

**Aggiornamenti in medicina trasfusionale:
dalla produzione alla terapia con emocomponenti**

**IL CONTROLLO DI QUALITA' NELLA
PRODUZIONE DI EMOCOMPONENTI**

Roberta Chicchi

Officina Trasfusionale_AUSL della Romagna

La sottoscritta, **CHICCHI ROBERTA**, in qualità di Relatrice dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, **NON È in alcun modo portatrice di interessi commerciali propri o di terzi**; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le mie funzioni al fine di trarne vantaggio.

Dalla DONAZIONE alla PRODUZIONE di emocomponenti



Il Controllo di Qualità applicato alla produzione di emocomponenti

«Il controllo di qualità interno è l'insieme delle attività pianificate, documentate e continuative di **monitoraggio dei processi** e dei componenti ematici, svolte dal servizio trasfusionale / blood establishment, al fine di:

- **verificare il rispetto di specifiche** predefinite di qualità e sicurezza
- **individuare tempestivamente deviazioni**
- **supportare l'attuazione di azioni correttive e il miglioramento continuo** del sistema di gestione della qualità

Perchè è necessario il CQI nella produzione di emocomponenti?

PER RISPONDE A REQUISITI NORMATIVI





Il contesto normativo ITALIANO





Decreto Ministeriale del 02/11/2015

Articolo 21

L'Allegato V, Parte B, definisce le modalità di **preparazione, conservazione e controllo di qualità degli emocomponenti**

Elenca per ciascun emocomponente le caratteristiche

fisiche: peso e volume

biologiche: contenuto cellulare RC, WB, PLT

biochimiche: pH, proteine totali, fattori coagulazione,

microbiologiche: sterilità

da garantire sulla totalità o su una % delle lavorazioni

DM 02/11/2015 _ Allegato V parte B

Gli emocomponenti preparati rispondono agli standard di qualità definiti nell'Allegato V, parte B, e sono sottoposti a regolari controlli di qualità, che ne attestino la **conformità ai requisiti definiti**.

I controlli di qualità sono effettuati su un **campione** di emocomponenti **numericamente appropriato** ai fini della **significatività statistica** dei controlli stessi rispetto ai volumi di produzione.

La definizione del campione, le metodiche statistiche utilizzate e i risultati dei controlli di qualità devono essere documentati.

Alcuni esempi

CONCENTRATO ERITROCITARIO FILTRATO E RISOSPESO IN SOLUZIONE ADDITIVA

Volume in ml	Valido per caratteristiche di conservazione in soluzione additiva tali da mantenere il prodotto entro le specifiche richieste per l'emoglobina e l'emolisi
Ematocrito	50 % < EPL < 70%
Emoglobina	≥ 40 gr/unità
WBC/unità	< 0.5 x 10 ⁶
Emolisi al termine della conservazione	< 0.8% della massa eritrocitaria effettuato su unità giunte alla scadenza

PLASMA AD USO CLINICO

Volume in ml	600 ml al netto della soluzione anticoagulante impiegata (circa 680 ml)
Cellule residue Emazie WBC/unità PLT/unità	< 6×10^9 /L < $0,1 \times 10^9$ /L < 50×10^9 /L
Contenuto complessivo di Proteine	> 50 g/L
Fattore VIIIc	> 0,7 UI/mL (> 70%) stimato con controllo di qualità a campione su unità a un mese di conservazione, congelate e scongelate (si riduce a > 0.5 UI/mL nel caso di plasma inattivato)

POOL PIASTRINICI PREPARATI DA ASSEMBLAGGIO DI BC

Volume	Deve essere tale da mantenere inalterato il pH (> 40 mL per 60×10^9 piastrine per singola unità che costituisce il pool). Pool da 4 BC > 260 ml Pool da 5 BC > 300 ml
RESA	minimo 2×10^{11} (da rispettare nell'85% della produzione)
WBC	$< 1 \times 10^6$
Swirling	presente
Aggregati	assenti
pH	> 6,4 (corretto per 22°C) al termine della conservazione

La conformità alla normativa nazionale costituisce uno degli impegni fondamentali del sistema sangue, rafforzata dall'adesione a linee guida e raccomandazioni internazionali





Il contesto normativo INTERNAZIONALE



Regulation (EU) 2024/1938 of the European Parliament and of the Council of 13 June 2024 on standards of quality and safety for substances of human origin intended for human application and repealing Directives 2002/98/EC and 2004/23/EC

Il **Regolamento SOHO** rappresenta un «*quadro normativo solido, trasparente, aggiornato e sostenibile per dette sostanze, che garantisca qualità e sicurezza di tutte le SoHO, rafforzi la certezza del diritto per i pazienti e per tutte le parti coinvolte e sostenga la fornitura continua, tra cui lo scambio transfrontaliero di SoHO, agevolando nel contempo l'innovazione a beneficio della salute pubblica*».

