definiti dal Servizio Trasfusionale di riferimento.

UO.86 Le *attività di confezionamento e trasporto delle unità di sangue ed emocomponenti e dei campioni biologici*, finalizzate a garantire il mantenimento dell'integrità e delle caratteristiche biologiche degli stessi, nonché la tutela della sicurezza degli operatori e dell'ambiente, vengono *convalidate* a fronte di risultati attesi specificati, prima di essere introdotte e a seguito di modifiche rilevanti, e sono regolamentate da procedure scritte, conformi alla normativa nazionale ed europea vigente e alle disposizioni all'uso emanate dalle autorità nazionali competenti, nonché agli *standard* organizzativi e operativi definiti dal Servizio Trasfusionale di riferimento.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2ª Edizione
	Sezione A	
	Introduzione	

5. Processi/attività da convalidare

In riferimento a quanto definito dai requisiti autorizzativi di cui all'Accordo Stato-Regioni del 25 marzo 2021, devono sempre essere convalidati i seguenti processi/attività, ove esplicitati dalle Strutture:

- ST:**
- Procedura per la detersione e la disinfezione della cute prima della venipuntura.
 - Procedura per la raccolta delle CSE e dei linfociti.
 - Processo di scomposizione del sangue intero.
 - Processo di congelamento del plasma.
 - Processo di congelamento di emazie e piastrine per uso trasfusionale.
 - Procedure di connessione sterile.
 - Condizioni di conservazione delle unità di sangue, emc e CSE/linfociti.
 - Processo di confezionamento e trasporto delle unità di sangue, emc e CSE/linfociti e dei campioni biologici.
 - Metodi analitici impiegati per l'effettuazione dei test di qualificazione biologica, compresi i test infettivologici di conferma, e per l'effettuazione dei test di compatibilità pre-trasfusionale.

Per quanto attiene ai **processi di lavorazione/trattamento successivi alla scomposizione del sangue intero** (scongelo di plasma, emazie e piastrine per uso trasfusionale, lavaggio degli emc, inattivazione microbiologica degli emc, irradiazione degli emc, assemblaggio - o *pooling* - di singoli emc, frazionamento in subunità di singoli emc), è responsabilità del ST stabilire se attivare o meno un percorso di convalida, a fronte delle risultanze di adeguate attività di **analisi e valutazione dei rischi**.

Ove valutato appropriato, infatti, la garanzia della capacità di tali processi di conseguire i risultati attesi può essere conseguita ed attestata attraverso la qualificazione delle componenti "critiche" dei processi stessi (ad es. le apparecchiature impiegate) e/o altre modalità (ad es. effettuazione di specifici test).

- UdR:**
- *Procedura per la detersione e la disinfezione della cute prima della venipuntura (convalidata dal ST di riferimento).*
 - Condizioni per la conservazione temporanea delle unità di sangue ed emc.
 - Processo di confezionamento e trasporto delle unità di sangue/emc e dei campioni biologici.



*I ST e le UdR devono inoltre convalidare i **software dei sistemi gestionali informatizzati** impiegati per l'erogazione del servizio / a supporto delle attività di raccolta di sangue ed emocomponenti.*



*Presso le **UdR**, le attività di convalida devono essere svolte in riferimento a procedure elaborate in base agli standard organizzativi e operativi definiti dal **ST** di afferenza. I livelli di responsabilità relativi alle attività di convalida svolte presso queste Strutture devono essere definiti nell'ambito degli **accordi scritti** che regolamentano i rapporti tra le UdR e i ST.*



*Per quanto riguarda i processi di raccolta, lavorazione, conservazione e trasporto delle **cellule staminali emopoietiche**, si rimanda alla specifica normativa applicabile⁵.*

⁵ [rif. 7, 11, 12, 25]

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	<i>2ª Edizione</i>
	Sezione B	
	Documenti generali per le attività di qualificazione, convalida e change control	

Sezione B

**Documenti generali per le attività di qualificazione,
convalida e change control**

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2ª Edizione
	Sezione B	
	Documenti generali per le attività di qualificazione, convalida e change control	

1. Procedura generale per le attività di qualificazione, convalida e “change control”

Nell’ambito del Sistema di gestione per la qualità di ogni Struttura, deve essere definita ed approvata una **Procedura generale per le attività di qualificazione, convalida e gestione controllata dei cambiamenti (“change control”)**, 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 dovrebbe sviluppare almeno i seguenti aspetti:

Sezione della Procedura	Aspetti da sviluppare
Scopo della procedura	La Procedura dovrebbe definire gli obiettivi degli studi di convalida condotti nell’ambito della Struttura, che sono quelli di garantire, a fronte di evidenze oggettive, la capacità 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 (<i>change control</i>).
Campo di applicazione	La Procedura dovrebbe definire il campo di applicazione delle prescrizioni in essa contenute. In questa sezione possono essere indicati i processi, le procedure e i metodi da convalidare in relazione a quanto prescritto dalle norme vigenti e alle analisi e valutazioni dei rischi effettuate dalla Struttura.
Riferimenti normativi/bibliografici	La Procedura dovrebbe indicare le norme e linee guida prese a riferimento per la regolamentazione delle attività di qualificazione, convalida e <i>change control</i> .
Documenti di riferimento (di origine interna ed esterna)	La Procedura dovrebbe contenere i riferimenti ad altre procedure correlate alle attività di qualificazione, convalida e <i>change control</i> in vigore nell’ambito del Sistema di gestione per la qualità attuato nella Struttura (es. qualificazione dei fornitori, gestione delle competenze del personale, gestione dei documenti e delle registrazioni, gestione delle apparecchiature) e ad eventuali documenti di origine esterna (es. procedure aziendali o regionali applicabili per i ST, indicazioni fornite dal ST di afferenza per le UdR).
Struttura organizzativa e responsabilità associate alle attività di qualificazione, convalida e <i>change control</i>	<p>La Persona Responsabile della Struttura deve identificare in modo chiaro le funzioni a cui è assegnata la responsabilità delle attività di:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ identificazione, analisi e valutazione dei rischi; ▪ pianificazione delle attività di qualificazione, convalida e <i>change control</i>; ▪ svolgimento delle suddette attività; ▪ riesame dei risultati delle suddette attività e autorizzazioni finali. <p>I soggetti incaricati devono possedere comprovate competenze 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.</p> <p>Nei ST che svolgono attività produttive, il Responsabile della Produzione deve essere sempre coinvolto nelle attività di qualificazione, convalida e <i>change control</i> che riguardano i processi di produzione e di conservazione degli emc.</p> <p>Nei ST che effettuano test di qualificazione biologica e di compatibilità pre-trasfusionale sui pazienti, il Responsabile del controllo di qualità deve sempre essere coinvolto nelle attività di convalida dei metodi analitici impiegati per i test di qualificazione biologica degli emc e per i test di compatibilità pre-trasfusionale.</p>

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2ª Edizione
	Sezione B	
	Documenti generali per le attività di qualificazione, convalida e change control	

Sezione della Procedura	Aspetti da sviluppare
Attività previste ai fini della convalida dei processi e della qualificazione delle loro componenti "critiche"	La Procedura deve definire la sequenza di attività previste ai fini della convalida dei processi e di qualificazione delle loro componenti "critiche" e, per ogni attività, le modalità operative da adottare.
Attività previste ai fini del monitoraggio e della verifica periodica del mantenimento dello stato di convalida dei processi e dello stato di qualificazione delle loro componenti "critiche"	La Procedura deve definire le modalità da adottare per la pianificazione delle attività di monitoraggio e di verifica periodica del mantenimento dello stato di convalida dei processi e dello stato di qualificazione delle loro componenti "critiche", nonché i relativi raccordi con altre procedure del Sistema di gestione per la qualità attivato presso la Struttura.
Attività previste ai fini della gestione controllata dei cambiamenti (<i>change control</i>)	La Procedura può descrivere i meccanismi previsti in caso di cambiamenti introdotti nei processi (compresi quelli non convalidati) e alle loro componenti. In alternativa, tali meccanismi devono essere definiti in una Procedura <i>ad hoc</i> .
Registrazioni da produrre nell'ambito delle attività di qualificazione, convalida e <i>change control</i>	La Procedura deve indicare le registrazioni da produrre e conservare al fine di attestare l'iter seguito per le attività di qualificazione, convalida e <i>change control</i> , i soggetti coinvolti, i risultati conseguiti e la gestione di eventuali deviazioni rilevate, indicando eventuali <i>format</i> da utilizzare allo scopo.
Distribuzione della Procedura	La Procedura dovrebbe elencare i soggetti operanti nella Struttura ai quali devono essere distribuiti la Procedura stessa, eventuali documenti derivati ed i <i>format</i> da utilizzare, secondo le modalità definite nell'ambito del Sistema di gestione per la qualità in vigore.

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

 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**, è riportato un esempio di **Procedura generale per le attività di qualificazione, convalida e gestione controllata dei cambiamenti**.



	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione B	
	Documenti generali per le attività di qualificazione, convalida e change control	

2. Programmazione delle attività di qualificazione e convalida

La Struttura deve definire e formalizzare la **programmazione delle attività di qualificazione e convalida** previste, anche al fine di tenere sotto controllo il corretto e puntuale svolgimento delle attività.

Gli strumenti impiegati ai fini della programmazione devono essere idonei ad evidenziare almeno:

- i Settori della Struttura interessati (es. produzione emc, qualificazione biologica emc);
- i processi/procedure/metodi per i quali è prevista la convalida;
- le componenti dei processi (locali/aree, impianti, apparecchiature) per i quali è prevista la qualificazione;
- i tempi previsti per le attività di convalida dei processi/procedure/metodi e per la verifica periodica del loro stato di convalida;
- i tempi previsti per le attività di qualificazione delle componenti dei processi e per la verifica periodica del loro stato di qualificazione;
- i responsabili delle suddette attività.

Per ogni attività programmata, è utile registrare via via gli elementi salienti relativi alle attività svolte, quali:

- il riferimento ai documenti utilizzati per le attività di qualificazione e convalida (es. Piani di qualificazione, Piani di convalida);
- la data di svolgimento delle attività di qualificazione/convalida e delle verifiche periodiche;
- gli esiti delle attività di qualificazione/convalida e di verifica periodica.

La Struttura deve stabilire il/i soggetto/i a cui è demandata la responsabilità della programmazione delle suddette attività e della diffusione delle relative informazioni al personale interessato.

Eventuali modifiche apportate a quanto definito nei programmi devono essere supportate da adeguato razionale.

Nella **Appendice 1**, è riportato un esempio di *format* per la programmazione e registrazione delle attività di qualificazione e convalida.



	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	<i>2^a Edizione</i>
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

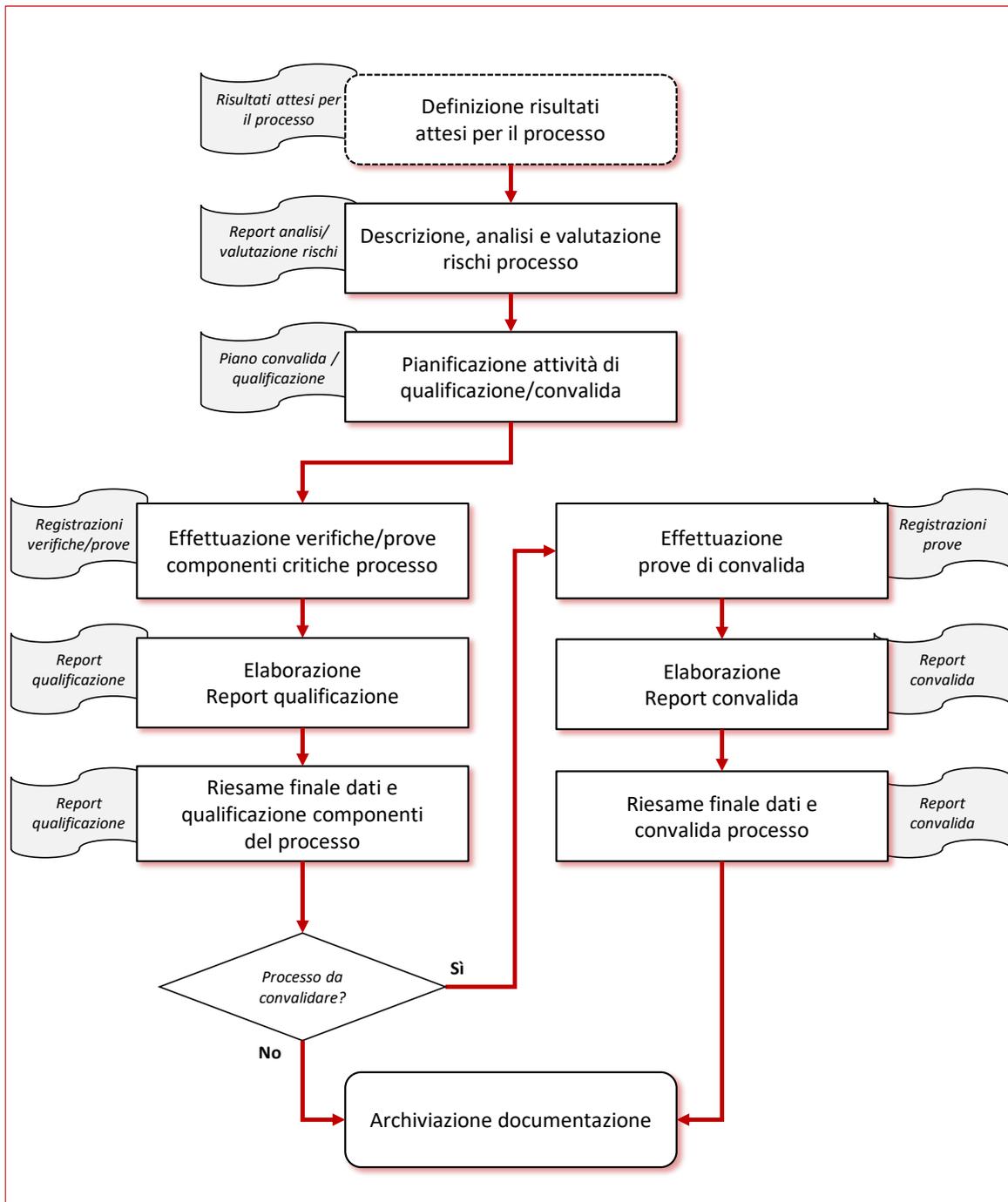
Sezione C

Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control

1. Flusso delle attività di qualificazione e convalida

La *flow chart* in **Fig.1** illustra la sequenza di attività (fasi) che caratterizzano la gestione delle attività di convalida dei processi/attività espliciti all'interno di una Struttura e di qualificazione delle loro componenti.

Fig.1 – Flow chart Gestione attività di qualificazione e convalida



I capitoli che seguono illustrano i principi di base e le modalità di attuazione di ciascuna fase della *flow chart*.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

2. Fasi delle attività di qualificazione e convalida

2.1 Definizione dei risultati attesi per il processo

Come anticipato nella Sez. A *Introduzione*, Cap.2 *Definizioni e abbreviazioni* di questa Guida, la “convalida” è definibile come la “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”.

Il primo *step* consiste quindi nella definizione dei **risultati attesi per il processo** in esame, in relazione ai quali verranno svolte le successive attività di analisi e valutazione dei rischi.

La Struttura deve dunque formalizzare, all’interno del *Piano di convalida*⁶ del processo considerato o in un documento *ad hoc*:

- i risultati attesi funzionali essenziali (*must*), in riferimento alle disposizioni normative vigenti o ad altri vincoli che la Struttura deve obbligatoriamente rispettare (ad es. dettati da accordi formalizzati con terze parti);
- eventuali risultati funzionali attesi preferenziali (*wants*), in relazione a specifiche esigenze della Struttura;
- eventuali risultati attesi non funzionali che devono essere soddisfatti, in riferimento ad esempio a tempi e costi.



Nel linguaggio utilizzato in ambito **GMP**, per i risultati attesi per il processo viene utilizzata l’espressione “**User Requirements Specification**” (URS).



Ogni risultato atteso deve essere espresso in modo tale da rendere possibile la **misurazione/verifica** del suo conseguimento nel corso delle prove effettuate ai fini della convalida del processo⁷.



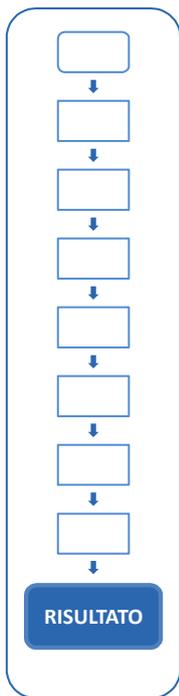
In questa fase, la Struttura deve definire i risultati che il processo deve conseguire e **non ipotizzare soluzioni tecniche**.

⁶ V. Par. 2.5 di questa Sezione, *Pianificazione ed effettuazione della convalida del processo*.

⁷ V. Par. 2.5.1 di questa Sezione, *Progettazione delle prove da effettuare per la convalida di un processo*.

2.2 Descrizione del processo

Al fine di permettere l'identificazione e la valutazione dei potenziali rischi associati ad un processo, necessarie ai fini della corretta pianificazione delle attività di qualificazione e convalida, la Struttura deve innanzitutto "fotografare" il processo in esame, attraverso una descrizione comprensiva delle principali "componenti" in esso impiegate.



La descrizione 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, quali:

- i locali / le aree in cui si esplicano le attività;
- gli impianti presenti nei locali in cui si esplicano le attività;
- le apparecchiature impiegate;
- i materiali utilizzati;
- eventuali altri elementi utili alla successiva analisi (sistemi gestionali informatizzati di supporto alle attività, documentazione prescrittiva in vigore presso la Struttura, etc.).

La descrizione di un processo dovrebbe essere effettuata 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.

La Fig.2 illustra un esempio di schema per la descrizione e la analisi di un processo.

Fig.2 - Esempio di schema per la descrizione di un processo

Fase processo		Locali/ aree	Impianti	Apparecchiature	Materiali
1					
2					
3					
4					

Nella **Appendice 3**, sono riportati esempi di descrizione di alcuni processi (*si precisa che le esemplificazioni riportate non intendono essere esaustive o universalmente applicabili*).



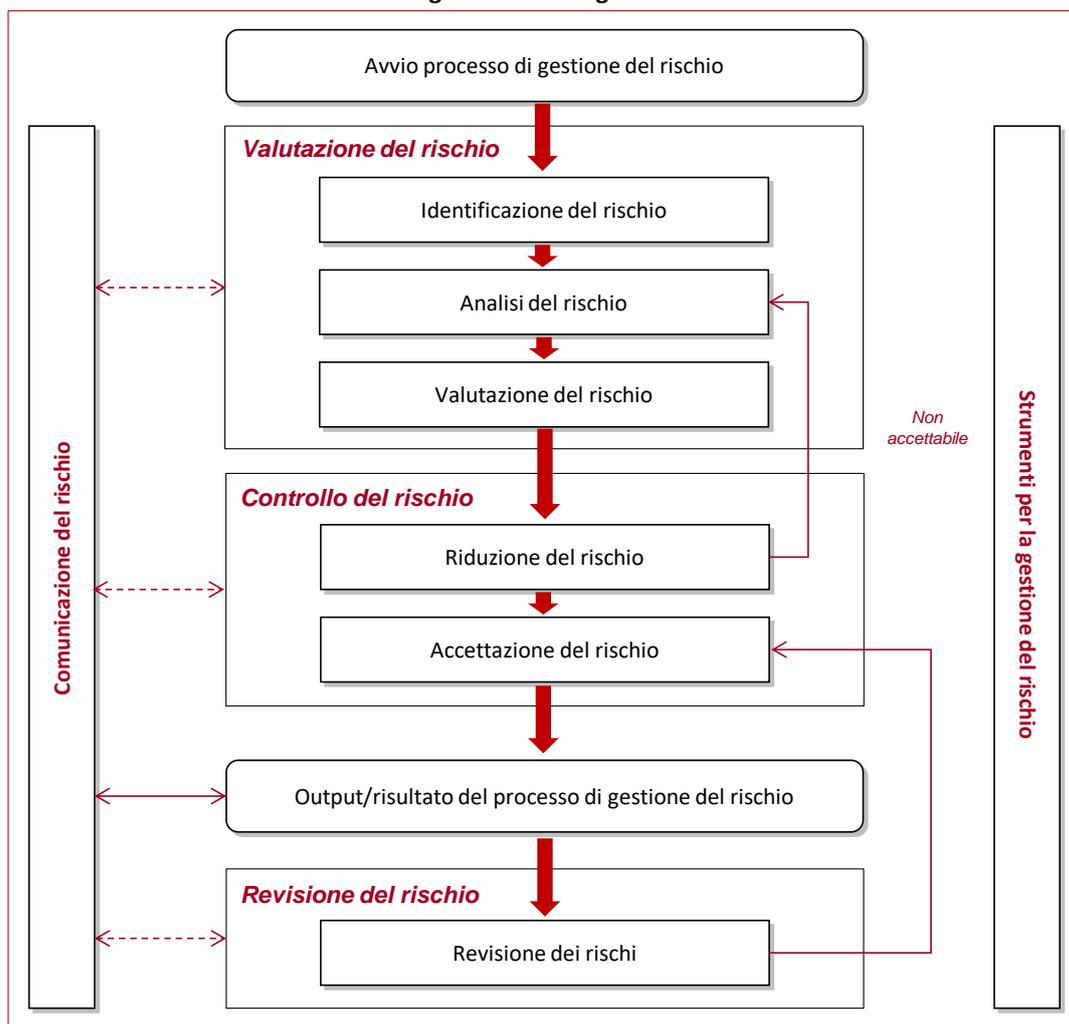
2.3 Identificazione, analisi e valutazione dei potenziali rischi associati al processo

2.3.1 Principi alla base del Risk management

Il **Risk management** (Fig.3) 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 sistema di gestione del rischio⁸ ed applicare metodologie atte a consentire la sistematica identificazione, analisi e valutazione dei potenziali rischi associati ad ogni processo.

Fig.3 –Risk management



Una analisi accurata svolta in fase di introduzione di un processo e di modifiche rilevanti dello stesso⁹ consente infatti all’Organizzazione di individuarne le variabili critiche e di valutarne l’impatto in relazione a:

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

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

⁸ Requisiti **O.1.1** per i Servizi Trasfusionali e **UO.1.1** per le Unità di Raccolta.

⁹ V. Cap. 3 *Gestione controllata dei cambiamenti* di questa Sezione.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

2.3.2 Metodologie per la identificazione, la analisi e la valutazione dei rischi

Le attività svolte al fine di identificare, analizzare e valutare i potenziali rischi devono essere documentate¹⁰ in termini di:

- obiettivi perseguiti;
- strumenti di analisi adottati;
- soggetti coinvolti nella analisi;
- responsabilità della valutazione dei potenziali rischi e della definizione delle azioni conseguenti (qualificazione, convalida, formalizzazione delle modalità di svolgimento delle attività, attivazione di controlli, *training* del personale, ...).



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

Nel corso dell'erogazione di qualsiasi processo, è possibile che insorgano problemi, cioè eventi più o meno gravi che possono pregiudicare il conseguimento dei risultati per esso attesi.

Il livello di rischio associato a questi **eventi “critici”** è identificabile di norma in relazione alla combinazione di tre fattori:

- **gravità** del potenziale effetto dell'evento;
- **probabilità** che si manifesti la causa che può provocare l'evento;
- **rilevabilità** dell'evento qualora si dovesse verificare (ossia capacità dell'Organizzazione, attraverso le misure di controllo in essere, di “intercettare” l'evento al suo manifestarsi).

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 presso la Struttura per rilevare tali eventi qualora si manifestino e quanto sono adequate?”*

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 induttive¹¹ più utilizzate per le attività di identificazione, analisi e valutazione dei rischi sono:

- **FMEA** (*Failure Mode and Effects Analysis*) e **FMECA** (*Failure Modes, Effects and Criticality Analysis*)
- **HACCP** (*Hazard Analysis and Critical Control Points*)

sinteticamente illustrate di seguito.

¹⁰ Requisiti **O.14** per i Servizi Trasfusionali e **UO.15** per le Unità di Raccolta.

¹¹ 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.

2.3.2.1 FMEA e FMECA

La FMEA e la FMECA sono tecniche impiegate per identificare e prevenire problemi sui prodotti o sui processi prima che essi insorgano. In particolare:

- la FMEA (*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 FMECA (*Failure Modes, Effects and Criticality Analysis*) è una estensione della FMEA, in aggiunta alla quale prevede un percorso di tipo semiquantitativo finalizzato a stimare il livello di criticità degli eventi critici individuati mediante l'attribuzione di un "indice di criticità", orientato alla assunzione di decisioni operative.



Nella prassi comune, viene utilizzato il termine "FMEA" per indicare le due tecniche integrate.

Fig.4 - Esempio di foglio di lavoro per analisi FMEA/FMECA

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 per la FMEA di un processo (Fig.4) 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, identificazione dei controlli in essere.

Questa attività si focalizza sulla domanda *“Quali misure di controllo abbiamo già attivato 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) di queste cause da parte della Struttura qualora si manifestino.

Queste valutazioni devono essere effettuate in riferimento a scale di valori elaborate in relazione al tipo di processo analizzato (V. esempio in Fig.5), 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 si manifesti una determinata causa);
- per quanto riguarda la rilevabilità da parte della Struttura, i valori devono essere inversamente proporzionali (più il valore è alto, meno la Struttura è in grado di individuare, e dunque di controllare, la potenziale causa dell’evento critico/problema).

Fig.5 - Esempio di scale di valori per assegnazione indici di Gravità, Probabilità e Rilevabilità

	Criteri	Valore
Gravità	Potenziali conseguenze molto gravi	10
	Potenziali conseguenze mediamente gravi	7
	Potenziali conseguenze tollerabili	4
	Potenziali conseguenze trascurabili o nessuna conseguenza	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 della causa dell’evento	10



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 (IPR) e valutazione del rischio.

Una volta assegnati i valori per la Gravità, la Probabilità e la Rilevabilità, deve essere calcolato l'Indice di Priorità del Rischio (IPR) come prodotto dei tre indici ($IPR = G \times P \times R$).

L'IPR è utile al fine di identificare le fasi e gli elementi del processo più vulnerabili (V. esempio in **Fig.6**).

Fig.6 - Esempio di scala di valori per valutazione IPR

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



Anche la scala dei valori per la valutazione dell'IPR 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?"



*Allo scopo di identificare i requisiti/prestazioni da verificare ai fini della qualificazione delle "componenti critiche" del processo ed i parametri critici da verificare nel corso delle prove finalizzate alla convalida del processo, è opportuno valutare solo l'INDICE DI GRAVITÀ e l'INDICE DI PROBABILITÀ, dal momento che **in questa fase l'INDICE DI RILEVABILITÀ è poco significativo.***

L'INDICE DI RILEVABILITÀ può invece essere utile per stabilire come e quando verificare, a fronte della raccolta e analisi dei dati di monitoraggio, il mantenimento dello stato di convalida del processo e dello stato di qualificazione delle sue componenti.

Alla luce della analisi e valutazione dei rischi effettuata, è dunque possibile identificare:

a) in fase di pianificazione del percorso di convalida di un processo:

- le componenti del processo da qualificare ed i requisiti/prestazioni da verificare ai fini della loro qualificazione¹²;
- i parametri critici del processo da verificare nel corso delle prove finalizzate alla sua convalida¹³;
- i fattori critici di interesse (o “fattori di stratificazione”) in grado di influenzare i risultati del processo¹³;
- gli standard e le modalità operative da formalizzare all’interno delle procedure e/o i controlli da attivare al fine di prevenire o intercettare le criticità¹³;
- le misure da intraprendere, a seguito della convalida del processo, per monitorarlo nel tempo ai fini della verifica periodica del mantenimento del suo “stato di convalida” (es. controllo statistico di processo¹⁴);
- le misure da intraprendere, a seguito della qualificazione delle componenti del processo, per monitorarle nel tempo ai fini della verifica periodica del mantenimento del loro “stato di qualificazione”¹⁴.

b) in caso di modifica apportata ad un processo (change control¹⁵), le azioni da svolgere al fine di eliminare o comunque di ridurre ad un livello accettabile eventuali rischi.

 *Le decisioni della Struttura devono essere commisurate all’entità del rischio. È sempre opportuna la effettuazione di adeguate **analisi costi-benefici**.*

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

Per completare la analisi, è possibile utilizzare *format* che consentono di annotare gli elementi da considerare per la qualificazione delle componenti del processo, per le prove di convalida o per le procedure da formalizzare/revisionare nell’ambito del Sistema Qualità della Struttura (**Fig.7**).

Fig.7- Esempio di format per l’individuazione degli elementi per la qualificazione, la convalida e le procedure

Fase processo	Evento critico	Pot. effetti	G	Pot. cause	P	IPR	Elementi per qualificazione componenti processo		Elementi per prove convalida	Elementi per procedure
							Componente	Criteri di qualificazione		
1	G_1	P_1	$G_1 \times P_1$
2	G_2	P_2	$G_2 \times P_2$
				P_3	$G_2 \times P_3$		
3	G_3	P_4	$G_3 \times P_4$

¹² V. Par. 2.4 di questa Sezione, *Qualificazione delle componenti “critiche” del processo*.

¹³ V. Par. 2.5.1 di questa Sezione, *Pianificazione ed effettuazione della convalida del processo*.

¹⁴ V. Par. 2.8 di questa Sezione, *Monitoraggio e verifica periodica dello stato di convalida dei processi/procedure/metodi e dello stato di qualificazione delle componenti “critiche” dei processi* e Par. 2.9 *Tecniche statistiche per il controllo statistico di processo (SPC) applicate al processo di produzione degli emocomponenti*.

¹⁵ V. Cap. 3 di questa Sezione, *Gestione controllata dei cambiamenti (change control)*.

2.3.2.2 HACCP

Il sistema HACCP (*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, al fine di pianificare adeguate attività di controllo (inteso nella accezione di “regolamentazione”).

Fig.8 - Esempio di foglio di lavoro per analisi HACCP

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 HACCP di un processo (Fig.8) 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 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. È possibile a questo riguardo assegnare ad ogni pericolo individuato un indice di Gravità (in relazione alle potenziali ripercussioni sui risultati del processo) e un indice di Probabilità (in relazione alla sua possibile occorrenza), in riferimento a scale di valori predefinite.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

▶ 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 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 intendersi 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 5 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 degli emc) in riferimento alle disposizioni normative vigenti e/o a fonti scientifiche.

▶ Step 6 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* 5. 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 e le registrazioni che devono essere prodotte.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

▶ Step 7

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* 6 rilevino uno scarto rispetto ai limiti critici definiti (“Punto Critico non sotto controllo”), definendo le relative responsabilità.



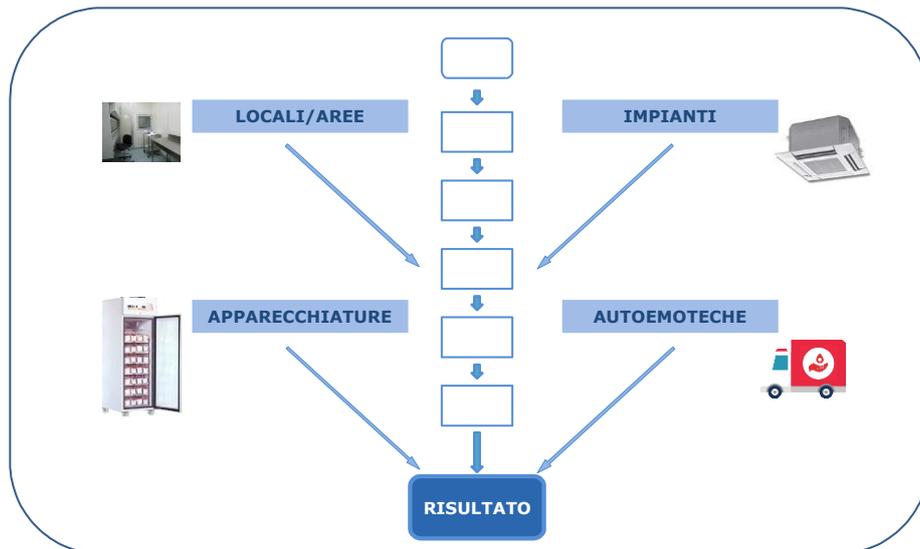
*L'entità delle misure intraprese al fine di prevenire i pericoli deve essere commisurata alla significatività del rischio. Questo può rendere opportuna la effettuazione di adeguate **analisi costi-benefici**.*



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

2.4 Qualificazione delle componenti “critiche” del processo

Tutte le **componenti di un processo** (locali/aree, impianti, apparecchiature), qualora identificate come “critiche” in relazione al conseguimento dei risultati attesi per lo stesso, devono essere **qualificate**, al di là del loro impiego nell’ambito di processi per i quali è prevista la convalida.



Le attività di qualificazione sono finalizzate sostanzialmente a valutare, a fronte di prove, test o comunque attività di verifica, la loro idoneità rispetto all’uso previsto nell’ambito dei processi.

La qualificazione deve essere:

- effettuata prima che le componenti del processo siano introdotte;
- effettuata a seguito di loro modifiche rilevanti;
- confermata periodicamente a seguito di adeguate verifiche.

Per ogni componente del processo, la Struttura deve pianificare l’iter di qualificazione, definendo almeno:

- il rationale dell’iter di qualificazione (normativa vigente, contesto organizzativo/operativo, risultati della analisi e valutazione dei rischi);
- i requisiti e/o le prestazioni attesi (che costituiscono i criteri di qualificazione);
- le fasi dell’iter di qualificazione, le relative responsabilità assegnate, gli *output* previsti per ogni fase ed eventuali procedure da adottare;
- le verifiche da effettuare ai fini della qualificazione, le relative modalità ed i criteri di accettazione, la gestione di eventuali deviazioni riscontrate;
- le registrazioni da produrre.



*Alcuni dei suddetti elementi possono non essere definiti laddove siano già indicati nella **Procedura generale per le attività di qualificazione, convalida e change control** (es. registrazioni da produrre).*



*È possibile pianificare i percorsi di qualificazione all’interno del **Piano di convalida** del processo interessato¹⁶.*

¹⁶ V. Par. 2.5 di questa Sezione, *Pianificazione ed effettuazione della convalida del processo.*

L'iter di qualificazione della componente di un processo prevede gli *step* illustrati di seguito.

▶ Step 1 Identificazione delle componenti "critiche" del processo da qualificare.

La normativa vigente e la analisi e valutazione dei rischi associati al processo precedentemente effettuata consentono di individuare tutte le componenti del processo che dovranno essere oggetto di qualificazione in quanto "critiche" in relazione ai risultati attesi per il processo¹⁷ (Fig.9).

Fig.9 – Identificazione delle componenti critiche del processo

Locali/aree	Impianti	Apparecchiature
Locale ₁	Impianto ₁	Apparecchiatura ₁
		Apparecchiatura ₂

 Qualora identificate come "critiche", le componenti dei processi devono essere qualificate anche se impiegate in processi per i quali non è prevista una convalida (es. **processo di raccolta del sangue intero e degli emocomponenti**).

Nella **Appendice 3**, vengono esemplificate le componenti di alcuni processi, nonché le prestazioni/requisiti per esse richiesti (si precisa che le esemplificazioni riportate non intendono essere esaustive o universalmente applicabili).



▶ Step 2 Definizione dei requisiti e delle prestazioni attesi per ogni componente "critica" del processo.

La normativa vigente e la analisi e valutazione dei rischi associati al processo precedentemente effettuata consentono di definire i requisiti e le prestazioni attesi per ogni componente del processo, in riferimento ai quali verranno svolte le attività di qualificazione (Fig.10).

