

 Vedi **Dokuman**: capitolo 13

- 14.1. Introduzione
- 14.2. Pianificazione e documentazione della qualificazione e della convalida
- 14.3. Qualificazione
 - 14.3.1. Qualificazione operativa (QO)
 - 14.3.2. Qualificazione di performance (QP)
- 14.4. Convalida dei processi
 - 14.4.1. Convalida prospettica dei processi
 - 14.4.2. Convalida concomitante dei processi
 - 14.4.3. Entità della convalida per il tasso di emolisi
- 14.5. Convalida del trasporto
- 14.6. Convalida dei metodi
- 14.7. Convalida dei sistemi informatici
- 14.8. Riqualificazione
- 14.9. Controllo delle modifiche

14.1. Introduzione

Prima della messa in esercizio i locali e le apparecchiature devono essere qualificati. I sistemi, i processi e le analisi devono essere convalidati o verificati prima dell'uso ([GPG](#), [S1](#), [L1](#)). Il termine «convalida» comprende la convalida dei processi, dei sistemi informatici, dei metodi e del trasporto.

Le qualificazioni e le convalide si applicano al prelievo, alla trasformazione, alle analisi, alla liberazione, allo stoccaggio, alla distribuzione e al trasporto degli emocomponenti. È compito di ogni servizio trasfusionale controllare gli aspetti critici delle proprie attività di autorizzazione alla produzione attraverso la qualificazione e la convalida durante l'intero ciclo di vita di un prodotto e di un processo. Le convalide e le qualificazioni vengono svolte in funzione del rischio, cioè la loro entità e il loro obiettivo sono valutati attraverso la gestione del rischio di qualità.

Ogni STR stabilisce la propria politica in materia di convalida. Tutte le attività di qualificazione e convalida sono riassunte e documentate in un masterplan di convalida (VMP). Il masterplan è un documento di carattere generale e di coordinamento che definisce i requisiti fondamentali della qualificazione/convalida dal punto di vista formale e del contenuto nonché il formato della documentazione. Il masterplan di convalida riassume in modo conciso la politica di convalida e la struttura organizzativa delle attività di convalida e qualificazione, specifica tutti gli impianti, le apparecchiature o i processi da convalidare o qualificare, stabilisce il formato della documentazione, comprende uno scadenziario, definisce il controllo delle modifiche e rimanda ai documenti esistenti.

14.2. Pianificazione e documentazione della qualificazione e della convalida

Le qualificazioni e le convalide devono essere pianificate e documentate; il personale coinvolto deve essere formato.

Prima di procedere alla qualificazione/convalida, si deve predisporre un piano documentato e approvato che definisca i parametri critici e i relativi criteri di accettazione. Ogni deviazione dal piano deve essere analizzata. I risultati della qualificazione/convalida che non soddisfano i criteri di accettazione devono essere esaminati a fondo e descritti nel rapporto.

14.3. Qualificazione

Ogni servizio trasfusionale classifica le sue apparecchiature e i suoi impianti in base alla propria politica di qualificazione.

A questo scopo sono previste le seguenti cinque categorie ([S1](#)) che rappresentano una prima suddivisione basata sul rischio:

a) Apparecchiature semplici, dispositivi ausiliari

- Queste apparecchiature non svolgono misurazioni né hanno funzioni calibrabili. Non controllano nessun parametro del processo. Vengono però impiegate in ambito GMP.
- Queste apparecchiature vengono sottoposte a una prova di funzionamento; eventualmente si può rinunciare ad altre fasi di qualificazione documentate.

b) Apparecchiature standard con funzione di misurazione o controllo dei parametri del processo

- Queste apparecchiature svolgono misurazioni o controllano i parametri del processo e possono quindi essere calibrate. Sono apparecchiature standard semplici che possono essere ordinate su «catalogo» (out-of-shelf).
- Gli impianti di questa categoria vengono qualificati con un programma di qualificazione abbreviato che include i seguenti parametri: URS, DQ, IQ, OQ ed eventualmente PQ.

c) Apparecchiature di misurazione complesse, di serie

- Anche queste apparecchiature sono di serie (out-of-shelf), ma sono complesse ed eventualmente controllate da software. In questa categoria rientrano inoltre le apparecchiature che controllano parametri critici del processo (per la qualità dei prodotti).
- Questa categoria deve essere qualificata attraverso un esauriente programma di qualificazione che include i seguenti parametri: URS, DQ, IQ, OQ ed eventualmente PQ.