Il regolamento SOHO

Rappresenta il superamento delle direttive 2002/98/CE e 2004/23/CE che disciplinavano rispettivamente “la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti” e “la donazione, l’approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani”.

Fa ampio riferimento ai documenti tecnici e alle linee guide prodotte da organismi come l’European Directorate for the Quality and Medicines and HealthCare (**EDQM**).



European Directorate for the Quality of Medicines

L'EDQM, la **Direzione Europea per la Qualità dei Medicinali** e dell'assistenza sanitaria è una istituzione del Consiglio d'Europa con sede a Strasburgo che si occupa di garantire standard comuni di qualità per medicinali e cure sanitarie nei Paesi Membri



European Directorate for the Quality of Medicines

Le linee guida **EDQM**, oggi alla **22° edizione**, identificano gli elementi di un Sistema di Gestione per la Qualità che i Servizi Trasfusionali devono adottare in ottemperanza alle Direttive Europee e rappresentano uno strumento di supporto per la trasposizione di tali elementi nello svolgimento delle attività trasfusionali.





Nel capitolo 5 sono elencati tutti i parametri che devono essere verificati nelle donazioni e nelle preparazioni di emocomponenti e **il loro standard di riferimento riconosciuto a livello internazionale.**

Dall'anno 2016, EDQM ha aggiornato il documento tecnico inserendo nella appendice della 19a edizione le GPG's (Good Practice Guidelines)



Good Practice Guidelines (GPG's)

Le GPG's ottemperano ai principi e orientamenti dettagliati delle buone prassi di fabbricazione (Good Manufacturing Practice - GMP) della direttiva 2001/83/CE, per quanto di pertinenza dei Servizi Trasfusionali, **incluso il plasma come materia prima per la produzione di medicinali plasmaderivati;**

Gli Stati membri hanno implementato le disposizioni comunitarie e si sono conformati alla Direttiva (EU) 2016/1214.

In Italia questo è avvenuto con il decreto legislativo n°19 del 19 Marzo 2018 che ha **reso obbligatoria** l'applicazione delle GPG's per i servizi trasfusionali e le unità di raccolta italiane.



Good Practice Guidelines (GPG's) e Good Manufacturing Guidelines (GMP)

GPG's e GMP rappresentano alti standard di qualità e sicurezza per i processi principali dei Blood Establishment.

GPG's e GMP sono equivalenti e i due termini possono essere utilizzati in modo interscambiabile, dipendendo dalla legislazione nazionale.

La rispondenza alle linee direttrici di buone prassi di fabbricazione (**Good Manufacturing Practice**) rendono il **plasma** conforme alle normative del settore dei medicinali e come tale

CONFERIBILE ALLA INDUSTRIA DI PLASMA DERIVAZIONE

Per il **QUALITY AGREEMENT**

L'evidenza di un regolare piano di verifica della produzione che garantisca il controllo statistico del processo produttivo è **imprescindibile!**

QUALITY AGREEMENT:



La fabbricazione e le analisi affidate a terzi devono essere definite e concordate tra il “**Contract Giver**” che è il committente per la fabbricazione ed il “**Contract Acceptor**” che è il fornitore cioè il contraente per la fabbricazione.

Dovrà esistere un contratto scritto di natura tecnica (Quality Agreement) che definisca chiaramente i doveri di entrambe le parti e i requisiti che devono essere in possesso della fornitura del prodotto/servizio.

(fonte: Eudralex –Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary use- Part I, Chapter 7: Outsourced Activities)

Quali caratteristiche di prodotto dobbiamo garantire nell'ambito del contratto di cessione del plasma all'industria di plasmaderivazione?

**La rispondenza della
nostra fornitura a
requisiti qualitativi
internazionali**

La realizzazione di un **efficace programma** di gestione del **CQ di produzione**, conforme a quanto richiesto dalle buone pratiche (GMP, GPG's) è l'elemento chiave di un sistema di gestione della qualità, essenziale per il rilascio sicuro di tutte le SoHO

Il Controllo di qualità degli emocomponenti

NECESSARIO PER RISPONDERE A REQUISITI
NORMATIVI E DI BUONA PRATICA....e per
cedere il plasma all'industria di
plasmaderivazione

**CONSENTE DI EFFETTUARE LA SORVEGLIANZA DEI
PROCESSI:**

- SELEZIONE DEL DONATORE
- RACCOLTA
- TRASPORTO
- PRODUZIONE e CONSERVAZIONE degli
EMOCOMPONENTI

Il controllo di qualità degli emocomponenti, **se correttamente gestito**, ci fornisce molte informazioni che possono essere utilizzate come verifica delle performance dell'organizzazione.