Fig.10 - Definizione requisiti/prestazioni attesi per le componenti critiche del processo

Locali aree	Requisiti/prestazioni	Impianti	Requisiti/prestazioni	Apparecchiature	Requisiti/prestazioni
Locale ₁	Impianto ₁	Apparecchiatura ₁

 I requisiti e le prestazioni attesi per le apparecchiature sono indicati, nel linguaggio utilizzato in ambito **GMP**, come "**User Requirements Specification**" (URS).

¹⁷ V. Par. 2.1 di questa Sezione, *Definizione dei risultati attesi per il processo*.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

Spesso, i requisiti e le prestazioni attesi per le componenti critiche dei processi sono definiti dalle disposizioni normative vigenti (es. requisiti strutturali dei locali/aree o requisiti tecnologici delle apparecchiature definiti nell'Accordo Stato-Regioni del 25 marzo 2021 - **Fig.11**).

Fig.11 - Esempi di requisiti per la qualificazione delle componenti critiche del processo

Requisiti strutturali per la qualificazione dei locali / delle aree
<p>S.1-US.1 [...] locali idonei all'uso previsto, con specifico riferimento alla necessità di consentire lo svolgimento delle diverse attività in ordine logico, al fine di contenere il rischio di errori, e all'esigenza di agevolare gli interventi di manutenzione e le operazioni di pulizia finalizzate a minimizzare il rischio di contaminazioni.</p>
<p>S.2-US.2 [...] locali e spazi commisurati alle tipologie e ai volumi delle prestazioni erogate [...]</p>
<p>S.3-US.3 [...] locali e spazi chiaramente identificabili in relazione alla loro destinazione d'uso [...]</p>
<p>S.4-US.4 [...] locali strutturati e attrezzati in modo tale da garantire la protezione contro l'ingresso di insetti e altri animali [...]</p>
<p>S.5.12 [...] locale riservato a lavorazione di sangue/emc in circuito chiuso, accessibile solo a personale autorizzato [...]</p>
<p>S.6 [...] locali destinati alla lavorazione [...] illuminati, ventilati e mantenuti a temperatura controllata in modo tale da prevenire il deterioramento dei prodotti [...] ed il non corretto funzionamento delle apparecchiature.</p>
Requisiti tecnologici per la qualificazione delle apparecchiature
<p>T.2-UT.2 Tutte le apparecchiature [...] sono dedicate allo specifico impiego e sono conformi alla normativa vigente.</p>
<p>T.3-UT.3 Le apparecchiature hanno caratteristiche idonee a garantire l'accuratezza e la facilità delle operazioni di pulizia e, se necessario, di decontaminazione.</p>
<p>T.4-UT.4 [...] sistemi di prelievo del sangue intero e degli emocomponenti atti a garantire la prevenzione del rischio di contaminazione microbica attraverso la deviazione del primo volume di sangue raccolto.</p>
<p>T.14 Gli apparecchi per il congelamento del plasma sono idonei a garantire:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la conformità alle specifiche definite dalla normativa vigente, in relazione alla destinazione d'uso del plasma; - la registrazione dei dati relativi al congelamento di ogni unità.
<p>T.18-UT.12 Per il trasporto del sangue, degli emocomponenti [...], sono impiegati sistemi atti a garantire:</p> <ul style="list-style-type: none"> - il mantenimento delle temperature definite per ogni tipologia di prodotto per la preservazione delle proprietà biologiche dello stesso; - l'integrità fisica delle unità durante il trasferimento; - la misurazione della temperatura di esercizio durante il trasporto.
<p>T.21-UT.13 Tutti i sistemi e le apparecchiature impiegati per le attività di misurazione e controllo hanno caratteristiche di accuratezza e precisione idonee ad assicurare dati validi ed affidabili.</p>

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

▶ Step 3 Pianificazione ed effettuazione delle attività di verifica.

La Struttura deve stabilire le modalità di accertamento dell' idoneità delle componenti del processo rispetto all'uso previsto.

Tali modalità possono prevedere:

- la acquisizione e verifica di documentazione tecnica (es. documenti comprovanti la destinazione d'uso, schede tecniche, manuali per l'uso);
- specifici controlli/test/prove.

Le attività di verifica devono essere documentate.

Per le verifiche delle apparecchiature, si rimanda anche al Par. 2.4.1 di questa Sezione, *Verifiche previste ai fini della qualificazione delle apparecchiature.*

 *I dati (misurazioni) acquisiti nel corso delle verifiche finalizzate alla qualificazione rientrano tra i “**dati grezzi**” previsti dai requisiti minimi definiti nell’Accordo Stato-Regioni del 25 marzo 2021¹⁸ e devono essere prodotti, protetti e conservati nell’ambito del sistema di gestione delle registrazioni e dei dati attivato dalla Struttura.*

 *I **dati a supporto** delle attività di qualificazione eventualmente acquisiti da **fonti esterne** alla Struttura trasfusionale devono essere formalmente verificati da personale autorizzato prima del loro utilizzo.*

▶ Step 4 Gestione delle deviazioni.

I piani per la qualificazione delle componenti critiche dei processi devono sempre prevedere la gestione di eventuali “deviazioni” che possono essere riscontrate in sede di verifica (es. rilevazione di una temperatura fuori *range* in una particolare zona del dispositivo impiegato per il trasporto).

Le deviazioni riscontrate durante l'effettuazione delle verifiche possono essere classificate come:

- non critiche, cioè che non hanno impatto sulla qualificazione (es. non conformità causata da fattori esterni accidentali, non corretta applicazione del piano di qualificazione);
- critiche, cioè che hanno un effettivo o potenziale impatto sulla qualificazione (es. fallimento della prova applicando correttamente il piano di verifica, non conformità delle prestazioni di una apparecchiatura).

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

Nella **Appendice 2**, è riportato un esempio di *format* da utilizzare per la gestione delle deviazioni.



¹⁸ Requisiti **O.6** per i Servizi Trasfusionali e **UO.6** per le Unità di Raccolta.

Step 5

Acquisizione/predisposizione della documentazione necessaria all'uso e alla gestione delle componenti "critiche" del processo.

La Struttura dovrebbe predisporre (o acquisire, ove già disponibile) tutta la documentazione (procedure, piani di controllo, etc.) necessaria a garantire, per ogni componente del processo, il corretto impiego e gestione da parte del personale operante nella Struttura (Fig.12).

Fig. 12 – Esempi di documenti per l'uso e la gestione delle componenti dei processi

Componenti processo	Documenti per l'uso e la gestione
Locali/aree	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Piani per la pulizia e la decontaminazione delle superfici. ▪ Piani per la manutenzione preventiva. ▪ Piani per il monitoraggio della contaminazione microbica. ▪ Piani per il monitoraggio delle condizioni ambientali. ▪
Impianti	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Standard relativi a determinati parametri (es. temperatura). ▪ Manuali per l'uso, istruzioni operative specifiche. ▪ Piani per i controlli e la manutenzione. ▪ Attività di controllo a seguito delle attività di manutenzione correttiva. ▪
Apparecchiature	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Standard relativi a determinati parametri di processo (es. temperatura, velocità di centrifugazione, tempi). ▪ Manuali per l'uso, istruzioni operative specifiche. ▪ Piani per i controlli (compreso il controllo periodico dello stato di taratura, ove applicabile), la manutenzione e la pulizia. ▪ Attività di controllo a seguito delle attività di manutenzione correttiva. ▪

Step 6

Qualificazione delle componenti "critiche" del processo.

La qualificazione di una componente del processo può avvenire solo a seguito:

- del superamento di tutte le verifiche/prove previste (step 3) e della risoluzione di tutte le deviazioni eventualmente riscontrate (step 4);
- della verifica della disponibilità della documentazione necessaria al loro corretto utilizzo e gestione (step 5);
- della verifica ed approvazione formale da parte di tutti i soggetti preposti.

 La **decisione finale inerente alla qualificazione** delle componenti dei processi è **sempre di competenza della Struttura**, anche nei casi in cui l'iter di qualificazione preveda un supporto significativo da parte di soggetti esterni (fornitori qualificati, tecnici esterni, strutture aziendali preposte ai controlli, consulenti, etc.) in termini di prestazioni e/o documentazione fornita.

 Presso le **UdR**, le attività di qualificazione devono essere svolte in riferimento a procedure elaborate in base agli **standard organizzativi e operativi definiti dal ST di riferimento**. I livelli di responsabilità relativi alle attività di qualificazione svolte presso queste Strutture devono essere definiti nell'ambito degli accordi scritti che regolamentano i rapporti tra le UdR e i ST.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

▶ Step 7 Documentazione dei percorsi di qualificazione.

L'iter di qualificazione delle componenti del processo deve essere sempre documentato.

In particolare, la reportistica deve:

- riassumere le attività svolte ed i relativi soggetti coinvolti;
- riportare l'esito delle verifiche/prove effettuate in riferimento a quanto pianificato;
- descrivere le eventuali deviazioni riscontrate in sede di verifica/prova, nonché le relative azioni avviate;
- indicare i documenti prescrittivi (procedure, piani di manutenzione, etc.) prodotti o modificati;
- riportare una valutazione complessiva delle attività svolte ed indicare:
 - gli elementi da considerare per la pianificazione delle attività di monitoraggio delle componenti del processo considerato e per la verifica periodica dello stato di qualificazione¹⁹;
 - eventuali attività di *training* da organizzare per il personale coinvolto nel processo.
- contenere uno *statement* finale, da parte di un soggetto autorizzato, che autorizza la messa in uso del locale / dell'area, dell'impianto o dell'apparecchiatura a seguito della qualificazione.



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

Nella **Appendice 2**, sono riportati **esempi di format** da utilizzare per attestare la qualificazione di un locale/area, di un impianto o di una apparecchiatura.



¹⁹ V. Par. 2.8 di questa Sezione, *Monitoraggio e verifica periodica dello stato di convalida dei processi/procedure/metodi e dello stato di qualificazione delle componenti "critiche" dei processi.*

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

2.4.1 Verifiche previste ai fini della 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.



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

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

La prima fase, ossia la **qualificazione della installazione** ("Installation Qualification" - IQ), prevede una verifica pianificata e documentata almeno dei seguenti aspetti:

- conformità della apparecchiatura alle specifiche tecniche dichiarate dal produttore;
- conformità della apparecchiatura alla normativa applicabile in materia di sicurezza (es. verifiche di sicurezza elettrica, verifica dei dispositivi di sicurezza);
- disponibilità di tutta la documentazione tecnica prevista a corredo della apparecchiatura (manuale per l'uso e la manutenzione, schemi, 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 e parti di ricambio previsti a corredo della apparecchiatura;
- stato di taratura di eventuali dispositivi di misurazione/controllo presenti, in riferimento a standard nazionali riconosciuti;
- corretta collocazione ed installazione della apparecchiatura nel sito di utilizzo, ove applicabile;
- corretta identificazione e collegamento al sistema delle utenze di supporto, ove applicabile;
- *set-up* della apparecchiatura.

Le attività di verifica possono essere svolte con il supporto dell'installatore e/o di tecnici aziendali o esterni qualificati ed i relativi risultati devono essere sempre documentati.

Eventuali "deviazioni" riscontrate in questa fase devono essere gestite come indicato nel Par. 2.4 di questa Sezione, *Qualificazione delle componenti "critiche" del processo, step 4*.

La qualifica della installazione può essere rilasciata solo a seguito:

- del superamento di tutte le verifiche previste in questa fase per la apparecchiatura considerata e della risoluzione di tutte le deviazioni eventualmente riscontrate;
- della verifica ed approvazione formale da parte di tutti i soggetti preposti.

La seconda fase, ossia la **qualificazione delle funzioni** (“Operational Qualification” - OQ), prevede almeno:

- un collaudo sul campo, al fine di accertare che la apparecchiatura fornisca tutte le prestazioni attese, 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 ed i limiti di accettazione 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).

- ove applicabile, la verifica del corretto interfacciamento con altre apparecchiature e con i sistemi gestionali informatizzati impiegati dalla Struttura.

Le suddette attività di verifica possono essere svolte, in riferimento ad 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. 2.4 di questa Sezione, *Qualificazione delle componenti “critiche” del processo, step 4*.

La qualifica delle funzioni può essere rilasciata solo a seguito:

- del superamento di tutti i test/prove previsti in questa fase e della risoluzione di tutte le deviazioni eventualmente riscontrate;
- della verifica ed approvazione formale da parte di tutti i soggetti preposti.

La terza fase, ossia la **qualificazione delle prestazioni** (“Performance Qualification” - PQ) può essere effettuata solo a seguito del 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 processo²⁰. In alcuni casi, la qualificazione delle prestazioni delle apparecchiature coincide con la convalida del processo per il quale esse vengono impiegate (Fig.13).

Fig.13 – Esempi di apparecchiature la cui qualificazione delle prestazioni coincide con la convalida di un processo

Apparecchiature		Processi
Sistemi per la scomposizione del sangue intero	→	Scomposizione del sangue intero
Abbattitori rapidi della temperatura	→	Congelamento del plasma
Frigoemoteche	→	Conservazione degli emc
Sistemi per il trasporto degli emc	→	Trasporto degli emc

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. 2.4 di questa Sezione, *Qualificazione delle componenti “critiche” del processo, step 4*.

La qualifica delle prestazioni può essere rilasciata solo a seguito:

- del superamento di tutte le prove previste in questa fase e della risoluzione di tutte le deviazioni eventualmente riscontrate;
- della verifica ed approvazione formale da parte di tutti i soggetti preposti.

²⁰ V. Par. 2.1 di questa Sezione, *Definizione dei risultati attesi per il processo*.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^o Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

2.5 Pianificazione ed effettuazione della convalida del processo

Per ogni processo da convalidare, la Struttura deve definire un **Piano di Convalida**, in base alle risultanze delle attività di analisi e valutazione dei rischi svolte e in riferimento alla normativa vigente e alle modalità definite nella *Procedura generale per le attività di qualificazione, convalida e change control*.

Questo documento dovrebbe definire almeno:

- il processo oggetto di convalida;
- il rationale dell'iter di convalida;
- 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 applicare;
- l'elenco delle componenti processo da qualificare (locali/aree, impianti, apparecchiature);
- i criteri e le modalità di qualificazione delle suddette componenti del processo;
- il protocollo di prova, che definisce in dettaglio i test da eseguire ai fini della convalida del processo ed i criteri per la gestione di eventuali deviazioni riscontrate nel corso delle prove;
- le registrazioni da produrre.



*I suddetti elementi possono non essere definiti all'interno del Piano di convalida laddove già definiti nella **Procedura generale per le attività di qualificazione, convalida e change control** (es. registrazioni da produrre).*



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



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

L'iter di convalida di un processo prevede gli *step* illustrati di seguito.

▶ Step 1 Identificazione dei processi da convalidare.

Per lo svolgimento di questa attività, si rimanda alla Sezione A *Introduzione*, Cap. 5 *Processi/attività da convalidare*.

▶ Step 2 Descrizione del rationale della convalida.

Nel *Piano di convalida*, il rationale della convalida del processo deve essere descritto in riferimento:

- alle prescrizioni della normativa vigente applicabile;
- ad eventuali vincoli stabiliti nell'ambito di accordi con altre Strutture (es. committenti);
- ai risultati delle attività di analisi e valutazione dei rischi svolte;
- allo specifico contesto in cui il processo gestito dalla Struttura si esplica.

Il rationale è necessario a documentare le motivazioni che hanno condotto a determinate scelte in termini di convalida del processo e di qualificazione delle sue componenti.

▶ Step 3 Definizione dei risultati attesi per il processo considerato.

Per lo svolgimento di questa attività, si rimanda al Par. 2.1 di questa Sezione, *Definizione dei risultati attesi per il processo*.

▶ Step 4 Definizione delle fasi dell'iter di convalida, delle relative responsabilità, degli output previsti per ogni fase e delle procedure da adottare.

La definizione di questi elementi deve essere effettuata in riferimento alle prescrizioni definite nella *Procedura generale per le attività di qualificazione, convalida e change control*.

Le diverse attività devono essere assegnate a soggetti di livello di autorità appropriato e con comprovate competenze in relazione ai processi considerati e alle metodologie da applicare (**Fig.14**).

Fig.14 – Esempio di matrice delle responsabilità per le attività di qualificazione e convalida

Attività	Resp. ST	Resp. Prod.	Coord. Tecnico	Tecnici incaricati	...	Resp. qualità
Analisi e valutazione dei rischi	R	CR	CO	CO		CR
Pianificazione iter qualificazione e convalida	CR	R	CO	CO	CO	CR
Elaborazione protocolli di prova	CR	R	CO			CR
Effettuazione verifiche per qualificazione locali/impianti		R	CO		CO	CO
Rilascio qualifica locali/impianti	R	CR				CR
Effettuazione verifiche per qualificazione apparecchiature		R	CO	CO		CO
Rilascio qualifica apparecchiature	R	CR				CR
Effettuazione prove di convalida processo		R	CO	CO		CO
Elaborazione Report convalida		R	CO			CO
Riesame finale dati e convalida processo	R	CR				CR
Predisposizione procedure operative	CR	R				CR
Pianific. monitor./verifica periodica processo e sue componenti	CR	R	CR	CO		
Monitoraggio processo e sue componenti			CR	R		
Verifica periodica e conferma qualifiche/convalide	R	CR				CR
R: Responsabilità primaria (responsabilità sulla attività nel suo complesso)	CR: Corresponsabilità (responsabilità vincolante su una parte della attività)		CO: Collaborazione (contribuzione allo svolgimento della attività)			

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

Come indicato nella legenda in basso della matrice delle responsabilità della Fig.14:

- la responsabilità primaria si riferisce alla responsabilità su una attività nel suo complesso;
- la corresponsabilità è una responsabilità vincolante su una parte della attività;
- la collaborazione è la contribuzione allo svolgimento della attività²¹.

▶ Step 5 Identificazione delle componenti del processo da qualificare e dei relativi criteri di qualificazione.

Per lo svolgimento di questa attività, si rimanda al Par. 2.4 di questa Sezione, *Qualificazione delle componenti "critiche" del processo*.

▶ Step 6 Elaborazione del protocollo di prova.

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

- i parametri (caratteristiche) da misurare/verificare ai fini della convalida del processo, identificati attraverso la analisi e la valutazione dei rischi di cui al Par. 2.3 di questa Sezione;
- 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 accettazione da considerare nelle verifiche;
- le modalità di verifica (strumentale, visiva, etc.);
- gli eventuali strumenti di misurazione/controllo o materiali da impiegare nel corso delle prove, da qualificare preliminarmente come indicato nel Par. 2.4 *Qualificazione delle componenti "critiche" del processo*;
- la durata del periodo di prova;
- le modalità previste per la raccolta/valutazione dei dati.

Il protocollo di convalida deve sempre specificare:

- le condizioni in cui le prove devono essere effettuate, in relazione ai fattori 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 diverse temperature ambientali in cui avviene il trasporto;
- i possibili volumi di carico del contenitore;
- i tempi di trasporto, che possono aumentare in caso di imprevisti durante il trasporto con automezzi.
- il numero delle misure da rilevare per ogni parametro, che deve essere tale da fornire dati sufficienti per la valutazione della variabilità del processo.

²¹ Nella matrice in Fig.14, ad esempio, riguardo alle attività di analisi e valutazione dei rischi:

- le decisioni finali spettano al Responsabile del ST ("responsabile primario").
- queste decisioni possono essere prese solo previa acquisizione del parere favorevole del Responsabile della produzione (il quale è responsabile del processo interessato) e del Responsabile della funzione di garanzia della qualità (in relazione alla corretta applicazione dei metodi previsti). La responsabilità primaria e la corresponsabilità devono essere attestate dalla firma nella documentazione prodotta nel corso delle attività svolte.
- il Coordinatore tecnico e i Tecnici incaricati "contribuiscono" alle attività di analisi e valutazione. La collaborazione non deve essere necessariamente documentata.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

Per la determinazione del tipo e del numero di misurazioni da acquisire nel corso delle prove finalizzate alla convalida di un processo, si rimanda al Par. 2.5.1 di questa Sezione, *Progettazione delle prove da effettuare per la convalida di un processo*.

Step 7

Raccolta ed elaborazione dei dati.

Nel protocollo di prova devono essere descritte le modalità e responsabilità di:

- raccolta dei dati (misurazioni) rilevati nel corso delle prove di convalida;
Es. Fogli di calcolo, moduli su supporto cartaceo, strumenti informatizzati.
- elaborazione dei dati.
Es. Calcolo di medie e varianze.



*I dati (misurazioni) acquisiti nel corso delle prove di convalida rientrano tra i **“dati grezzi”** previsti dai requisiti minimi definiti nell’Accordo Stato-Regioni del 25 marzo 2021²² e devono essere prodotti, protetti e conservati nell’ambito del sistema di gestione delle registrazioni e dei dati attivato dalla Struttura.*



*I **dati a supporto delle attività di convalida** eventualmente acquisiti da **fonti esterne** alla Struttura trasfusionale devono essere formalmente verificati da personale autorizzato prima del loro utilizzo.*

Step 8

Gestione delle deviazioni.

I protocolli di prova (come i piani per la qualificazione delle componenti critiche dei processi²³) devono sempre prevedere la gestione di eventuali “deviazioni” che possono essere riscontrate in sede di prova (es. rilevazione di una temperatura superiore a -30°C a un’ora dall’inizio del congelamento del plasma).

Le deviazioni riscontrate durante l’effettuazione delle prove possono essere classificate come:

- **non critiche**, cioè che non hanno impatto sulla convalida (es. non conformità causata da fattori esterni accidentali, non corretta applicazione del protocollo di prova).
- **critiche**, cioè che hanno un effettivo o potenziale impatto sulla convalida (es. fallimento della prova applicando correttamente il protocollo di prova).

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

Nella **Appendice 2**, è riportato un esempio di *format* da utilizzare per la gestione delle deviazioni.



²² Requisiti **O.6** per i Servizi Trasfusionali e **UO.6** per le Unità di Raccolta.

²³ V. Par. 2.4 di questa Sezione, *Qualificazione delle componenti “critiche” del processo*.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2ª Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

▶ Step 9 Stesura del Report di convalida.

I risultati delle diverse verifiche/prove effettuate nel corso delle attività di convalida devono essere documentati via via che vengono svolte e concluse le attività. La Struttura deve prevedere un riesame formale di ogni *step* previsto prima di procedere allo *step* successivo.

Al termine delle attività di prova, deve essere elaborato un **Report di convalida**, che deve:

- riassumere le attività svolte ed i relativi soggetti coinvolti;
- riportare l'esito delle prove effettuate in riferimento al protocollo applicato;
- descrivere eventuali deviazioni riscontrate in sede di prova, nonché le relative azioni avviate;
- riportare una valutazione complessiva delle attività svolte ed indicare:
 - gli elementi da considerare per la produzione o modifica dei documenti prescrittivi applicabili nella Struttura;
 - gli elementi da considerare per la pianificazione delle attività di monitoraggio del processo considerato e la verifica periodica del suo stato di convalida;
 - eventuali attività di *training* da organizzare per il personale coinvolto nel processo.

Nella **Appendice 2**, è riportato un esempio di *format* da utilizzare per il **Report di convalida**.



▶ Step 10 Riesame finale e convalida del processo.

Il Report di convalida e tutta la documentazione allegata o a cui esso fa riferimento devono essere riesaminati da tutti i soggetti preposti, prima che il processo sia portato a regime. I risultati del riesame devono essere sempre documentati. Il Report deve contenere uno *statement* finale che autorizza l'implementazione del processo a seguito della convalida.

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

 Presso le **UdR**, le attività di convalida devono essere svolte in riferimento a procedure elaborate in base agli standard organizzativi e operativi definiti dal **ST** di afferenza. I livelli di responsabilità relativi alle attività di convalida devono essere definiti nell'ambito degli **accordi scritti** che regolamentano i rapporti tra le UdR e i ST.

 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 apparecchiature, materiali, etc. da essi utilizzati, assicurino il soddisfacimento di tutti i requisiti previsti dalle norme vigenti, acquisendo, nell'ambito di specifici accordi formalizzati, la documentazione che esplicita le garanzie in tal senso fornite.

▶ Step 11 Archiviazione della documentazione prodotta per la convalida del processo.

Tutta la documentazione prodotta nel corso delle attività di convalida deve essere archiviata in riferimento ad apposite procedure emesse nell'ambito del Sistema di gestione per la qualità della Struttura.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

2.5.1 Progettazione delle prove da effettuare per la convalida di un processo

Come illustrato nei paragrafi precedenti, 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), 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 "unici".

Ad esempio, data la variabilità biologica intrinseca dei donatori, il livello di fattore VIII nelle unità di plasma congelate nel medesimo abbattitore termico nello stesso momento NON può essere comparabile alla quantità di principio attivo presente nelle compresse di un farmaco di uno stesso lotto di produzione, sebbene le unità siano "trattate" contemporaneamente in condizioni stabili.

Ai fini della elaborazione di un protocollo di prova appropriato per un processo, ogni Struttura deve progettare una sorta di "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 del processo** da convalidare.

I concetti alla base della corretta progettazione di tale "esperimento" sono tre²⁴:

- 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**, che prevede l'effettuazione delle prove di convalida considerando i diversi "fattori critici di interesse" (o "di stratificazione") 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**.



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.

²⁴ [rif. 6]

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

Fase preliminare del “*progetto sperimentale*” è la accurata analisi del processo in esame e dei rischi ad esso associati²⁵. Le informazioni desunte da tale analisi sono essenziali sia ai fini di una adeguata elaborazione del *protocollo di prova*, 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 l’identificazione:

- a. dei **parametri da misurare/controllare per ogni risultato atteso per 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**” potenzialmente in grado di influenzare i risultati del processo (ad es. la posizione delle unità di plasma nell’abbattitore rapido di temperatura).



Occorre tenere presente che la analisi del processo può portare all’identificazione di una molteplicità di potenziali fattori di stratificazione, non tutti rilevanti e/o controllabili ai fini della convalida.

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, impianti, 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*.

In determinati casi, può essere utile ricorrere ad esperimenti condotti ipotizzando **scenari “worst case”**, in cui i fattori critici individuati vengono considerati nelle **condizioni ritenute più sfavorevoli nella routine**.

È anche possibile pianificare, in aggiunta, prove in condizioni *worst case* più estreme rispetto a quelle previste per la convalida del processo. Queste prove aggiuntive, se non superate, non necessariamente inficiano la convalida del processo; esse possono però servire ad introdurre particolari restrizioni nelle procedure operative applicate dalla Struttura.

Per questo motivo, non è necessario stressare eccessivamente le condizioni del processo in fase di prova. È opportuno che il percorso di convalida non sia basato solo simulando scenari *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.



*Gli **scenari worst case** possono essere suggeriti dalla **analisi dei rischi** (es. guasto nel sistema di controllo della temperatura dei locali).*

Per comprendere meglio le modalità di pianificazione delle prove in condizioni *worst case*, si rimanda al Par. 2.5.1.2 di questa Sezione, *Esempio di applicazione della metodologia per la determinazione del tipo e del numero di misurazioni da effettuare per la convalida di un processo*.

²⁵ V. Par. 2.3 di questa Sezione, *Identificazione, analisi e valutazione dei rischi associati al processo*.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

Come illustrato precedentemente, le prove di convalida devono essere effettuate analizzando gli *output* del processo in modo “consecutivo”. Può però accadere che ciò non sia oggettivamente possibile.

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 potenziale “fattore critico”); ma se lo studio di convalida viene effettuato in inverno, e dunque a temperature basse, la consecutività delle prove non consente di testare il processo con le temperature elevate che si raggiungono nella stagione estiva.

In altri casi, è possibile che lo svolgimento delle prove richieda la distruzione del prodotto (come ad esempio avviene per la misurazione della temperatura nel *core* dell’unità di plasma in fase di congelamento).

In queste situazioni, è necessario, in fase di pianificazione delle prove di convalida, ricorrere a **simulazioni** e/o all’impiego di **strumenti/kit ad hoc preventivamente qualificati**.

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*”²⁶ o “*run*”²⁷), riscontrabile in *output* ottenuti nello stesso momento (ad es. la variabilità del tempo di raggiungimento di -30°C nel *core* di unità di plasma 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 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, a un’ora dall’inizio del ciclo di congelamento, la variabilità della temperatura di unità collocate in diverse posizioni all’interno dell’abbattitore termico 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”.

²⁶ 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.

²⁷ 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.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^o Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

Nelle procedure di convalida applicate a livello industriale, si ritiene generalmente accettabile che un numero di 3 *batch/run* consecutivi (che generino *output* TUTTI conformi rispetto agli standard definiti) sia sufficiente ai fini della convalida di un processo, dal momento che 3 è il numero minimo di prove necessario per confrontare la variabilità dei risultati “TRA” diversi *batch/run*.



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 medio²⁸. 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 durante 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*”) sui singoli *output* cadano all’interno delle specifiche definite²⁹.

Per quanto riguarda più specificatamente i processi trasfusionali, a oggi la letteratura e le linee guida di riferimento non forniscono indicazioni precise sul numero di misurazioni da rilevare in fase di convalida di un processo, né indicano metodologie statistiche riconosciute a tale scopo.

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* per ogni combinazione dei “livelli” dei fattori di stratificazione individuati.

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 3 misure per ogni combinazione dei “livelli” dei fattori di stratificazione individuati.

Nella **Appendice 1**, è riportato un esempio pratico di **applicazione della metodologia per la determinazione del tipo e del numero di misurazioni da effettuare per la convalida di un processo.**



²⁸ [rif. 21]

²⁹ V. Par. 2.9.5 di questa Sezione, *Utilizzo dei controlli di qualità per monitorare la stabilità del processo: le carte di controllo.*

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

2.6 Convalida dei metodi analitici

In applicazione della normativa vigente, la convalida è prevista, oltre che per i processi, per i metodi analitici impiegati da alcuni ST per l'effettuazione:

- dei **test per la qualificazione biologica degli emocomponenti** (test sierologici e di biologia molecolare e test immunoematologici), compresi i test di conferma effettuati a fronte di test ripetutamente reattivi;
- dei **test di compatibilità pre-trasfusionale**.

La convalida deve essere effettuata prima della loro introduzione e a seguito di modifiche rilevanti, in riferimento a procedure scritte e in conformità a quanto definito dalla normativa vigente.

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 normativa vigente che regola il commercio dei dispositivi medico-diagnostici *in vitro* all'interno dell'Unione Europea³⁰.

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".

Lo scopo della convalida effettuata presso il Laboratorio del ST è quello di confermare la capacità della Struttura di riprodurre adeguatamente le specifiche tecniche definite dal produttore, prima di applicarle ai campioni ematici prelevati da donatori/pazienti.

Come per i processi, il *Report di convalida* e la documentazione allegata, o a cui essi fanno riferimento, devono essere riesaminati da tutti i soggetti preposti. I risultati del riesame devono essere sempre documentati; il *Report* deve contenere uno *statement* finale che autorizza l'implementazione del metodo a seguito della convalida.

La convalida dei metodi analitici consente 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.

Nella **Appendice 3**, sono indicate le modalità di effettuazione delle prove finalizzate alla **convalida dei metodi impiegati per i test di qualificazione biologica degli emc** (saggi sierologici e molecolari).

Nella **Appendice 2**, è riportato un esempio di *format* da utilizzare per attestare la **convalida dei suddetti metodi analitici**.



³⁰ Dal 5 maggio 2017, è in vigore il nuovo Regolamento (UE) 2017/746 (IVDR) del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medico-diagnostici *in vitro* e che abroga la direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione. I fabbricanti di dispositivi diagnostici *in vitro* attualmente approvati hanno 5 anni di tempo, cioè fino al 26 maggio 2022, per allinearsi ai requisiti del nuovo Regolamento. Nel frattempo, la conformità dei dispositivi può essere valutata ai sensi della Direttiva 98/79/CE.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

2.7 Convalida della procedura per la detersione e la disinfezione della cute

In applicazione della normativa vigente, la procedura per la detersione e la disinfezione della cute prima della venipuntura deve essere convalidata dal ST prima della sua introduzione e a seguito di modifiche rilevanti, in relazione alla sua capacità di minimizzare il rischio di contaminazione microbica degli emc in fase di raccolta del sangue intero e degli emc tramite aferesi.

Ai fini della convalida, l'efficacia della procedura adottata deve essere testata attraverso l'esecuzione di idonee prove colturali, sulla cute del donatore nella sede di venipuntura, per verificare l'abbattimento della carica microbica a fronte di standard di accettabilità definiti secondo i riferimenti scientifici disponibili.

2.8 Monitoraggio e verifica periodica dello stato di convalida dei processi/procedure/metodi e dello stato di qualificazione delle componenti "critiche" dei processi

La Struttura deve attivare idonei meccanismi e procedure finalizzati a monitorare e a confermare periodicamente:

- il **mantenimento dello stato di convalida dei processi/procedure** che influiscono sulla qualità e sulla sicurezza degli emc e dei **metodi analitici** impiegati per i test di qualificazione biologica degli emc e dei test di compatibilità pre-trasfusionale;
- il mantenimento dello **stato di qualificazione delle componenti dei processi** che influiscono sulla qualità e sulla sicurezza degli emocomponenti (locali/aree, impianti, apparecchiature).

Le *performance* dei processi convalidati e delle loro componenti qualificate devono infatti essere monitorate nel tempo e periodicamente verificate al fine di capire se la qualità degli *output* da essi generati mostra tendenze peggiorative o se i processi risultano "fuori controllo".

I **controlli cosiddetti "di processo"**, attraverso la applicazione di appropriate tecniche statistiche, consentono 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*.

La differenza sostanziale tra le prove effettuate in fase di convalida ed i controlli di processo consiste nel fatto che:

- le prime, attraverso controlli "consecutivi" ed "esaustivi"³¹, hanno lo scopo di accertare che il processo nel suo complesso sia "adeguato", e dunque idoneo a fornire gli *output* attesi;
- i secondi prevedono il monitoraggio di alcuni parametri "critici" del processo, o il controllo su base campionaria dei suoi *output*, al fine di valutare nel tempo se il processo rimane "sotto controllo".

³¹ V. Par. 2.5.1 di questa Sezione, *Progettazione delle prove da effettuare per la convalida di un processo*.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^o Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

Come illustrato nei Parr. 2.4³² e 2.5.1³³ di questa Sezione, le prove effettuate nell'ambito dei percorsi di qualificazione e convalida:

- consentono di identificare i parametri "critici" del processo in esame o delle sue componenti (es. parametri del processo/apparecchiatura) e le condizioni più sfavorevoli che si possono verificare in relazione alle *performance* attese;
- forniscono gli elementi necessari a comprendere la "variabilità intrinseca" del processo, e dunque le informazioni utili a pianificare il successivo monitoraggio, con lo scopo di rilevare eventuali "derive" del processo stesso.

In base agli elementi acquisiti, la Struttura deve definire e formalizzare:

- a) i **parametri di processo** da tenere sotto controllo nel tempo nella *routine*, le modalità di acquisizione dei dati e le relative responsabilità.
Ad esempio: la temperatura delle frigoemoteche, rilevata a intervalli definiti da sonde posizionate all'interno delle apparecchiature.
- b) eventuali **specifici test/prove da effettuare periodicamente** (in particolare in caso di caratteristiche specifiche dei prodotti non verificabili in modo adeguato con le procedure di controllo applicate nella *routine*), le modalità di svolgimento dei test/prove e le relative responsabilità.
Ad esempio, per il processo di congelamento del plasma, il controllo con cadenza settimanale della temperatura raggiunta nel core delle unità congelate dopo un'ora dall'inizio del congelamento, misurata in una sacca-test posizionata nella sezione dell'abbattitore termico che in sede di prova di convalida è risultata essere quella più "critica".
- c) per i **metodi analitici** impiegati dalla ST per l'effettuazione dei test di qualificazione biologica e dei test di compatibilità pre-trasfusionale, i **Controlli Qualità interni** da attivare ed i **programmi di Valutazione Esterna della Qualità** a cui partecipare.
- d) la **periodicità e le responsabilità di effettuazione della valutazione** dei suddetti dati, finalizzata a stabilire se sussistono le condizioni per la conferma dello stato di convalida del processo in esame e/o di qualificazione delle sue componenti nel caso in cui essi non vengano modificati e dunque non siano oggetto di *change control*³⁴.