d) Apparecchiature complesse, non di serie

- Queste apparecchiature non sono di serie, ma sviluppate appositamente per l'uso in un servizio trasfusionale individuale.
- Gli impianti di questa categoria devono essere sottoposti a una qualificazione esauriente e individuale. Devono essere qualificati tutti i parametri (URS, DQ, FAT/SAT, IQ, OQ, PQ).

e) Apparecchiature non rilevanti per GMP

- Queste apparecchiature non sono rilevanti per GMP e non hanno alcun influsso diretto o indiretto sulla qualità dei prodotti.
- Gli impianti di questa categoria non vengono qualificati.

A seconda della categoria, la qualificazione comprende le seguenti fasi:

1. **User Requirements Specification (URS, specifiche tecniche, capitolato d'oneri):** i requisiti posti a un nuovo locale, a una nuova apparecchiatura o a un nuovo sistema vengono definiti e documentati in una URS. Questo documento serve da riferimento nell'intero ciclo di qualificazione. La URS dovrebbe essere elaborata per tutte le categorie di apparecchiatura, ma almeno per le categorie da **b a d**.
2. **Design Qualification (DQ):** nella DQ si verifica se il prodotto previsto soddisfa i requisiti dell'URS. La DQ dovrebbe essere svolta per tutte le categorie.
3. **Factory Acceptance Test (FAT)/Site Acceptance Test (SAT):** per gli impianti delle categorie **c** e **d** si raccomanda di svolgere un FAT presso il produttore prima della consegna, per accertare il corretto funzionamento di massima. Eventualmente il FAT può essere sostituito da un SAT svolto sul posto presso il STR.
4. **Qualificazione di installazione (QI):** la qualificazione di installazione può comprendere i seguenti punti (elenco non esaustivo):
 1. completezza della fornitura, danni, controllo dell'installazione. Per le apparecchiature della categoria **d** occorre controllare anche la completezza dei componenti;
 2. verifica degli allacciamenti per l'installazione dell'impianto o dell'apparecchiatura (corrente elettrica, pressione atmosferica) e loro sicurezza;
 3. correttezza dell'automatizzazione (ad es. interfaccia con altri sistemi informatici);
 4. completezza della documentazione del produttore (istruzioni di lavoro, certificati, ecc.);
 5. calibratura della strumentazione, incl. i certificati dei dispositivi di controllo.

La QI deve essere svolta almeno per le categorie da **b a d**.

14.3.1. Qualificazione operativa (QO)

Di solito la QO viene svolta dopo la QI, ma – a seconda della complessità dell'apparecchiatura – è possibile anche combinare le due qualificazioni (QIO).

La qualificazione operativa può comprendere i seguenti punti (elenco non esaustivo):

1. test degli allarmi (visivi e acustici) eventualmente anche in condizioni «worst case»;
2. test di esercizio che tengono conto delle condizioni reali di esercizio;
3. elaborazione dei piani di manutenzione, del dossier delle apparecchiature e delle disposizioni sulle apparecchiature (incl. manutenzione e polizia) dopo esito positivo della QO.

La QO deve essere svolta almeno per le categorie da **b a d**.

14.3.2. Qualificazione di performance (QP)

La QP viene svolta dopo che la QI e la QO hanno dato esito positivo. La QP può essere anche integrata nella QO o in una convalida del processo.

La QP può comprendere i seguenti punti (elenco non esaustivo):

1. test di performance con materiale di produzione o prodotti simulati, in grado di dimostrare che l'impianto/l'apparecchiatura funziona in condizioni normali;
2. test di performance con intervalli di esercizio superiori e inferiori, per dimostrare che l'impianto/l'apparecchiatura funziona anche in condizioni limite.

La PQ deve essere svolta obbligatoriamente per la categoria **d**.