Organizzare il
programma
il controllo di qualità
interno



Per ciascuna tipologia di emocomponenti prodotti la ST deve definire:

1. I parametri di controllo
2. Le specifiche qualitative di riferimento ed i criteri di accettabilità
3. La frequenza dei controlli
4. Le modalità di campionamento
5. I metodi di analisi
6. I criteri e le responsabilità di elaborazione dei risultati.
7. Le registrazioni da produrre che devono comprendere i dati grezzi e consentire la tracciabilità degli operatori coinvolti.

Data la natura biologica della materia prima e la conseguente variabilità della composizione degli emocomponenti, il CQI rappresenta la costante **sorveglianza delle performance** produttive, nel rispetto degli standard di prodotto dichiarati dalla organizzazione

Il Controllo di qualità degli emocomponenti deve rispondere ad alcune «regole» per essere significativo

- Essere **pianificato** e randomizzato per garantire risultati **statisticamente significativi**
- Considerare la **VARIABILITA' INTRINSECA** dell'emocomponente sottoposto a CQI
- Essere effettuato su **CAMPIONI RAPPRESENTATIVI** dell'emocomponente
- Utilizzare metodi analitici **APPROPRIATI**

La PIANIFICAZIONE

Definire quali sono gli emocomponenti prodotti identificandone gli **standard attesi**.

Convalidare il processo produttivo con prove di qualificazione per tecnologie, materiali, aree e personale (GPG's). In questo modo il processo produttivo è giudicato idoneo alla lavorazione di emocomponenti che rispettino i requisiti di qualità previsti dalla normativa.

La PIANIFICAZIONE

Redigere una **procedura per il CQI degli emocomponenti** che formalizzi come la struttura intende realizzare il controllo statistico di processo definendo:

- * responsabilità,
- * numerosità e modalità di campionamento,
- * parametri da controllare,
- * modalità di analisi e di verifica periodica

INDICE	
Titolo	pag. T
1. -> OGGETTO E SCOPO	2%
2. -> CAMPO DI APPLICAZIONE	2%
3. -> DEFINIZIONI ED ABBREVIAZIONI	2%
4. -> DESCRIZIONE RESPONSABILITÀ E CONTENUTO	7%
4.1. -> Mappa delle Responsabilità	2%
4.2. -> Generalità	2%
4.3. -> Il controllo microbiologico	4%
4.4. -> Il controllo di qualità degli emocomponenti	5%
4.4.1. -> Controllo statistico di processo	2%
4.4.2. -> Campionamento	2%
4.4.3. -> Gestione dei dati	2%
4.4.4. -> Profilo dei risultati	2%
4.5. -> Il CQI del Sangue intero	2%
4.6. -> Il CQI delle Emazie (emie prelevate con kit T&S e filtrate sulle linee RBC)	2%
4.7. -> Il CQI del Plasma	10%
4.8. -> Il CQI della PLASMA DA AFFERISI (O)	11%
4.9. -> Il CQI del Plasma da affersi n (industria)	13%
4.10. -> Il CQI DEL Crioprecipitato	14%
4.11. -> Il CQI degli emocomponenti ad uso non trasfusionale	15%
4.12. -> Il CQI DELL'EMOCOMPONENTE IRRADIATO	15%
4.13. -> Programmi di Valutazione esterna di Qualità - IQC	15%
5. -> DOCUMENTI COLLEGATI	16%
6. -> DOCUMENTI DI RIFERIMENTO	16%
7. -> MODALITÀ DI VERIFICA E CONTROLLO	16%
8. -> DISTRIBUZIONE E DIFFUSIONE	16%

IMPORTANZA DI AVERE UN CAMPIONAMENTO
RANDOMIZZATO e NUMERICAMENTE ADEGUATO per
rappresentare adeguatamente la produzione

CONTROLLO STATISTICO DI PROCESSO

*applicazione di tecniche statistiche per comprendere ed
analizzare le variabilità di un processo*

**Impiego di dati statisticamente significativi e, in quanto tali,
analizzabili che consentano di determinare e interpretare le
performance e le cause che determinano "cambiamenti
indesiderati" rispetto al normale funzionamento del
processo in analisi.**