Ulteriori elementi per la valutazione possono essere acquisiti attraverso gli indicatori di monitoraggio della qualità previsti nell'ambito del Sistema di gestione per la qualità della Struttura, quali, ad esempio:

- non conformità di prodotto o di processo;
- guasti occorsi e tempi di fermo macchina, per le apparecchiature e gli impianti;
- incidenti, effetti indesiderati occorsi ai donatori di sangue/emc/CSE o ai riceventi, *near miss*³⁵;
- risultanze degli *audit* della qualità, interni o esterni³⁵;
- reclami/segnalazioni ricevuti da soggetti esterni.

³² Qualificazione delle componenti "critiche" del processo.

³³ Progettazione delle prove da effettuare per la convalida di un processo.

³⁴ V. Cap. 3 di questa Sezione, *Gestione controllata dei cambiamenti (change control)*.

³⁵ V. definizione in Sezione A *Introduzione*, Par. 2 *Definizioni e abbreviazioni*.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

Le disposizioni normative vigenti non specificano la periodicità prevista per le verifiche dello stato di convalida dei processi e dello stato di qualificazione delle loro componenti; l'intervallo di tempo deve essere definito dalla Struttura in relazione alle risultanze delle attività di *risk assessment* e ai dati acquisiti attraverso le attività di monitoraggio, e comunque non dovrebbe essere superiore a un anno³⁶.

Le attività di monitoraggio e di verifica periodica devono essere sempre documentati, come le conseguenti azioni avviate.



*I dati (misurazioni) acquisiti nel corso dei monitoraggi effettuati per i processi o per le loro componenti rientrano tra i “**dati grezzi**” previsti dai requisiti minimi definiti nell’Accordo Stato-Regioni del 25 marzo 2021³⁷ e devono essere prodotti, protetti e conservati nell’ambito del sistema di gestione delle registrazioni e dei dati attivato dalla Struttura.*



*Le informazioni relative allo **stato di convalida dei processi** e allo **stato di qualificazione delle loro componenti** devono essere oggetto di **revisione periodica**, almeno su base annuale, da parte della Direzione della Struttura, come prescritto dai requisiti minimi definiti nell’Accordo Stato-Regioni del 25 marzo 2021.*



*Le **scadenze** previste per le verifiche periodiche dello stato di convalida dei processi e dello stato di qualificazione delle loro componenti possono essere registrate in apposite sezioni dei documenti di **programmazione delle attività di qualificazione e convalida**³⁸.*

³⁶ Requisiti **O.29-O.29.1** per i Servizi Trasfusionali e **UO.23-UO.23.1** per le Unità di Raccolta.

³⁷ Requisiti **O.6** per i Servizi Trasfusionali e **UO.6** per le Unità di Raccolta.

³⁸ V. Sezione B *Documenti generali per le attività di qualificazione, convalida e gestione dei cambiamenti*, Cap. 2 *Programmazione delle attività di qualificazione e convalida*.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^o Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

2.9 Tecniche statistiche per il controllo statistico di processo (SPC) applicate al processo di produzione degli emocomponenti

2.9.1 Premessa

La applicazione del **controllo statistico di processo** (“*Statistical Process Control*” - **SPC**) nei processi produttivi trasfusionali è prevista da un disposto normativo di matrice europea³⁹.

In applicazione di tale disposto, e in linea con le indicazioni riportate nella “*Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components*” della EDQM⁴⁰, 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 del numero complessivo di emc prodotti.

Sebbene potenzialmente applicabile a qualsiasi tipo di processo, lo SPC, in questo contesto, si ritiene applicabile solo ai processi di produzione degli emc.

I paragrafi che seguono forniscono alcune concettualità ed indicazioni di carattere generale in merito ai metodi statistici per lo SPC applicabili al processo di produzione degli emc 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 progressiva concentrazione, in questi ultimi anni, delle attività produttive⁴¹, finalizzata a garantire adeguate e razionali masse critiche di attività, i suddetti metodi trovano certamente un terreno di applicazione più favorevole rispetto al passato. I ST sedi di attività produttive, anche in forma aggregata su base regionale, dovrebbero valutare l’opportunità di dotarsi di un supporto statistico esperto.

2.9.2 Finalità del controllo statistico di processo

Come illustrato nel Par. 2.8 di questa Sezione, le *performance* dei processi convalidati devono essere monitorate nel tempo e verificate periodicamente.

La “qualità di un prodotto” è definibile come la sua “conformità a specifiche definite”, in riferimento a livelli di accettazione prestabiliti, relativamente ad una serie di caratteristiche (o “parametri”).

Il controllo statistico di processo si avvale di strumenti utili a comprendere ed analizzare la variabilità di un processo. La variabilità è un aspetto ineliminabile di ogni processo produttivo e, a condizione che rimanga entro certi limiti, può essere considerata fisiologica.

Un processo si definisce “sotto controllo” quando la sua variabilità è dovuta solo a “cause comuni” (o “normali”), che insorgono casualmente durante il suo normale svolgimento e che ne determinano la fluttuazione naturale all’interno di un intervallo determinato.

Il controllo statistico di processo consente di individuare eventuali cambiamenti rilevanti del processo, legati a “cause speciali” o “sistematiche” che potrebbero determinare una alterazione della variabilità naturale fino a raggiungere valori non accettabili. Queste variazioni possono essere legate a fattori quali, ad esempio, l’utilizzo di apparecchiature non correttamente funzionanti o la non corretta applicazione delle procedure di lavoro.

³⁹ Direttiva 2004/33/CE, Allegato V, 2.4.

⁴⁰ [rif. 29]

⁴¹ [rif. 19]

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

L'obiettivo dello SPC è dunque quello di identificare precocemente eventuali anomalie del processo nella *routine*, allo scopo di porre in essere azioni correttive finalizzate a:

- eliminare progressivamente tutte le cause speciali di variabilità;
- perseguire la stabilità del processo, dal momento che una maggiore variabilità aumenta la probabilità di generare un prodotto non conforme alle specifiche definite.

Le cause speciali di variabilità di un processo possono essere identificate attraverso la raccolta e la rappresentazione grafica di dati storici e prospettici.

Per la elaborazione di un grafico, è necessario procedere attraverso i seguenti passaggi:

- raccolta di dati storici;
- calcolo degli indici di posizione e di variazione;
- calcolo dei limiti di controllo statistico per gli indici di posizione e di variazione;
- costruzione del grafico;
- elaborazione di dati prospettici.

I dati che possono essere raccolti sono riconducibili a due categorie:

- **variabili**, quando le caratteristiche sono misure espresse su una scala continua (quali il peso delle unità di emc o il contenuto di emoglobina);
- **attributi**, quando si utilizzano dati discreti (ad esempio, rilevazioni di tipo qualitativo, quali la conformità di una caratteristica del prodotto a uno standard definito).

Il tipo di grafico da utilizzare per la rappresentazione dei dati dipende dal tipo di dati raccolti.

Le considerazioni ed i metodi statistici riportati nei paragrafi che seguono hanno come oggetto il monitoraggio costante degli emc finiti (es. unità di concentrati eritrocitari, di plasma, di piastrine).

Prima della illustrazione dei principali strumenti (istogrammi e carte di controllo) che possono essere impiegati per lo SPC in ambito trasfusionale, si introdurranno alcuni concetti di statistica di base utili per la comprensione della logica di fondo di questo approccio.

2.9.3 Variabilità e modelli distributivi

Come anticipato, qualunque processo produttivo presenta una certa **variabilità** (nessuna unità prodotta sarà mai uguale ad un'altra); ciò significa che, prendendo in esame una determinata caratteristica per il prodotto considerato, si osserverà una certa fluttuazione dei valori rispetto ad una misura di tendenza centrale.

Se, ad esempio, misuriamo il contenuto di emoglobina (Hb) nei concentrati eritrocitari, ci accorgiamo che il processo produttivo presenta una certa variabilità "intrinseca", dovuta alla variabilità biologica dei donatori, a cui si sovrappone la "normale" variabilità associata al processo di produzione degli emc.

Il valore di Hb rilevato sul singolo prodotto può essere interpretato come la determinazione di uno dei possibili valori che l'Hb può assumere in relazione alla popolazione di donatori di riferimento e al processo produttivo (dato dalla combinazione di apparecchiature, metodi, materiali e operatori) di cui il prodotto è il risultato. Una misura con diversi valori possibili a cui sono associate delle frequenze (es. numero di volte in cui viene rilevato lo stesso valore di Hb) viene definita "**variabile casuale**".

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

Considerando la popolazione dei donatori, i valori del livello di Hb misurato avranno differenti probabilità di essere rilevati in funzione della frazione di donatori che presentano quel determinato livello.

La distribuzione delle frequenze descrive l'insieme delle misure registrate e può essere rappresentata da una curva di probabilità attraverso la quale sarà possibile trarre informazioni utili sui fenomeni osservati ("modello distributivo").

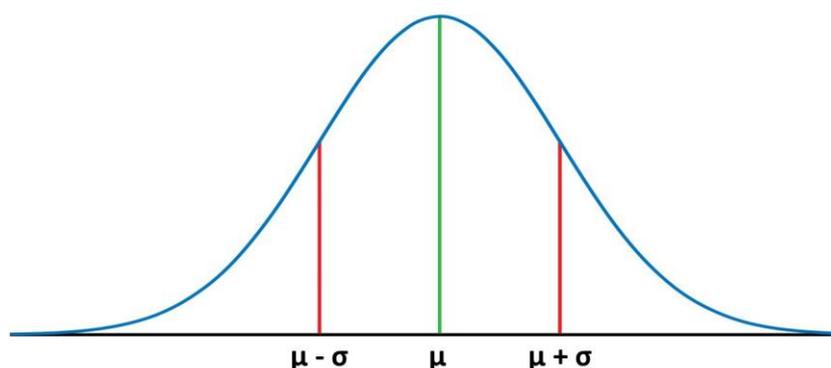
Supponiamo, ad esempio, di prendere in esame 10.000 unità di concentrati eritrocitari, di misurarne il contenuto di Hb e di rappresentare il risultato delle misurazioni in un istogramma delle frequenze.

Il grafico descriverà una curva a campana, la cui forma identificherà il modello distributivo.

Nel caso delle misurazioni del contenuto di Hb, otterremo una curva di distribuzione "gaussiana" o "normale" (Fig.15).

Tale curva è la distribuzione di probabilità che meglio rappresenta molte variabili antropometriche e biometriche (come determinati parametri del sangue).

Fig.15 – Distribuzione normale delle probabilità rappresentata sul piano cartesiano da una curva gaussiana.



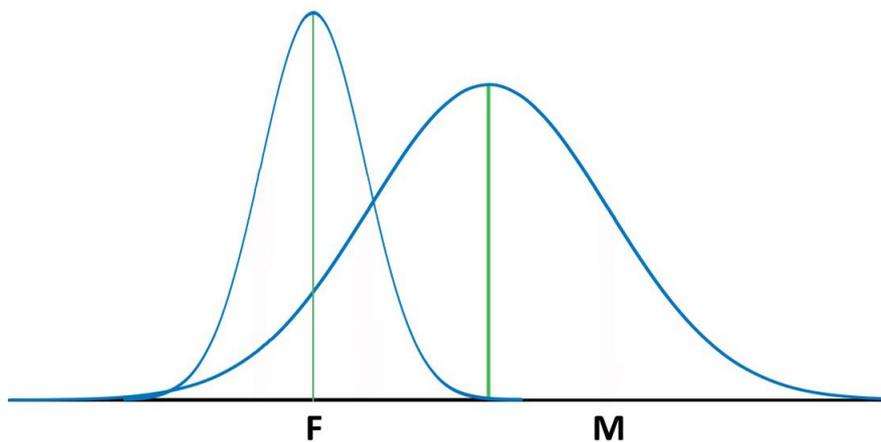
La distribuzione di probabilità "normale" è caratterizzata da una curva simmetrica con un massimo nel centro di distribuzione rappresentato dalla media (μ) dei valori misurati (media, moda e mediana coincidono). Il valore μ caratterizza la posizione della curva rispetto all'asse delle ordinate; esso pertanto rappresenta un indice di posizione, ma non fornisce informazioni su tutti gli aspetti della distribuzione.

La dispersione dei valori attorno al valore medio si misura con la deviazione standard (σ) che caratterizza la forma della curva, in quanto fornisce una misura della variabilità, e che corrisponde alla radice quadrata della varianza (σ^2).

La varianza è ottenuta dalla media del quadrato degli scarti dei singoli valori dalla media aritmetica ed è l'indice di dispersione più utilizzato, in quanto caratterizza molto bene la variabilità delle misure rilevate; essa tuttavia ha lo svantaggio di essere una grandezza quadratica e quindi non direttamente confrontabile con la media o con gli altri valori della distribuzione.

Supponendo di misurare i livelli di Hb nei maschi e nelle femmine, e considerando che le femmine hanno frequentemente valori di Hb più bassi rispetto ai maschi, si osserva la distribuzione normale bimodale con due massimi riportata in Fig.16.

Fig.16 – Distribuzione bimodale dei valori di Hb nei maschi e nelle femmine



Il valore medio delle misurazioni dei livelli di Hb nelle femmine è inferiore rispetto a quanto registrato nei maschi; inoltre, il valore della σ registrato per le femmine (ossia la variabilità intorno al valore medio) è inferiore rispetto a quella dei maschi; da ciò consegue che, poiché una curva normale è univocamente determinata dai due parametri μ e σ , pur riportando nel grafico in Fig. 16 le misurazioni di una stessa variabile, lo stesso fenomeno osservato nei maschi e nelle femmine viene descritto in modo differente sulla base dei valori di media e deviazione standard calcolati per ciascun sottoinsieme. Al variare di μ la curva subisce uno spostamento sull'asse dell'ascissa; la curva risulta più appiattita o più slanciata rispettivamente all'aumentare o al diminuire di σ .

Come anticipato, la distribuzione osservata può essere soggetta ad una variabilità naturale, legata a cause accidentali, o può subire cambiamenti rilevanti, legati a cause speciali o sistematiche, che potrebbero alterare la variabilità naturale fino a raggiungere valori non conformi agli standard definiti. Queste variazioni sistematiche comportano sia una variazione del valore medio sia un aumento della variabilità.

È possibile applicare questo ragionamento al processo di produzione degli emc. Il processo viene implementato in modo che produca *output* con una distribuzione che deriva da un valore standard di riferimento, stabilito dalla normativa, con un intervallo di tolleranza definito; questo è il processo di riferimento che viene convalidato.

Se, attraverso la analisi dei prodotti finiti con lo SPC, si evidenzia un modello di distribuzione degli *output* diverso rispetto a quello del processo convalidato, o con valori dei parametri (media, variabilità, altri parametri selezionati) che non rispettano i criteri di tollerabilità fissati, significa che sono intervenute "cause speciali" e, pertanto, il processo è "fuori controllo".

Come precedentemente illustrato, può essere opportuno suddividere lo studio della variabilità sulla base di eventuali fattori di stratificazione che possono influenzare i risultati del processo (es. centri di raccolta del sangue e degli emc, abbattitori termici in cui sono state congelate le unità di plasma, centrifughe con cui viene effettuata la separazione del sangue intero).

2.9.4 Statistica descrittiva – Istogramma

L'**istogramma** è uno strumento grafico di statistica descrittiva che consente di avere una rappresentazione della distribuzione di frequenza della variabile analizzata.

In un sistema di assi cartesiani, l'istogramma riporta in ascissa (asse x) le classi di ampiezza della grandezza in esame e in ordinata (asse y) la frequenza di osservazioni che cadono in ciascuna classe. Le classi sono di uguale ampiezza; ogni dato deve cadere in una sola classe. L'area delle barre è proporzionale alla frequenza della classe.

La costruzione di un istogramma di frequenze prevede una serie di passaggi.

Prima di tutto, è necessario determinare il valore massimo (M) ed il valore minimo (m) dei dati rilevati in una serie di osservazioni (es. valori di Hb). La differenza tra i due valori (M-m) permetterà di individuare il "range dei valori" o "campo di variazione", che verrà suddiviso in sotto-intervalli (classi).

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 sull'andamento di un processo.

Forma del grafico: è utile per verificare se la distribuzione dei dati è "unimodale" (andamento a campana) 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 strumenti, due operatori). L'istogramma può rilevare una asimmetria nella distribuzione dei dati (media, moda e mediana non coincidono), 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.17 – Istogramma: distribuzione unimodale e bimodale

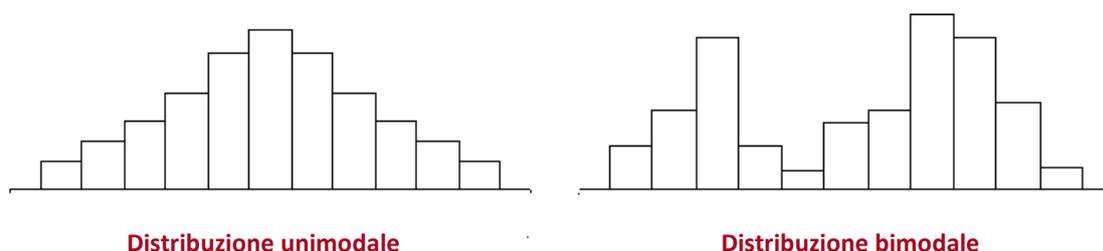
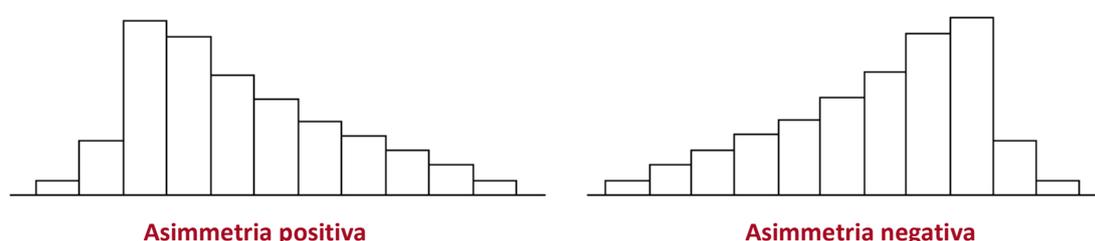
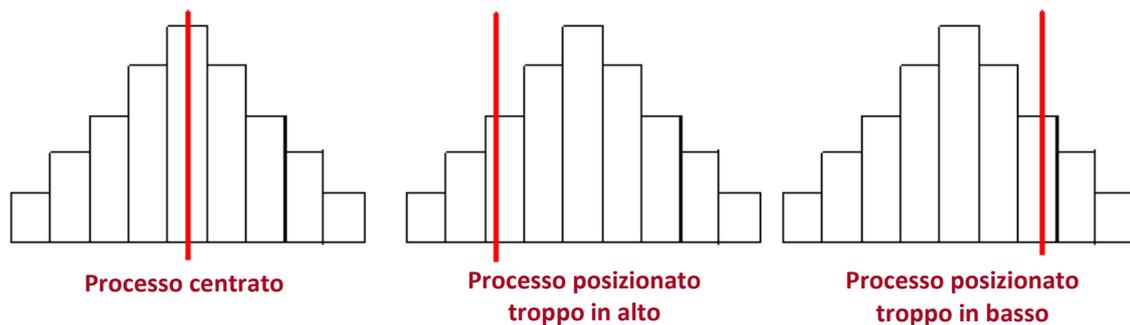


Fig.18 – Istogramma: asimmetria positiva e negativa



Posizione o tendenza centrale: l'istogramma, confrontato con lo standard di riferimento, evidenzia se la distribuzione dei valori misurati sull'*output* di un processo è centrata sullo standard stesso e fornisce indicazioni in merito alla accuratezza del processo stesso. Infatti, dalla sovrapposizione dell'istogramma con la "retta del valore obiettivo", come riportato in **Fig.19**, è possibile verificare il posizionamento del valore medio dei dati di produzione rispetto al *target* definito.

Fig.19 – Istogramma: posizionamento del processo rispetto al "valore obiettivo"



Dispersione: l'istogramma consente di valutare la precisione del processo produttivo tramite la analisi di dispersione della distribuzione dei dati di produzione (**Fig.20**). Si possono osservare diagrammi a campana fortemente appiattiti, che indicano una forte dispersione dei valori attorno al valore medio, 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.20 – Istogramma: dispersione della distribuzione



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

Il monitoraggio dello stato di controllo del processo produttivo avviene solitamente utilizzando le **carte di controllo** (Fig.21).

Le carte di controllo sono una rappresentazione grafica della sequenza dei test statistici effettuati durante i controlli di qualità, che descrive l'andamento nel tempo di una certa caratteristica misurata o conteggiata. Esse si distinguono in:

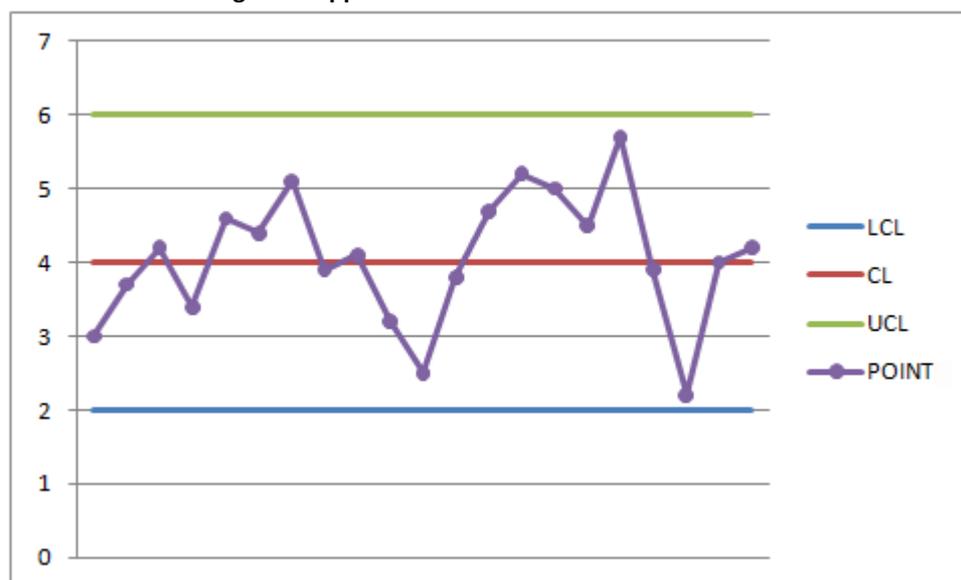
- carte di controllo per variabili, che riportano dati quantitativi e che quindi utilizzano misurazioni (ad es. il peso, la concentrazione o altre variabili misurabili);
- carte di controllo per attributi, che utilizzano rilevazioni qualitative (ad es. prodotto conforme/non conforme ad un determinato standard).

In generale, nelle carte è presente una linea centrale (CL) che rappresenta il valore medio che dovrebbe corrispondere al valore desiderato per definire il processo "sotto controllo".

I limiti di controllo sono identificati attraverso altre due linee orizzontali, una per il limite di controllo superiore (UCL) e l'altra per il limite di controllo inferiore (LCL). I limiti di controllo, in genere, sono calcolati considerando ± 3 deviazioni standard dalla misura statistica di interesse ($\mu \pm k \times \sigma$, dove $k=3$). Il singolo valore riportato nella carta (POINT) rappresenta la media di una serie di misurazioni condotte in un controllo. Le cause speciali di variazione determinano solo la variabilità fra i sottogruppi dei diversi controlli.

Oltre ai limiti di controllo, possono essere presenti dei limiti più interni chiamati "limiti di allerta", che vengono calcolati considerando ± 2 deviazioni standard dalla misura statistica di interesse ($\mu \pm k \times \sigma$, dove $k=2$). K è un fattore di copertura. In una distribuzione normale: $k = 2$ indica un livello di confidenza del 95%; $k = 3$ indica un livello di confidenza del 99,7%.

Fig.21 - Rappresentazione di una carta di controllo



Linea centrale (CL) = valore medio desiderato.

Linea superiore (UCL) = limite superiore di controllo (*Upper Control Limit*).

Linea inferiore (LCL) = limite inferiore di controllo (*Lower Control Limit*).

Point: valore della caratteristica misurata sui prodotti campionati per il controllo qualità.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

Carte di controllo per variabili

Quando la caratteristica del prodotto è espressa attraverso una misura, si dice che la qualità è espressa “per variabili”. In questo caso, i dati sono misurabili su una scala numerica, sono continui e, se riportati con la medesima unità di misura, sono confrontabili.

Le carte tipicamente utilizzate per lo studio dei dati quantitativi riguardano lo studio:

1. della media del processo e del *range*;
2. della media del processo e della deviazione standard;
3. della variazione del *range* e della media.

Il *range* in un campione è sicuramente più facile e veloce da calcolare rispetto alla deviazione standard e per questo motivo le carte che lo utilizzano sono quelle più diffuse. L'utilizzo del *range* è consigliabile per campioni a bassa numerosità, in quanto esso calcola la variabilità di un campione semplicemente come la differenza tra il valore più alto e quello più basso rilevati. In presenza di dimensioni campionarie di una certa rilevanza ($n > 10$), questo tipo di stima diventa impreciso ed è opportuno controllare la variabilità del processo utilizzando la carta della deviazione standard.

In un ST, possono essere utilizzate carte di controllo che monitorano il processo attraverso la singola misurazione sul campione della variabile di interesse e le variazioni del *range*. Questo può avvenire, ad esempio, nel caso della conta dei leucociti residui in una preparazione piastrinica.

I grafici *media/range* vengono utilizzati in situazioni in cui è richiesta una risposta statistica precoce a una piccola modifica del processo e in cui sono sottoposti al processo studiato più campioni di controllo (fino a 10). Un esempio tipico è l'uso ripetuto di un campione di controllo durante l'impiego quotidiano di un citofluorimetro.

Carte di controllo per attributi

Quando la qualità di un processo produttivo è espressa da una variabile binaria, si utilizzano le carte per attributi.

Il controllo del processo si basa, in questo caso, su dati ricavati dal conteggio delle unità conformi/non conformi ad un determinato standard di riferimento.

La carta di controllo per attributi permette, ad esempio, di valutare la presenza/assenza di contaminazione batterica/virale o di aggregati/coaguli o del fenomeno dello *swirling* nelle unità piastriniche.

I dati utilizzati per la costruzione di questa carta di controllo possono essere rappresentati dal numero di unità campionate difettose, ma anche dall'incidenza di non conformità rispetto allo standard considerato (ogni non conformità, in questo caso, viene classificata come un “difetto”; ad esempio, un emc viene classificato come “difettoso” anche se contiene solo una non conformità, sebbene possa, di fatto, contenere più difetti).

Le carte di controllo per attributi possono essere costruite:

- per frazione di elementi non conformi (*p-chart*);
- per numero di elementi non conformi (*np-chart*);
- per numero di non conformità per unità di prodotto (*c-chart*);
- per numero di non conformità per unità fisica (*u-chart*).

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2ª Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

Le **p-chart** sono le carte per attributi più diffuse e sono impiegate per monitorare la qualità di un processo produttivo attraverso la determinazione della percentuale di non conformità rilevata sul campione esaminato. La posizione dell'attributo sulla carta viene calcolata dividendo il numero totale di unità non conformi per il numero totale di unità campionate. P è la probabilità che il processo produca una unità non conforme; un valore di p basso mantiene bassa sia la media sia la varianza del processo. Tuttavia, in conseguenza del basso valore di p , una numerosità troppo ridotta può determinare un $LCL < 0$. Un valore negativo per il LCL non è informativo, in quanto la proporzione di unità non conformi su ogni campione è, al minimo, 0. Tale valore pertanto non sempre è un segnale di miglioramento della qualità, in quanto esso potrebbe essere correlato ad errori di misura o di ispezione. Un aumento delle dimensioni del campione generalmente comporta la convergenza di UCL e LCL , rendendo il sistema più sensibile ai cambiamenti nel processo.

In alternativa alla p -chart per frazioni non conformi, possiamo costruire la carta per numero di elementi non conformi (**np-chart**). Se p è la frazione di pezzi non conformi, np è il numero di unità non conformi. L'utilizzo di questa carta è indicato quando la numerosità di ciascun sottogruppo estratto dal processo è costante.

Quando la misura di qualità non consiste nel monitoraggio dei prodotti non conformi, ma nella enumerazione delle non conformità (c) del prodotto, si ricorre alle carte di controllo **c-chart**. La probabilità che si presenti una non conformità non dipende dal presentarsi o meno di altre non conformità, in quanto ogni non conformità assume la stessa importanza per la valutazione della qualità del prodotto.

Le carte di controllo per attributi **u-chart** sono sostanzialmente analoghe alle c -chart, ma si basano sul calcolo del numero medio di non conformità per unità di riferimento (u). Il valore di u sarà calcolato dividendo il numero totale di non conformità (c) per il numero totale di campioni storici. La raccolta di dati storici comporta il conteggio del numero di difetti in ciascuna unità di una serie di campioni, ripetuti ad intervalli di tempo definiti. Anche in questo sistema di rilevazione, la deviazione standard dipende dalla numerosità del campione e qualsiasi aumento potenziale richiede il ripristino di UCL e LCL . Il risultato probabile è una convergenza sulla media, che facilita il rilevamento di piccoli cambiamenti nel processo.

Per i dati degli attributi non vi è alcuna variabilità statistica.

Interpretazione delle carte di controllo

Le carte di controllo possono evidenziare che il processo esaminato è fuori controllo. Di seguito, vengono indicate alcune situazioni tipo.

Un punto al di fuori dei limiti di controllo rende necessario eseguire ulteriori indagini sul processo al fine di accertare la presenza di eventuali "cause speciali" e, di conseguenza, intraprendere adeguate azioni correttive. Tuttavia, al fine di verificare la presenza di andamenti sistematici e non casuali, è opportuno valutare, oltre alla posizione dei singoli punti, la sequenza degli stessi.

Il verificarsi di una "causa speciale" è indicato dalle seguenti situazioni:

1. uno qualsiasi dei punti cade al di fuori di uno dei limiti di controllo;
2. sette punti cadono consecutivamente sopra o sotto la linea media;
3. sette punti sono consecutivamente in ordine crescente (deriva positiva) o decrescente (deriva negativa).

Inoltre, è importante sottolineare che, anche se i punti cadono entro i limiti, un processo può essere fuori controllo se questi presentano nel tempo un andamento sistematico nel tempo.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2ª Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

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



- individuare precocemente l'esistenza di fattori specifici di variazione;
- controllare i parametri del processo;
- determinare lo stato di controllo e la capacità del processo;
- confermare che le misure adottate per migliorare l'efficienza del processo stanno dando i risultati desiderati, mostrando una riduzione della variazione intorno alla media (per le variabili) o una tendenza verso zero difetti (per gli attributi).

2.9.6 Controllo completo e controllo campionario

Per la progettazione di una carta di controllo, è necessario definire la dimensione del campione, i limiti di controllo e la frequenza di campionamento.

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

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

- a) definizione della “popolazione obiettivo” della rilevazione statistica (es. tutte le unità di concentrati eritrocitari producibili attraverso il processo di scomposizione di sangue intero);
- b) definizione delle unità campionarie (es. unità di concentrati eritrocitari prodotte giornalmente, settimanalmente, etc., nell'ambito delle quali verrà effettuato il campionamento);
- c) calcolo della dimensione del campione;
- d) definizione del metodo (o procedimento) di campionamento.



*Nell'esempio considerato in questo paragrafo, la **“popolazione di riferimento”** è costituita dalle unità di concentrati eritrocitari producibili attraverso il processo di scomposizione del sangue intero, poiché a priori, in applicazione della normativa vigente, le unità di sangue intero che non raggiungono il peso minimo previsto non vengono ulteriormente processate, e dunque non rientrano nella popolazione di riferimento.*

In generale, un campionamento, per essere **rappresentativo**, deve garantire ad ogni unità prodotta la stessa probabilità di entrare a far parte del campione per il controllo **in tutte le condizioni che possono verificarsi per il processo**.

La garanzia di rappresentatività può essere fornita applicando, in alternativa:

- un **“campionamento casuale semplice”**;
- un **“campionamento casuale sistematico”**.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

Step 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 numerosità del campione definita⁴².

Step 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. Il risultato ottenuto identifica l’“intervallo - o passo - di campionamento”.
3. Scelta del primo numero, tramite estrazione casuale di un numero della lista compreso tra 1 e il passo di campionamento identificato nello *step* precedente.
4. Campionamento delle unità dalla lista aggiungendo al numero di cui nello *step* precedente il passo di campionamento, fino al raggiungimento della dimensione del campione stabilita.



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.

Per aumentare la precisione delle stime ottenute da un campione, oltre ad aumentare la dimensione del campione, si può procedere al **campionamento stratificato**, in cui il campione viene estratto tenendo conto del raggruppamento degli *output* in sottogruppi omogenei rispetto ai livelli dei fattori di stratificazione che si vogliono controllare (ad esempio, il valore di Hb 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 scomposizione del sangue intero). A tale proposito, si 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.

⁴² V. Par. 2.9.7 di questa Sezione, *Calcolo della dimensione del campione*.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

2.9.7 Calcolo della dimensione del campione

Il calcolo della dimensione del campione ed il procedimento di campionamento dipendono dal tipo di parametro/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 prodotti difettosi in presenza di un processo 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 esposto in precedenza nelle considerazioni relative alla convalida dei processi, la normativa vigente e le linee guida di riferimento non indicano criteri definiti per il calcolo della numerosità delle misurazioni da rilevare in fase di SPC del processo di produzione di emc. Esse prescrivono o suggeriscono in modo generico di rilevare un numero di misure con risultati "statisticamente significativi", 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 richiede la conoscenza delle informazioni sul processo acquisite attraverso l'iter di convalida.

Al di là di questa considerazione, è ovvio che più numeroso sarà il campione, più i risultati saranno precisi e attendibili, a condizione che il campionamento sia stato effettuato in maniera corretta. Tuttavia, analisi su campioni di grandi dimensioni potrebbero richiedere tempi lunghi e costi elevati; per tale ragione, è necessaria la ricerca di un equilibrio tra costi e rappresentatività statistica.

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

1. Il **livello di confidenza**: è la probabilità che il valore vero del parametro del campione misurato cada nell'intervallo di confidenza. Nel nostro caso, equivale alla probabilità di affermare che il processo è sotto controllo; per convenzione, viene stabilito come pari al 95 o al 99% (questo vuol dire che siamo certi al 95% o al 99% che la misura effettuata si trovi entro l'intervallo reale). 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.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	



La **varianza** è un fattore importante nel calcolo della dimensione del campione, in quanto caratterizza molto bene la variabilità delle nostre osservazioni, dando una misura di quanto esse si discostano dal valore centrale della distribuzione.

Il valore di questo indice è tanto più alto quanto più la distribuzione è dispersa intorno alla media.

La varianza non può essere stabilita né dal responsabile dei controlli di qualità, 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, ossia 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 operata da ogni 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 Hb in una unità di concentrato eritrocitario), dal campione esaminato 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 essere 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.



Non è possibile definire una numerosità campionaria universalmente applicabile e adeguata per tutti i contesti. Tuttavia, campioni più numerosi determinano stime per intervallo più precise, riflettendo in tal modo una minore incertezza del valore misurato.

Quanto evidenziato nella nota precedente può essere dimostrato con un esempio, utilizzando i dati di riferimento forniti da un articolo di letteratura⁴³.

L'Hb è tra le principali determinazioni di laboratorio effettuate per valutare sia l'idoneità alla donazione sia la conformità delle unità prodotte agli standard previsti. Ciò garantisce da una parte la sicurezza del donatore e dall'altra 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 Hb per le unità di globuli rossi. La distribuzione dell'emoglobina, però, è in realtà dipendente dal sesso del donatore, dallo strumento utilizzato per la misurazione pre-donazione e da altre potenziali variabili.