14.4. Convalida dei processi

La convalida dei processi viene svolta per tutti i processi dell'intera catena di fabbricazione, dal prelievo, alla produzione fino alla distribuzione e alla liberazione degli emoderivati. Essa include la convalida di nuovi processi, ma anche quella di processi modificati o la convalida in seguito a cambiamento di sito. Attraverso l'analisi del rischio si individuano le fasi critiche del processo da convalidare e si stabilisce come verificarle durante la convalida. A questo scopo vengono definiti i parametri critici del processo e gli attributi critici di qualità, nonché i rispettivi criteri di accettazione. Le apparecchiature/gli impianti utilizzati devono essere previamente qualificati e i metodi di analisi convalidati.

14.4.1. Convalida prospettica dei processi

I processi di fabbricazione devono essere convalidati prima della liberazione dei prodotti. Se il materiale utilizzato per la convalida dei processi è destinato alla liberazione dopo l'esito positivo della convalida, ciò deve essere descritto in anticipo nel piano di convalida e la liberazione è di competenza del responsabile tecnico.

14.4.2. Convalida concomitante dei processi

In casi eccezionali (quando il ricevente ne trae un grosso beneficio) è accettabile anche una convalida concomitante. Questa decisione deve essere motivata e documentata. Anche in questo caso la liberazione dei prodotti è di competenza del responsabile tecnico.

Il piano di convalida comprende una breve descrizione del processo e degli attributi di qualità critici, nonché dei parametri di processo critici e dei relativi criteri di accettazione.

Per la valutazione regolare dello stato di convalida (*ongoing process verification*) è possibile ricorrere a strumenti statistici. Le modifiche dei processi devono essere valutate e eventuali misure definite attraverso il change management ([articolo 19, punto 19.1.](#)).

14.4.3. Entità della convalida per il tasso di emolisi

Con la convalida si deve dimostrare che al termine della scadenza del prodotto il tasso di emolisi è <0,8% della massa eritrocitaria, e ciò nel $\geq 90\%$ dei test effettuati ([EDQM](#)). Per ulteriori informazioni si rimanda alla raccomandazione dell'AG LPNM/QM «[Presa di posizione sull'entità della convalida riguardo alla percentuale di emolisi](#)».

14.5. Convalida del trasporto

Il trasporto degli emoderivati dai centri di prelievo ai centri di lavorazione, dai STR ai clienti, deve essere convalidato. La convalida deve tener conto dei fattori variabili che possono influenzare il trasporto (percorsi, condizioni climatiche stagionali, ritardi nel trasporto, tipo di trasporto, interruzione dei data logger, ecc.) Attraverso un'analisi dei rischi si deve stimare l'influsso dei fattori variabili e pianificare la convalida del trasporto.

14.6. Convalida dei metodi

Possono essere impiegati solo test (prodotti medico-diagnostics in vitro) designati come idonei da Swissmedic ([L1](#), [OAMed](#)). Di conseguenza i test devono essere sottoposti alla procedura di valutazione della conformità secondo l'ordinanza relativa ai dispositivi medici e recare il marchio di conformità (marcatura CE). I metodi impiegati devono essere verificati per un reagente specifico e apparecchiature specifiche prima di essere utilizzati nelle analisi delle donazioni. Devono essere rispettati i requisiti definiti nell'istruzione per test e procedure di test adeguate per sangue ed emoderivati ([L1](#)).

14.7. Convalida dei sistemi informatici

Se per la fabbricazione, l'analisi di emoderivati o altri processi che influenzano i parametri di qualità dei prodotti vengono impiegati dei sistemi informatici, questi ultimi devono essere previamente convalidati ([GPG](#)). La convalida dei sistemi informatici deve tenere conto della criticità e della complessità del sistema; l'entità della convalida può essere stabilita mediante un'analisi dei rischi. Anche i requisiti degli utenti devono essere definiti in una URS. Le modifiche apportate ai sistemi informatici convalidati devono essere a loro volta convalidate e verificate a seconda della loro portata.

14.8. Riqualificazione

Gli impianti, i locali, i sistemi e le apparecchiature devono essere valutati regolarmente per garantire il livello di qualificazione.

14.9. Controllo delle modifiche

Le modifiche e le deviazioni osservate durante la qualificazione e la convalida devono essere elaborate, valutate e documentate nell'ambito della qualificazione e della convalida. L'influsso dei cambiamenti sul livello di qualificazione deve essere valutato in base alla gestione dei rischi, nonché trattato e approvato attraverso un processo documentato (*change management*, [articolo 19, punto 19.1.](#)).