

Focus on...

Fertility 3
2010

*Nuove norme sulla
Qualità e Sicurezza
nella PMA*

MAURO COSTA, SALVO REINA



CIC Edizioni Internazionali

Focus on...

*Nuove norme sulla
Qualità e Sicurezza
nella PMA*

MAURO COSTA, SALVO REINA

Prefazione 3

MAURO COSTA

Le nuove norme sulla Qualità e Sicurezza nella PMA 4

MAURO COSTA

**Approccio organizzativo alla gestione di un Centro
di Procreazione Medicalmente Assistita congruo
con le prescrizioni di legge** 9

SALVO REINA



CIC Edizioni Internazionali

DR MAURO COSTA

Ginecologo ed Andrologo

S. S. Dipartimentale Fisiopatologia Preconcezionale e Prenatale E.O. Ospedali Galliera. Genova
Presidente della Società Italiana Ospedaliera Sterilità.

Responsabile subspecialità Infertilità della Società Italiana di Ginecologia ed Ostetricia.

Membro dell'Osservatorio sull'applicazione del D.Lgs. 191.

Membro della task force sulla qualità e sicurezza delle tecniche di PMA della Società Europea di Embriologia e Riproduzione Umana.

Membro Esperto in Procreazione Medicalmente Assistita della Consulta Tecnica Permanente per i Trapianti.

Ha superato l'esame finale del corso per ispettori dell'European Union Standards and Training in the Inspection of Tissue Establishments 2009.

SALVO REINA (www.salvoreina.com)

Ricercatore e docente all'Istituto di Microbiologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Genova. Nella ricerca di base lavora per tre anni come "Principal investigator" al Laboratory of Tumor Cell Biology, National Cancer Institute, National Institute of Health, Bethesda, MD USA. Dal 1990 è consulente biotecnologo per Istituti di Ricerca e Farmaceutiche in ambito Biosafety e Biostatistica. Per il WHO opera in Guinea Bissau dove informatizza la diagnostica EIA/ELISA della banca del sangue.

Come biostatistico e bioinformatico ha sviluppato software di audit e di statistical Process Control (SPC), utilizzato in nosocomi e istituti a carattere scientifico i principali dei quali sono: Osp. Borgoroma di Verona, Osp. Villa Scassi di Genova, Istituto Superiore di Sanità (ISS), Ist. S. Gallicano di Roma, Ospedale S. Raffaele di Milano (HSR Ville Turro), Osp. S. Chiara di Trento, Osp. S. Orsola di Bologna, Ist. Giannina Gaslini di Genova, Osp. S. Chiara di Pisa, Osp.li Galliera di Genova, Osp. San Matteo di Milano, Ist. Regina Elena di Roma.

Come esperto di sistemi qualità il Dr Reina è auditor certificato ISO-14000, ISO-27001, ISO-20000 e ITIL. Come esperto di sistemi di Sicurezza ICT è membro di ISSA, di ISACA, di AIPSI e svolge lezioni e consulenza di prima e di seconda parte in ambito Security e Safety (Dlgs 196/03, Dlgs191/07, Dlg 81/10)

Ambito della PMA

Dal 1992 ad oggi il Dr Reina ha studiato tutti gli ambiti della fisiopatologia della riproduzione quali ostericia, neonatologia, andrologia, seminologia, sterilità e infertilità e procreazione medicalmente assistita. In questi domini di competenza il Dr Reina ha sviluppato i seguenti prodotti software proprietari:

Partosoft (c) per l'active labour in sala parto,

SemeSoft (c) per la valutazione qualitativa e predittiva seminologica

RiproSoft (c) per la gestione della coppia infertile in ART

IE-RING (c) per la predittività e la interpretazione della endometriosi.

Tutti i prodotti software originali sono e sono stati utilizzati in oltre 20 strutture pubbliche e private italiane.

Con il contributo incondizionato di Organon Salute della Donna

Coordinamento editoriale:

Ferdinando Maggio, Enrica Tomai

Progetto grafico: Grazia Mannoni

Il contenuto del fascicolo rispecchia esclusivamente l'esperienza dell'Autore.
Tutti i diritti riservati.