Come illustrato in precedenza in Fig.16, i maschi presentano in media valori di Hb più elevati rispetto alle femmine, ma anche una maggiore variabilità nelle misurazioni. Il valore di Hb medio e la sua variabilità in un determinato processo dipende pertanto dal *pattern* dei donatori.

Tuttavia vi sarebbero anche ulteriori variabili da considerare. Ad esempio, per rilevare i valori di Hb, in genere, il campione da prelievo venoso è preferibile, rispetto a quello da digitopuntura, in quanto quest'ultimo presenta diverse variabili che possono interferire sul risultato del test.

⁴³ [rif. 3, pp. 131-144]

Tuttavia, per semplicità, ci limitiamo esclusivamente ad osservare come il sesso dei donatori influisca sulla variabilità dei valori di emoglobina. La tabella in **Fig.22** riporta la numerosità (M+F) campionaria di donatori necessaria per garantire che un processo sia sotto controllo, in funzione della composizione numerica della popolazione dei donatori (valori di riferimento della media e della deviazione standard della distribuzione di emoglobina), 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.22 - Numerosità campionaria necessaria per attuare lo SPC in funzione di diversi valori caratteristici (media, deviazione standard), della distribuzione del parametro Hb e del livello di precisione e confidenza delle stime⁴⁴

Livello conf.za	Precis. (g. Hb)	N. femm.	N. maschi	Media femm.	Media maschi	σ femmine	σ maschi	Media popol. donatori (m+f)	σ popol. 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.



*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.*

⁴⁴ [rif. 3]

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

In alternativa, si potrebbe valutare 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 caso, per definire la dimensione del campione, si fa riferimento ad un modello distributivo di tipo binomiale in cui la media è calcolata come la probabilità di ottenere il prodotto conforme ($p = N \cdot \text{prodotti conformi} / N \cdot \text{di prodotti} = 1 - \text{tasso di difettosità}$). Il controllo attuato con questa modalità è tipico dei controlli di accettazione “per lotti”.

È intuibile che il numero di prove richiesto, secondo questa modalità di campionamento, potrebbe essere anche molto elevato; tuttavia questa modalità è quella maggiormente suggerita dalle diverse linee guida di riferimento, 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 prodotti per unità di tempo, mentre, in caso di produzioni ridotte, di fatto questo piano implica il controllo pressoché totale di tutta la produzione; 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 prevede piani sviluppati *ad hoc* che consentono di valutare la difettosità intrinseca del processo determinando 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**”⁴⁵ e prevedono modalità automatiche per passare da una fase iniziale dove si esegue un controllo al 100% ad una fase di controllo su base campionaria tramite criteri decisionali predefiniti.

Pertanto, il controllo di processo in continuo, nella sua variante più semplice, si articola in due fasi principali che si alternano:

fase 1: sequenze di controllo esaustivo al 100% fino al raggiungimento di una soglia minima definita “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%.

⁴⁵ [rif. 1]

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).

Il numero minimo di prove da effettuare in fase 1 = “i”, riportato nella **Fig.23**, 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. 23 - 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 (%)								
		1	2	2.5	4	5	10	20	25
LQMR = livello qualità media risultante - % attesa di prodotti non conformi secondo il piano di campionamento - (%)	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

Possiamo a questo pure fare due 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 non conformità 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.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

- 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), riuscendo ad ottenere 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 percentuale bassa di controllo della produzione comporterà di fatto l’impossibilità di passare alla fase campionaria.

Da quanto detto si evince che, per esempio, in Strutture con elevati volumi di produzione 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 necessaria prima di passare al controllo campionario sarà 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 bassi volumi di produzione, è consigliabile attuare un monitoraggio del processo più frequente (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 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 e all’opinione degli esperti.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

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 Hb nelle unità di concentrati eritrocitari).

▶ Step 1 Identificazione delle misure idonee a valutare la conformità degli *output* del processo.

Nel caso esemplificato: il livello di Hb 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 caso esemplificato: il valore definito dalla normativa vigente = ≥ 43 g/unità.

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

Nell'esempio considerato, 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.

▶ 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 del processo, esso non può essere molto ampio (al massimo un trimestre) 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 degli *output* del processo.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

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

Le Strutture devono adottare un sistema documentato per il controllo dei cambiamenti da introdurre nei processi/attività e nei sistemi gestionali informatizzati che li supportano, che possono significativamente influenzare il livello di qualità e sicurezza del sangue, degli emc e delle CSE / dei linfociti, la loro disponibilità e l'integrità e tracciabilità dei relativi dati⁴⁶. In particolare, esse devono:

- a) valutare l'impatto dei cambiamenti prima della loro implementazione;
- b) definire le attività da svolgere, sulla base di appropriate analisi e valutazioni dei rischi e tecnico-scientifiche, ossia intraprendere tutte le contromisure necessarie ad eliminare o comunque a ridurre eventuali rischi ad un livello accettabile.

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 loro componenti critiche (es. apparecchiature). Pertanto, è necessario attivare, nell'ambito della Struttura, un meccanismo strutturato e documentato per la gestione controllata di tutti i cambiamenti.



*Nel linguaggio utilizzato in ambito **GMP**, per la gestione controllata dei cambiamenti viene utilizzata l'espressione "**change control**".*

La necessità di attivare il *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.);
- modifica di una prassi generata da criticità rilevate nell'ambito del sistema di monitoraggio della qualità attivato presso la Struttura;
- sostituzione di un materiale impiegato (dispositivo per la raccolta di sangue/emc, etc.);
- acquisizione di nuove tecnologie (sistema di scomposizione del sangue intero, etc.);
- *upgrade* del *software* del sistema gestionale informatizzato utilizzato a supporto dei processi.



I meccanismi pianificati 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 qualificazione, convalida e gestione controllata dei cambiamenti⁴⁷.

Nella **Appendice 2**, è riportato un esempio di **Procedura generale per le attività di qualificazione, convalida e gestione controllata dei cambiamenti**.

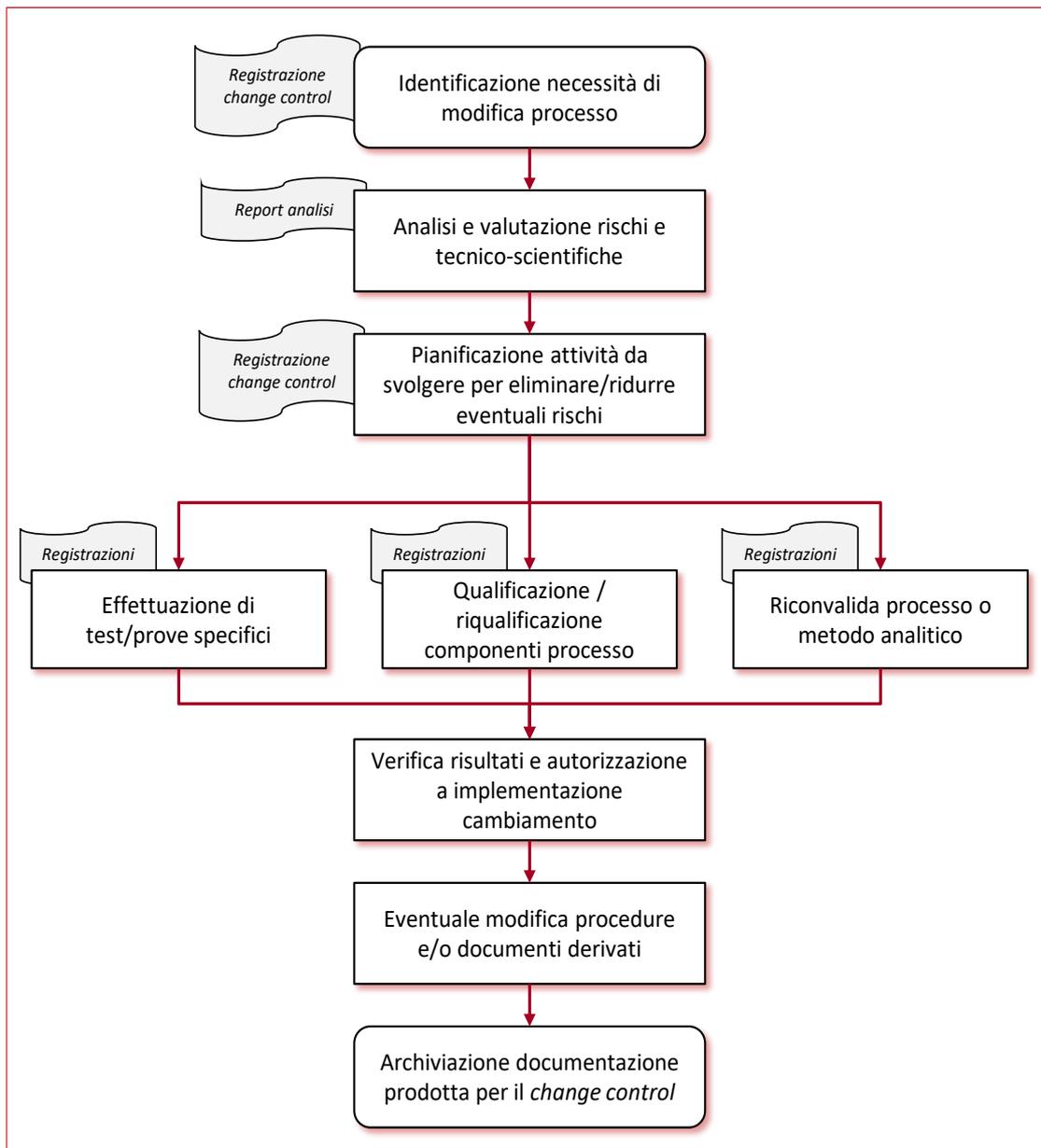


⁴⁶ Requisiti **O.19** per i Servizi Trasfusionali e **UO.18** per le Unità di Raccolta.

⁴⁷ V. Sezione B *Documenti generali per le attività di convalida, qualificazione e gestione dei cambiamenti*, Cap. 2 *Procedura generale per le attività di qualificazione, convalida e "change control"*.

La *flow chart* in **Fig.24** identifica la sequenza di attività (fasi) che caratterizzano il percorso di gestione controllata dei cambiamenti all'interno di una Struttura.

Fig.24 - Flow chart gestione controllata dei cambiamenti (*change control*)



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

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

3.1 Analisi e valutazione dei rischi associati ad un cambiamento

La richiesta di apportare una modifica ad un processo, convalidato o non convalidato, 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 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 metodologie e gli strumenti per la analisi e valutazione dei rischi, si rimanda a quanto definito nel Par. 2.3 di questa Sezione.

I risultati delle analisi e valutazioni effettuate devono essere documentati, come la documentazione tecnico-scientifica utilizzata a supporto del cambiamento⁴⁸.

3.2 Pianificazione e svolgimento delle attività finalizzate ad eliminare/ridurre potenziali rischi

Alla luce dei risultati della analisi e delle valutazioni di cui al Par. 3.1, i soggetti autorizzati hanno la responsabilità di stabilire e pianificare formalmente le attività da svolgere al fine di eliminare o comunque ridurre ad un livello accettabile potenziali rischi.

A seconda dei casi, queste attività possono prevedere:

- la esecuzione di test/prove specifici;
- la qualificazione/riqualificazione di componenti critiche del processo (locali, impianti, apparecchiature);
- la riconvalida del processo interessato;
- la modifica delle procedure, e/o dei documenti derivati, in vigore e le conseguenti attività di *training* del personale.

Le suddette attività devono essere svolte secondo quanto definito nei paragrafi precedenti di questa Sezione e devono essere documentate⁴⁸.



*Le decisioni della Struttura devono essere commisurate all'entità del rischio, per cui è sempre opportuna la effettuazione di adeguate **analisi costi-benefici**.*

Ad esempio, la sostituzione di parti di apparecchiature con altri uguali o assolutamente equivalenti (sostituzioni cosiddette "like-for-like") non richiede necessariamente una riconvalida del processo.

La valutazione dei rischi può anche portare la Struttura a decidere di gestire il cambiamento solo attraverso l'aggiornamento dei documenti prescrittivi in vigore.

*Qualunque **decisione** deve essere in ogni caso supportata da adeguato e documentato **razionale**.*

⁴⁸ V. Par. 3.4 di questa Sezione, *Documentazione delle attività relative al change control*.

	Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti	2 ^a Edizione
	Sezione C	
	Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control	

3.3 Riesame dei dati e autorizzazione all'implementazione del cambiamento

La documentazione prodotta nel corso delle attività di cui al paragrafo precedente deve essere riesaminata da tutti i soggetti preposti.

I risultati di tale riesame devono essere sempre documentati, così come lo *statement* finale che autorizza l'implementazione del cambiamento.

3.4 Documentazione delle attività relative al *change control*

Ogni fase dell'iter previsto per la gestione controllata dei cambiamenti descritto nei paragrafi precedenti deve essere documentata e rendere tracciabili:

- le motivazioni che hanno condotto all'introduzione del cambiamento;
- i risultati delle attività di analisi e di valutazione dei rischi e la documentazione tecnico-scientifica di riferimento;
- le attività svolte al fine di eliminare/ridurre i rischi, ove individuati;
- la documentazione prodotta/modificata a seguito delle suddette attività;
- le attività di *training* degli operatori svolte;
- i soggetti coinvolti nel percorso di *change control*.

Una volta completata, tutta la documentazione prodotta nel corso delle attività di *change control* deve essere archiviata nell'ambito del sistema di gestione delle registrazioni e dei dati attivato dalla Struttura.



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 2**, è riportato un esempio di *format* da utilizzare per documentare l'iter di *change control*.



Appendici

	<p style="text-align: center;">Appendice 1</p> <p>Esempio di applicazione della metodologia per la determinazione delle misurazioni da effettuare per la convalida di un processo</p>	<p style="text-align: right;"><i>2ª Edizione</i></p>
---	---	--

Appendice 1

Esempio di applicazione della metodologia per la determinazione delle misurazioni da effettuare per la convalida di un processo

Al fine di esemplificare quanto esposto nella Sezione C - *Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione, convalida e change control*, Par. 2.5.1 *Progettazione delle prove da effettuare per la convalida di un processo*, vengono indicati di seguito gli step da seguire per la convalida del **processo di congelamento rapido del plasma per uso clinico**.

Step 1

Identificazione dei risultati attesi per il processo.

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 (**Fig.25**).

Fig.25- Risultati attesi per il processo

Risultati attesi per il processo	
1	Raggiungimento della T° di -30°C nel <i>core</i> dell'unità entro 1 h dall'inizio del congelamento
2	Mantenimento dell'integrità delle unità di plasma dopo il congelamento
3	Integrità, adesione e leggibilità delle etichette identificative delle unità congelate



*Il principale risultato/output atteso per il processo di congelamento rapido del plasma è la conformità del contenuto di **proteine** e di **fattore VIII** agli standard previsti dalla normativa vigente 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"⁴⁹ 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 emc 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, scomposizione 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.

⁴⁹ "Variabile proxy": variabile che descrive indirettamente il comportamento di un'altra variabile di interesse non osservabile direttamente o di difficile determinazione.



Identificazione, per ogni risultato atteso per il processo, dei parametri da controllare/misurare nel corso delle prove di convalida.

Per ogni risultato atteso per il processo in esame, devono essere identificati i parametri (caratteristiche) da controllare/misurare in sede di prova (**Fig.26**).

Fig.26 - Parametri da misurare/controllare per ogni risultato atteso

Risultati attesi per il processo		Parametro da misurare/controllare
1	Raggiungimento della T° di -30°C nel <i>core</i> dell'unità entro 1 h dall'inizio del congelamento	T° nel <i>core</i> dell'unità a 1 h dall'inizio del congelamento
2	Mantenimento dell'integrità delle unità di plasma dopo il congelamento	Assenza di fratture o conformazioni anomale delle unità congelate
3	Integrità, adesione e leggibilità delle etichette identificative delle unità congelate	Integrità, adesione e leggibilità delle etichette identificative delle unità congelate



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 ogni parametro identificato nello *step 2*, deve essere indicata l'unità di misura e dovranno essere definiti i valori/standard di riferimento (**Fig.27**).

Fig.27 - Unità di misura e valori/standard di riferimento

	Risultati attesi per il processo	Parametro da misurare/controllare	Unità di misura	Valore/Std di rif.
1	Raggiungimento della T° di -30°C nel <i>core</i> dell'unità entro 1 h dall'inizio del congelamento	T° nel <i>core</i> dell'unità a 1 h dall'inizio del congelamento	°C	Almeno -30°C
2	Mantenimento dell'integrità delle unità di plasma dopo il congelamento	Assenza di fratture o conformazioni anomale delle unità congelate	Sì/No	Sì
3	Integrità, adesione e leggibilità delle etichette identificative delle unità congelate	Integrità, adesione e leggibilità delle etichette identificative delle unità congelate	Sì/No	Sì

Il secondo ed il terzo parametro sono variabili "dicotomiche" o "binarie", ossia variabili nominali con due sole modalità, che possono assumere solo due valori: "sì" / "no".

Il primo parametro, invece, è una variabile "continua" e può essere misurata in due modi:

- *Tempo di raggiungimento della temperatura di -30°C nel core dell'unità (valore di riferimento: 1 ora).*
oppure
- *Temperatura nel core dell'unità dopo 60 minuti dal posizionamento della stessa nell'abbattitore termico (valore di riferimento: almeno -30°C).*

In entrambi i casi, è possibile dicotomizzare la variabile di interesse:

- *“Tempo di raggiungimento della temperatura di -30°C nel core dell’unità conforme agli standard previsti” (sì/no).*
- *Temperatura nel core dell’unità, dopo 60 minuti dal posizionamento della stessa nell’abbattitore termico, conforme agli standard previsti (sì/no).*

 *Il tipo di parametro misurato/controllato (continuo o dicotomico) può condizionare il tipo di analisi statistica attuabile dalla Struttura in seguito alla convalida del processo.*

 Definizione delle modalità di misurazione/controllo dei parametri identificati per ogni risultato/output atteso per il processo.

I parametri dicotomici relativi al secondo e al terzo risultato atteso per il processo potranno essere verificati attraverso una ispezione visiva di tutte le unità congelate durante i cicli di congelamento oggetto di prova e, limitatamente al secondo, anche tramite uno *scanner* ottico.

Per quanto riguarda invece la misurazione del parametro *“Raggiungimento della temperatura di -30°C nel core dell’unità entro 1 ora dall’inizio del congelamento”*, l’utilizzo di unità di plasma comporterebbe la distruzione di una quota rilevante di prodotto. Per ovviare a questo problema, è possibile utilizzare sacche surrogate (preparate dalla Struttura o acquistate da ditte esterne) riempite di liquido sintetico con caratteristiche termiche equivalenti al plasma, dotate di un microsensore posizionato nel *core* delle sacche atto a misurare e a registrare in tempo reale le variazioni di temperatura in un ciclo di congelamento.

 Qualificazione di eventuali apparecchiature da impiegare nelle prove di convalida.

Per la misurazione di determinati parametri (V. *step* 4), potrebbe rendersi necessario impiegare specifici sistemi/apparecchiature (ad es. sacche-test, sonde, termometri).

Tali sistemi/apparecchiature devono essere preventivamente qualificati, secondo le modalità indicate nel Par. 2.4 di questa Sezione, *Qualificazione delle componenti “critiche” del processo*.

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

 Identificazione dei “fattori di stratificazione” che possono influenzare i risultati/output del processo e dei relativi “livelli”.

Per l’identificazione dei fattori di stratificazione, è determinante la preliminare analisi del processo e dei potenziali rischi associati⁵⁰.

 *Non tutti i fattori identificati nella fase di analisi del processo hanno la stessa rilevanza ai fini delle attività di convalida. È dunque necessario identificare un **numero limitato di fattori che siano di reale impatto sulla qualità dei risultati/output del processo** e che siano effettivamente “misurabili/controllabili”.*

⁵⁰ V. Par. 2.3 di questa Sezione, *Identificazione, analisi e valutazione dei potenziali rischi associati al processo*.

Nel processo preso a riferimento, i potenziali fattori di stratificazione significativi riguardano di fatto solo il parametro “Tempo di raggiungimento della temperatura di -30°C nel core dell’unità”:

- posizione dell’unità nell’abbattitore termico;
- volume di carico dell’abbattitore termico;
- temperatura iniziale dell’unità di plasma da congelare;
- volume dell’unità di plasma da congelare.

Per ogni fattore di stratificazione dovranno essere identificati i diversi “livelli” da considerare nel corso delle prove di convalida (Fig.28).

Fig.28 – Fattori di stratificazione e relativi livelli per ogni parametro da misurare/controllare

Parametri da misurare/controllare in sede di prova		Potenziali fattori di stratificazione	Variabili	Livelli
1	T° nel core della sacca a 1 h dall’inizio del congelamento	Posizione unità in abbattitore termico	Ripiano dell’abbattitore	Ripiano 1
				Ripiano 2
				Ripiano 3
				Ripiano 4
			Distanza unità da apertura abbattitore	Vicino
			Lontano	
		Volume di carico abbattitore termico	///	Carico minimo (1 unità)
				Mezzo carico
				Pieno carico
		T° iniziale unità da congelare	///	T° min: 20°C
T° max: 24°C				
Volume unità da congelare	///	250 mL		
		700 mL		
2	Assenza di fratture o conformazioni anomale delle unità congelate	///	///	///
3	Integrità, leggibilità e adesione delle etichette identificative delle unità congelate	///	///	///

Dal momento che, ai fini della convalida, il processo deve essere testato in tutte le condizioni che si possono verificare, le prove dovrebbero essere effettuate tenendo conto di tutte le combinazioni di “livelli” possibili.

Ovviamente, quanto maggiore sarà il numero dei “livelli” identificati, tanto maggiore sarà il numero di misurazioni da effettuare in sede di prova.



Le tipologie di **apparecchiature** identificate come “critiche” in fase di analisi e valutazione dei rischi sono da considerare di default come **fattore di stratificazione** nell’ambito delle prove di convalida. Ad esempio, se la Struttura impiega due abbattitori rapidi di temperatura (anche se uno dei due è di riserva o poco utilizzato), l’iter di convalida dovrà prevedere la replicazione delle prove su entrambe le apparecchiature.

Step 7

Simulazione di scenari *worst case* per le prove di convalida.

Il numero dei livelli da combinare ai fini della definizione del numero di misurazioni da fare può essere ridotto simulando scenari *worst case*, in cui uno o più fattori di stratificazione vengono considerati nelle condizioni più sfavorevoli che si possono presentare nella *routine*.

Per il processo che stiamo considerando, è possibile decidere di effettuare le prove, ad esempio:

- utilizzando sempre l'abbattitore termico a pieno carico;
- impiegando solo sacche-test con il volume massimo raggiunto dalle unità di plasma effettivamente utilizzate, che congelano più lentamente delle altre;
- impiegando sacche-test portate ad una temperatura di partenza equivalente a quella massima effettivamente riscontrata nella *routine*.

È anche possibile pianificare, in aggiunta, prove *worst case* più estreme rispetto a quelle previste per la convalida del processo in condizioni routinarie/standard.

Ad esempio, è possibile decidere di effettuare ulteriori prove:

- simulando una situazione in cui la temperatura di partenza delle unità sia superiore alla temperatura media registrata in *routine* (a tal fine, le unità possono essere immerse in acqua calda prima del posizionamento nell'abbattitore);
- sovrapponendo alcune unità nell'abbattitore in modo che non vengano a diretto contatto con i piani refrigeranti.

Come anticipato, queste ultime prove, se non superate, non 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 24°C) e/o che esse non devono mai essere sovrapposte nell'abbattitore termico.

Step 8

Definizione del numero di misurazioni e del numero di cicli di prova.

Una volta definiti gli elementi previsti negli *step* precedenti, è necessario calcolare il numero di misurazioni che dovranno essere effettuate in sede di prova.

Nel caso esemplificato, il calcolo può essere effettuato tenendo conto:

- delle combinazioni dei livelli individuati per i diversi fattori di stratificazione, ridotte simulando scenari *worst case* (abbattitore termico a pieno carico e sacche-test da 700 mL portate ad una temperatura di partenza equivalente a quella massima riscontrata nella *routine*);
- del numero minimo di misurazioni necessario per confrontare la variabilità dei risultati, in relazione ad ogni combinazione (= 3).

La numerosità minima di misurazioni richiesta sarà dunque:

- 4 (ripiani dell'abbattitore termico) x
- 2 (posizioni rispetto alla apertura dell'abbattitore termico) x
- 3 (numero minimo di prove necessario per confrontare la variabilità dei risultati) =
- 24 misurazioni.**

Il numero di cicli consecutivi di congelamento da considerare in sede di prova sarà conseguente al numero di sacche-test disponibili per ogni ciclo di congelamento; se la sacca-test è una, i cicli saranno **24**; se le sacche-test sono 2, i cicli saranno **12**, e così via.

La misurazione dei parametri "Assenza di fratture o conformazioni anomale della sacca dopo il congelamento" e "Integrità, leggibilità e adesione delle etichette identificative delle unità congelate" (verifica attraverso ispezione visiva e, per il secondo parametro, anche tramite scanner ottico) dovrà essere effettuata su **TUTTE** le unità presenti nell'abbattitore durante i cicli di congelamento effettuati (in altre parole, dovranno essere controllate tutte le unità congelate).

Il processo può essere convalidato solo se TUTTE le misurazioni/osservazioni effettuate in condizioni routinarie/standard risultano conformi agli standard/valori di riferimento precedentemente definiti dalla Struttura.



NON è possibile indicare a priori un numero di prove da effettuare universalmente applicabile in fase di convalida di un processo.

*Il tipo e la numerosità delle misurazioni da effettuare sono strettamente legati alle fonti di variabilità che possono incidere sul processo da convalidare e alle scelte operate dalla Struttura. Per lo stesso processo, in due diverse Strutture, possono essere fatte scelte differenti. È quindi necessario riportare nel piano di convalida una descrizione del **contesto** in cui la Struttura opera ed indicare nel protocollo di prova le considerazioni ("**razionale**") che hanno portato ad operare determinate scelte in relazione alla pianificazione delle prove.*

	Appendice 2	<i>2ª Edizione</i>
	Esempi di documenti e di format	

Appendice 2

Esempi di documenti e di format

	Appendice 2	<i>2ª Edizione</i>
	Esempi di documenti e di format	

***Esempio di Procedura generale per le attività di qualificazione,
convalida e change control***

Azienda: ST	PROCEDURA GENERALE ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE, CONVALIDA E CHANGE CONTROL	PG.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di ...
----------------------------	---	---

PROCEDURA GENERALE

PG.xx

ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE, CONVALIDA E CHANGE CONTROL

MODIFICHE ALLA VERSIONE PRECEDENTE

RESPONSABILITÀ	FUNZIONE	FIRMA	DATA
Redazione	Responsabile Sistema Qualità		
Verifica	Responsabile Raccolta emc		
	Responsabile Produzione emc		
	Responsabile Controllo qualità		
	Coordinatore Tecnico		
	Coordinatore Infermieristico		
Approvazione	Direttore ST		

Azienda: ST	PROCEDURA GENERALE ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE, CONVALIDA E CHANGE CONTROL	PG.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di ...
----------------------------	---	---

INDICE DELLA PROCEDURA

1. SCOPO	2
2. CAMPO DI APPLICAZIONE	2
3. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI	3
4. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO	3
5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI.....	3
6. RESPONSABILITÀ.....	4
7. COMPETENZE DEL PERSONALE COINVOLTO NELLE ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE, CONVALIDA, E CHANGE CONTROL	6
8. PROGRAMMAZIONE DELLE ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE/CONVALIDA E DELLE RELATIVE VERIFICHE PERIODICHE.....	6
9. ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE E CONVALIDA	7
9.1 DIAGRAMMA DI FLUSSO	8
9.2 NOTE AL DIAGRAMMA DI FLUSSO	9
9.2.1 Definizione dei risultati attesi per il processo	9
9.2.2 Identificazione, analisi e valutazione dei rischi	9
9.2.3 Pianificazione delle attività di qualificazione delle componenti critiche dei processi	9
9.2.4 Pianificazione delle attività di convalida dei processi/procedure/metodi analitici.....	10
9.2.5 Effettuazione delle verifiche/prove finalizzate alla qualificazione delle componenti del processo.....	11
9.2.5.1 Effettuazione delle verifiche/prove previste ai fini della qualificazione delle apparecchiature	11
9.2.6 Qualificazione delle componenti del processo.....	12
9.2.7 Effettuazione delle prove di convalida dei processi/procedure/metodi analitici	13
9.2.8 Riesame finale e convalida dei processi/procedure/metodi analitici	13
9.2.9 Pianificazione delle attività di monitoraggio e di verifica periodica dello stato di convalida dei processi/procedure/metodi analitici e dello stato di qualificazione delle componenti dei processi.....	14
9.2.10 Elaborazione / aggiornamento delle procedure e dei documenti derivati	15
9.2.11 Training del personale	15
9.2.12 Archiviazione della documentazione prodotta.....	15
10. GESTIONE CONTROLLATA DI CAMBIAMENTI (CHANGE CONTROL)	16
10.1 DIAGRAMMA DI FLUSSO	17
10.2 NOTE AL DIAGRAMMA DI FLUSSO	18
10.2.1 Identificazione della necessità/opportunità di modifica di un processo/attività	18
10.2.2 Analisi e valutazione dei rischi associati ad un cambiamento	18
10.2.3 Pianificazione e svolgimento attività finalizzate ad eliminare/ridurre potenziali rischi	19
10.2.4 Riesame dei dati e autorizzazione all'implementazione del cambiamento	19
10.2.5 Eventuale elaborazione / aggiornamento delle procedure e dei documenti derivati	19
10.2.6 Eventuale training del personale	20
10.2.7 Archiviazione della documentazione prodotta	20
11. MODULI.....	20
12. REGISTRAZIONI	20
13. DISTRIBUZIONE DELLA PROCEDURA E DEI DOCUMENTI DERIVATI.....	20

Azienda: ST	PROCEDURA GENERALE ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE, CONVALIDA E CHANGE CONTROL	PG.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di ...
----------------------------	---	---

1. SCOPO

Lo scopo di questa procedura è definire le responsabilità e le modalità da adottare per:

- le attività previste ai fini dell'identificazione, della analisi e della valutazione dei rischi associati ad ogni processo/attività erogato/a presso il ST;
- le attività previste ai fini della convalida dei processi, delle procedure e dei metodi analitici impiegati per la qualificazione biologica degli emocomponenti e delle prove pre-trasfusionali effettuate sui pazienti, svolte al fine di attestare, a fronte di evidenze oggettive, la loro capacità di fornire in modo riproducibile risultati atti a soddisfare requisiti specificati, in conformità alla normativa vigente e agli standard di qualità definiti dal ST;
- le attività previste ai fini della qualificazione delle componenti "critiche" dei processi (locali/aree, impianti, apparecchiature), svolte al fine di attestare, a fronte di evidenze oggettive, la loro capacità di soddisfare requisiti stabiliti, conformemente alla normativa vigente e alle esigenze organizzative del ST;
- le attività previste ai fini del monitoraggio e della verifica periodica del mantenimento dello stato di convalida dei processi/procedure/metodi e dello stato di qualificazione delle componenti dei processi;
- i meccanismi da attivare ai fini della gestione controllata dei cambiamenti (*change control*) eventualmente introdotti nei processi e nelle attività gestiti dal ST.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE

Questa procedura si applica:

- a) alle attività di identificazione, analisi e valutazione dei rischi associati ad ogni processo erogato presso la Struttura;
- b) alle attività di convalida di:
 - procedura per la detersione e la disinfezione della cute prima della venipuntura;
 - processo di scomposizione del sangue intero;
 - processo di congelamento del plasma per uso clinico e industriale;
 - procedure di connessione sterile;
 - condizioni di conservazione del sangue e degli emocomponenti;
 - processo di confezionamento e trasporto delle unità di sangue/emocomponenti e dei campioni biologici;
 -
 - metodi analitici impiegati per l'effettuazione dei test di qualificazione biologica, compresi i test infettivologici di conferma, e per l'effettuazione dei test di compatibilità pre-trasfusionale;
- c) alle attività di qualificazione dei locali/aree, degli impianti e delle apparecchiature impiegati per tutti i processi erogati dalla Struttura, ove identificati come critici ai fini della qualità e sicurezza del prodotto, della sicurezza dei donatori e della tutela degli Operatori e dell'ambiente;
- d) alla gestione controllata dei cambiamenti introdotti nei suddetti processi/attività.

Per quanto attiene alla convalida del sistema gestionale informatizzato e alla qualificazione delle infrastrutture informatiche utilizzati dal ST, si rimanda alla Procedura PG.xx "Convalida dei software del SGI e qualificazione delle infrastrutture informatiche".

Azienda: ST	PROCEDURA GENERALE ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE, CONVALIDA E CHANGE CONTROL	PG.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di ...
----------------------------	---	---

3. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI

- 1) Accordo, ai sensi dell'art. 2, c. 1-bis del DLgs 9 novembre 2007, n. 208, così come aggiunto dall'articolo 1, c. 1, l. b), del DLgs 19 marzo 2018, n. 19, tra il Governo, le Regioni e PPAA di Trento e Bolzano, concernente "Aggiornamento e revisione dell'ASR 16.12.2010 (rep. atti n. 242/CSR) sui requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti e sul modello per le visite di verifica" (Rep. Atti n. 29/CSR del 25.03.2021).
- 2) CNS, Guida alle attività di convalida dei processi nei ST e nelle UdR del sangue e degli emocomponenti, Ed. 2021.
- 3)

4. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

- Procedura PG.xx "Gestione dei documenti prescrittivi e delle registrazioni"
- Procedura PG.xx "Gestione delle competenze del personale"
- 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 dei software del SGI e qualificazione delle infrastrutture informatiche"
- Istruzione IO.xx "Metodologie e tecniche per l'identificazione, la analisi e la valutazione dei rischi"
- Direttive tecniche per le UdR per la convalida dei processi e la qualificazione delle relative componenti

5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

Convalida	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.
Componenti del processo	Locali/aree dove si esplica il processo, impianti/sistemi/apparecchiature impiegati per il processo.
Dir.ST	Direttore ST
Emc	Emocomponenti
Gestione controllata dei cambiamenti (o change control)	Sistema formale di riesame delle modifiche che potrebbero influenzare il livello di qualità del prodotto, o delle <i>performance</i> di sistemi, apparecchiature o processi, nonché di implementazione delle misure atte a garantire il contenimento dei rischi.
Procedura	Documento che definisce la sequenza di attività, le responsabilità e le modalità necessarie a regolamentare un processo/attività a fronte di un obiettivo prefissato.
Processo	Successione strutturata di attività finalizzate a conseguire un obiettivo prefissato.
Qualificazione	Attestazione, conseguita attraverso la produzione di evidenze oggettive, della capacità di un locale/area, di una apparecchiatura o di un impianto di fornire prestazioni conformi a standard prestabiliti.
Risk assessment	Processo sistematico per l'identificazione, la analisi e la valutazione i rischi associati ad un processo/attività, attraverso il suo intero ciclo di vita, finalizzato ad individuare le contromisure più efficaci ad eliminare i potenziali rischi o comunque a ridurli a un livello accettabile.
RSQ	Responsabile Sistema Qualità
ST	Servizio Trasfusionale
UdR	Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti
Worst case	Condizione che offre le maggiori possibilità di difetto del prodotto o di insuccesso del processo rispetto alle condizioni ideali.

6. RESPONSABILITÀ

La responsabilità di stabilire i processi da convalidare e le loro componenti da qualificare, in riferimento a quanto definito dalla normativa vigente e in base alle risultanze delle attività di analisi e valutazione dei rischi effettuate, spetta sempre al Dir.ST, con la corresponsabilità dei Responsabili dei processi/attività di seguito identificati.