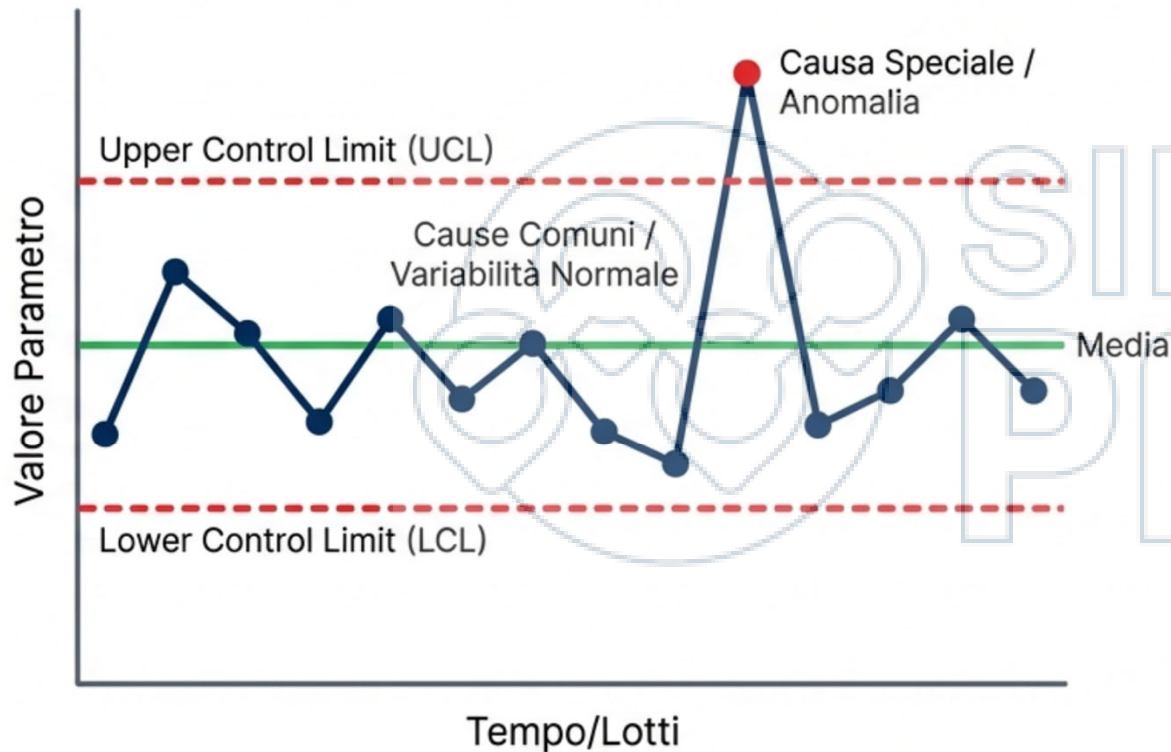
Nell'individuare le variabilità nel processo si fa riferimento a due categorie principali di cause:

Cause comuni (o normali): **insite nella variabilità di un processo**, insorgono casualmente durante il suo normale svolgimento e ne determinano la **fluttuazione naturale** all'interno di un intervallo determinato da un limite di controllo superiore e uno inferiore.

Cause speciali: sono tutte quelle cause che determinano **variabilità indesiderata** o anomala rispetto al naturale svolgimento del processo.

Un processo si definisce sotto controllo quando la sua variabilità è dovuta solo a cause comuni.

Controllo Statistico di Processo (SPC).



Definizioni di Controllo

- Cause Comuni: Fluttuazione naturale del processo.
- Cause Speciali: Variabilità anomala che richiede correzione immediata.
- Un processo è "sotto controllo" solo se la variabilità è dovuta a cause comuni.

LE RESPONSABILITA'

L'organizzazione deve chiarire come sono distribuiti i compiti e formalizzare le **responsabilità** per ogni fase del piano di controllo

(Per esempio con una **MATRICE DELLE RESPONSABILITA'**)

FIGURE RESPONSABILI	Direttore	Referente Settore	Referente COI	Dirigente OT	TSLB OT
FASI DEL PROCESSO					
Definizione delle modalità di esecuzione dei controlli, numerosità dei campioni.	I	C	R	I	I
Pianificazione dei Controlli	I	C	R	I	I
Elaborazione ed archiviazione dei dati	I	C	R	I	I
Campionamento ed esecuzione dei test per CQ	I	I	I	I	R
Inserimento dati in software dedicato	I	C	C	C	R