© Copyright 2011



CIC Edizioni Internazionali

Corso Trieste, 42 - 00198 Roma
Tel. 06 8412673 - Fax 06 8412688
www.gruppocic.com

Finito di stampare nel mese di gennaio 2011
da Litograf Todi srl - Todi (PG)



Prefazione

Quando nel 2005, per la prima volta, fui invitato in un convegno a parlare della "Direttiva dei Tessuti", la metafora che mi sembrò più calzante per descrivere lo stato d'animo degli operatori della Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), dopo i primi contatti con le future norme, fu quella utilizzata da Karl Marx nell'incipit del Manifesto del 1848: "Uno spettro si aggira per l'Europa". La parte più aggiornata ed accorta degli operatori capì subito che la Direttiva avrebbe profondamente cambiato le nostre vite, mentre altri operarono una rimozione, che è durata per lo meno fino al 2010, quando le direttive sono definitivamente e integralmente divenute legge in Italia. In questi cinque anni ci sono stati contatti ripetuti dapprima con le Autorità europee e successivamente con quelle italiane, mentre prendeva forma la struttura della normativa italiana, processo non ancora concluso perché ancora mancano le linee guida applicative, anche se non dovrebbero discostarsi molto dal testo del documento dell'Osservatorio sul Decreto Legislativo (D.Lgs.) 191. Parallelamente, aumentava la richiesta di informazione e formazione da parte degli operatori, tanto da fare della "direttiva" un tema fisso dei nostri congressi, mentre comparivano sul mercato offerte di certificazione "chiavi in mano" per i centri PMA, cioè un ossimoro per chi conosce anche superficialmente il significato della certificazione. Obiettivo della monografia è condensare le notizie utili per gli operatori PMA per orientarsi in questa materia.

Il mio contributo riassume in breve la storia ed i punti più importanti della normativa: esso andrà ovviamente compendiato con lo studio dei decreti 191/2007 e 16/2010 e, appena saranno definitive, con la lettura delle linee guida.

Ho chiesto poi a Salvo Reina, esperto sia di "qualità" che di vita di laboratorio, di disegnare un esauriente affresco del sistema gestione qualità che ognuno di noi dovrà costruire sulla base di quel che già possiede: i responsabili di un centro PMA richiedono elementi diretti e praticità interpretativa sui dubbi più diffusi e sugli aspetti più controversi. I contenuti trattati nella seconda parte della monografia indicano quindi gli elementi essenziali per un approccio organizzativo di un Centro di PMA mirato al raggiungimento della conformità con i requisiti di legge del D.Lgs. 191/07, alla normazione correlata e al documento dell'Osservatorio sul D.Lgs. 191. Con uno stile sintetico e un approccio "fai da te", al responsabile dei Centri PMA sono forniti gli elementi essenziali per affrontare, anche in autonomia, la messa in opera di un sistema di gestione.

Spero con questo di aver fatto cosa utile per i colleghi.

Mauro Costa

Focus on...

Le nuove norme sulla Qualità e Sicurezza nella PMA

MAURO COSTA

UN PO' DI STORIA

Anno 2004. Il Parlamento Europeo emana la Direttiva 23, diventata poi nota come "Tissue directive". L'idea della direttiva prende le mosse da un convegno tenutosi a Porto, in cui si delineavano alcune caratteristiche peculiari dell'utilizzo a scopo terapeutico umano di cellule e tessuti in confronto ai trapianti d'organo:

- non vi è carenza di materiale (tranne che per casi specifici limitati);
- tessuti e cellule possono essere conservati per un lungo periodo;
- spesso ci sono trattamenti alternativi;
- il trapianto di tessuti e di alcuni tipi di cellule non è solitamente salvavita.

Dopo una lunga discussione la CE decide, per alcuni in modo sorprendente, di includere le cellule ed i tessuti riproduttivi nella stessa normativa.

La Direttiva "madre" è seguita nel 2006 da Due Direttive tecniche, che chiariscono le modalità in cui le nuove norme dovranno essere applicate. L'Italia recepisce la Direttiva madre nel 2007 con

il Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n.191 e le due direttive tecniche in un unico provvedimento, il Decreto Legislativo 25 gennaio 2010, n.16 (Tab. 1). A scanso di equivoci dobbiamo quindi subito chiarire che la direttiva dei tessuti è ora legge in vigore a tutti gli effetti.