La responsabilità delle attività di analisi dei rischi e di qualificazione e convalida, compresa la relativa programmazione, spetta ai seguenti Responsabili:

Responsabile incaricato	Attività
Responsabile Produzione	<ul style="list-style-type: none"> • Convalida processo di scomposizione del sangue intero⁵¹. • Convalida processo di congelamento del plasma⁵¹. • Convalida procedure di connessione sterile⁵¹. • Convalida processo di⁵¹. • Convalida processo di⁵¹. • Convalida condizioni di conservazione del sangue e degli emc⁵¹. • Convalida processo di confezionamento e trasporto sangue/emc e campioni biologici⁵¹ • Qualificazione componenti processo di • Qualificazione componenti processo di
Responsabile Raccolta sangue ed emc	<ul style="list-style-type: none"> • Convalida procedura detersione e disinfezione cute prima della venipuntura⁵¹. • Qualificazione componenti processo di raccolta di sangue/emc.
Responsabile Controllo qualità	<ul style="list-style-type: none"> • Convalida metodi analitici impiegati per i test di qualificazione biologica e per i test di compatibilità pre-trasfusionale.

Il RSQ ha la responsabilità di verificare sistematicamente la corretta applicazione delle metodologie e tecniche definite per le attività di analisi dei rischi associati ai processi e di pianificazione degli iter di qualificazione/convalida, ai fini del rilascio della convalida dei processi stessi e del rilascio della qualifica delle relative componenti.

È responsabilità del Dir.ST definire, con la corresponsabilità del Responsabile Produzione, le procedure tecnico/gestionali, destinate alle UdR afferenti al ST, relative:

- alle prescrizioni applicabili per la convalida dei processi di conservazione temporanea delle unità di sangue/emc e di trasporto delle stesse al ST;
- alle prescrizioni applicabili per la qualificazione dei locali/aree, degli impianti e delle apparecchiature impiegati.

L'iter di verifica e approvazione di tali procedure è definito nella Procedura PG.xx "Gestione dei documenti prescrittivi e delle registrazioni" in vigore presso il ST.

⁵¹ Compresa la preliminare qualificazione delle relative componenti (locali/aree, impianti, sistemi/apparecchiature).

Azienda: ST	PROCEDURA GENERALE ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE, CONVALIDA E CHANGE CONTROL	PG.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di ...
----------------------------	---	---

Le specifiche responsabilità associate agli iter di **qualificazione e convalida** sono definite nella matrice che segue⁵²:

Attività	Dir. ST	Resp. incar.	Resp. CQ	Coord tecn	Coord inf	Tecn/Inf/ Biol incar.	RSQ
Identificazione, analisi e valutazione dei rischi	CR	R	CO	CR	CR	CO	CR
Pianificazione iter qualificazione e convalida	CR	R	CR	CR	CR		CR
Effettuazione verifiche qualificazione locali/impianti		R		CO	CO	CO	
Rilascio qualifica locali/impianti	R	CR					CR
Effettuazione verifiche qualificazione sistemi/apparecchiature		R		CR	CO	CO	
Rilascio qualifica sistemi/apparecchiature	R	CR		CR			CR
Effettuazione prove di convalida		R	CR	CR	CO	CO	
Elaborazione Report convalida		R	CR	CR	CR		CO
Riesame finale dati e rilascio convalida	R	CR	CR				CR
Predisposizione procedure operative	CR	R	CR	CR	CR		CR
Pianif. monit./verif. period. processo/metodo e sue componenti	CR	R	CR	CR	CR		
Monitoraggio processo e sue componenti		R		CR	CR	CO	
Verifica periodica e conferma qualificazioni/convalida	R	CR	CR	CR	CR		CR

Legenda

R: Responsabilità primaria ⁵³ (responsabilità sulla attività nel suo complesso)	CR: Corresponsabilità ⁵³ (responsabilità vincolante su una parte della attività)	CO: Collaborazione (contribuzione allo svolgimento della attività)
--	---	--

Le specifiche responsabilità associate al **change control** sono definite nella matrice che segue⁵²:

Attività	Dir. ST	Resp. incar.	Resp. CQ	Coord tecn.	Coord inf.	Tecn/Inf/ Biol incar.	RSQ
Analisi e valutazione dei rischi e tecnico-scientifiche	CR	R	CR	CR	CR	CO	CR
Pianificazione attività finalizzate a riduzione rischi	CR	R	CR	CR	CR		CR
Effettuazione test specifici/riconvalida/qualificazione	V. matrice iter di qualificazione e convalida						
Verifica risultati e autorizzazione a implementaz. cambiamento	R	CR	CR	CR	CR		CR
Eventuale modifica procedure e/o documenti derivati	CR	R	CR	CR	CR		CR

Legenda

R: Responsabilità primaria ⁵³ (responsabilità sulla attività nel suo complesso)	CR: Corresponsabilità ⁵³ (responsabilità vincolante su una parte della attività)	CO: Collaborazione (contribuzione allo svolgimento della attività)
--	---	--

⁵² Il Resp.CQ deve essere coinvolto limitatamente alle attività di convalida dei metodi analitici e alla pianificazione del monitoraggio e della verifica periodica dei processi/procedure/metodi analitici e delle loro componenti; il Coordinatore infermieristico e gli Infermieri devono essere coinvolti limitatamente alle attività di qualificazione, convalida e *change control* previste nell'ambito della raccolta di sangue/emc. I Biologi devono essere coinvolti limitatamente alle attività di convalida e *change control* correlati ai metodi analitici.

⁵³ La responsabilità primaria e la corresponsabilità devono essere attestate dalla firma dei soggetti preposti nella documentazione prodotta nel corso delle attività svolte.

Azienda: ST	PROCEDURA GENERALE ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE, CONVALIDA E CHANGE CONTROL	PG.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di ...
----------------------------	---	---

7. COMPETENZE DEL PERSONALE COINVOLTO NELLE ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE, CONVALIDA E CHANGE CONTROL

I soggetti incaricati delle attività di pianificazione e svolgimento delle attività di analisi e valutazione dei rischi, qualificazione, convalida e *change control* devono possedere adeguate competenze in relazione ai processi considerati, nonché alle metodologie e tecniche da applicare. Essi devono inoltre operare sempre in collaborazione con il RSQ e possono essere affiancati da esperti esterni qualificati.

La responsabilità di fornire i riferimenti metodologici al personale del ST coinvolto nelle suddette attività, nonché di provvedere al loro *training* in merito, spetta al RSQ.

La qualificazione del personale del ST in relazione a queste attività deve essere documentata secondo quanto definito nella Procedura Generale PG.xx "Gestione delle competenze del personale".

8. PROGRAMMAZIONE DELLE ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE/CONVALIDA E DELLE RELATIVE VERIFICHE PERIODICHE

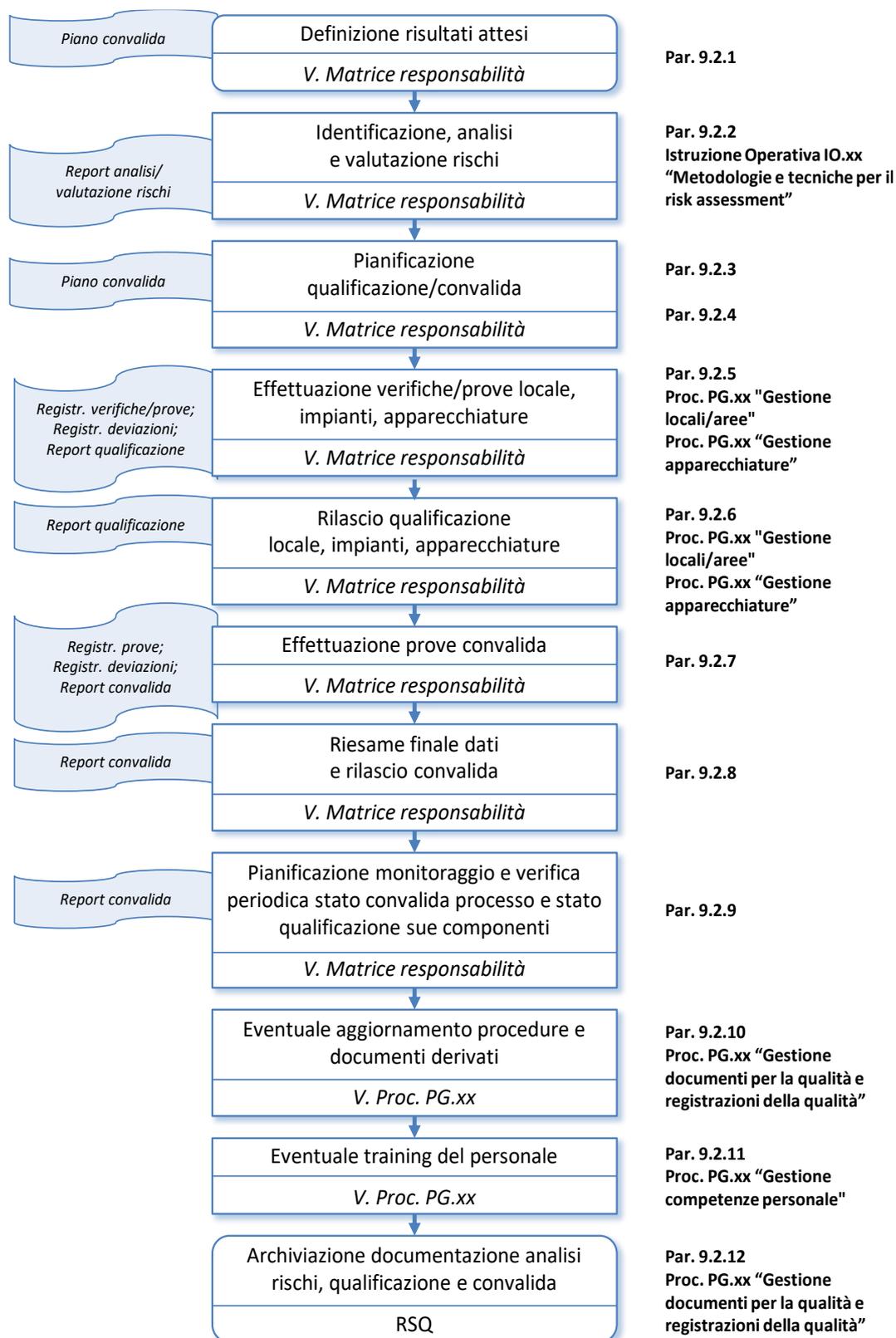
I soggetti identificati nel Par. 6 di questa Procedura hanno la responsabilità di

- a) programmare le attività di convalida e di qualificazione, nonché le relative verifiche periodiche, attraverso il Mod.xx "Programma attività di qualificazione/convalida", indicando:
 - il Settore interessato;
 - i processi / le procedure / i metodi analitici per i quali è prevista la convalida;
 - la data prevista per le attività di convalida e per la verifica periodica dello stato di convalida dei suddetti processi/procedure/metodi;
 - le componenti dei processi (convalidati o meno) per i quali è prevista la qualificazione;
 - la data prevista per le attività di qualificazione e per la verifica periodica dello stato di qualificazione delle suddette componenti;
 - i responsabili delle suddette attività.

- b) per ogni attività programmata, registrare via via sullo stesso modulo, a conclusione delle attività:
 - il riferimento ai Piani di convalida o ai documenti di pianificazione dei percorsi di qualificazione utilizzati;
 - la data di svolgimento delle attività di qualificazione/convalida o delle verifiche periodiche effettuate;
 - gli esiti delle attività di qualificazione/convalida o verifica.

9. ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE E CONVALIDA

9.1 DIAGRAMMA DI FLUSSO



Azienda: ST	PROCEDURA GENERALE ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE, CONVALIDA E CHANGE CONTROL	PG.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di ...
----------------------------	---	---

9.2 NOTE AL DIAGRAMMA DI FLUSSO

9.2.1 Definizione dei risultati attesi per il processo

Per ogni processo/attività in esame, il Dir.ST ha la responsabilità di definire i risultati attesi, in relazione ai quali verranno svolte le successive attività di analisi e valutazione dei rischi.

In particolare, devono essere formalizzati, all'interno del *Piano di convalida*⁵⁴ del processo considerato o in un documento *ad hoc*:

- i risultati attesi essenziali, in riferimento alle disposizioni normative vigenti o ad altri vincoli che il ST deve obbligatoriamente rispettare;
- eventuali risultati attesi preferenziali, in relazione a specifiche esigenze del ST.

9.2.2 Identificazione, analisi e valutazione dei rischi

Per ogni processo/attività erogato/a dal ST è prevista una attività di identificazione, analisi e valutazione dei potenziali rischi, finalizzata a garantire la corretta individuazione delle variabili critiche 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 la pianificazione delle più efficaci modalità di presidio, allo scopo di eliminare i rischi o ridimensionarli ad un livello accettabile.

La responsabilità di coordinare le attività di analisi spetta al Responsabile incaricato⁵⁵, con la corresponsabilità o collaborazione dei Responsabili/Operatori coinvolti nel processo/attività⁵⁶.

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

9.2.3 Pianificazione delle attività di qualificazione delle componenti critiche dei processi

Le componenti critiche dei processi erogati dal ST (locali/aree, impianti, apparecchiature), qualora identificate come "critiche" ai fini della qualità dei risultati attesi per lo stesso a seguito della analisi e valutazione dei rischi effettuata, devono essere qualificate, sia nell'ambito dei percorsi di convalida, ove previsti, sia nei casi in cui i processi in cui vengono impiegate non siano oggetto di convalida.

La qualificazione deve essere effettuata prima che le componenti del processo siano introdotte e a seguito di loro modifiche rilevanti.

Per ogni componente del processo, deve essere pianificato formalmente l'iter di qualificazione, definendo:

- il rationale dell'iter di qualificazione (norme vigenti, contesto organizzativo/operativo, risultati della analisi e valutazione dei rischi);
- i requisiti e/o le prestazioni attesi (che costituiscono i criteri di qualificazione), compresi quelli previsti dalla normativa vigente;
- le fasi dell'iter di qualificazione, le relative responsabilità assegnate, gli *output* previsti per ogni fase ed eventuali procedure da adottare;
- le verifiche da effettuare ai fini della qualificazione, le relative modalità ed i criteri di accettazione;
- le specifiche registrazioni da produrre.

⁵⁴ V. Par. 9.2.4 di questa Procedura.

⁵⁵ V. Par. 6 di questa Procedura.

⁵⁶ V. Matrice responsabilità (identificazione, analisi e valutazione dei rischi), Par. 6 di questa Procedura.

Azienda: ST	PROCEDURA GENERALE ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE, CONVALIDA E CHANGE CONTROL	PG.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di ...
----------------------------	---	---

La responsabilità di elaborare i suddetti piani spetta al Responsabile incaricato⁵⁷, con la corresponsabilità o collaborazione dei Responsabili/Operatori coinvolti nel processo/attività⁵⁸.

I piani per qualificazione delle componenti del processo devono sempre essere approvati dal Dir.ST.

9.2.4 Pianificazione delle attività di convalida dei processi/procedure/metodi analitici

Per ogni processo/procedura/metodo da convalidare, deve essere elaborato, in base alle risultanze delle attività di analisi e valutazione dei rischi effettuate e in riferimento alla normativa vigente, un "Piano di convalida" che definisca:

- il rationale dell'iter di convalida (norme vigenti, contesto organizzativo/operativo, risultati della analisi e valutazione dei rischi);
- i risultati attesi per il processo / la procedura / il metodo analitico;
- le fasi dell'iter di convalida, le relative responsabilità assegnate, gli *output* previsti per ogni fase e le procedure da adottare;
- relativamente ai processi, l'elenco delle componenti in essi/e impiegati/e da qualificare (locali/aree, apparecchiature, impianti) ed i relativi criteri e modalità di qualificazione;
- il protocollo di prova;
- le specifiche registrazioni da produrre.

In particolare, il protocollo di prova, parte integrante del suddetto Piano, deve sempre indicare:

- i parametri da misurare/verificare ai fini della convalida, identificati attraverso la analisi e la valutazione dei rischi;
- gli standard di riferimento (previsti dalla normativa vigente/dalle linee guida disponibili o stabiliti dal Dir.ST) applicabili per ogni parametro;
- i criteri e, ove applicabili, i limiti di accettazione da considerare nelle verifiche;
- le modalità di verifica (strumentale, visiva, etc.);
- gli eventuali strumenti di misurazione/controllo, da qualificare preventivamente, o specifici materiali da impiegare nel corso delle prove;
- la durata del periodo di prova;
- le modalità previste per la raccolta/valutazione dei dati.

Il protocollo di prova deve inoltre prevedere sempre:

- le condizioni in cui le prove devono essere effettuate, in relazione ai fattori che possono incidere sull'esito delle stesse (questo deve comprendere, ove possibile, la simulazione di scenari *worst-case*),
- il numero delle misure da rilevare per ogni parametro, che deve essere tale da fornire dati sufficienti per la valutazione della variabilità del processo.

I Piani di convalida devono essere sempre approvati dal Dir.ST.

⁵⁷ V. Par. 6 di questa Procedura.

⁵⁸ V. Matrice responsabilità (pianificazione iter qualificazione e convalida), Par. 6 di questa Procedura.

Azienda: ST	PROCEDURA GENERALE ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE, CONVALIDA E CHANGE CONTROL	PG.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di ...
----------------------------	---	---

9.2.5 Effettuazione delle verifiche/prove finalizzate alla qualificazione delle componenti del processo

Le prove/verifiche finalizzate alla qualificazione delle componenti del processo devono essere effettuate secondo quanto pianificato⁵⁹ ed essere documentate.

Eventuali dati a supporto delle attività di qualificazione eventualmente acquisiti da fonti esterne al ST devono essere formalmente verificati dal Responsabile incaricato⁶⁰ prima del loro utilizzo.

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

9.2.5.1 Effettuazione delle verifiche/prove previste ai fini della qualificazione delle apparecchiature

L'iter di qualificazione delle apparecchiature deve sempre prevedere tre fasi:

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

La prima fase (qualificazione della installazione) deve sempre prevedere la verifica dei seguenti aspetti:

- conformità della apparecchiatura alle specifiche tecniche dichiarate dal produttore;
- conformità della apparecchiatura alla normativa applicabile in materia di sicurezza (es. verifiche di sicurezza elettrica, verifica dei dispositivi di sicurezza);
- disponibilità di tutta la documentazione tecnica prevista a corredo della apparecchiatura (manuale per l'uso e la manutenzione, schemi, 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 e parti di ricambio previsti a corredo della apparecchiatura;
- stato di taratura di eventuali dispositivi di misurazione/controllo presenti, in riferimento a standard nazionali riconosciuti;
- corretta collocazione ed 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 con il supporto dell'installatore e/o di tecnici aziendali o esterni qualificati, ed i relativi risultati devono essere sempre documentati.

Eventuali "deviazioni" riscontrate in questa fase devono essere gestite come indicato nel Par. 9.2.5.

La qualifica della installazione può essere rilasciata solo a seguito:

- del superamento di tutte le verifiche previste in questa fase e della risoluzione di eventuali deviazioni riscontrate;
- della verifica ed approvazione formale da parte di tutti i soggetti previsti.

⁵⁹ V. Par. 9.2.4 di questa Procedura.

⁶⁰ V. par. 6 di questa Procedura.

Azienda: ST	PROCEDURA GENERALE ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE, CONVALIDA E CHANGE CONTROL	PG.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di ...
----------------------------	---	---

La seconda fase (qualificazione delle funzioni), deve sempre prevedere almeno:

- un collaudo sul campo, al fine di accertare che l'apparecchiatura garantisca tutte le prestazioni attese, dichiarate dal costruttore ed approvate dal ST, nei limiti specificati e nelle condizioni operative previste per il processo considerato. Il collaudo deve prevedere l'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 accettazione per ogni test effettuato.

Le prove devono prevedere, ove possibile, la simulazione di uso dell'apparecchiatura in condizioni limite ("worst case").

- ove applicabile, la verifica del corretto interfacciamento con altre apparecchiature e sistemi gestionali informatizzati impiegati dal ST.

Le suddette attività di verifica possono essere svolte, in riferimento ad 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. 9.2.5.

La qualifica delle funzioni può essere rilasciata solo a seguito:

- del superamento di tutti i test/prove previsti in questa fase e della risoluzione di eventuali deviazioni riscontrate;
- della verifica ed approvazione formale da parte di tutti i soggetti previsti.

La terza fase (qualificazione delle prestazioni) può essere effettuata solo a seguito del corretto espletamento delle due fasi di qualificazione precedenti e 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 definiti per il processo.

Per i processi di scomposizione del sangue intero, congelamento del plasma,, conservazione degli emc e trasporto di sangue, emc e campioni biologici, la qualificazione delle prestazioni delle apparecchiature coincide con la convalida del processo per il quale esse vengono impiegate.

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. 9.2.5.

9.2.6 Qualificazione delle componenti del processo

La qualifica della componente di un processo può essere rilasciata solo a seguito:

- del superamento di tutte le verifiche/prove previste e della risoluzione di tutte le deviazioni eventualmente riscontrate;
- della verifica della disponibilità della documentazione necessaria al loro corretto utilizzo e gestione;
- della verifica formale di tutti i soggetti preposti e della approvazione finale del Dir.ST che autorizza l'utilizzo della componente del processo interessata, a seguito della qualificazione.

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

Azienda: ST	PROCEDURA GENERALE ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE, CONVALIDA E CHANGE CONTROL	PG.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di ...
----------------------------	---	---

9.2.7 Effettuazione delle prove di convalida dei processi/procedure/metodi analitici

Le prove ai fini della convalida dei processi/procedure/metodi analitici devono essere effettuate secondo quanto definito nei protocolli di prova precedentemente elaborati⁶¹.

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

I risultati delle prove effettuate nel corso delle attività di convalida devono essere documentati via via che vengono svolte e concluse le attività, prevedendo un riesame formale di ogni *step* previsto prima di procedere allo *step* successivo.

9.2.8 Riesame finale e convalida dei processi/procedure/metodi analitici

Al termine delle attività di prova, deve essere elaborato un "Report di convalida" (Mod.xx), che deve:

- riassumere le attività svolte ed i relativi soggetti coinvolti;
- riassumere l'esito delle prove effettuate in riferimento al protocollo applicato;
- descrivere eventuali deviazioni riscontrate in sede di prova, nonché le relative azioni avviate;
- riportare una valutazione complessiva in merito agli esiti delle prove ed indicare:
 - gli elementi da considerare per la produzione o modifica dei documenti prescrittivi del ST;
 - gli elementi da considerare per la pianificazione delle attività di monitoraggio del processo considerato e la verifica periodica del suo stato di convalida;
 - eventuali attività di *training* da organizzare per il personale coinvolto nel processo.

Eventuali dati a supporto delle attività di convalida acquisiti da fonti esterne al ST devono essere formalmente verificati dal Responsabile incaricato⁶² prima del loro utilizzo.

Il Report di convalida e la documentazione allegata devono essere riesaminati da tutti i soggetti previsti⁶³, prima che il processo sia portato a regime. I risultati del riesame devono essere sempre documentati, compresa la approvazione finale del Dir.ST che autorizza l'implementazione del processo a seguito della convalida. Per il report di convalida dei metodi analitici, deve essere utilizzato il Mod.xx.

9.2.9 Pianificazione delle attività di monitoraggio e di verifica periodica dello stato di convalida dei processi/procedure/metodi analitici e dello stato di qualificazione delle componenti dei processi

In base agli elementi scaturiti dalle risultanze delle attività di *risk assessment* e alle attività di qualificazione e convalida svolte, devono essere definiti e formalizzati, all'interno dei documenti prescrittivi in vigore presso il ST:

- i parametri di processo da tenere sotto controllo nel tempo nelle attività di *routine*, nonché le modalità di acquisizione dei dati e le responsabilità associate;
- eventuali specifici test/prove da effettuare periodicamente (in particolare in caso di caratteristiche specifiche dei prodotti non verificabili in modo adeguato con le procedure di controllo applicate nella *routine*), le modalità di svolgimento dei test/prove e le relative responsabilità;
- per i metodi analitici, i Controlli Qualità interni da attivare ed i programmi di Valutazione Esterna della Qualità a cui il Laboratorio deve partecipare;
- la periodicità di effettuazione delle verifiche dei suddetti dati, finalizzate a stabilire se sussistono le condizioni per la conferma dello stato di convalida dei processi/procedure/metodi e di qualificazione delle componenti dei processi nel caso in cui essi non vengano modificati⁶⁴.

⁶¹ V. Par. 9.2.4 di questa Procedura.

⁶² V. Par. 6 di questa Procedura.

⁶³ V. Matrice responsabilità (qualificazione e convalida), Par. 6 di questa Procedura.

⁶⁴ V. Par.10 di questa Procedura.

Azienda: ST	PROCEDURA GENERALE ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE, CONVALIDA E CHANGE CONTROL	PG.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di ...
----------------------------	---	---

Ulteriori elementi per la pianificazione e revisione delle attività di monitoraggio/verifica possono essere acquisiti attraverso gli indicatori di controllo della qualità previsti definiti nel Doc.xx “Piano indicatori qualità ST”⁶⁵, quali, ad esempio:

- non conformità di prodotto o di processo;
- guasti occorsi e tempi di fermo macchina, per le apparecchiature e gli impianti;
- incidenti, effetti indesiderati occorsi ai donatori di sangue ed emc o ai riceventi, *near miss*;
- risultanze degli *audit* della qualità, interni o esterni;
- reclami/segnalazioni ricevuti da soggetti esterni.

Le attività di monitoraggio e di verifica periodica devono essere sempre documentati, come le conseguenti azioni avviate, che possono prevedere, se del caso:

- una riconvalida dei processi;
- una riqualificazione delle loro componenti.

Le scadenze previste per le verifiche periodiche dello stato di qualificazione delle componenti dei processi e dello stato di convalida dei processi devono essere registrate nel “Programma attività di qualificazione e convalida”⁶⁶.

9.2.10 *Elaborazione / aggiornamento delle procedure e dei documenti derivati*

Contestualmente alle attività di qualificazione e convalida, il RSQ coordina la elaborazione o l’aggiornamento, secondo quanto necessario, dei 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 prescrittivi e delle registrazioni”.

I soggetti incaricati hanno la responsabilità della diffusione dei documenti elaborati/modificati al personale coinvolto, prima della implementazione del processo/procedura/metodo.

9.2.11 *Training del personale*

Contestualmente alle attività di qualificazione e convalida, è responsabilità del Responsabile incaricato pianificare e realizzare il necessario *training* del personale coinvolto nelle attività, secondo quanto definito nella Procedura PG.xx “Gestione delle competenze del personale”.

9.2.12 *Archiviazione della documentazione prodotta*

Tutte le registrazioni prodotte nel corso delle attività di analisi e valutazione dei rischi, qualificazione e convalida devono essere archiviate secondo quanto definito nella Procedura PG.xx “Gestione dei documenti prescrittivi e delle registrazioni”.

⁶⁵ V. Procedura PG.xx “Misurazione, analisi e miglioramento della qualità”.

⁶⁶ V. Par. 8 di questa Procedura.

Azienda: ST	PROCEDURA GENERALE ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE, CONVALIDA E CHANGE CONTROL	PG.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di ...
----------------------------	---	---

10. GESTIONE CONTROLLATA DI CAMBIAMENTI (CHANGE CONTROL)

I cambiamenti introdotti nei processi/attività devono essere sempre preliminarmente valutati, 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.

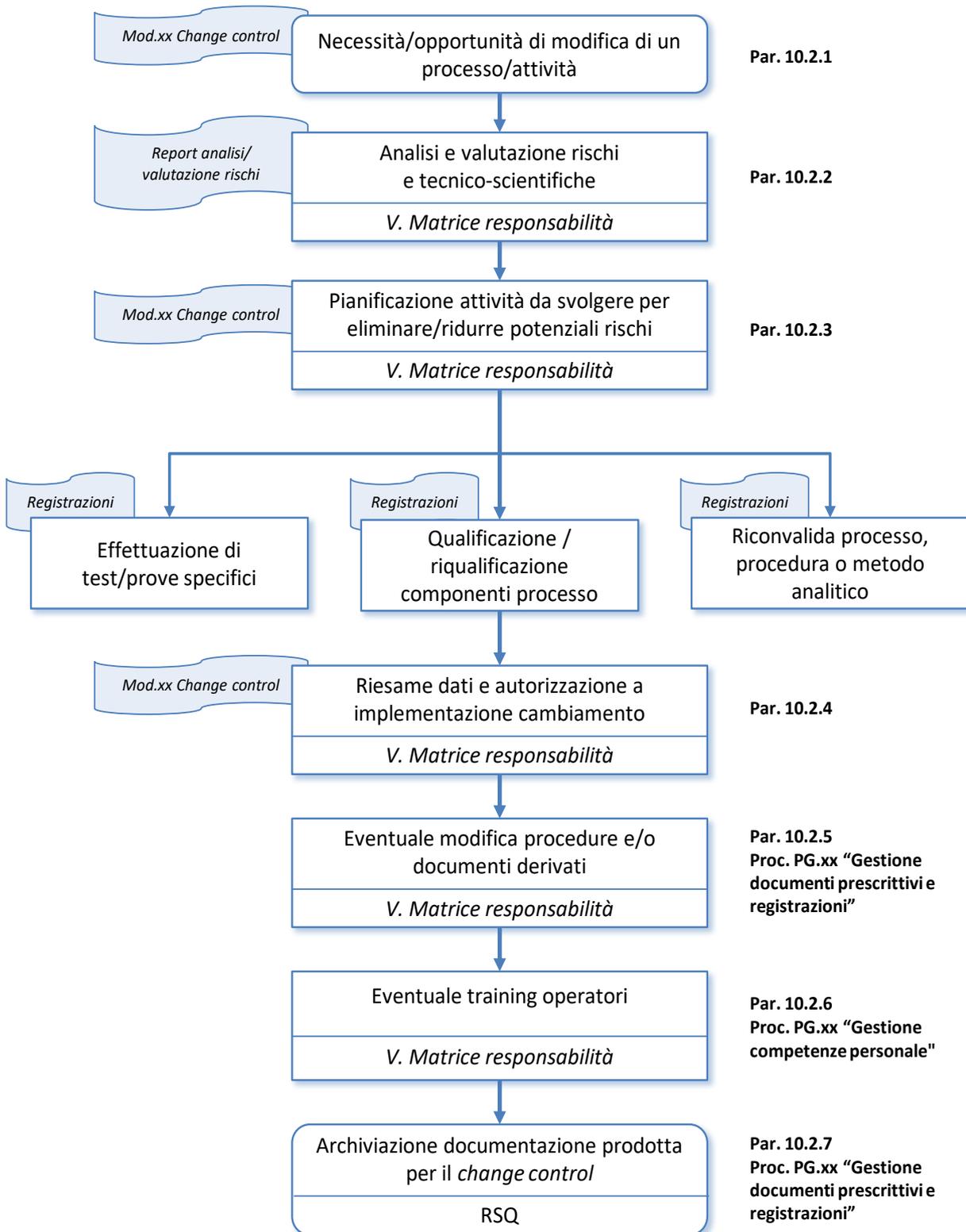
Le modifiche "non controllate", infatti, possono pregiudicare lo "stato di convalida" conseguito per i processi (ma in generale il problema si pone anche per i processi/attività per i quali non è prevista una convalida, come la raccolta del sangue e degli emc) e/o lo "stato di qualificazione" delle loro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

La necessità di attivare il *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.);
- modifica di una prassi generata da criticità rilevate attraverso il sistema di monitoraggio della qualità attivato presso il ST⁶⁷;
- sostituzione di un materiale impiegato (dispositivo per la raccolta di sangue/emc, etc.);
- acquisizione di nuove tecnologie (sistema di scomposizione del sangue intero, etc.);
- *upgrade* del *software* del sistema gestionale informatizzato utilizzato dal ST.

⁶⁷ V. Procedura PG.xx "Misurazione, analisi e miglioramento della qualità".

10.1 DIAGRAMMA DI FLUSSO



Azienda: ST	PROCEDURA GENERALE ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE, CONVALIDA E CHANGE CONTROL	PG.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di ...
----------------------------	---	---

10.2 NOTE AL DIAGRAMMA DI FLUSSO

10.2.1 *identificazione della necessità/opportunità di modifica di un processo/attività*

Ogni richiesta di modifica ad un processo, convalidato o non convalidato, di una procedura o di un metodo analitico, unitamente alle relative motivazioni, deve pervenire al Dir.ST, da parte dei Responsabili incaricati⁶⁸, attraverso la attivazione di un modulo Mod.xx “Change control”.

L’avvio delle necessarie analisi finalizzate a stabilire le azioni da svolgere per valutare l’impatto del cambiamento deve essere autorizzato dal Dir.ST.

10.2.2 *Analisi e valutazione dei rischi associati ad un cambiamento*

La analisi e la valutazione dei rischi associati al cambiamento devono essere effettuate in riferimento a quanto definito nell’Istruzione Operativa IO.xx “Metodologie e tecniche per il risk assessment” e deve essere documentata.

La valutazione dei potenziali rischi deve essere supportata da adeguate analisi tecnico-scientifiche, anche avvalendosi di informazioni fornite da soggetti esterni (es. soggetti istituzionali, comunità scientifica).

Le valutazioni e le decisioni prese in questa fase devono essere documentate nel modulo Mod.xx “Change control” precedentemente attivato.

10.2.3 *Pianificazione e svolgimento attività finalizzate ad eliminare/ridurre potenziali rischi*

Alla luce dei risultati della analisi e delle valutazioni di cui al paragrafo precedente, il Responsabile incaricato propone al Dir.ST, con la corresponsabilità del RSQ, le attività da svolgere al fine di eliminare o comunque ridurre ad un livello accettabile i potenziali rischi, che possono prevedere:

- l’esecuzione di test/prove specifici;
- la qualificazione/riqualificazione di componenti critiche del processo;
- la riconvalida del processo interessato;
- la modifica delle procedure, e/o dei documenti derivati, in vigore e le conseguenti attività di *training* del personale.

Le attività di qualificazione/convalida devono essere pianificate ed approvate dal Dir.ST attraverso il modulo Mod.xx “Change control” e devono essere svolte e documentate secondo quanto definito nel Par. 9 di questa Procedura.

10.2.4 *Riesame dei dati e autorizzazione all’implementazione del cambiamento*

La documentazione prodotta nel corso delle attività di cui al Par. 10.2.3 deve riesaminata dal Responsabile incaricato, con la corresponsabilità degli altri soggetti previsti⁶⁹.

I risultati di tale riesame devono essere documentati attraverso il modulo Mod.xx “Change control”.

Il cambiamento può essere introdotto solo a seguito della approvazione formale del Dir.ST.

10.2.5 *Eventuale elaborazione / aggiornamento delle procedure e dei documenti derivati*

Contestualmente alle attività di *change control*, il RSQ coordina le attività di elaborazione o aggiornamento, secondo quanto necessario, dei 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 prescrittivi e delle registrazioni”.

I soggetti incaricati hanno la responsabilità della diffusione dei documenti elaborati/modificati al personale coinvolto nelle attività, prima della implementazione del cambiamento.

⁶⁸ V. Par. 6 di questa Procedura.

⁶⁹ V. Matrice responsabilità (*change control*), Par. 6 di questa Procedura.

Azienda: ST	PROCEDURA GENERALE ATTIVITÀ DI QUALIFICAZIONE, CONVALIDA E CHANGE CONTROL	PG.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di ...
----------------------------	---	---

10.2.6 Eventuale training del personale

Contestualmente alle attività di *change control*, è responsabilità del Responsabile incaricato pianificare e realizzare il necessario *training* del personale coinvolto nelle attività, secondo quanto definito nella Procedura PG.xx “Gestione delle competenze del personale”.