R = Responsabile
C = Collabora
I = Informato

Chi definisce le modalità

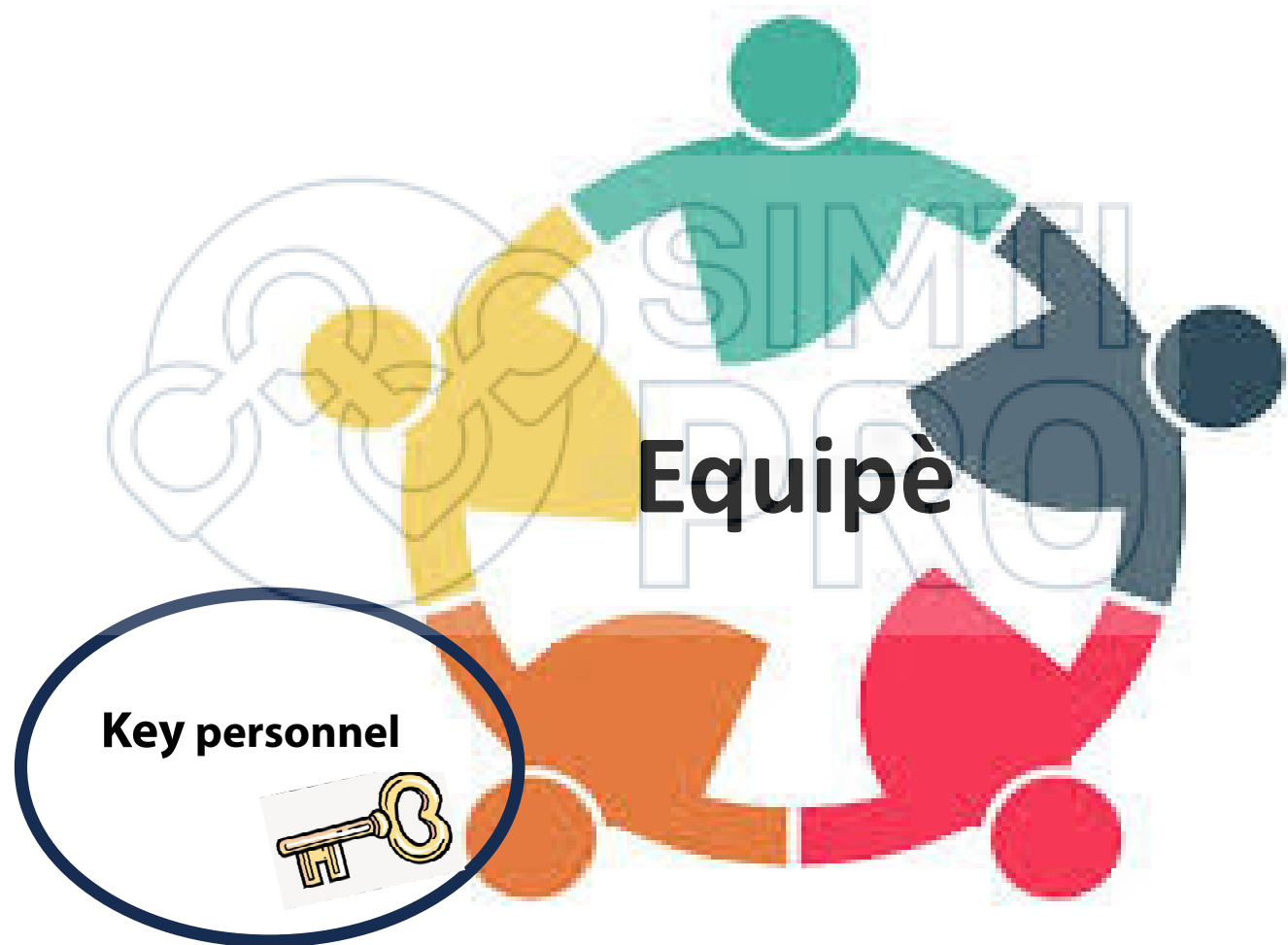
Chi effettua i controlli

Chi elabora i dati



EDQM_ Cap.2 Personnel and organisation

The organisation should have an adequate number of personnel with the necessary qualifications and experience.



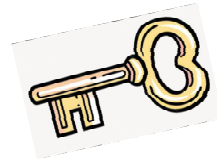


Figure chiave

PERSONA RESPONSABILE

Stabilisce la politica per la qualità e le linee di indirizzo dell'organizzazione.

Assicura il governo del SGQ e delle Good Practice attraverso la sistematica revisione del SGQ per garantirne sostenibilità e efficacia nel tempo.

RESPONSABILE della PRODUZIONE

Responsabile della regolamentazione e coordinamento di tutte le attività di produzione e conservazione degli emocomponenti svolte dalla ST, finalizzate a garantire la conformità degli stessi alle prescrizioni definite dalle disposizioni normative.

FUNZIONE DI GARANZIA DELLA QUALITA' e/o responsabile del Controllo di qualità

Soggetto diverso da quello designato come responsabile della produzione degli emocomponenti a cui è demandata la responsabilità di assicurare la disponibilità e la sistematica applicazione di procedure e sistemi idonei a garantire il rilascio di tutti i materiali, apparecchiature e unità di emocomponenti e CSE conformi alle specifiche definite.