Fin dal 2004 la Società Europea di Embriologia e Riproduzione Umana (ESHRE) prende coscienza che l'applicazione della direttiva nella sua versione iniziale potrebbe causare gravi disagi ai centri ed è poco adatta alla realtà della PMA. Insieme all'ente di controllo inglese HFEA (*The Human Fertilization and Embryology Authority*), nel maggio 2005 fonda un consorzio che prevede la partecipazione di un medico, un embriologo ed un legislatore per ogni Paese della Comunità Europea, l'**EACC** (*European Assisted Conception Consortium*). Il consorzio si pone come interlocutore della Commissione europea e partecipa attivamente alla discussione sulle modifiche da apportare al testo delle direttive tecniche, per renderle più adatte alla realtà della PMA. Con un meccanismo simile, dopo un intervento

Tabella 1: Quadro normativo europeo ed italiano

Direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, 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

Direttiva 2006/17/CE della Commissione, dell' 8 febbraio 2006, che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani

Direttiva 2006/86/CE della Commissione, del 24 ottobre 2006, che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio 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

DECRETO LEGISLATIVO 6 novembre 2007, n.191

Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani.

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.

Documento dell'Osservatorio sull'applicazione del D.Lgs. 191 /2007 alla PMA: "REQUISITI PER LA CONFORMITÀ AL D. LGS. 191/2007 NEL PRELIEVO, IL CONTROLLO, LA LAVORAZIONE, LO STOCCAGGIO E LA DISTRIBUZIONE DI GAMETI, ZIGOTI ED EMBRIONI PER LE TECNICHE DI PMA"
Draft Gennaio 2010

delle società scientifiche, in Italia viene stabilito prima informalmente e poi per decreto ministeriale, un gruppo di lavoro (Osservatorio sull'applicazione del D.Lgs. 191 /2007 alla PMA) che genera un documento sui requisiti dei centri PMA per la conformità alla direttiva. Al gruppo partecipano rappresentanti del Ministero, del Centro Nazionale Trapianti, dell'ISS, delle Regioni ed un gruppo di ginecologi tra cui lo scrivente (in quanto rappresentante italiano nell'EACC). Il frutto del lavoro del gruppo è un draft, in cui si adattano le norme dei decreti sopradetti alla realtà italiana dei centri PMA, che

dovrebbe poi passare alla conferenza Stato/Regioni e diventare in sostanza la linea guida per l'applicazione dei D.Lgs. 191 /2007 e 16/2010. I requisiti coprono le attività di PMA dal momento del prelievo dei gameti alla lavorazione, all'eventuale conservazione, fino al momento del *transfer*. L'applicazione clinica è esclusa (fatto salvo il *follow-up* per la vigilanza). Questo draft già da ora viene utilizzato nei corsi per gli ispettori regionali che dovranno verificare la rispondenza dei Centri alle nuove norme. Nel frattempo, all'interno dell'Unione Europea si è sviluppato un progetto per la standar-

dizzazione dei principi e della pratica per le ispezioni e la certificazione degli istituti di tessuti (*Eustite*) che ha definito la *current "Best Practice"*, formulato linee guida per le ispezioni e sviluppato un percorso formativo ottimale per gli ispettori. A corollario di questo è partito un secondo progetto (SOHO V&S) per lo sviluppo di un modello per la notifica e l'indagine di reazioni ed eventi avversi gravi associati alla qualità e sicurezza di tessuti e cellule. Le ispezioni condotte in Italia seguiranno quindi uno schema comune a tutta l'Europa.

Perché siamo finiti sotto la direttiva?

L'attività di procreazione assistita, pur non essendo in alcun senso un trapianto (il trapianto è "un intervento chirurgico che prevede la sostituzione di una componente di un organismo vivente, in quanto malfunzionante, con l'omologa, funzionante, espiantata da altro organismo"), presenta alcuni problemi in comune con il mondo dei trapianti di cellule e tessuti:

- rischio di *mix-up* (scambio di gameti o embrioni);
 - contaminazione di e tra campioni e quindi, potenzialmente, tra pazienti;
 - contaminazione degli operatori da parte di campioni infetti;
 - danneggiamento di campioni (gameti ed embrioni) per inappropriate condizioni ambientali (aria, pH, temperatura, umidità, tossicità, ecc.).
- Vedremo oltre, più in dettaglio, quali potrebbero essere questi eventi, ma la loro semplice possibilità teorica di accadimento ha portato tutta la nostra attività sotto il controllo della direttiva.