10.2.7 Archiviazione della documentazione prodotta

Tutte le registrazioni prodotte nel corso delle attività di *change control* devono essere archiviate secondo quanto definito nella Procedura PG.xx “Gestione dei documenti prescrittivi e delle registrazioni”.

11. MODULI

- Modulo Mod.xx “Programma attività di qualificazione e convalida”
- Modulo Mod.xx “Qualificazione locali/aree”
- Modulo Mod.xx “Qualificazione impianti”
- Modulo Mod.xx “Qualificazione apparecchiature”
- Modulo Mod.xx “Convalida metodi analitici”
- Modulo Mod.xx “Gestione deviazioni”
- Modulo Mod.xx “Report di convalida”
- Modulo Mod.xx “Change control”

12. REGISTRAZIONI

- Report risk assessment e relativi allegati
- Piani di convalida dei processi, delle procedure e dei metodi analitici
- Piani di qualificazione delle componenti critiche dei processi
- Moduli “Programma attività di qualificazione e convalida” compilati
- Moduli “Qualificazione locali/aree”, “Qualificazione impianti” e “Qualificazione apparecchiature” compilati e relativi allegati
- Moduli “Convalida metodi analitici” 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

13. DISTRIBUZIONE DELLA PROCEDURA E DEI DOCUMENTI DERIVATI

Questa Procedura, e i documenti derivati, viene distribuita dal RSQ ai seguenti soggetti:

- Direttore ST
- Responsabile Raccolta sangue/emc
- Responsabile Produzione emc
- Responsabile Controllo qualità
- Responsabile Laboratorio
- Responsabile
- Coordinatore Tecnico
- Coordinatore Infermieristico
- Medici
- Biologi
- Infermieri
- Tecnici

	Appendice 2	<i>2ª Edizione</i>
	Esempi di documenti e di format	

***Esempio di format per la programmazione delle attività di
qualificazione e convalida***

Pianificazione attività di convalida				Svolgimento attività di convalida					
Settore	Processo/Procedura/Metodo analitico	Resp.	Data prevista	Data effettuazione	Rif. Piano convalida	Esito		Scadenza convalida	Note
						Ok	No		
Settore	Processo								
	Metodo analitico								
...	Procedura								
								

Pianificazione attività di qualificazione					Svolgimento attività di qualificazione					
Settore	Processo	Componente processo	Resp.	Data prevista	Data effettuazione	Rif. Piano qualificazione	Esito		Scadenza qualificazione	Note
							Ok	No		
Settore	Processo	Locale								
		Impianto								
		Apparecchiatura								
...								

	Appendice 2	<i>2ª Edizione</i>
	Esempi di documenti e di format	

Esempio di Piano di convalida di un processo

Azienda: ST	PIANO DI CONVALIDA PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA DESTINATO ALL'USO CLINICO	PC.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di
----------------------------	--	---

PIANO DI CONVALIDA
PC.xx

**PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA
 DESTINATO ALL'USO CLINICO**

MODIFICHE ALLA VERSIONE PRECEDENTE

RESPONSABILITÀ	FUNZIONE	FIRMA	DATA
Redazione	Responsabile Produzione emc		
	Coordinatore Tecnico		
	Tecnico		
Verifica	Responsabile Sistema Qualità		
Approvazione	Direttore ST		

Azienda: ST	PIANO DI CONVALIDA PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA DESTINATO ALL'USO CLINICO	PC.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di
----------------------------	---	---

Sommarrio

1. SCOPO	1
2. CAMPO DI APPLICAZIONE	1
3. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI	1
4. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO	1
5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI	1
6. MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ ATTIVITÀ DI CONVALIDA E QUALIFICAZIONE	2
7. DESCRIZIONE E ANALISI DEL PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA	2
8. RISK ASSESSMENT DEL PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA ED ELEMENTI PER LA PIANIFICAZIONE DELLE ATTIVITÀ CONSEGUENTI	4
9. RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO	5
10. ELENCO COMPONENTI DEL PROCESSO DA QUALIFICARE	5
11. QUALIFICAZIONE DEL LOCALE IN CUI SI ESPLICA IL PROCESSO (LOCALE n. 1)	5
12. QUALIFICAZIONE IMPIANTO DI CLIMATIZZAZIONE LOCALE n. 1	6
13. QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE	6
13.1 QUALIFICAZIONE DEGLI ABBATTITORI RAPIDI DELLA TEMPERATURA.....	6
13.2 QUALIFICAZIONE DEL SISTEMA DI RILEVAZIONE DELLA TEMPERATURA NEL CORE DELLE UNITÁ.....	7
14. PROTOCOLLO DI PROVA	7
14.1 VERIFICHE DEI RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO.....	7
14.2 MISURAZIONI DA EFFETTUARE NEL CORSO DELLE PROVE DI CONVALIDA DEL PROCESSO (CONDIZIONI ROUTINARIE/STANDARD).....	8
14.3 MISURAZIONI AGGIUNTIVE DA EFFETTUARE NEL CORSO DELLE PROVE DI CONVALIDA DEL PROCESSO (CONDIZIONI WORST CASE).....	8
14.4 PROCEDURA DI EFFETTUAZIONE DELLE PROVE DI CONVALIDA IN CONDIZIONI ROUTINARIE/STANDARD	9
14.5 PROCEDURA DI EFFETTUAZIONE DELLE PROVE DI CONVALIDA IN CONDIZIONI WORST CASE.....	9
15. ALLEGATI	10
16. MODULI	10
17. REGISTRAZIONI	11
18. DISTRIBUZIONE DEL DOCUMENTO	11

Azienda: ST	PIANO DI CONVALIDA PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA DESTINATO ALL'USO CLINICO	PC.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di
----------------------------	--	---

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 per uso clinico;
- ai fini della verifica del mantenimento nel tempo dello stato di convalida del suddetto processo;

in riferimento a quanto definito dalle disposizioni normative vigenti e alla Procedura generale PG.xx "Attività di qualificazione, convalida e change control" in vigore presso il ST.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE

Questo Piano si applica alle attività di convalida del processo di congelamento rapido del plasma per uso clinico esplicitato dal ST.

3. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI

- Accordo, ai sensi dell'art. 2, c. 1-bis del DLgs 9 novembre 2007, n. 208, così come aggiunto dall'articolo 1, c. 1, l. b), del DLgs 19 marzo 2018, n. 19, tra il Governo, le Regioni e PPAA di Trento e Bolzano, concernente "Aggiornamento e revisione dell'ASR 16.12.2010 (rep. atti n. 242/CSR) sui requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti e sul modello per le visite di verifica" (Rep. Atti n. 29/CSR del 25.03.2021).
- Decreto del Ministro della salute 2 novembre 2015 "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti" (G.U. Serie Generale n. 300 del 28 dicembre 2015 - Suppl. Ordinario n. 69).
- EDQM (European Directorate for the Quality medicines & Health care). "Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components". 20th edition, 2020.
- EDQM (European Directorate for the Quality medicines & Health care). European pharmacopoeia. 10th edition, 2019.
- 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 15 "Qualification and validation" (2015).
-
- Manuale d'uso e manutenzione Abbattitore rapido di temperatura XXX

4. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

- Procedura PG.xx "Attività di qualificazione, convalida e gestione controllata dei cambiamenti"
- Procedura PG.xx "Gestione dei documenti prescrittivi e delle registrazioni"
- Procedura PG.xx "Gestione delle competenze del personale"
- Procedura PG.xx "Gestione delle apparecchiature"
- Procedura PG.xx "Approvvigionamento, controllo e stoccaggio materiali"
- Istruzione IO.xx "Metodologie e tecniche per l'identificazione, la analisi e la valutazione dei rischi"

5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

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

Azienda: ST	PIANO DI CONVALIDA PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA DESTINATO ALL'USO CLINICO	PC.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di
----------------------------	--	---

6. MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ ATTIVITÀ DI CONVALIDA E QUALIFICAZIONE

Attività	Dir. ST	Resp. Prod.	Resp CQ	Coord. tecn.	Tecnici incar.	RSQ
Identificazione, analisi e valutazione dei rischi	CR	R		CR	CO	CR
Pianificazione iter qualificazione e convalida	CR	R		CR		CR
Effettuazione verifiche qualificazione locali/impianti		R		CO	CO	
Rilascio qualifica locali/impianti	R	CR				CR
Effettuazione verifiche qualificazione sistemi/apparecchiature		R		CR	CO	
Rilascio qualifica sistemi/apparecchiature	R	CR		CR		CR
Effettuazione prove di convalida processo		R		CR	CO	
Elaborazione Report convalida		R		CR		CO
Riesame finale dati e rilascio convalida processo	R	CR				CR
Predisposizione procedure operative	CR	R	CR	CR		CR
Pianif. Monitoraggio e verifica periodica processo e sue componenti	CR	R	CR	CR		
Monitoraggio processo e sue componenti		R		CR	CO	
Verifica periodica e conferma qualificazioni/convalida	R	CR		CR		CR

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

Il Plasma Fresco Congelato (PFC) è un emc ottenuto mediante scomposizione del sangue intero o mediante procedure di aferesi (plasmaferesi produttiva o aferesi *multi-component*).

Nel primo caso, il plasma è ottenuto dal frazionamento del sangue intero nei suoi componenti fondamentali (eritrociti, leucociti, piastrine e plasma). Il plasma da frazionamento viene separato dal sangue intero al massimo entro 6 ore dalla raccolta e comunque non oltre le 18 ore.

Nel caso delle procedure di aferesi (plasmaferesi produttiva o aferesi *multi-component*), il plasma 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 T° di -30°C nel *core* dell'unità entro 1 ora dall'inizio del congelamento.

Il plasma viene congelato impiegando *n* abbattitori rapidi di temperatura verticali in dotazione al ST.....

.....

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 in cui si esplicano le attività;
 - impianti impiegati nei suddetti locali;
 - apparecchiature impiegate;
 - materiali utilizzati;
- i parametri di processo significativi in relazione ai risultati attesi.

Azienda: ST	PIANO DI CONVALIDA PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA DESTINATO ALL'USO CLINICO	PC.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di
----------------------------	---	---

Descrizione processo di congelamento del plasma⁷⁰

Fase processo		Locali	Impianti	Apparecchiature	Materiali	Parametri processo
1a	<i>Separazione plasma da sangue intero</i>	<i>Vedi PC.xx "Piano di convalida processo scomposizione del sangue intero"</i>				Tempo intercorrente tra separazione sangue intero e congelamento del plasma
1b	<i>Raccolta plasma tramite aferesi (plasmaferesi produttiva o aferesi multi-component)</i>	<i>Vedi Procedura PG.xx "Raccolta di emc mediante procedure di aferesi"</i>				Tempo intercorrente tra raccolta e congelamento del plasma
2	Congelamento rapido unità di plasma	Locale n. 1 (Produzione)	Impianto di climatizzazione Locale n. 1	Abbattitori rapidi di temperatura verticali	Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche) Etichette Inchiostro per etichette	Tempo di raggiungimento della T° di -30°C nel core dell'unità
3	<i>Stoccaggio unità di plasma congelate</i>	<i>Vedi PC.xx "Piano convalida processo di conservazione del sangue e degli emc"</i>				

⁷⁰ Le fasi con testo in corsivo di riferiscono a processi a monte e a valle del congelamento.

Azienda: ST	PIANO DI CONVALIDA PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA DESTINATO ALL'USO CLINICO	PC.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di
----------------------------	---	---

8. RISK ASSESSMENT DEL PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA ED ELEMENTI PER LA PIANIFICAZIONE DELLE ATTIVITÀ CONSEGUENTI

Per quanto riguarda la analisi completa e la valutazione dei rischi associati al processo di congelamento rapido del plasma esplicito dal ST, si rimanda al "Report Risk assessment Processo di congelamento rapido del plasma".

Fasi processo	Eventi critici possibili	Potenziali effetti	G	Potenziali cause	P	IPR	Elementi per qualificazione componenti processo		Elementi per prove convalida	Elementi per procedure
							Componente	Criteri di qualificazione		
2	Congelamento rapido unità di plasma	Unità non conforme agli standard definiti	..	Gradiente termico non uniforme nelle diverse sezioni dell'abbattitore	Abbattitore rapido di T°	Idoneità a garantire le T° di congelamento previste nei tempi definiti per tutte le unità	Raggiungimento della T° di -30°C nel core di tutte le unità entro 1h da inizio congelamento	Manuale d'uso abbattitore
				Abbattitore rapido di T° malfunzionante		Corretto funzionamento		Piano controllo e manut. abbattitore
				Impianto di condizionamento malfunzionante	Impianto di climatizzazione	Corretto funzionamento in relazione a specifiche di funzionam. abbattitori		Range T° abbattitore
				Livello riempimento abbattitori superiore a limite consentito				Manuale d'uso abbattitore
	Conformazioni anomale unità	NC unità a std definiti	..	Posizionamento scorretto unità in abbattitore rapido di T°			Assenza di conformazioni anomale unità dopo il congelamento	Controlli unità congelate a fine congelamento
	Rottura della sacca	NC unità a std definiti	..	Dispositivo di raccolta (sacca) difettoso			Mantenimento integrità unità plasma dopo il congelamento	Controllo sacche prima/dopo raccolta
Spargimento materiale biologico in abbattitore		..	Posizionamento scorretto unità in abbattitore rapido di T°			Manuale d'uso abbattitore Gestione dispersione materiale biologico		
Distacco o deterioramento etichetta	Non identificabilità unità	..	Etichetta non idonea al congelamento			Mantenimento integrità, adesione e leggibilità etichetta dopo il congelamento	Controlli unità congelate a fine congelamento	

Azienda: ST	PIANO DI CONVALIDA PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA DESTINATO ALL'USO CLINICO	PC.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di
----------------------------	---	---

9. RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO

1	Raggiungimento della temperatura di -30°C nel <i>core</i> dell'unità entro 1 ora dall'inizio del congelamento
2	Mantenimento dell'integrità delle unità di plasma dopo il congelamento
3	Mantenimento dell'integrità, adesione e leggibilità delle etichette identificative 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

- Locale n. 1 (Produzione) in cui esplica il processo di congelamento del plasma

▪ Impianti

- Impianto di climatizzazione presente nel Locale n. 1 (Produzione)

▪ Apparecchiature

- Abbattitori rapidi di temperatura in dotazione al ST (4)
- Sacche-test da 700 mL per la rilevazione della T° nel *core* delle unità da utilizzare nel corso delle prove di convalida del processo (2)

Nei paragrafi che seguono, vengono definiti i requisiti che i suddetti locali, impianti e apparecchiature devono soddisfare allo scopo di garantire la conformità a tutti i requisiti (risultati attesi) definiti per il processo⁷¹, in riferimento alla normativa applicabile, alle linee guida disponibili e alle esigenze organizzative del ST, nonché le relative procedure di qualificazione.

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

Requisiti da verificare ai fini della qualificazione

	Requisiti locale	Modalità di verifica
1	Disponibilità documentazione comprovante la destinazione d'uso	Verifica documentale (...)
2	Locale destinato esclusivamente a lavorazione sangue e emc	Ispezione
3	Accessibilità solo a personale autorizzato dal Direttore del ST	Ispezione
4	Adeguatezza dimensioni rispetto a volume attività	Verifica documentale (...)
5	Compatibilità con il flusso operativo previsto	Ispezione
6	Strutturazione/dotazione idonee a garantire la protezione contro l'ingresso di insetti e altri animali	Ispezione
7	Pareti e pavimenti integri, lavabili e disinfettabili	Ispezione
8	Adeguatezza illuminazione	Ispezione
9	Adeguatezza climatizzazione	<i>V. qualificazione impianti</i>
10	Disponibilità Standard operativi previsti per utilizzo/gestione: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Piano/procedure per la pulizia e la decontaminazione superfici e ambiente. ▪ Piano per il controllo delle condizioni ambientali. ▪ Piano per il monitoraggio della contaminazione microbica di superfici e ambiente. ▪ Piano per il "pest control". 	Verifica documentale

⁷¹ V. Par. 9 di questo Piano.

Azienda: ST	PIANO DI CONVALIDA PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA DESTINATO ALL'USO CLINICO	PC.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di
----------------------------	---	---

12. QUALIFICAZIONE IMPIANTO DI CLIMATIZZAZIONE LOCALE n. 1

Requisiti/Prestazioni da verificare ai fini della qualificazione

	Requisiti locale	Modalità di verifica
1	Idoneità a garantire il livello di umidità ed il mantenimento del <i>range</i> di T° (definiti in relazione alle specifiche di funzionamento degli abbattitori rapidi di T°)	Verifica scheda tecnica impianto Verifica T° ambientale (.....)
2
3	Disponibilità Standard operativi previsti per utilizzo/gestione: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Intervallo T° di esercizio. ▪ Piani di controllo/manutenzione impianto. ▪ 	Verifica documentale

13. QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE

Per quanto riguarda le modalità di gestione delle attività di qualificazione delle apparecchiature, si rimanda alla Procedura PG.xx "Attività di qualificazione, convalida 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	Dotazione di allarme acustico-visivo in caso di T° fuori range
3	Idoneità a garantire accuratezza e facilità delle operazioni di pulizia e di decontaminazione
4	Interfacciabilità con sistema gestionale informatizzato impiegato dal ST
5	Idoneità a garantire il raggiungimento della T° di -30°C nel <i>core</i> dell'unità entro 1 h da inizio congelamento
6	Presenza della funzione di registrazione dei dati di congelamento (.....)
7
8	Disponibilità Standard operativi previsti per utilizzo/gestione: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Manuale uso abbattitori. ▪ Piano di controllo/manutenzione abbattitori (compresi i dispositivi di allarme). ▪ Procedure per la gestione di eventuale dispersione di materiale biologico. ▪ Standard di riferimento per ogni parametro di processo (impostazioni macchina).

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

Fase	Verifiche
Qualificazione installazione (IQ)	Conformità apparecchiatura alle specifiche tecniche dichiarate dal produttore
	Disponibilità documentazione attestante la conformità alla normativa vigente (marcatura CE, ...)
	Disponibilità dati identificativi (costruttore, tipo, modello, numero di serie/matricola)
	Disponibilità documentazione tecnica prevista a corredo dell'apparecchiatura
	Disponibilità/identificazione componenti, accessori e parti di ricambio a corredo dell'apparecchiatura
	Collegamento elettrico, collegamento di messa a terra, collegamento a un gruppo di continuità
Qualificazione funzioni (OQ)	Funzionamento dei dispositivi per il monitoraggio della T°
	Generazione allarmi in caso di malfunzionamento dell'apparecchiatura in caso di T° fuori range
	Generazione allarmi in caso di malfunzionamento dell'apparecchiatura
	Registrazione dati congelamento (.....)
	Interfacciamento con SGI del ST per il monitoraggio della T°
	Scarico della condensa
Qualificazione prestazioni (PQ)	Raggiungimento T° di -30°C nel <i>core</i> dell'unità entro 1 h da inizio congelamento
	Integrità delle unità di plasma dopo il congelamento
	Integrità, adesione e leggibilità delle etichette identificative delle unità congelate

Azienda: ST	PIANO DI CONVALIDA PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA DESTINATO ALL'USO CLINICO	PC.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di
----------------------------	---	---

13.2 QUALIFICAZIONE DEL SISTEMA DI RILEVAZIONE DELLA TEMPERATURA NEL CORE DELLE UNITÁ

Requisiti/Prestazioni da verificare ai fini della qualificazione

Requisiti	
1	Liquido sintetico contenuto nella sacca-test con le stesse caratteristiche termiche del plasma, con curve di congelamento esattamente sovrapponibili
2	Volume di liquido della sacca-test: 700 mL
3	Dotazione di micro-sensore posizionato nel <i>core</i> della sacca-test ed estraibile, atto a misurare e a registrare in tempo reale le variazioni di T°
4	Trasferibilità dei dati rilevati su PC attraverso apposito software
5
6	Disponibilità Standard operativi previsti per utilizzo/gestione: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Manuale per uso e manutenzione della sacca test ▪ Procedure operative per l'effettuazione delle prove di convalida del processo

14. PROTOCOLLO DI PROVA

14.1 VERIFICHE DEI RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO

Risultati attesi per il processo		Parametro da misurare/controllare	Valore/Standard di rif.	Modalità di verifica
1	Raggiungimento della T° di -30°C nel <i>core</i> dell'unità entro 1 h dall'inizio del congelamento	T° nel <i>core</i> dell'unità a 1 h dall'inizio del congelamento	-30°C nel <i>core</i> della sacca	Rilevazione T° nel <i>core</i> delle sacche-test (vedi Par. 14.2)
2	Mantenimento dell'integrità delle unità di plasma dopo il congelamento	Assenza di fratture o conformazioni anomale (plicature, torsioni del profilo) delle unità congelate	Sì	Ispezione visiva a fine ciclo di congelamento
3	Integrità, adesione e leggibilità delle etichette identificative delle unità congelate	Integrità, leggibilità e adesione delle etichette identificative delle unità congelate	Sì	Ispezione visiva e lettura etichette (a campione) con scanner ottico a fine ciclo di congelamento

Azienda: ST	PIANO DI CONVALIDA PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA DESTINATO ALL'USO CLINICO	PC.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di
----------------------------	---	---

14.2 MISURAZIONI DA EFFETTUARE NEL CORSO DELLE PROVE DI CONVALIDA DEL PROCESSO (CONDIZIONI ROUTINARIE/STANDARD)

Risultato 1

Ai fini della misurazione del parametro previsto per il **risultato 1** (T° nel *core* dell'unità a 1 h dall'inizio del congelamento), le prove dovranno tenere conto dei seguenti fattori critici (cioè in grado di influenzare il risultato):

- a) posizione dell'unità nell'abbattitore rapido di T°:
 - ripiano su cui è posizionata l'unità (4 ripiani)
 - vicinanza all'apertura dell'abbattitore
- b) volume dell'unità da congelare (quantità di plasma contenuto nella sacca):
 - 250 mL
 - 700 mL
- c) T° dell'unità di plasma al momento dell'inserimento nell'abbattitore termico:
 - Min 20°C
 - Max 24°C
- d) volume di carico (livello di riempimento) dell'abbattitore termico.

	Parametri da misurare/ controllare in sede di prova	Potenziali fattori di stratificazione	Variabili	Livelli
A	T° nel <i>core</i> della sacca a 1 ora dall'inizio del congelamento	Posizione unità in abbattitore rapido di T°	Ripiano abbattitore	Ripiano 1
				Ripiano 2
				Ripiano 3
				Ripiano 4
		Distanza unità da apertura abbattitore	Vicino	
			Lontano	
		/	Mezzo carico	
			Pieno carico	
/	Min 20°C			
	Max 24°C			
/	250 mL			
	700 mL			
B	Assenza di fratture o conformazioni anomale (plicature, torsioni del profilo) delle unità congelate	/	/	/
C	Integrità, leggibilità e adesione delle etichette identificative delle unità congelate	/	/	/

Azienda: ST	PIANO DI CONVALIDA PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA DESTINATO ALL'USO CLINICO	PC.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di
----------------------------	---	---

Per quanto riguarda il **risultato 1**, il numero di misurazioni da effettuare nel *core* dell'unità viene determinato in considerazione dei seguenti aspetti:

Fattore critico	Note	N° misurazioni
Posizione unità in abbattitore termico	Tutti gli abbattitori rapidi della T° in dotazione al ST sono dotati di 4 ripiani; per ogni ripiano, le prove verranno effettuate considerando 2 possibili posizionamenti delle unità rispetto alla apertura dell'abbattitore (l'area del ripiano più vicina all'apertura e quella più lontana).	4x2= 8 posizioni delle unità negli abbattitori
Volume unità da congelare	Le sacche impiegate dal ST sono di 2 volumi (250 e 700 mL); nel corso delle prove, verranno utilizzate solo sacche-test da 700 mL, che congelano più lentamente (<i>worst case</i>).	<i>Solo sacca test da 700 mL</i>
T° iniziale unità di plasma	A seguito della rilevazione della T° iniziale delle unità nel momento in cui vengono inserite nell'abbattitore, effettuata per gg, si è rilevato che la stessa oscilla tra un min di 20°C e un max di 24°C. Nel corso delle prove, le sacche test verranno portate tutte a una T° iniziale di 24°C (<i>worst case</i>).	<i>Solo sacca test a T° iniziale di 24°C</i>
Volume di carico abbattitore termico	Le prove verranno effettuate solo con gli abbattitori al pieno carico consentito dalle istruzioni fornite dal fabbricante (<i>worst case</i>). Qualora non fosse immediatamente possibile effettuare le prove a pieno carico perché il numero di unità disponibili nella <i>routine</i> non lo consente, il riempimento verrà effettuato tramite l'utilizzo di sacche riempite di soluzione fisiologica portate preliminarmente alla T° media del plasma (28°C).	<i>Solo abbattitori a pieno carico</i>
Abbattitore	Il ST ha in dotazione 5 abbattitori, che saranno tutti oggetto di prova.	5 abbattitori
Tot. misurazioni		8 per ogni abbattitore

Prendendo a riferimento le indicazioni della letteratura attualmente riconosciuta per la convalida di processi farmaceutici, il numero minimo di misurazioni per ogni combinazione da convalidare è **3**.

Sarà quindi necessario effettuare almeno **8 x 3 = 24 misurazioni per ogni abbattitore**.

Il numero di cicli di congelamento da considerare nel corso delle prove viene determinato in considerazione dei seguenti aspetti:

- si presume che i fattori critici individuati non abbiano un effetto diversificato sul risultato finale tra un ciclo di congelamento e l'altro (l'eventuale effetto della posizione nell'abbattitore non cambia da un ciclo all'altro: ad esempio, se le sacche sul ripiano 1 congelano più lentamente rispetto a quelle sul ripiano 2, questo avviene sempre);
- il ST dispone di 2 sacche-test da 700 mL (che dovranno essere preventivamente qualificate in riferimento a quanto definito nel Par. 13.2).

Alla luce di tali considerazioni, il numero minimo di cicli consecutivi di congelamento previsti in sede di prova sarà **12 per ogni abbattitore**.

In tali cicli, le due sacche-test verranno posizionate all'interno dell'abbattitore come riportato nello schema riportato nell'Allegato 1.

Le misurazioni rilevate dalle sacche-test dovranno essere elaborate attraverso il *software* in dotazione. In particolare, dovranno essere calcolate la media e la varianza dei tempi di congelamento rilevati nel *core* delle sacche-test; i valori elaborati verranno riportati nel Mod.xx "Media e varianza T° unità congelate".

Le misure rilevate in questa fase verranno utilizzate per la definizione dei valori da prendere a 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 termici.

Azienda: ST	PIANO DI CONVALIDA PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA DESTINATO ALL'USO CLINICO	PC.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di
----------------------------	---	---

Risultato 2

Ai fini della misurazione del parametro previsto per la verifica del **risultato 2** (assenza di fratture o conformazioni anomale delle unità congelate), non sono stati identificati fattori particolari da considerare in sede di prova.

Nel corso delle prove, tutte le unità da congelare dovranno essere disposte in posizione orizzontale aderendo completamente ai piani refrigeranti dell'abbattitore.

La verifica dell'integrità delle unità congelate e della assenza di conformazioni anomale delle sacche a fine congelamento dovrà essere effettuata su tutte le unità congelate nel corso dei cicli di congelamento espletati (V. Risultato 1).

I risultati delle attività di controllo dovranno essere registrati sul modulo Mod.xx "Report integrità unità ed etichette unità congelate".

Risultato 3

Ai fini della misurazione del parametro previsto per la verifica del **risultato 3** (integrità, leggibilità e adesione delle etichette identificative delle unità congelate), non sono stati identificati fattori particolari da considerare in sede di prova.

La verifica dell'integrità, leggibilità e adesione delle etichette dovrà essere effettuata su tutte le unità congelate nel corso dei cicli di congelamento espletati (V. Risultato 1).

I risultati delle attività di controllo dovranno essere registrati sul modulo Mod.xx "Report integrità unità ed etichette unità congelate".

Criteri di accettazione dei risultati

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

Il processo verrà convalidato solo in caso di conformità di tutti i risultati agli standard definiti nel Par. 14.1.

14.3 MISURAZIONI AGGIUNTIVE DA EFFETTUARE NEL CORSO DELLE PROVE DI CONVALIDA DEL PROCESSO (CONDIZIONI WORST CASE)

In aggiunta alle prove di cui al Par. 14.2, si prevede di effettuare le seguenti prove (condizioni *worst case*):

- a) congelamento delle 2 sacche-test da 700 mL (collocate nella posizione che nelle prove in cicli standard di congelamento hanno evidenziato il maggior tempo medio di raggiungimento della T° di -30°C al *core* delle sacche), portate preliminarmente a una T° superiore alla T° ambiente (30°C) prima del posizionamento nell'abbattitore.
- b) congelamento di 1 sacca-test (collocata nella posizione che nelle prove in cicli standard di congelamento ha evidenziato il maggior tempo medio di raggiungimento della T° di -30°C al *core* delle sacche) non collocandola a diretto contatto con la superficie refrigerante (come previsto dalle procedure standard), ma sovrapponendola ad altre 2 sacche posizionate sulla superficie del ripiano, in modo da simulare il non corretto posizionamento degli emc nell'abbattitore.

I risultati di queste prove, qualora non conformi agli standard definiti, non inficiano la convalida del processo; essi potranno però rendere necessaria l'introduzione nelle procedure operative di specifici vincoli nell'operatività (es. indicazione di posizionare le unità di plasma su un *cooling plate* in attesa dell'introduzione nell'abbattitore).

Azienda: ST	PIANO DI CONVALIDA PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA DESTINATO ALL'USO CLINICO	PC.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di
----------------------------	---	---

14.4 PROCEDURA DI EFFETTUAZIONE DELLE PROVE DI CONVALIDA IN CONDIZIONI ROUTINARIE/ STANDARD

Preparazione dei materiali e degli strumenti per l'effettuazione delle prove

- a. Riempimento di sacche con soluzione fisiologica ($cs \approx 0.95 \text{ cal/g}$), portate preliminarmente alla T° di 22-22°C, in numero sufficiente all'effettuazione delle prove a pieno carico (ove necessario).
- b. Allestimento delle due sacche-test da 700 mL.
- c. Accensione dell'abbattitore rapido di T° .
- d. Verifica di raggiungimento della T° di inizio ciclo prevista dal fabbricante.
- e. Posizionamento delle due sacche-test secondo lo schema in Allegato 1.
- f. Posizionamento delle unità di plasma (o riempite con soluzione fisiologica) fino al raggiungimento del pieno carico dell'abbattitore.
- g. Avvio del ciclo di congelamento.
- h. Avvio della rilevazione della T° al *core* delle due sacche test.
- i. A fine ciclo di congelamento (1 ora), trasferimento dei valori di misurazione del micro-sensore delle sacche test al *software* in dotazione alle sacche test.
- j. Verifica dei valori rilevati rispetto agli standard di riferimento.
- k. Verifica dell'assenza di fratture o conformazioni anomale di tutte le unità congelate (ispezione visiva).
- l. Verifica dell'integrità e dell'adesione delle etichette di tutte le unità congelate (ispezione visiva).
- m. Verifica della leggibilità del *barcode* delle etichette delle unità di plasma congelate (tramite *scanner* ottico).
- n. Registrazione dei risultati delle prove (V. par. 14.2).

Le prova di convalida verranno effettuate, per ogni abbattitore, su 12 *batch* (cicli di congelamento) consecutivi a partire dal .././..

14.4 PROCEDURA DI EFFETTUAZIONE DELLE PROVE DI CONVALIDA IN CONDIZIONI WORST CASE

Effettuazione delle seguenti prove in 3 cicli di congelamento suppletivi rispetto ai cicli standard di cui al Par. 14.3:

- a) congelamento delle due 2 sacche-test (collocate nella posizione che nelle prove in cicli standard di congelamento hanno evidenziato il maggior tempo medio di raggiungimento della T° di -30°C al *core* delle sacche, portate preliminarmente a una temperatura superiore alla T° ambiente (portate a 30°C) prima del posizionamento nell'abbattitore.
- b) congelamento di 1 sacca-test (collocata nella posizione che nelle prove in cicli standard di congelamento ha evidenziato il maggior tempo medio di raggiungimento della T° di -30°C al *core* delle sacche) non collocandola a diretto contatto con la superficie refrigerante, ma sovrapponendola ad altre 2 sacche.

Le suddette prove devono essere effettuate con l'abbattitore al pieno carico consentito dalle istruzioni fornite dal fabbricante.

I risultati delle suddette prove dovranno essere registrati sul modulo Mod.xx "Report prove effettuate in condizioni worst case".

Azienda: ST	PIANO DI CONVALIDA PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA DESTINATO ALL'USO CLINICO	PC.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di
----------------------------	--	---

15. ALLEGATI

- Allegato 1: "Schema posizionamento sacche-test nei diversi cicli di congelamento"

16. MODULI

- Mod.xx "Qualificazione locali/aree"
- Mod.xx "Qualificazione impianti"
- Mod.xx "Qualificazione apparecchiature"
- Mod.xx "Report integrità unità ed etichette unità congelate"
- Mod.xx "Media e varianza T° unità congelate"
- Mod.xx "Report prove effettuate in condizioni worst case"
- Mod.xx "Gestione deviazioni"
- Mod.xx "Report di convalida"

17. REGISTRAZIONI

- Moduli "Qualificazione locali/aree" compilati e relativi allegati
- Moduli "Qualificazione impianti" compilati e relativi allegati
- Moduli "Qualificazione apparecchiature" compilati e relativi allegati
- Valori di T° nel *core* delle sacche-test (rilevati da sacche-test)
- Moduli "Report integrità unità ed etichette unità congelate" compilati
- Moduli Mod.xx "Media e varianza T° unità congelate" compilati
- Moduli Mod.xx "Report prove effettuate in condizioni worst case" compilati
- Moduli Modulo Mod.xx "Gestione deviazioni" compilati e relativi allegati
- Report convalida processo di congelamento rapido del plasma per uso clinico

18. DISTRIBUZIONE DEL DOCUMENTO

Questo documento viene distribuito dal Responsabile Sistema Qualità ai seguenti soggetti:

- Direttore ST
- Responsabile Produzione emc
- Responsabile Controllo qualità
- Coordinatore Tecnico
- Tecnici coinvolti nelle prove di convalida (.....)

