



XI Corso Nazionale

Società Italiana Banche degli Occhi

01 Aprile 2017 - Sede congressuale
Circolo Sersanti – Imola

Validazione dei liquidi Home Made

Dr. Claudio Giannarini
Centro Conservazione Cornee "Piero Perelli" - Lucca

Convalida di processo

- **Convalida prospettiva (Prospective validation)**
Dovrebbe essere completata prima della distribuzione del prodotto;
- **Convalida concomitante (Concurrent validation)**
In caso eccezionale si può convalidare il processo durante la produzione di routine;
- **Convalida retrospettiva (Retrospective validation)**
I processi consolidati, già in uso, dovrebbero essere comunque convalidati.



Le procedure di lavorazione critiche devono essere convalidate e non devono rendere i tessuti e le cellule clinicamente inefficaci o nocivi per il ricevente. La convalida può basarsi su studi eseguiti dalla banca stessa, o su dati di studi pubblicati, o – per procedure di lavorazione pienamente consolidate – sulla valutazione retrospettiva dei risultati clinici relativi ai tessuti forniti dalla banca. E' necessario dimostrare che il procedimento di convalida può essere svolto in modo coerente ed efficace nell'ambito della banca ad opera del suo personale.

Linee guida per il prelievo, la processazione e la distribuzione di tessuti a scopo di trapianto 9/2016

critico: che ha potenzialmente effetto sulla qualità e o la sicurezza di tessuti e cellule o e' a contatto con i predetti.

Art. 2 - i) del DLGS n. 16 del 25 gennaio 2010



Come si può progettare una convalida di processo?

Esempi e/o normativa applicabile

1. Convalida e qualifica nelle GMP

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

2. Linee guida CNS

<http://www.centronazionale sangue.it/notizie/guida-convalida-st-e-udr>



EUROPEAN COMMISSION
DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY

Medicinal Products – Quality, Safety and Efficacy

Brussels, 30 March 2015

EudraLex

Volume 4

**EU Guidelines for
Good Manufacturing Practice for
Medicinal Products for Human and Veterinary Use**

Annex 15: Qualification and Validation

Legal basis for publishing the detailed guidelines: Article 47 of Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use and Article 51 of Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products. This document provides guidance for the interpretation of the principles and guidelines of good manufacturing practice (GMP) for medicinal products as laid down in Directive 2003/94/EC for medicinal products for human use and Directive 91/412/EEC for veterinary use.

Status of the document: Revision

Reasons for changes: Since Annex 15 was published in 2001 the manufacturing and regulatory environment has changed significantly and an update is required to this Annex to reflect this changed environment. This revision to Annex 15 takes into account changes to other sections of the EudraLex, Volume 4, Part I, relationship to Part II, Annex 11, ICH Q8, Q9, Q10 and Q11, QWP guidance on process validation, and changes in manufacturing technology.