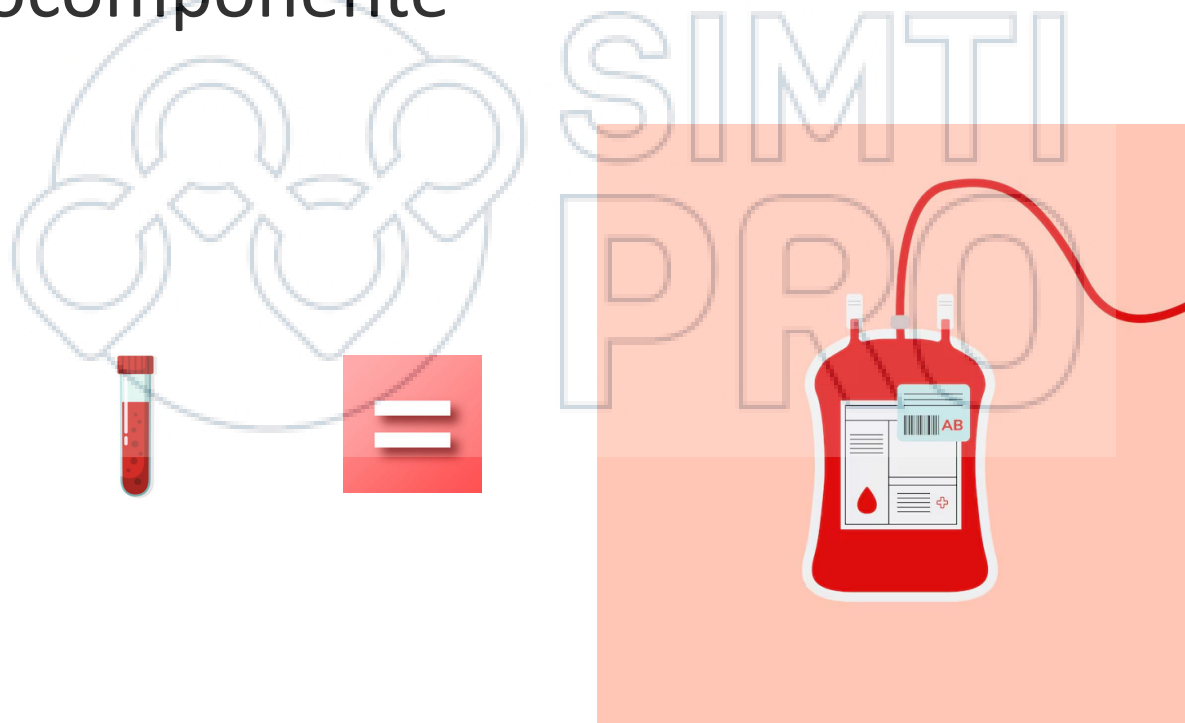
LE MODALITA' DI CAMPIONAMENTO

Il campione analizzato deve essere rappresentativo del tipo di prodotto sottoposto a controllo, anche in funzione delle situazioni operative o logistiche dei processi di raccolta e produzione.

Tutte le unità prodotte devono avere la stessa probabilità di essere incluse nel controllo di qualità a campione

RANDOMIZZAZIONE !

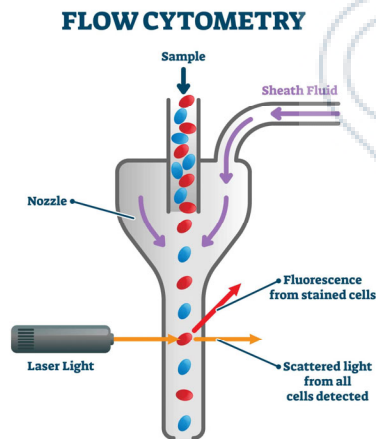
Il campione utilizzato per la verifica delle caratteristiche dell'unità deve essere rappresentativo del contenuto dell'intero emocomponente



I metodi analitici

Devono essere appropriati ai parametri e ai campi di misura da determinare.

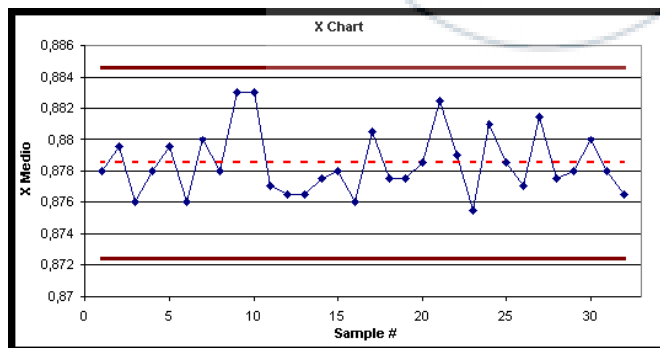
La scelta del metodo di analisi deve essere basata sui risultati attesi.



Se devo verificare il contenuto residuo in termini di **WBC** in un emocomponente filtrato e il valore atteso è inferiore alla capacità di risoluzione del test emocromocitometrico, non potrò fare un semplice emocromo sul campionamento, ma dovrò utilizzare metodologia alternativa (citofluorimetria) più sensibile.

Deve essere svolta **un'attività sistematica di monitoraggio dei dati** al fine di individuare tempestivamente eventuali deviazioni e criticità e di intraprendere adeguate azioni correttive e preventive

La verifica dei dati deve avvenire mediante l'utilizzo di una corretta analisi statistica che consenta di ricavare considerazioni utili per il monitoraggio costante del processo produttivo.