Azienda: ST	PIANO DI CONVALIDA PROCESSO DI CONGELAMENTO RAPIDO DEL PLASMA DESTINATO ALL'USO CLINICO	PC.xx Rev. ... Data: ... Pag. ... di
----------------------------	---	---

ALLEGATO 1

Schema posizionamento delle sacche-test (2) nei diversi cicli di congelamento per ogni abbattitore

Cicli 1 - 2 - 3			
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1 (700 mL)	1	Vicino a apertura	Abbattitore a pieno carico Eventuali sacche riempite con soluzione fisiologica portate a 22°C
2 (700 mL)	1	Lontano da apertura	
Cicli 4 - 5 - 6			
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1 (700 mL)	2	Vicino a apertura	Abbattitore a pieno carico Eventuali sacche riempite con soluzione fisiologica portate a 22°C
2 (700 mL)	2	Lontano da apertura	
Cicli 7 - 8 - 9			
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1 (700 mL)	3	Vicino a apertura	Abbattitore a pieno carico Eventuali sacche riempite con soluzione fisiologica portate a 22°C
2 (700 mL)	3	Lontano da apertura	
Cicli 10 - 11 - 12			
N° sacca-test	Ripiano	Posizione su ripiano	Note ancillari sul ciclo di congelamento
1 (700 mL)	4	Vicino a apertura	Abbattitore a pieno carico Eventuali sacche riempite con soluzione fisiologica portate a 22°C
2 (700 mL)	4	Lontano da apertura	

	Appendice 2	<i>2ª Edizione</i>
	Esempi di documenti e di format	

Esempi di format per le attività di qualificazione, convalida e change control

Azienda: Struttura:	Modulo QUALIFICAZIONE LOCALE/AREA	Mod.xx Rev. ... Pag. 1 di 1
------------------------------------	---	-----------------------------------

LOCALE/AREA	PROCESSO/ATTIVITÀ INTERESSATO/A

Qualificazione	Riqualificazione a seguito di change control	Mod... "Change control" n°
	Riqualificazione a seguito di verifica periodica	Report

Doc. di riferimento per la qualificazione	
---	--

Parametri di valutazione (requisiti)		Esito
1		
2		
3		
4		
5		

Allegati

Deviazioni riscontrate nel corso delle verifiche di qualificazione
--

<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sì	Mod... "Gestione deviazioni" n°	
		Mod... "Gestione deviazioni" n°	

Soggetto/i incaricato/i delle verifiche

Ruolo		Ruolo		Ruolo	
Firma:		Firma:		Firma:	
Data:		Data:		Data:	

Documenti prescrittivi elaborati/modificati

--

A seguito della valutazione degli esiti delle verifiche, il locale/area viene:

QUALIFICATO

 NON QUALIFICATO

Ruolo	
Firma:	Data:

Autorizzazione ad utilizzo locale/area
--

Ruolo	
Firma:	Data:

Note

--

Azienda: Struttura:	Modulo QUALIFICAZIONE IMPIANTO	Mod.xx Rev. ... Pag. 1 di 1
------------------------------------	--	-----------------------------------

IMPIANTO	PROCESSO/ATTIVITÀ INTERESSATO/A

<input type="checkbox"/> Qualificazione	<input type="checkbox"/> Riqualificazione a seguito di change control	Mod... "Change control" n°
	<input type="checkbox"/> Riqualificazione a seguito di verifica periodica	Report

Doc. di riferimento per la qualificazione	
---	--

Parametri di valutazione (requisiti)		Esito
1		
2		
3		
4		
5		

Allegati

Deviazioni riscontrate nel corso delle verifiche di qualificazione	
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sì	Mod... "Gestione deviazioni" n°
	Mod... "Gestione deviazioni" n°

Soggetto/i incaricato/i delle verifiche/prove		
Ruolo	Ruolo	Ruolo
Firma:	Firma:	Firma:
Data:	Data:	Data:

Documenti prescrittivi elaborati/modificati

A seguito della valutazione degli esiti delle verifiche/prove, l'impianto viene:

QUALIFICATO **NON QUALIFICATO**

Ruolo	
Firma:	Data:

Autorizzazione ad utilizzo impianto	
Ruolo	
Firma:	Data:

Note

APPARECCHIATURA	PROCESSO/ATTIVITÀ INTERESSATO/A

MODELLO	PRODUTTORE	IDENTIFICATIVO

	Qualificazione
--	-----------------------

	Riqualificazione a seguito di verifica periodica	Report verifica del
--	---	---------------------------

	Riqualificazione a seguito di change control	Mod... "Change control" n°
--	---	----------------------------------

	Riqualificazione a seguito di intervento	Rapporto di intervento del
--	---	----------------------------------

Documenti di riferimento per la qualificazione	
1	
2	
3	
4	
5	

Requisiti	
1	
2	
3	
4	
5	

SOGGETTI INCARICATI DELLE FASI DI QUALIFICAZIONE	
IQ	
OP	
PQ	

Note

SEZIONE 1 - QUALIFICAZIONE DELLA INSTALLAZIONE (IQ)

	Requisiti/prestazioni attese	Doc. di rif.	Esito	
			ok	no
1				
2				
3				
4				
5				
7				
8				
9				
10				

Allegati

Deviazioni riscontrate nel corso delle verifiche di IQ	
<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sì
Mod... "Gestione deviazioni" n°	
Mod... "Gestione deviazioni" n°	

Soggetto/i incaricato/i delle verifiche		
Ruolo	Ruolo	Ruolo
Firma:	Firma:	Firma:
Data:	Data:	Data:

Note

SEZIONE 2 - QUALIFICAZIONE DELLE FUNZIONI (OQ)

2.1 - COLLAUDO FUNZIONALE

	Requisiti/prestazioni attese	Doc. di rif.	Esito	
			ok	no
1				
2				
3				
4				
5				

Allegati

Deviazioni riscontrate nel corso delle verifiche di OQ

No **Sì** Mod... "Gestione deviazioni" n°
 Mod... "Gestione deviazioni" n°

2.2 - VERIFICA DISPONIBILITÀ DOCUMENTI/STANDARD OPERATIVI

	Documento/Standard operativo	Rev.	OK
1			
2			
3			
4			
5			

Soggetto/i incaricato/i delle verifiche/prove

Ruolo	Ruolo	Ruolo
Firma:	Firma:	Firma:
Data:	Data:	Data:

Note

SEZIONE 3 – QUALIFICAZIONE DELLE PRESTAZIONI (PQ)

CONDIZIONI DI PROVA

--

	Prestazioni/risultati attesi	Standard di rif.	Esito	
			ok	no
1				
2				
3				
4				
5				

Note relative alle prove effettuate

Allegati

Deviazioni riscontrate nel corso della PQ
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sì Mod... "Gestione deviazioni" n° _____ Mod... "Gestione deviazioni" n° _____

Soggetto incaricato della PQ	Firma:	Data:
-------------------------------------	--------	-------

A seguito della valutazione degli esiti delle verifiche/prove eseguite, l'apparecchiatura viene:

QUALIFICATA **NON QUALIFICATA**

Autorizzazione ad utilizzo apparecchiatura	
Ruolo	
Firma:	Data:

Note

Azienda: Struttura:	Modulo CONVALIDA METODI ANALITICI: SAGGI SIEROLOGICI	Mod.xx Rev. ... Pag. 1 di 10
------------------------------------	--	------------------------------------

Marcatore sierologico	
Nome commerciale Kit	
Produttore	

Strumento	Numero di serie
-----------	-----------------

<input type="checkbox"/> Convalida	<input type="checkbox"/> Riconvalida a seguito di verifica periodica	Report verifica n°
------------------------------------	--	--------------------

<input type="checkbox"/> Riconvalida a seguito di change control	Mod... "Change control" n°
--	----------------------------

Doc. di rif. Procedura analitica

Doc. di rif. per la valutazione

Soggetto incaricato della valutazione	Periodo

Direttore Struttura	Firma:	Data:
----------------------------	--------	-------

Marcatore: **Parametro valutato: Accuratezza diagnostica⁷²**

Accuratezza diagnostica riportata dal produttore	sensibilità	<input type="text"/>
	specificità	<input type="text"/>

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 ⁷³
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

Accuratezza diagnostica ottenuta su 10 Campioni Positivi e 10 Campioni Negativi	sensibilità	<input type="text"/>
	specificità	<input type="text"/>

Note

⁷² La analisi può essere effettuata su un numero maggiore di campioni negativi e positivi per il marcatore in analisi.

⁷³ Indicare il metodo analitico impiegato per la conferma del risultato (es. test di neutralizzazione, RIBA, NAT).

Marcatore: **Parametro valutato: Sensibilità analitica⁷⁴**

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					

Operatore Firma: **Data:** **Responsabile** Firma: **Data:**

Note

⁷⁴ La verifica della Sensibilità analitica si effettua solo per la ricerca di antigeni (es. HBsAg).

Azienda: Struttura:	Modulo CONVALIDA METODI ANALITICI: SAGGI SIEROLOGICI	Mod.xx Rev. ... Pag. 4 di 10
------------------------------------	--	------------------------------------

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	Interpretazione
	S/Co	
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	Firma:		Data:		Responsabile	Firma:		Data:	
------------------	---------------	--	--------------	--	---------------------	---------------	--	--------------	--

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	Interpretazione
	S/Co	
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	Firma:		Data:		Responsabile	Firma:		Data:	
------------------	---------------	--	--------------	--	---------------------	---------------	--	--------------	--

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	Interpretazione
	S/Co	
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	Firma:		Data:		Responsabile	Firma:		Data:	
------------------	---------------	--	--------------	--	---------------------	---------------	--	--------------	--

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	Firma:		Data:		Responsabile	Firma:		Data:	
------------------	--------	--	-------	--	---------------------	--------	--	-------	--

Note									

Azienda: Struttura:	Modulo CONVALIDA METODI ANALITICI: SAGGI SIEROLOGICI	Mod.xx Rev. ... Pag. 8 di 10
------------------------------------	--	------------------------------------

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	Firma:		Data:		Responsabile	Firma:		Data:	
------------------	---------------	--	--------------	--	---------------------	---------------	--	--------------	--

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	Firma:		Data:		Responsabile	Firma:		Data:	
------------------	---------------	--	--------------	--	---------------------	---------------	--	--------------	--

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				Precisione tra le serie		
	Negativo	Positivo debole	Positivo forte		Negativo	Positivo debole	Positivo forte
CV% Kit				CV% Kit			
CV% laboratorio				CV% laboratorio			

Deviazioni riscontrate nel corso delle prove di convalida

<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sì	Mod... "Gestione deviazioni" n°	
		Mod... "Gestione deviazioni" n°	
		Mod... "Gestione deviazioni" n°	

A seguito della valutazione degli esiti delle prove eseguite e della approvazione dei documenti, il metodo viene:

CONVALIDATO NON CONVALIDATO

Ruolo	
Firma:	Data:

Autorizzazione ad introduzione metodo in produzione

Ruolo	
Firma:	Data:

Note

--

Azienda: Struttura:	Modulo GESTIONE DEVIAZIONI	Mod.xx Rev. ... Pag. 1 di 1
------------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------

RAPPORTO DEVIAZIONE n.		ANNO:	
------------------------	--	-------	--

PROCESSO, COMPONENTE DEL PROCESSO	Rif. Doc.	Rev.

DESCRIZIONE DEVIAZIONE

Soggetto che ha rilevato la deviazione		Data:
--	--	-------

RISOLUZIONE DA ADOTTARE

Ruolo (pianificazione della risoluzione)	
Firma:	
	Data:

RISULTATI RISOLUZIONE ADOTTATA

Ruolo	
Firma:	
	Data:

Allegati

CHIUSURA DEVIAZIONE	
Firma:	
	Data:

PROCESSO, PROCEDURA	Rif. Piano di convalida	
	PC.....	Rev.

Convalida

Riconvalida a seguito di change control Mod... "Change control" n°

Riconvalida per: _____ Doc. rif. :

SEZIONE 1 - QUALIFICAZIONE APPARECCHIATURE

Apparecchiatura:					Doc. rif.	
Completamento ed esito favorevole di tutte le verifiche/prove previste						
IQ	ok	OQ	ok	PQ	ok	

Apparecchiatura:					Doc. rif.	
Completamento ed esito favorevole di tutte le verifiche/prove previste						
IQ	ok	OQ	ok	PQ	ok	

Apparecchiatura:					Doc. rif.	
Completamento ed esito favorevole di tutte le verifiche/prove previste						
IQ	ok	OQ	ok	PQ	ok	

SEZIONE 2 - QUALIFICAZIONE LOCALI/AREE

..... (locale/area)	ok	Doc. rif.
---------------------	----	------------------

SEZIONE 3 - QUALIFICAZIONE IMPIANTI

..... (impianto)	ok	Doc. rif.
------------------	----	------------------

..... (impianto)	ok	Doc. rif.
------------------	----	------------------

SEZIONE 4 - DOCUMENTI PRESCRITTIVI ELABORATI/MODIFICATI:

SEZIONE 5 – ADDESTRAMENTO DEL PERSONALE

Concluso il:	ok
---------------------	----

SEZIONE 6 - VERIFICHE / PROVE FINALI AI FINI DELLA CONVALIDA

Periodo di prova

--

Deviazioni riscontrate nel corso delle prove di convalida

<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	Sì	Mod... "Gestione deviazioni" n°	
				Mod... "Gestione deviazioni" n°	
				Mod... "Gestione deviazioni" n°	

Allegati

--

Responsabile incaricato dello studio di convalida

Ruolo			
Firma:		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 / la procedura viene:

CONVALIDATO/A
 NON CONVALIDATO/A

Ruolo			
Firma:		Data:	

Autorizzazione ad implementazione processo/procedura

Ruolo			
Firma:		Data:	

Note

--

Azienda: Struttura:	Modulo CHANGE CONTROL	Mod.xx Rev. ... Pag. 1 di 2
------------------------------------	---------------------------------	-----------------------------------

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:	
1.3 Razionale della modifica proposta:	
<i>Doc. di riferimento:</i>	
<i>Allegati:</i>	
Ruolo	
Firma:	Data:

SEZIONE 2 - ANALISI E VALUTAZIONE DEI RISCHI

2.1 Risultati della analisi e valutazione dei rischi	
<i>Allegati:</i>	

SEZIONE 3 – PIANIFICAZIONE DELLE ATTIVITÀ

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:	

Verifica e approvazione azioni da intraprendere

Ruolo	Ruolo	Ruolo
Firma:	Firma:	Firma:
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:

4.4 Modifica da implementare in data:

Ruolo		
Firma:		Data:

Autorizzazione ad implementazione modifica

Ruolo		
Firma:		Data:

Note

Appendice 3

Elementi per le attività di analisi e convalida di alcuni processi



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.

Processo di scomposizione del sangue intero

TAB. 1 – RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO

Risultati attesi	
1	Produzione di emc conformi agli standard definiti dalla normativa vigente
2	Integrità delle unità prodotte
3	Volumi di produzione definiti dal ST
4	Tracciabilità dei dati relativi ad ogni unità lavorata

TAB. 2 – DESCRIZIONE DEL PROCESSO

Fase processo		Locali/aree	Impianti	Apparecchiature	Materiali	Parametri processo		
1	Ricevimento e ispezione unità di SI ⁷⁵	Area ricevimento unità di SI/emc da avviare a lavorazione	Impianto di climatizzazione	/	/	Tempo intercorrente tra raccolta SI e scomposizione		
2	Bilanciamento unità di SI	Locale destinato a produzione		Bilance	Dispositivi per raccolta sangue/emc (sacche)	Peso unità di SI		
3	Centrifugazione unità di SI					Sistemi per la centrifugazione del SI	Dispositivi per raccolta sangue/emc (sacche)	T° di esercizio centrifughe
								Tempo di centrifugazione
		Velocità di centrifugazione						
4	Scomposizione SI			Sistemi automatizzati per la scomposizione del SI	Dispositivi per raccolta sangue/emc (sacche)	Peso unità di SI		

⁷⁵ SI : sangue intero.

TAB. 3 – ELEMENTI CRITICI DA CONSIDERARE PER IL RISK ASSESSMENT DEL PROCESSO

Fase processo	Possibili eventi critici/problemi	Potenziali effetti	Potenziali cause	Controlli in essere (<i>esempi</i>)
1 Ricevimento e ispezione unità di SI	Unità di SI ricevute non conformi a standard definiti	Produzione di emc non conformi a standard qualitativi previsti	Inosservanza delle procedure di raccolta e conservazione/trasporto unità	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Procedure di controllo al ricevimento unità di SI
2 Bilanciamento unità di SI	Contaminazione microbica attrezzature, superfici e ambiente	Contaminazione delle unità (potenziale reazione indesiderata nel paziente ricevente)	<ul style="list-style-type: none"> Inosservanza dei piani / delle procedure di pulizia e decontaminazione di attrezzature, superfici e ambiente Inosservanza dei piani di monitoraggio della contaminazione microbica 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Piani monitoraggio contaminazione microbica di attrezzature, superfici e ambiente
	Errato bilanciamento unità	Rottura unità durante la centrifugazione (potenziale rischio biologico per gli operatori)	<ul style="list-style-type: none"> Malfunzionamento delle bilance Inosservanza dei piani di manutenzione e controllo delle bilance 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Piani di controllo bilance
3 Centrifugazione unità di SI	Contaminazione microbica attrezzature, superfici e ambiente	Contaminazione delle unità (potenziale reazione indesiderata nel paziente ricevente)	<ul style="list-style-type: none"> Inosservanza dei piani / delle procedure di pulizia e decontaminazione di attrezzature, superfici e ambiente Inosservanza dei piani di monitoraggio della contaminazione microbica 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Piani monitoraggio contaminazione microbica di attrezzature, superfici e ambiente
	Profilo di centrifugazione non conforme a standard definiti	Produzione di emc non conformi agli standard qualitativi previsti	<ul style="list-style-type: none"> Malfunzionamento dei sistemi di centrifugazione Errata programmazione della centrifuga da parte dell'operatore 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Piani di controllo centrifughe ▪ Procedure di controllo unità dopo la centrifugazione
	T° di centrifugazione non conforme a standard definiti	Produzione di emc non conformi e potenzialmente pericolosi (emolisi, proliferazione batterica)	Malfunzionamento dei sistemi di centrifugazione	
4 Scomposizione SI	Contaminazione microbica attrezzature, superfici e ambiente	Contaminazione delle unità (potenziale reazione indesiderata nel paziente ricevente)	<ul style="list-style-type: none"> Inosservanza dei piani / delle procedure di pulizia e decontaminazione di attrezzature, superfici e ambiente Inosservanza dei piani di monitoraggio della contaminazione microbica 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Piani monitoraggio contaminazione microbica di attrezzature, superfici e ambiente
	Frazionamento non conforme in relazione alla tipologia di prodotto	Produzione di emc non conformi agli standard qualitativi previsti	<ul style="list-style-type: none"> Malfunzionamento scompositori Inosservanza delle procedure per la scomposizione del SI 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Piani di controllo sistemi per la scomposizione del SI ▪ Procedure di controllo unità frazionate
	Sacche non correttamente saldate	Contaminazione delle unità (potenziale reazione indesiderata nel paziente ricevente)	Malfunzionamento dei sistemi di scomposizione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Procedure di controllo unità dopo la saldatura

TAB. 4 – COMPONENTI DEL PROCESSO DA QUALIFICARE

Locali/aree	Impianti	Apparecchiature
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Locale destinato alla produzione di emc 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Impianto di climatizzazione 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bilance ▪ Sistemi per la centrifugazione ▪ Sistemi automatizzati per la scomposizione del SI
<i>(Tab.5)</i>	<i>(Tab.6)</i>	<i>(Tab.7)</i>

TAB. 5 – QUALIFICAZIONE DEI LOCALI/AREE IN CUI SI ESPLICA IL PROCESSO

Locale destinato alla produzione di emc

Requisiti
Disponibilità documentazione comprovante la destinazione d'uso
Locale destinato esclusivamente alla lavorazione del sangue e degli emc
Accessibilità solo a personale autorizzato dalla direzione della Struttura
Adeguatezza dimensioni rispetto a volume attività
Compatibilità con il flusso operativo previsto
Strutturazione/dotazione idonee a garantire la protezione contro l'ingresso di insetti e altri animali
Pareti e pavimenti integri, lavabili e disinfettabili
Adeguatezza illuminazione
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
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 monitoraggio della contaminazione microbica di attrezzature, superfici e ambiente
Piani per il "pest control"

TAB. 6 – QUALIFICAZIONE DEGLI IMPIANTI

Impianto di climatizzazione

Requisiti/prestazioni
Idoneità a garantire umidità e temperatura di esercizio compatibili con le specifiche di funzionamento delle apparecchiature impiegate
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Umidità e temperatura di esercizio compatibili con le specifiche di funzionamento delle apparecchiature impiegate (.....)
Manuale per l'uso dell'impianto
Piani di controllo/manutenzione impianto

TAB. 7 – QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE

Bilance

Requisiti/prestazioni
Progettazione per lo specifico impiego e conformità alla normativa vigente
<i>Requisiti inerenti ad allacciamenti elettrici e non elettrici</i>
<i>Requisiti inerenti a stabilità e continuità delle prestazioni</i>
idoneità a garantire l'accuratezza e la facilità delle operazioni di pulizia e, se necessario, di decontaminazione
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Manuale per l'uso apparecchiatura
Piani di controllo, manutenzione e pulizia apparecchiatura

Sistemi per la centrifugazione del sangue intero

Requisiti/prestazioni
Progettazione per lo specifico impiego e conformità alla normativa vigente
Idoneità a garantire l'accuratezza e la facilità delle operazioni di pulizia e, se necessario, di decontaminazione
Idoneità a garantire il profilo di centrifugazione più appropriato per ogni tipologia di emc da produrre (T° di esercizio, tempo, velocità e accelerazione positiva e negativa)
Presenza di funzione di prevenzione della manomissione dei protocolli pre-impostati
Compatibilità con i dispositivi di prelievo del SI impiegati
Idoneità a garantire la tracciabilità delle sedute
Interfacciabilità con sistemi gestionali informatizzati (<i>ove previsto</i>)
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Profili di centrifugazione per ogni tipologia di emc da produrre
Manuale per l'uso
Piani di controllo, manutenzione e pulizia apparecchiatura

Sistemi automatizzati per la scomposizione del sangue intero

Requisiti/prestazioni
Progettazione per lo specifico impiego e conformità alla normativa vigente
Idoneità a garantire l'accuratezza e la facilità delle operazioni di pulizia e, se necessario, di decontaminazione
Idoneità a garantire il profilo di scomposizione più appropriato per ogni tipologia di emc da produrre
Compatibilità con i dispositivi di prelievo del SI impiegati
Idoneità a garantire la tracciabilità delle sedute
Registrazione dati relativi ad ogni unità e disponibilità degli stessi in formato tale da consentirne il trasferimento ai sistemi gestionali informatizzati (o <i>interfacciabilità con sistemi gestionali informatizzati, ove previsto</i>)
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Profili di centrifugazione per ogni tipologia di emc da produrre
Manuale per l'uso
Piani di controllo, manutenzione e pulizia apparecchiatura

TAB. 8 – VERIFICHE AI FINI 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	<i>V. disposizioni normative vigenti</i>		Test di laboratorio specifici per ogni parametro
2	Integrità delle unità prodotte	Integrità delle unità prodotte	Sì	Ispezione visiva unità frazionate
3	Volumi di produzione previsti dal ST	N° unità prodotte in unità di tempo definita	<i>(da definire a cura del ST)</i>	Controllo numero di unità lavorate in unità di tempo definita
4	Tracciabilità dei dati relativi ad ogni unità lavorata	Registrazione dei dati per ogni unità lavorata	Sì	Controllo disponibilità dati

TAB. 9 – POTENZIALI FATTORI DI STRATIFICAZIONE DA CONSIDERARE IN FASE DI PIANIFICAZIONE DELLE PROVE PER LA CONVALIDA DEL PROCESSO

Fattori di stratificazione
Sistemi di centrifugazione impiegati dal ST
Sistemi per la scomposizione del SI impiegati dal ST
Tipologia di emc prodotti dal ST

RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI SPECIFICI RELATIVI AL PROCESSO

- 1) Decreto del Ministro della salute 2 novembre 2015 “Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti” (G.U. Serie Generale n. 300 del 28 dicembre 2015 - Suppl. Ordinario n. 69).
- 2) EDQM (European Directorate for the Quality medicines & Health care). “Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components”. 20th edition, 2020.
- 3) EDQM (European Directorate for the Quality medicines & Health care). European pharmacopoeia. 10th edition (luglio 2019).
- 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.
- 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).
- 6) SIMTI (Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia). “Standard di Medicina Trasfusionale”. Edizioni SIMTI. 3ª Ed. 2017.

Appendice 3

Elementi per le attività di analisi e convalida di alcuni processi

Procedure di connessione sterile per l'assemblaggio di emocomponenti con interruzione del circuito chiuso

TAB. 1 – 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
4	Mantenimento della sterilità dopo la procedura di connessione

TAB. 2 – DESCRIZIONE DEL PROCESSO

Fase processo	Locali/aree	Impianti	Apparecchiature	Materiali	Parametri processo	
1	Locale destinato a produzione	Impianto di climatizzazione	Connettori sterili per l'assemblaggio e per la suddivisione degli emc in più unità e per qualsiasi successivo trattamento degli stessi che preveda l'interruzione del circuito chiuso	Dispositivi dotati di tubi in PVC da connettere sterilmente (unità di sangue/emc, sacche transfer, dispositivi per assemblaggio piastrinico, filtri per leucodeplezione, ...)	/	
2				Preparazione e verifica materiali	Sacche di soluzione conservante per concentrati piastrinici	/
3				Connessione sterile e controlli a fine connessione	Sacche di soluzione fisiologica sterile	/

TAB. 3 – ELEMENTI CRITICI DA CONSIDERARE PER IL RISK ASSESSMENT DEL PROCESSO

Fase processo	Possibili eventi critici/problemi	Potenziali effetti	Potenziali cause	Controlli in essere (<i>esempi</i>)
1 Predisposizione e verifica dispositivi di connessione sterile	Malfunzionamento del connettore sterile	Sospensione della procedura	Inosservanza dei piani di manutenzione, controllo e pulizia delle apparecchiature	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Piano di controllo connettori sterili
2 Preparazione e verifica materiali	Materiali difettosi	Rischio di contaminazione microbica delle unità (potenziali reazioni avverse nel paziente)	Inosservanza delle procedure di controllo dei materiali	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Procedura per il controllo dei materiali
3 Connessione sterile e controlli a fine connessione	Disallineamento dei segmenti	Discontinuità del circuito di sterilità e contaminazione microbica delle unità	Malfunzionamento del connettore sterile	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Piano di controllo connettori sterili ▪ Controllo finale di ogni connessione
			Inadeguata pulizia delle guide	
			Ostacoli meccanici al movimento dei piatti	
	Insufficiente tenuta alla trazione	Discontinuità del circuito di sterilità e contaminazione microbica delle unità	Errato inserimento dei segmenti da parte dell'operatore	
			Malfunzionamento del connettore sterile	
			Inadeguata pulizia delle guide	
	Insufficiente tenuta all'aumento della pressione idraulica all'interno del segmento	Discontinuità del circuito di sterilità e contaminazione microbica delle unità	Ostacoli meccanici al movimento dei piatti	
			Errato inserimento dei segmenti da parte dell'operatore	
			Malfunzionamento del connettore sterile	
			Inadeguata pulizia delle guide	
			Ostacoli meccanici al movimento dei piatti	
			Errato inserimento dei segmenti da parte dell'operatore	

TAB. 4 – COMPONENTI DEL PROCESSO DA QUALIFICARE

Locali/aree	Impianti	Apparecchiature
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Locale destinato alla produzione di emc 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Impianto di climatizzazione 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Connettori sterili
<i>(Tab.5)</i>	<i>(Tab.6)</i>	<i>(Tab.7)</i>

TAB. 5 – QUALIFICAZIONE DEI LOCALI/AREE IN CUI SI ESPLICA IL PROCESSO

Locale destinato alla produzione di emc

Requisiti
Disponibilità documentazione comprovante la destinazione d'uso
Locale destinato esclusivamente alla lavorazione del sangue e degli emc
Accessibilità solo a personale autorizzato dalla direzione della Struttura
Adeguatezza dimensioni rispetto a volume attività
Compatibilità con il flusso operativo previsto
Strutturazione/dotazione idonee a garantire la protezione contro l'ingresso di insetti e altri animali
Pareti e pavimenti integri, lavabili e disinfettabili
Adeguatezza illuminazione
Stabilità delle superfici dove vengono effettuate le procedure di connessione sterile
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Umidità relativa dell'aria in relazione alle specifiche di conservazione delle unità di emc (...% - ...%)
Piani di monitoraggio di temperatura, umidità, ventilazione
Piani/Procedure di pulizia e decontaminazione di superfici e ambiente
Piani per il monitoraggio della contaminazione microbica di attrezzature, superfici e ambiente
Piani per il "pest control"

TAB. 6 – QUALIFICAZIONE DEGLI IMPIANTI

Impianto di climatizzazione

Requisiti/prestazioni
Idoneità a garantire umidità e temperatura di esercizio compatibili con le specifiche di funzionamento delle apparecchiature impiegate
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Umidità e temperatura di esercizio compatibili con le specifiche di funzionamento delle apparecchiature impiegate (.....)
Manuale per l'uso dell'impianto
Piani di controllo/manutenzione impianto

TAB. 7 – QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE

Connettori sterili

Requisiti/prestazioni
Progettazione per lo specifico impiego e conformità alla normativa vigente
idoneità a garantire l'accuratezza e la facilità delle operazioni di pulizia e, se necessario, di decontaminazione
Possibilità di lavorazione dei tubi in PVC medicali conformi alla norma
Idoneità ad effettuare connessioni di tubi standard di diametro esterno compreso tra ... mm e ... mm
Avvio e ultimazione della connessione automatici dopo il posizionamento dei tubi
Dotazione di dispositivi per la segnalazione di errori
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Manuale per l'uso apparecchiatura
Piani di controllo, manutenzione e pulizia apparecchiatura

TAB. 8 – VERIFICHE AI FINI 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: <i>stripping</i> 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
4	Mantenimento della sterilità dopo la procedura di connessione	Crescita di batteri/miceti	No	Controllo microbiologico

TAB. 9 – POTENZIALI FATTORI DI STRATIFICAZIONE DA CONSIDERARE IN FASE DI PIANIFICAZIONE DELLE PROVE PER LA CONVALIDA DEL PROCESSO

Fattori di stratificazione
Dispositivi da connettere sterilmente impiegati dal ST
Connettori sterili impiegati dal ST

RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI SPECIFICI RELATIVI AL PROCESSO

- 1) Decreto del Ministro della salute 2 novembre 2015 “Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti” (G.U. Serie Generale n. 300 del 28 dicembre 2015 - Suppl. Ordinario n. 69).
- 2) EDQM (European Directorate for the Quality medicines & Health care). “Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components”. 20th edition, 2020.
- 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.
- 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).
- 5) SIMTI (Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia). “Standard di Medicina Trasfusionale”. Edizioni SIMTI. 3ª Ed. 2017.

Appendice 3

Elementi per le attività di analisi e convalida di alcuni processi

Processo di conservazione del sangue e degli emocomponenti

TAB. 1 – RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO

Risultati attesi	
1	Mantenimento della T° di esercizio delle apparecchiature impiegate per la conservazione degli emc
2	Mantenimento della frequenza di agitazione ed accelerazione costante e moderata (concentrati piastrinici)
3	Mantenimento dell'integrità delle sacche alle condizioni di conservazione definite (unità conservate in congelatori)
4	Mantenimento dell'integrità e della leggibilità delle etichette alle condizioni di conservazione definite (unità conservate in congelatori)
5	Tracciabilità della T° di esercizio della apparecchiatura impiegata per la conservazione del sangue/emc

TAB. 2 – DESCRIZIONE DEL PROCESSO

Fase processo	Locali/aree	Impianti	Apparecchiature	Materiali	Parametri processo
1 Conservazione delle unità di sangue/emc	<p>Locale in cui sono conservate temporaneamente le unità di SI</p> <p>Locale in cui sono ubicate le apparecchiature destinate alla conservazione degli emc</p>	<p>Impianto di climatizzazione</p>	<p>Frigoemoteche</p> <p>Congelatori meccanici</p> <p>Congelatori ad azoto liquido</p> <p>Armadi termostatati con agitatore piastrinico</p>	<p>Dispositivi per la raccolta di sangue ed emc (sacche)</p> <p>Etichette</p> <p>Inchiostro per etichette</p>	<p>T° del locale in cui sono conservate temporaneamente le unità di SI</p> <p>T° di esercizio delle apparecchiature impiegate per la conservazione delle unità di emc</p> <p>Livello di azoto dei congelatori ad azoto liquido</p> <p>Continuità e velocità di agitazione delle unità (concentrati piastrinici)</p>

TAB. 3 – ELEMENTI CRITICI DA CONSIDERARE PER IL RISK ASSESSMENT DEL PROCESSO

Fase processo	Possibili eventi critici/problemi	Potenziali effetti	Potenziali cause	Controlli in essere (esempi)
1 Conservazione delle unità di sangue/emc	Non mantenimento della T° ambientale prevista per la conservazione temporanea delle unità di SI	Deterioramento delle caratteristiche qualitative delle unità di SI	Malf funzionamento dell'impianto di climatizzazione del locale	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Controllo giornaliero T° locale destinato alla raccolta del SI ▪ Blocco informatico unità da validare ▪ Piani di controllo apparecchiature ▪ Piani di sorveglianza della funzionalità di: sistemi di rilevazione della T° e/o del livello di azoto, allarmi visivo-acustici, sistema remotizzato di allarme ▪ Piani di monitoraggio delle condizioni microclimatiche ambientali ▪ Procedure di controllo periodico delle unità conservate nelle apparecchiature
	Stoccaggio di unità in apparecchiature errate (es. unità non validate in apparecchiatura destinata a unità validate)	Trasfusione di unità di emc non validate Trasfusione a paziente sbagliato di emc riservati a scopi specifici	Assente o non adeguata identificazione della destinazione d'uso delle apparecchiature Errore di stoccaggio delle unità da parte dell'operatore	
	Non mantenimento della T° di esercizio prevista o T° di esercizio non omogenea nella apparecchiatura	Deterioramento delle caratteristiche qualitative delle unità e potenziale trasfusione inefficace o reazione avversa nel paziente	Apparecchiatura non idonea a garantire e a mantenere la T° di esercizio prevista Non mantenimento della T° prevista nel locale dove sono ubicate le apparecchiature per la conservazione degli emc	
	Non mantenimento delle condizioni fisiche (agitazione) previste per la conservazione dei concentrati piastrinici	Deterioramento delle caratteristiche qualitative delle unità e potenziale trasfusione inefficace o reazione avversa nel paziente	Malf funzionamento dell'armadio termostato con agitatore piastrinico	
	Inquinamento delle unità	Potenziale reazione indesiderata nel paziente	Condizioni di igiene inadeguate	
	Livello di azoto insufficiente (criocongelatori ad azoto liquido)	Deterioramento delle caratteristiche qualitative delle unità e potenziale trasfusione inefficace o reazione avversa nel paziente	Inosservanza dei piani di manutenzione e controllo dei criocongelatori	
	Malf funzionamento di: sistemi di rilevazione di T° o livello di azoto, allarmi visivo-acustici, sistema remotizzato di allarme	Interruzione della registrazione della T° Non tracciabilità dei dati relativi alla temperatura e/o al livello di azoto	Malf funzionamento di: sistemi di sistemi di rilevazione della T° o del livello di azoto; allarmi Black out alimentazione elettrica	
	Non tracciabilità dei dati relativi alla T° di esercizio delle apparecchiature	Dischi registratori non regolarmente cambiati e analizzati	Inosservanza dei piani di controllo della T°	
	Non rimozione delle unità scadute nelle apparecchiature	Assegnazione unità non conformi con potenziale trasfusione inefficace o reazione avversa nel paziente	Inosservanza delle procedure di controllo periodico del contenuto delle apparecchiature di conservazione emc e di gestione delle unità scadute o non conformi	

TAB. 4 – COMPONENTI DEL PROCESSO DA QUALIFICARE

Locali/aree	Impianti	Apparecchiature
<ul style="list-style-type: none"> Locale/i in cui sono collocate le apparecchiature destinate alla conservazione degli emc 	<ul style="list-style-type: none"> Impianto di climatizzazione locale in cui sono collocate le apparecchiature destinate alla conservazione degli emc 	<ul style="list-style-type: none"> Frigoemoteche Congelatori meccanici Criocongelatori ad azoto liquido Armadi termostatati con agitatore piastrinico Sistema di rilevazione della T° da impiegare per le verifiche finalizzate alla convalida del processo di conservazione degli emc
<i>(Tab.5)</i>	<i>(Tab.6)</i>	<i>(Tab.7)</i>

TAB. 5 – QUALIFICAZIONE DEI LOCALI/AREE IN CUI SI ESPLICA IL PROCESSO

Locale/i in cui sono collocate le apparecchiature destinate alla conservazione del sangue e degli emc