Come si lavora e come ci si organizza?

In realtà quanto previsto dalla direttiva non è lontano dal nostro modo di lavorare odierno. Semplicemente molti passaggi vengono codificati ma soprattutto se ne richiede la dimostrabilità e la tracciabilità. La recente edizione delle *Good Laboratory Practices* dell'ESHRE, che dovrebbe essere il riferimento per chiunque pratici PMA, è già stata integrata con le richieste della direttiva e sul tempo medio lungo è probabile che non troveremo così bizzarre le mo-

dalità operative che oggi ci lasciano perplessi. Non pretendendo di sostituirci alla lettura della norma, cerchiamo di individuare i punti "chiave" per gli operatori dei centri:

1. Prevenzione delle infezioni tra partner

Il primo fine della direttiva nel campo PMA è impedire la trasmissione di malattie attraverso le tecniche. L'annesso III del D.Lgs. 16/2010 prevede l'obbligo di eseguire esami sierologici entro i **90 giorni** precedenti la "donazione" dei gameti ed il documento dell'Osservatorio chiarisce poi che questi esami hanno validità di 6 mesi. È escluso dall'obbligo l'utilizzo di seme non lavorato né conservato, che oggi nessuno certamente pratica, mentre è possibile escludere i casi di inseminazione intrauterina omologa con seme "non destinato alla conservazione, a condizione che il centro PMA possa dimostrare che il rischio di contaminazione incrociata e di esposizione del personale sia stato scongiurato tramite il ricorso a procedure convalidate". Visto quanto è complicato convalidare tali procedure, ci sembra più pratico eseguire comunque gli esami, anche ai fini di una tutela medico-legale. Gli esami da eseguire sono anti-HIV-1,2, HBsAg, anti-HBc, HCV Ab, oltre agli anticorpi anti-HTLV-I (per donatori che vivono in aree ad alta incidenza o ne sono originari o i cui partner sessuali provengono da tali aree, ovvero qualora i genitori del donatore siano originari di tali aree). In determinate circostanze, possono risultare necessari ulteriori esami (ad esempio, CMV). I risultati positivi non impediscono necessariamente la donazione del partner; occorrerà però predisporre un sistema di conservazione separata di gameti ed embrioni.

Non siamo quindi molto lontani da quanto richiesto dalle linee guida della Legge 40.

2. Sistema gestione qualità

È un capitolo fondamentale e viene trattato a parte nel successivo articolo di questa monografia.

3. Requisiti strutturali e qualità dell'aria

Il laboratorio dovrebbe essere in grado di garantire che le fasi di lavorazione avvengano in aria grado A, secondo la classificazione delle

Good Manufacturing Practice, con sottofondo di aria grado D.

Nella nostra pratica lavorare sotto cappa non è sempre possibile, ma la direttiva prevede eccezioni quando:

a) si applichi un procedimento convalidato di inattivazione microbica o di sterilizzazione finale, oppure:

b) sia dimostrato che il contatto con un ambiente di grado A ha effetti nocivi sulle proprietà richieste per i tessuti o cellule di cui si tratta; oppure:

c) sia dimostrato che le modalità e il percorso di applicazione di tessuti o cellule al ricevente comportano un rischio di trasmettere al ricevente infezioni batteriche o fungine, notevolmente inferiore rispetto al trapianto di cellule e tessuti; oppure:

d) non sia tecnicamente possibile eseguire il procedimento richiesto in un ambiente di grado A (ad esempio perché nella zona di lavorazione occorrono attrezzature specifiche non del tutto compatibili con il grado A).

Sotto le condizioni appena enunciate, alcune tipicamente applicabili alla PMA, il laboratorio dovrà comunque validare le proprie procedure. È evidente che il sottofondo grado D dovrà comunque essere garantito. Anche in questo caso i requisiti comuni del gruppo tecnico interregionale del 12/07/2004 già prevedevano condizioni ambientali controllate sovrapponibili a quelle della Direttiva.