Deadline for coming into operation: 1 October 2015



**CENTRO
NAZIONALE
SANGUE**



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

A cura di

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

1^o Edizione - Febbraio 2014



**Guida alle attività di convalida dei processi
nelle Banche degli Occhi**



I Edizione Novembre 2015

CONVALIDA, QUALIFICA E CHANGE CONTROL

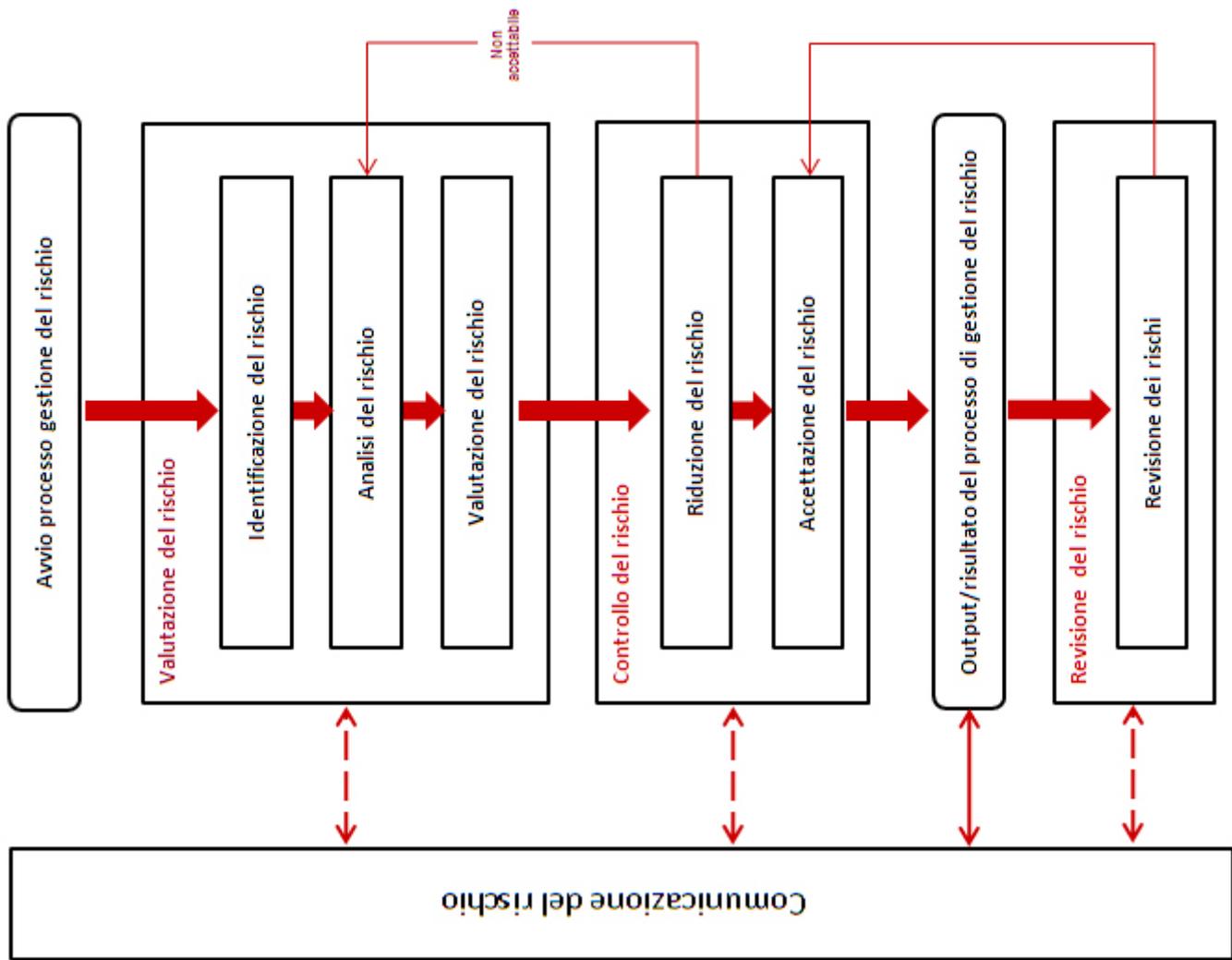
1. SCOPO
2. CAMPO DI APPLICAZIONE
3. RESPONSABILITÀ
4. DIAGRAMMA DI FLUSSO CONVALIDA DEI PROCESSI
5. NOTE AL DIAGRAMMA DI FLUSSO CONVALIDA DEI PROCESSI
 - 5.1 Identificazione dei processi da convalidare
 - 5.2 Analisi e valutazione dei rischi (Risk Assessment)
 - 5.3 Pianificazione delle attività di convalida
 - 5.4 Qualifica dei materiali e dei locali a contaminazione controllatai
 - 5.5 Convalida dei metodi analitici impiegati per i test di qualifica biologica dei tessuti
 - 5.6 Qualifica delle apparecchiature
 - 5.7 Predisposizione/aggiornamento degli standard operativi
 - 5.8 Pianificazione ed attuazione dell'addestramento del personale
 - 5.9 Pianificazione ed effettuazione prove finalizzate alla convalida dei processi
 - 5.10 Elaborazione report di convalida, riesame finale dati e convalida del processo
 - 5.11 Archiviazione documentazione relativa alle attività di convalida e qualifica
6. MANTENIMENTO STATO CONVALIDA PROCESSI E QUALIFICA APPARECCHIATURE
7. RICONVALIDA/RIQUALIFICA PERIODICA DEI PROCESSI/APPARECCHIATURE
8. GESTIONE CONTROLLATA DI CAMBIAMENTI (CHANGE CONTROL)
 - 8.1 Diagramma di flusso gestione controllata dei cambiamenti (Change Control)
 - 8.2 Note al diagramma di flusso gestione controllata dei cambiamenti (Change Control)
9. REGISTRAZIONI DI RIFERIMENTO

IDENTIFICAZIONE, ANALISI E VALUTAZIONE DEI RISCHI

Il Risk management è un approccio che considera il “rischio” come elemento fondamentale per guidare le scelte in fase di pianificazione dei processi e delle attività.

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

Strumenti per la gestione del rischio



Livello di rischio

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

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

Calcolo dell'Indice di Priorità del Rischio (I.P.R.).