Requisiti
Disponibilità documentazione comprovante la destinazione d'uso
Accessibilità solo a personale autorizzato dalla direzione della Struttura
Adeguatezza dimensioni rispetto a volume attività
Compatibilità con il flusso operativo previsto
Strutturazione/dotazione idonee a garantire la protezione contro l'ingresso di insetti e altri animali
Pareti e pavimenti integri, lavabili e disinfettabili
Adeguatezza illuminazione
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Umidità relativa dell'aria (...%-...%) in relazione alle specifiche per la conservazione temporanea del sangue intero
Umidità relativa dell'aria (...%-...%) in relazione alle specifiche di funzionamento delle apparecchiature impiegate per la conservazione di emc
Piani di monitoraggio di temperatura, umidità, ventilazione
Piani/Procedure di pulizia e decontaminazione di superfici e ambiente
Piani per il "pest control"

TAB. 6 – QUALIFICAZIONE DEGLI IMPIANTI

Impianto di climatizzazione

Requisiti/prestazioni
Idoneità a garantire umidità e temperatura di esercizio compatibili con le specifiche di funzionamento delle apparecchiature impiegate per la conservazione degli emc
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Umidità e temperatura di esercizio compatibili con le specifiche di funzionamento delle apparecchiature impiegate (.....)
Manuale per l'uso dell'impianto
Piani di controllo/manutenzione impianto

TAB. 7 – QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE

Frigoemoteche, Congelatori meccanici, Congelatori ad azoto liquido, Armadi termostatici con agitatore piastrinico

Requisiti/prestazioni
Progettazione per lo specifico impiego e conformità alla normativa vigente
<i>Requisiti inerenti ad allacciamenti elettrici e non elettrici</i>
<i>Requisiti inerenti a stabilità e continuità delle prestazioni</i>
Idoneità a garantire la T° di esercizio prevista dalla normativa vigente
Distribuzione uniforme della T° all'interno della apparecchiatura
Dotazione di sistema di monitoraggio e di registrazione continua della T°
Dotazione di sistema di monitoraggio e di registrazione continua del livello di azoto (<i>criocongelatori ad azoto liquido</i>)
Possibilità di impostazione della frequenza di agitazione e della accelerazione (<i>incubatori piastrinici</i>)
Dotazione di allarme acustico-visivo in caso di T° fuori range (<i>remotizzato in caso di apparecchiatura ubicata in zone non costantemente presidiate da personale del ST o da altro personale a ciò deputato</i>)
Dotazione di allarme acustico-visivo in caso di livello di azoto fuori range (<i>criocongelatori ad azoto liquido</i>)
Idoneità a garantire l'accuratezza e la facilità delle operazioni di pulizia e, se necessario, di decontaminazione
Strutturazione interna con spazi facilmente ispezionabili
Idoneità a consentire lo stoccaggio differenziato dei prodotti in base a tipologia, stato, destinazione d'uso e criteri specifici di raccolta
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
T° di esercizio apparecchiatura (...°C -°C)
Manuale per l'uso apparecchiatura
Piani di controllo, manutenzione e pulizia apparecchiatura

Sistema di rilevazione della T° da impiegare per le verifiche finalizzate alla convalida delle apparecchiature impiegate per la conservazione degli emc

Requisiti/prestazioni
Grado di precisione compatibile con le esigenze di misurazione previste
Taratura della sonda in riferimento a standard nazionali riconosciuti
Programmabilità degli intervalli di tempo di rilevazione della T°
Trasferibilità dei dati rilevati su PC attraverso apposito software di elaborazione dei dati
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Manuale per l'uso e la manutenzione sistema

TAB. 8 – VERIFICHE AI FINI DELLA CONVALIDA DEL PROCESSO

Risultati attesi per il processo		Parametro da misurare/controllare	Valore/Standard di riferimento	Modalità di verifica
1	Mantenimento della T° di esercizio delle apparecchiature impiegate per la conservazione degli emc	T° di esercizio della apparecchiatura	...°C - ...°C <i>(da definire in relazione alla tipologia di emc conservato)</i>	Controllo con sistema di rilevazione della T°
2	Mantenimento della frequenza di agitazione ed accelerazione costante e moderata (concentrati piastrinici)	N. oscillazioni/minuto	<i>(da definire in relazione alla apparecchiatura)</i>	<i>Controllo in sede di qualificazione dell'armadio termostato con agitatore piastrinico</i>
3	Mantenimento dell'integrità delle sacche alle condizioni di conservazione definite (unità conservate in congelatori)	Assenza di fratture nelle unità durante la conservazione	Sì	Ispezione visiva
4	Mantenimento dell'integrità e della leggibilità delle etichette alle condizioni di conservazione definite (unità conservate in congelatori)	Assenza di etichette deteriorate/illeggibili	Sì	Ispezione visiva e scanner ottico
5	Tracciabilità della T° di esercizio della apparecchiatura impiegata per la conservazione del sangue/emc	Disponibilità dei dati relativi alla T° di esercizio della apparecchiatura	Sì	Controllo disponibilità dati

TAB. 9 – POTENZIALI FATTORI DI STRATIFICAZIONE DA CONSIDERARE IN FASE DI PIANIFICAZIONE DELLE PROVE PER LA CONVALIDA DEL PROCESSO

Fattori di stratificazione
Tipologia di emc conservati nel ST
Apparecchiature impiegate dal ST per la conservazione degli emc
Volume di unità di emc conservate nelle apparecchiature
Posizione delle unità nelle apparecchiature destinate alla conservazione degli emc

RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI SPECIFICI RELATIVI AL PROCESSO

- 1) Decreto del Ministro della salute 2 novembre 2015 “Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti” (G.U. Serie Generale n. 300 del 28 dicembre 2015 - Suppl. Ordinario n. 69).
- 2) EDQM (European Directorate for the Quality medicines & Health care). “Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components”. 20th edition, 2020.
- 3) EDQM (European Directorate for the Quality medicines & Health care). European pharmacopoeia. 10th edition (luglio 2019).
- 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.
- 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).
- 6) SIMTI (Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia). “Standard di Medicina Trasfusionale”. Edizioni SIMTI. 3ª Ed. 2017.
- 7) ISPE. “ISPE Good Practice Guide: Cold Chain Management” (2011).
- 8) Afnor. FD X15-140 “Measurement of air moisture - Climatic and thermostatic chambers - Characterisation and verification - Mesure de l'humidité de l'air” (2013).
- 9) CEI 104-30 CEI EN IEC 60068-3-5:2018-07. “Prove ambientali – Parte 3-5: Documenti di supporto e guida – Conferma della prestazione delle camere di temperature” (2018)

Processo di confezionamento e trasporto del sangue, degli emocomponenti e dei campioni biologici



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 il ST è tenuto ad applicare gli standard e le procedure da questa stessa definiti nell'ambito di specifici accordi.

TAB. 1 – RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO

Risultati attesi	
1	Mantenimento della T° di esercizio dei dispositivi impiegati per il trasporto delle unità di sangue/emc e dei campioni biologici
2	Mantenimento della integrità delle unità di sangue/emc e delle provette durante il trasporto
3	Assenza di dispersione di materiale biologico all'interno e all'esterno del dispositivo impiegato per il trasporto in caso di rottura delle sacche/provette
4	Tracciabilità dei dati relativi ad ogni unità di sangue/emc e campione trasportata/o

TAB. 2 – DESCRIZIONE DEL PROCESSO

Fase processo	Locali/aree	Impianti	Apparecchiature	Materiali	Parametri processo
1 Allestimento delle confezioni per il trasporto di sangue/emc e campioni biologici	Locale in cui si confezionano le unità di sangue/emc ed i campioni biologici	Impianto di climatizzazione	Contenitori terziari ⁷⁶ Dispositivi per la registrazione della T° durante il trasporto (*)	Contenitori secondari ⁷⁷ Eventuali materiali refrigeranti	T° del locale in cui si confezionano le unità di sangue/emc ed i campioni biologici T° di esercizio dei contenitori terziari
2 Trasporto unità di sangue/emc e campioni biologici	/	/	(*) <i>Qualora non siano parte integrante dei contenitori terziari</i>		T° di esercizio dei contenitori terziari

⁷⁶ Contenitori esterni, dispositivi di trasporto.

⁷⁷ Involucri interposti tra le sacche di sangue / emc o la provetta / cuvetta ed il contenitore terziario.

TAB. 3 – ELEMENTI CRITICI DA CONSIDERARE PER IL RISK ASSESSMENT DEL PROCESSO

Fase processo	Possibili eventi critici/problemi	Potenziali effetti	Potenziali cause	Controlli in essere (esempi)
1 Trasporto unità di sangue/ emc e campioni biologici	T° di esercizio del contenitore terziario non conforme al <i>range</i> definito	Non mantenimento delle caratteristiche qualitative e delle proprietà biologiche delle unità di sangue/emc ⁷⁸ e dei campioni	Contenitore terziario non idoneo a garantire il mantenimento della T° definita in modo omogeneo in tutte le parti del contenitore	▪ Procedure di controllo a fine trasporto
			Contenitore terziario non idoneo a garantire il mantenimento della T° definita in tutte le condizioni ambientali (T° esterna)	▪ Procedure di controllo a fine trasporto
			Contenitore terziario non idoneo a garantire il mantenimento della T° definita per tutto il tempo necessario per il trasporto (in particolare in caso di imprevisti che allungano i tempi di transito)	▪ Procedure di controllo a fine trasporto
			Guasto/malfunzionamento del contenitore terziario durante il trasporto	▪ Piani di controllo dei contenitori terziari
			Apertura del contenitore terziario durante il trasporto	
			Materiali refrigeranti utilizzati in modo non appropriato (numero, posizione, refrigerazione)	

⁷⁸ Es. emolisi globuli rossi, riduzione fattori labili della coagulazione, perdita di vitalità e funzionalità piastrinica.

Fase processo	Possibili eventi critici/problemi	Potenziali effetti	Potenziali cause	Controlli in essere (<i>esempi</i>)
1 <i>(continua)</i> Trasporto unità di sangue/ emc e campioni biologici	Rottura delle sacche / delle provette	Eliminazione delle unità / dei campioni biologici	Contenitore terziario non idoneo a garantire la resistenza a urti e a sollecitazioni meccaniche	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Piani di controllo dei dispositivi di monitoraggio della temperatura ▪ Procedure di controllo a fine trasporto
			Non corretta movimentazione del contenitore terziario da parte dell'operatore	
	Dispersione di materiale biologico all'interno del contenitore terziario a seguito della rottura di sacche/provette	Potenziale contaminazione delle altre unità/campioni trasportati	Contenitore secondario delle sacche non idoneo a garantire la resistenza a urti e a sollecitazioni meccaniche	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Piani di controllo dei materiali
	Fuoriuscita di materiale biologico dal contenitore terziario in caso di rottura di sacche/provette	Potenziale contaminazione di operatori e dell'ambiente	Contenitore terziario non idoneo a prevenire la fuoriuscita di materiale in caso di rottura di sacche/provette	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Piani di controllo dei contenitori terziari ▪ Procedure di controllo a fine trasporto
	Interruzione della rilevazione e della registrazione della T° durante il trasporto	Impossibilità di effettuare il controllo della T° di trasporto Non tracciabilità della T° di trasporto delle unità / dei campioni	Malfunzionamento dei dispositivi per la rilevazione/registrazione della T° di esercizio dei contenitori terziari durante il trasporto	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Piani di controllo dei dispositivi per la rilevazione/registrazione della T° di esercizio dei contenitori terziari durante il trasporto

TAB. 4 – COMPONENTI DEL PROCESSO DA QUALIFICARE

Locali/aree	Impianti	Apparecchiature
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Locale in cui si confezionano le unità di sangue/emc ed i campioni biologici 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Impianto di climatizzazione del locale in cui si confezionano le unità di sangue/emc ed i campioni biologici 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contenitori terziari ▪ Dispositivi per la registrazione della T° durante il trasporto (qualora non siano parte integrante del contenitore terziari) ▪ Sistema di rilevazione della T° da impiegare per le verifiche finalizzate alla convalida del processo di trasporto di sangue/emc e campioni biologici
(Tab.5)	(Tab.6)	(Tab.7)

TAB. 5 – QUALIFICAZIONE DEI LOCALI/AREE IN CUI SI ESPLICA IL PROCESSO

Locale/i in cui si confezionano le unità di sangue/emc ed i campioni biologici

Requisiti
Disponibilità documentazione comprovante la destinazione d'uso
Accessibilità solo a personale autorizzato dalla direzione della Struttura
Adeguatezza dimensioni rispetto a volume attività
Compatibilità con il flusso operativo previsto
Strutturazione/dotazione idonee a garantire la protezione contro l'ingresso di insetti e altri animali
Pareti e pavimenti integri, lavabili e disinfettabili
Adeguatezza illuminazione
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Umidità relativa dell'aria in relazione alle specifiche di conservazione delle unità di sangue/emc e dei campioni biologici (...% - ...%)
Piani di monitoraggio di temperatura, umidità, ventilazione
Piani/Procedure di pulizia e decontaminazione di superfici e ambiente
Piani per il "pest control"

TAB. 6 – QUALIFICAZIONE DEGLI IMPIANTI
Impianto di climatizzazione

Requisiti/prestazioni
Idoneità a garantire umidità e temperatura di esercizio compatibili con le specifiche di conservazione delle unità di sangue/emc e dei campioni biologici
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Umidità e temperatura di esercizio compatibili con le specifiche di conservazione delle unità di sangue/emc e dei campioni biologici (.....)
Manuale per l'uso dell'impianto
Piani di controllo/manutenzione impianto

TAB. 7 – QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE
Contenitori terziari

Requisiti/prestazioni
Progettazione per lo specifico impiego e conformità alla normativa vigente
Materiale termoisolante
Idoneità a garantire la T° di esercizio prevista dalla normativa vigente
Distribuzione uniforme della T° all'interno della apparecchiatura
Possibilità di chiusura ermetica
Idoneità a garantire la resistenza a sollecitazioni meccaniche
Idoneità a garantire l'accuratezza e la facilità delle operazioni di pulizia e, se necessario, di decontaminazione
Strutturazione interna con spazi facilmente ispezionabili
Dotazione di sistema di monitoraggio e di registrazione continua della T°
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
T° di esercizio apparecchiatura (...°C -°C) compatibile agli standard previsti dalla normativa vigente per le tipologie di materiale biologico trasportato
Manuale per l'uso apparecchiatura
Piani di controllo, manutenzione e pulizia apparecchiatura

Sistema di rilevazione della T° da impiegare per le verifiche finalizzate alla convalida del processo di trasporto di sangue/emc e campioni biologici

Requisiti/prestazioni
Grado di precisione compatibile con le esigenze di misurazione previste
Taratura in riferimento a standard nazionali riconosciuti
Programmabilità degli intervalli di tempo di rilevazione della T°
Trasferibilità dei dati rilevati su PC attraverso apposito software di elaborazione dei dati
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Manuale per l'uso e la manutenzione del sistema

TAB. 8 – VERIFICHE AI FINI DELLA CONVALIDA DEL PROCESSO

Risultati attesi per il processo		Parametro da misurare/controllare	Valore/Standard di riferimento	Modalità di verifica
1	Mantenimento della T° di esercizio dei dispositivi impiegati per il trasporto delle unità di sangue/emc e dei campioni biologici	Temperatura interna del dispositivo impiegato per il trasporto	<i>V. normativa vigente e linee guida disponibili</i>	Controllo con sistema di rilevazione della T° a fine trasporto
2	Mantenimento della integrità delle unità di sangue/emc durante il trasporto	Assenza di rottura delle unità/provette durante il trasporto	Sì	Ispezione visiva a fine trasporto
3	Assenza di dispersione di materiale biologico all'interno e all'esterno del dispositivo impiegato per il trasporto in caso di rottura delle sacche/provette	Assenza di dispersione di materiale biologico all'interno e all'esterno del contenitore terziario	Sì	Ispezione visiva a fine trasporto (simulazione rottura sacca/provetta)
4	Tracciabilità dei dati relativi ad ogni unità di sangue/emc e campione trasportata/o	Disponibilità dei dati relativi alla T° di trasporto	Sì	Controllo disponibilità dati

TAB. 9 – POTENZIALI FATTORI DI STRATIFICAZIONE DA CONSIDERARE IN FASE DI PIANIFICAZIONE DELLE PROVE PER LA CONVALIDA DEL PROCESSO

Fattori di stratificazione
Dispositivi impiegati per il trasporto
Tipologia di prodotti trasportati
Tempo impiegato per il trasporto
Numero di unità trasportate
Posizione delle unità nei dispositivi impiegati per il trasporto
Temperatura esterna

RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI SPECIFICI RELATIVI AL PROCESSO

- 1) Decreto del Ministro della salute 2 novembre 2015 “Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti” (G.U. Serie Generale n. 300 del 28 dicembre 2015 - Suppl. Ordinario n. 69).
- 2) EDQM (European Directorate for the Quality medicines & Health care). “Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components”. 20th edition, 2020.
- 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.
- 4) Centro Nazionale Sangue. Linea Guida LG CNS 06 “Linee Guida per il trasporto delle unità di sangue ed emocomponenti e dei relativi campioni biologici”. Rev. 0 del 21 febbraio 2020.

Appendice 3

Elementi per le attività di analisi e convalida di alcuni processi

Processo di inattivazione dei patogeni negli emocomponenti labili effettuato “in house”

TAB. 1 – 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. 2 – DESCRIZIONE DEL PROCESSO

Fase processo		Locali/aree	Impianti	Apparecchiature	Materiali	Parametri processo
1	Selezione emc da inattivare	/	/	/	/	/
2	Inattivazione emc	Locale in cui viene effettuata la procedura di inattivazione		Sistemi di inattivazione Connettori sterili Sigillatori per tubi Agitatori piatti (per concentrati piastrinici)	Dispositivi per l'inattivazione Sostanza foto-attivante (es. amotosalen, riboflavina, blu di metilene) Etichetta di trattamento e scadenza	Tempi di trattamento con sostanza foto-attivante Tempi di illuminazione (in riferimento alle procedure di trattamento degli emc indicate dal fornitore del sistema di inattivazione)

TAB. 3 – ELEMENTI CRITICI DA CONSIDERARE PER IL RISK ASSESSMENT DEL PROCESSO

Fase processo	Possibili eventi critici/problemi	Potenziati effetti	Potenziati cause	Controlli in essere (esempi)
1 Selezione emc da inattivare	Selezione emc non idoneo (es. unità di concentrati piastrinici non rispondente ai requisiti definiti)	Somministrazione di un emc con ridotta efficacia terapeutica	Inosservanza dei protocolli applicabili per la selezione degli emc da inattivare	<ul style="list-style-type: none"> Verifica resa post-trattamento
2 Inattivazione emc	Inadeguata inattivazione dell'emc	Somministrazione di un emc con ridotta efficacia terapeutica	Mancata infusione della sostanza foto-attivante Tempi di irraggiamento non adeguati	<ul style="list-style-type: none"> Controllo a campione della corretta esecuzione della procedura di inattivazione
	Saldature sterili eseguite non correttamente	Contaminazione microbica dell'emc	Inosservanza delle procedure di connessione sterile	<ul style="list-style-type: none"> Controlli di sterilità eseguiti su emc inattivati (alla scadenza della conservazione)

TAB. 4 – COMPONENTI DEL PROCESSO DA QUALIFICARE

Locali/aree	Impianti	Apparecchiature
<ul style="list-style-type: none"> Locale in cui viene effettuata la procedura di inattivazione 	<ul style="list-style-type: none"> Impianto di climatizzazione del locale in cui viene effettuata la procedura di inattivazione 	<ul style="list-style-type: none"> Sistema di inattivazione Agitatore piatto (per concentrati piastrinici) Connettore sterile in tutte le fasi in cui è prevista l'interruzione dei circuiti Saldatore per tubi

(Tab.5)

(Tab.6)

(Tab.7)

TAB. 5 – QUALIFICAZIONE DEI LOCALI/AREE IN CUI SI ESPLICA IL PROCESSO
Locale/i in cui viene effettuata la procedura di inattivazione

Requisiti
Disponibilità documentazione comprovante la destinazione d’uso
Accessibilità solo a personale autorizzato dalla direzione della Struttura
Adeguatezza dimensioni rispetto a volume attività
Compatibilità con il flusso operativo previsto
Strutturazione/dotazione idonee a garantire la protezione contro l’ingresso di insetti e altri animali
Pareti e pavimenti integri, lavabili e disinfettabili
Adeguatezza illuminazione
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Umidità relativa dell’aria in relazione alle specifiche di conservazione delle unità di emc da inattivare (...% - ...%)
Piani di monitoraggio di temperatura, umidità, ventilazione
Piani/Procedure di pulizia e decontaminazione di superfici e ambiente
Piani per il “ <i>pest control</i> ”

TAB. 6 – QUALIFICAZIONE DEGLI IMPIANTI
Impianto di climatizzazione

Requisiti/prestazioni
Idoneità a garantire umidità e temperatura di esercizio compatibili con le specifiche di conservazione delle unità di emc da inattivare
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Umidità e temperatura di esercizio compatibili con le specifiche di conservazione delle unità di emc da inattivare (.....)
Manuale per l’uso impianto
Piani di controllo/manutenzione impianto

TAB. 7 – QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE
Sistemi di inattivazione

Requisiti/prestazioni
Progettazione per lo specifico impiego e conformità alla normativa vigente
Presenza di illuminatore
Presenza di sistema di rimozione sostanza inattivante in eccesso
Presenza di un sistema di allarme in caso di rottura delle lampade illuminanti
Presenza di un sistema atto a garantire la tracciabilità di operatori/prodotti/lotti di materiali impiegati (<i>es. lettore codici a barre</i>)
Idoneità a garantire l'accuratezza e la facilità delle operazioni di pulizia e, se necessario, di decontaminazione
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Manuale per l'uso apparecchiatura
Piani di controllo, manutenzione e pulizia apparecchiatura

Agitatori piatti (per concentrati piastrinici)

Requisiti/prestazioni
Progettazione per lo specifico impiego e conformità alla normativa vigente
Presenza di un sistema ad oscillazione continua
Presenza di un sistema di allarme in caso di rottura della oscillazione
Presenza di un sistema di controllo della temperatura (20°C-24°C)
Presenza di un sistema di allarme in caso di rottura del termostato
Idoneità a garantire l'accuratezza e la facilità delle operazioni di pulizia e, se necessario, di decontaminazione
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Manuale per l'uso apparecchiatura
Piani di controllo, manutenzione e pulizia apparecchiatura

Connettori sterili

V. Convalida processo di connessione sterile.

TAB. 8 – VERIFICHE AI FINI 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 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 <i>pool</i> di <i>buffy coat</i> >2 x10 ¹¹ /unità se CP da plasmapiastroaferesi o multicomponent >3 x10 ¹¹ /unità, se CP da piastrinoafèresi	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 a fine trattamento

TAB. 9 – POTENZIALI 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 E BIBLIOGRAFICI SPECIFICI RELATIVI AL PROCESSO

- 1) Decreto del Ministro della salute 2 novembre 2015 "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti" (G.U. Serie Generale n. 300 del 28 dicembre 2015 - Suppl. Ordinario n. 69).

***Metodi impiegati per i test di qualificazione biologica
(saggi sierologici e molecolari)***

TAB. 1 – QUALIFICAZIONE DELLE APPARECCHIATURE

Centrifughe

Requisiti/prestazioni
Progettazione per lo specifico impiego e conformità alla normativa vigente
<i>Requisiti inerenti ad allacciamenti elettrici e non elettrici</i>
<i>Requisiti inerenti a stabilità e continuità delle prestazioni</i>
Velocità regolabile
Possibilità di preselezione della accelerazione/frenata, della temperatura e del tempo di rotazione
Idoneità a garantire la tracciabilità delle sedute
Idoneità a garantire l'accuratezza e la facilità delle operazioni di pulizia e, se necessario, di decontaminazione
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Profili di centrifugazione
Manuale per l'uso apparecchiatura
Piani di controllo, manutenzione e pulizia apparecchiatura

Pipette automatiche

Requisiti/prestazioni
Progettazione per lo specifico impiego e conformità alla normativa vigente
Adeguatezza del grado di accuratezza e precisione
Standard operativi previsti per utilizzo/gestione
Manuale per l'uso apparecchiatura
Piani di controllo, manutenzione e pulizia apparecchiatura

Lavatori piastre

Requisiti/prestazioni

Progettazione per lo specifico impiego e conformità alla normativa vigente

Regolazione del volume di dispensazione/aspirazione

Regolazione del tempo di immersione (*soaking*)

Contenimento dei rifiuti aspirati in un sistema chiuso

Standard operativi previsti per utilizzo/gestione

Manuale per l'uso apparecchiatura

Piani di controllo, manutenzione e pulizia apparecchiatura

Lettori OD

Requisiti/prestazioni

Progettazione per lo specifico impiego e conformità alla normativa vigente

Filtri ottici conformi alle specifiche del saggio

Requisiti relativi a lunghezza d'onda luce trasmessa

Requisiti relativi a range di lettura

Requisiti relativi a risoluzione, accuratezza, riproducibilità

Dotazione di sistema di "autocontrollo"

Standard operativi previsti per utilizzo/gestione

Manuale per l'uso apparecchiatura

Piani di controllo, manutenzione e pulizia apparecchiatura

Analizzatori automatici

Requisiti/prestazioni

Progettazione per lo specifico impiego e conformità alla normativa vigente (marcatura IVD)

Interfacciabilità con sistema gestionale informatizzato impiegato dal ST

Dotazione di lettore di *barcode*

Standard operativi previsti per utilizzo/gestione

Manuale per l'uso apparecchiatura

Piani di controllo, manutenzione e pulizia apparecchiatura

SAGGI SIEROLOGICI (ES. METODI ELISA, CMIA, CLIA, ECLIA)

TAB. 2 – REQUISITI/PRESTAZIONI ATTESE PER I METODI

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 <i>kit</i> diagnostico
Precisione dichiarata dal produttore del <i>kit</i> diagnostico

TAB. 3 – VERIFICHE FINALIZZATE ALLA CONVALIDA DEI METODI

Parametro	Materiali occorrenti	Esecuzione	Valutazione dei risultati	Criteri di accettabilità
<p>Accuratezza diagnostica: sensibilità e specificità diagnostica</p> <p><i>La verifica di questo parametro serve a determinare se il kit diagnostico genera risultati veri e validi.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Campioni di plasma o di siero di cui si conosce lo stato di positività e/o negatività (campioni commerciali, campioni di archivio, etc.). 	<p>Analizzare almeno 10 Campioni francamente Positivi (non campioni <i>borderline</i>) e 10 Campioni Negativi per ciascun marcatore sierologico.</p>	<p>Fare riferimento alla Tabella A</p>	<p>I risultati di “sensibilità diagnostica” e “specificità diagnostica” dovranno essere uguali o maggiori di quelli dichiarati dal produttore.</p>
<p>Sensibilità analitica (es. antigene HBsAg, antigene p24)</p> <p><i>Questo parametro indica la più piccola concentrazione dell’analita che può essere rilevata.</i></p> <p><i>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 mIU/mL di HBsAg).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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). 	<p>Analizzare in 2 sedute analitiche indipendenti un pannello di 9 campioni costituito da diluizioni del Campione Positivo in matrice per diluizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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). 	<p>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.</p>	<p>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.</p> <p>NB: quando per il campione negativo il valore medio S/Co è inferiore a 0,2 il valore CV% che si ottiene non può essere utilizzato come criterio di accettabilità.</p>

Parametro	Materiali occorrenti	Esecuzione	Valutazione dei risultati	Criteri di accettabilità
<p>Precisione entro la serie</p> <p><i>Valutare la dispersione dei risultati di prove ripetute sullo stesso campione nella stessa seduta analitica dovuta a fattori casuali.</i></p> <p><i>La distribuzione è assunta di tipo normale o gaussiana e la dispersione "random" intorno al valore medio è misurata dalla deviazione standard.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 <i>cut-off</i> del metodo). ▪ Campione (plasma o siero) Positivo Forte per il marcatore analitico di interesse (circa 10 volte superiore al <i>cut-off</i> del metodo). 	<p>Eeguire in un solo giorno il metodo analitico su almeno:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 repliche di Campione Negativo. ▪ 20 repliche di Campione Positivo Debole. ▪ 20 repliche di Campione Positivo Forte. 	<p>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.</p> <p>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%).</p>	<p>Per i Campioni Negativi, il CV% stimato non dovrà superare 10 punti percentuali oltre a quello dichiarato dal produttore.</p> <p>Esempio: se il CV% del produttore è 2, il CV% dei Campioni Negativi non dovrà superare il valore di 12).</p> <p>Per i Campioni Positivi, il CV% stimato non dovrà superare 5 punti percentuali oltre quello dichiarato dal produttore.</p> <p>Esempio: se il CV% del produttore è 2, il CV% dei Campioni Positivi non dovrà superare il valore di 7).</p>
<p>Precisione tra le serie</p> <p><i>Valutare la dispersione dei risultati di prove ripetute sullo stesso campione in diverse sedute analitiche dovuta a fattori casuali.</i></p> <p><i>La distribuzione è assunta di tipo normale o gaussiana e la dispersione "random" intorno al valore medio è misurata dalla deviazione standard.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 <i>cut-off</i> del metodo). ▪ Campione (plasma o siero) Positivo Forte per il marcatore analitico di interesse (circa 10 volte superiore al <i>cut-off</i> del metodo). 	<p>Eeguire in un giorno il metodo analitico su almeno:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 repliche di Campione Negativo. ▪ 4 repliche di Campione Positivo Debole. ▪ 4 repliche di Campione Positivo Forte. <p>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.</p>	<p>Registrare i risultati ottenuti sui Campioni Negativi e Positivi come non reattivi o reattivi al saggio.</p> <p>Registrare per ciascun campione analizzato (Negativo, Positivo Debole, Positivo Forte) i valori di S/Co ottenuti.</p> <p>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%).</p>	<p>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%.</p>

TAB.4 – 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) = $100 \times [TP/(TP+FN)]$.
- b) Stimare la specificità diagnostica (% veri Negativi) = $100 \times [TN/(FP+TN)]$.
- c) Calcolare la % dei concordanti positivi (valore predittivo positivo) = $100 \times TP/(TP+FP)$.
- d) Calcolare la % dei concordanti negativi (valore predittivo negativo) = $100 \times TN/(TN+FN)$.
- e) Paragonare i risultati ottenuti con quelli dichiarati dal produttore (fare riferimento al foglietto illustrative del *kit*).

SAGGI DI BIOLOGIA MOLECOLARE (NAT)

TAB. 5 – REQUISITI/PRESTAZIONI ATTESE PER I METODI

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 <i>minipool</i> (se previsto)

TAB. 6 – VERIFICHE FINALIZZATE ALLA CONVALIDA DEI METODI

Parametro	Materiali occorrenti	Esecuzione	Valutazione dei risultati	Criteri di accettabilità
<p>Accuratezza diagnostica: sensibilità e specificità diagnostica</p> <p><i>La verifica di questo parametro serve a determinare se il kit diagnostico genera risultati veri e validi.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Campioni di plasma o di siero di cui si conosce lo stato di positività e/o negatività (campioni commerciali, campioni di archivio, etc.). 	<p>Analizzare almeno 10 Campioni Positivi e 10 Campioni Negativi per ciascun marcatore sierologico.</p>	<p>Fare riferimento alla Tabella A</p>	<p>I risultati di “sensibilità diagnostica” e “specificità diagnostica” dovranno essere uguali o maggiori di quelli dichiarati dal produttore.</p>
<p>Sensibilità analitica</p> <p><i>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.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. 	<p>Analizzare in un’unica seduta analitica un pannello di 12 campioni costituito da diluizioni del Campione Positivo in matrice per diluizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 1.5 volte superiore al 95% LOD dichiarata dal produttore (1x 95% LOD). ▪ n. 3 Campioni Positivi con concentrazione di analita 0,75 volte superiore rispetto al 95% LOD dichiarata dal produttore (0,5x 95% LOD). 	<p>Registrare i risultati ottenuti sui 12 campioni del Pannello come reattivi o non reattivi al saggio.</p>	<p>Se nello studio viene utilizzato lo standard internazionale, i 3 campioni con concentrazioni di analita 6x e 3x 95% LOD devono risultare reattivi.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Parametro	Materiali occorrenti	Esecuzione	Valutazione dei Risultati	Criteri di accettabilità
<p>Ripetibilità</p> <p><i>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.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. 	<p>Per ciascun marcatore molecolare, analizzare in un'unica seduta analitica 5 campioni con concentrazione di analita pari a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 volte superiore al valore di sensibilità dichiarata dal produttore (3x 95% LOD), in caso di utilizzo di uno standard internazionale. o, in alternativa ▪ 6 volte superiore al valore di sensibilità dichiarata dal produttore (6x 95% LOD) se si utilizza una preparazione di riferimento o un campione commerciale. <p>Ripetere la prova almeno 2 volte in diverse sedute analitiche (possibilmente in diversi giorni, con diversi operatori o diverso lotto di <i>kit</i>) per un totale di almeno 15 campioni analizzati per ciascun marcatore molecolare.</p>	<p>Registrare i risultati ottenuti sui campioni analizzati come reattivi o non reattivi al saggio.</p>	<p>Se nello studio viene utilizzato lo standard internazionale, tutti i campioni con concentrazioni di analita 3x 95% LOD devono risultare reattivi.</p> <p>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.</p>
<p>Contaminazione</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. 	<p>La analisi può essere condotta su un solo marcatore molecolare (es. HBV DNA).</p> <p>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.</p>	<p>Registrare i risultati ottenuti sui campioni analizzati come reattivi o non reattivi al saggio.</p>	<p>I Campioni Positivi dovranno risultare reattivi.</p> <p>I Campioni Negativi dovranno risultare non reattivi.</p>

Parametro	Materiali occorrenti	Esecuzione	Valutazione dei Risultati	Criteri di accettabilità
<p>Verifica del <i>minipool</i> (se previsto)</p> <p><i>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).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. 	<p>Pool positivo</p> <p>Per ciascun marcatore molecolare, allestire un Campione Positivo alla concentrazione di</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 18 x il 95% LOD, se si utilizza lo standard internazionale <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 36 x il 95% LOD, se si utilizza una preparazione di riferimento o un campione commerciale. <p>Inserire nello strumento che effettua il <i>pool</i> il Campione Positivo e 5 Campioni Negativi. Fare effettuare allo strumento il <i>minipool</i> da 6 (MP6+). Analizzare il <i>pool</i>.</p> <p>Pool negativo</p> <p>Inserire nello strumento che effettua il <i>pool</i> 6 Campioni Negativi. Fare effettuare allo strumento il <i>minipool</i> da 6 (MP6-). Analizzare il <i>pool</i>.</p>	<p>I <i>pool</i> risultati reattivi al saggio NAT dovranno essere “aperti” secondo l’algoritmo previsto.</p> <p>Ripetere il saggio NAT sui singoli campioni che costituivano il <i>pool</i> positivo al fine di individuare il Campione Positivo.</p>	<p>Il <i>pool</i> negativo (MP6-) dovrà risultare non reattivo al saggio NAT.</p> <p>Il <i>pool</i> positivo (MP6+) dovrà risultare reattivo al saggio NAT.</p> <p>Corretta identificazione del Campione Positivo presente nel MP6+.</p>

RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI SPECIFICI RELATIVI AL PROCESSO

- 1) Decreto del Ministro della salute 2 novembre 2015 “Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti” (G.U. Serie Generale n. 300 del 28 dicembre 2015 - Suppl. Ordinario n. 69).
- 2) EDQM (European Directorate for the Quality medicines & Health care). “Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components”. 20th edition, 2020.
- 3) ICH Q2B Guideline Validation of Analytical Methods: Methodology.
- 4) EC 1-2010 UNI EN ISO 8655-2:2004. Apparecchiatura volumetrica a pistone - Parte 2: Pipette a stantuffo.