	Peso Lordo (grammi)		Tara (grammi)		Peso Netto (grammi)		Volume (ml)			PLT (10e3/μl)	Prodotto Piastrinico
	Sacca PLT	Sacca Scarto	Sacca PLT	Sacca Scarto	Prodotto Piastrinico	Sacca Scarto	Pool PRE	Prodotto Piastrinico	Sacca Scarto	Prodotto Piastrinico	
								1.02	1.07		
Mean	483	250	65	104	413	146	541	405	136	834	3.36
DS	24	51	0	0	24	51	47	24	48	134	0.46
Min	406	26	65	104	338	-78	314	331	-73	384	1.72
Max	553	2546	65	104	490	2442	2677	480	2282	1178	4.90
n	2360	2360	2388	2388	2360	2360	2345	2360	2346	2357	2358

La **valutazione dei dati** di CQI ci permette la **rilevazione precoce** di scostamenti significativi dalle specifiche qualitative di prodotto attese.

L'elaborato riassuntivo dei CQI effettuati è un elemento in ingresso del **Riesame della Direzione**.

Nel caso si evidenziassero situazioni di **non conformità** reiterate o eventi singoli gravi, è importante dare immediatamente origine ad **Azioni di Miglioramento** per riportare la produzione di emocomponenti in condizioni di sicurezza.

Il CQI come Indicatore di performance di processi produttivi



Il controllo di qualità degli emocomponenti, **se correttamente gestito**, ci fornisce molte informazioni che possono essere utilizzate come sistema di verifica delle prestazioni dei nostri processi.

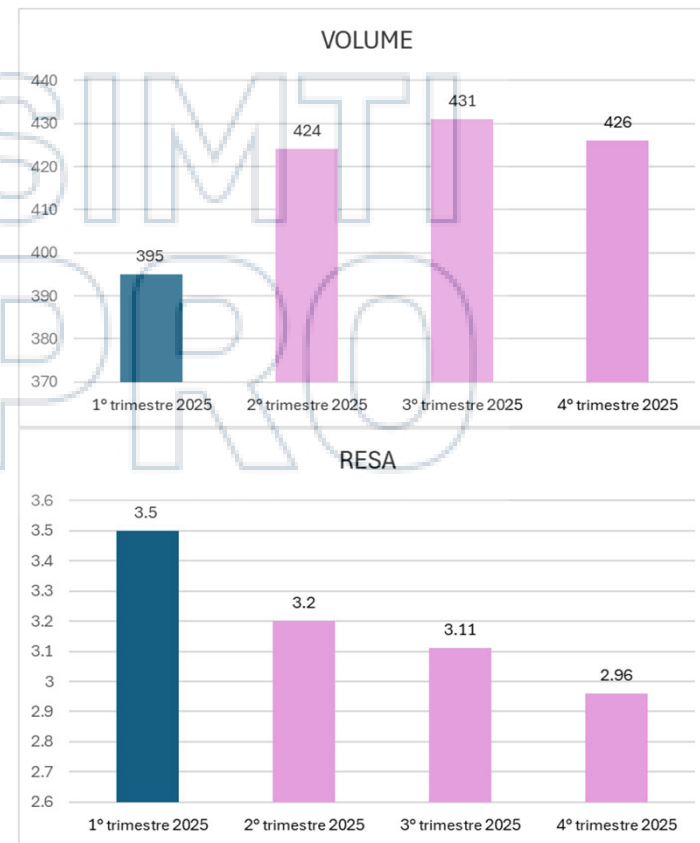
Gli indicatori di Performance

Un **indicatore** è una **misura quantificabile** utilizzata per determinare in quale misura **gli obiettivi prefissati, operativi e strategici, vengono raggiunti.**