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

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

	Specifiche	Valore
Gravità	Il tessuto (o il paziente) non subiscono nessuna conseguenza	1
	Danno reversibile con attività procedurale (su tessuto) o con variazione terapia (su paziente)	2
	Minima attività diagnostica (tecnica sul tessuto) o terapeutica (sul paziente)	3
	Più intensa attività diagnostica (tecnica su tessuto) o terapeutica (sul paziente)	4
	Moderata attività diagnostica (cambio terreno di coltura ecc.) o terapeutica sul paziente	5
	Significativa attività sul tessuto o sul paziente. Il danno è reversibile a tempi brevi	6
	Significativa attività sul tessuto o sul paziente. Il danno è reversibile a lungo termine	7
	Intensa attività di riparazione sul tessuto o sul paziente. Il danno è permanente.	8
	Il danno provoca declassamento del tessuto/limitazione funzionale sul paziente.	9
	Il danno provoca smaltimento del tessuto o decesso del paziente	10

	Specifiche	Valore
Probabilità	Impossibile che si verifichi. Non è mai accaduto	1
	Può capitare ma non più di una volta ogni 2-3 anni.	2
	Può capitare ma non più di una volta l'anno.	3
	Può capitare 2-3 volte l'anno.	4
	Può capitare ma non più di una volta a bimestre.	5
	Può capitare anche una volta al mese.	6
	Può capitare ma non più di tre volte a bimestre.	7
	Può capitare anche una volta alla settimana.	8
	Può capitare anche più volte alla settimana.	9
	Si può verificare anche una volta/più volte al giorno.	10

	Specifiche	Valore
Rilevabilità	Viene rilevato tutte le volte che si verifica e prima che possa portare conseguenze.	1
	Viene rilevato generalmente prima che possa portare conseguenze.	2
	Viene occasionalmente rilevato prima che possa portare conseguenze.	3
	Viene rilevato solo dopo revisione dell'attività (procedura, documentazione, check list).	4
	Viene rilevato quasi sempre ma solo dopo revisione dell'attività (procedura, documentazione, check list).	5
	Viene occasionalmente rilevato anche dopo revisione delle attività.	6
	Non viene quasi mai rilevato anche dopo revisione delle attività.	7
	Viene rilevato solo mettendo in atto straordinarie misure di controllo rispetto alla prassi.	8
	Può essere rilevato ma generalmente dà conseguenze al tessuto o al paziente	9
	Non c'è possibilità di rilevarlo prima che possa dare conseguenze al tessuto o al paziente.	10

Costruzione di un diagramma di I.P.R.

GRAVITA'	10	100	200	300	400	500	600	700	800	900	1000	10	RILEVABILITA'
	9	81	162	243	324	405	486	567	648	729	810	9	
	8	64	128	192	256	320	384	448	512	576	640	8	
	7	49	98	147	196	245	294	343	392	441	490	7	
	6	36	72	108	144	180	216	252	288	324	360	6	
	5	25	50	75	100	125	150	175	200	225	250	5	
	4	16	32	48	64	80	96	112	128	144	160	4	
	3	9	18	27	36	45	54	63	72	81	90	3	
	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	2	
	1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
PROBABILITA'													

Esempio di scala di valori per valutazione I.P.R.

Fase	Punteggio	Azione
Nessun rischio	da 0 a 27	Nessuna azione<
Basso rischio	da 28 a 125	Nessuna azione>
Medio rischio	da 126 a 343	CP (Punto Critico)
Alto rischio	da 344 a 1000	CCP (Punto Critico di Controllo)



Fasi e documenti della convalida

Fasi di convalida

I FASE

1. Istruzione operativa o procedura relativa al processo da convalidare
2. Analisi e valutazione dei rischi
3. Piano di convalida (VMP)
4. Protocollo di convalida

II FASE

1. Qualifica dei locali a contaminazione controllata;
2. Qualifica delle apparecchiature;
3. Predisposizione/aggiornamento degli standard operativi;
4. Elenco/descrizione dei metodi analitici impiegati;
5. Pianificazione ed attuazione dell'addestramento del personale;

III FASE

1. Esperimenti di convalida
2. Gestione delle eventuali deviazioni
3. Elaborazione report di convalida, riesame finale dati e convalida del processo;
4. Circolary Information.

Documenti di convalida

1. Istruzione operativa o procedura
2. Analisi e valutazione dei rischi
3. Piano di convalida (VMP)
4. Protocollo di convalida
5. Scheda di esperimento
6. Gestione deviazioni
7. Report di convalida
8. Change Control
9. Circolary Information



Grazie per l'attenzione