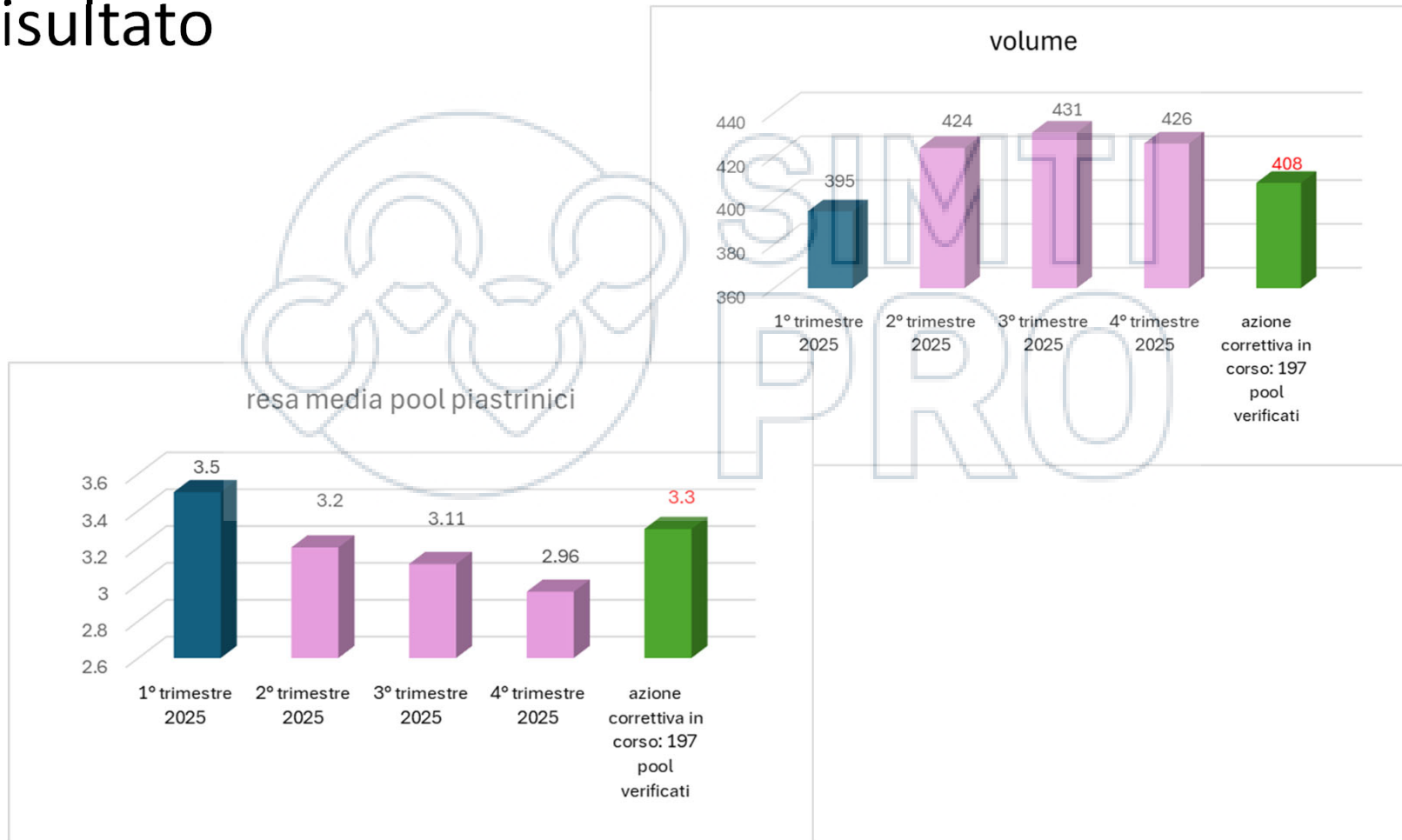


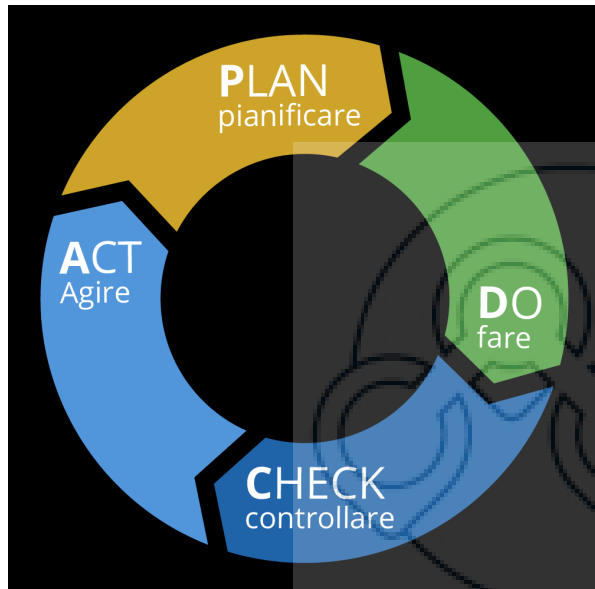
Con le elaborazioni statistiche dei CQI è possibile monitorare l'andamento nel tempo dei parametri critici e intercettare deviazioni di risultato dallo storico o eventuali criticità.

Esempio: un aumento del volume della produzione piastrinica da pool di BC e una diminuita resa può indicare una situazione di deriva nella lavorazione del sangue intero.



Una azione di miglioramento, indagando le possibili cause e apportando modifiche alle procedure di lavorazione può far rientrare il risultato





Anche in assenza di situazioni anomale, la verifica delle **capacità di standardizzazione della produzione** è un indicatore di deriva o possibili margini **MIGLIORAMENTO** dei processi in essere, secondo il principio del

Plan, Do, Check, Act.



*Grazie per
la vostra
attenzione!*