4. Tracciabilità e codifica

A ciascun campione di gameti deve corrispondere un numero identificativo unico (*ID number*). Tutti i gameti ed embrioni e tutte le attrezzature e i materiali che possono interessare la qualità e la sicurezza devono essere tracciabili in ogni fase del processo. I dati di tracciabilità devono essere conservati per 30 anni. Tutte le registrazioni di laboratorio, dati grezzi compresi, critiche per la sicurezza e la qualità dei tessuti e cellule devono essere conservate, per garantirne l'accessibilità, per almeno 10 anni dopo la data di scadenza, l'uso clinico o lo smaltimento.

La Commissione sta ancora lavorando sui requisiti per un unico sistema di codifica UE.

Nel frattempo, ai Centri è chiesto di avere una loro codifica propria. Questo basta per essere in linea con la legge.

5. Notifica di eventi e reazioni avverse

La definizione dei singoli eventi e delle singole reazioni non è ancora uniforme per tutti i Paesi. Riportiamo quindi la definizione generale riportata nella direttiva:

Evento avverso grave: qualunque evento negativo collegato con l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule o tessuti che possa provocare la trasmissione di patologie, la morte o condizioni di pericolo di vita, di invalidità o incapacità dei pazienti, o ne possa produrre o prolungare l'ospedalizzazione o lo stato di malattia.

Reazione avversa grave: è una risposta non voluta nel paziente, compresa una malattia trasmissibile, connessa con l'approvvigionamento o l'applicazione di cellule o tessuti che provochi la morte, metta in pericolo di vita, provochi invalidità o incapacità dell'interessato, o ne produca o prolunghi l'ospedalizzazione o lo stato di malattia.

Cerchiamo di immaginare una possibile lista di avversità, alcune delle quali sono realmente, anche se raramente, accadute, mentre altre sono soltanto possibili in teoria.

Gli **eventi avversi** della nostra attività si potrebbero suddividere in eventi legati alla crioconservazione e indipendenti da questa; nella prima categoria potrebbero rientrare: incidenti al personale dovuti alla manipolazione dell'azoto, danni a gameti ed embrioni per tecniche di manipolazione inappropriate o disfunzioni delle apparecchiature, danni al materiale crioconservato durante l'audit clinico annuale dei criocontenitori, perdita di materiali nelle *tank*, o loro inutilizzabilità a causa della perdita o illeggibilità delle etichette o mancanza di registrazione dei dati ed infine contaminazioni tra campioni per fallimento delle misure di contenimento dei materiali infetti. Nel secondo gruppo si annoverano: perdite di gameti o embrioni per disfunzioni delle apparecchiature (ad esempio incubatori), contaminazione batterica, distribuzione di materiali infetti o con-

taminati, anche se non utilizzati ed infine l'evento più eclatante, cioè la nascita di un bambino geneticamente non correlato ad uno o entrambi i genitori a causa di uno scambio di gameti o embrioni (*mix-up*).

Le **reazioni avverse** potrebbero essere: la trasmissione di malattie virali o batteriche da gameti ed embrioni, la nascita di un bimbo affetto da una patologia genetica dopo una inseminazione eterologa con un donatore non sufficientemente studiato, o dopo una diagnosi preimpianto che aveva escluso la patologia. In ultimo, con il ritrapianto di parti di ovaio crioconservate per preservare la fertilità prima di terapie antineoplastiche, la recidiva neoplastica da cellule tumorali presenti nell'ovaio rappresenterebbe una reazione avversa grave.

Allo stato attuale la legge prevede che eventi e reazioni avverse vengano comunicati al Centro Nazionale Trapianti, all'Istituto Superiore di Sanità ed all'autorità regionale.

6. *Responsabilità e personale*

Il responsabile del Centro deve necessariamente essere un medico specialista in Ginecologia. Il suo ruolo consiste nell'assicurare che tutte le attività che vanno dall'approvvigionamento alla distribuzione di gameti, zigoti ed embrioni vengano eseguiti nel rispetto della legislazione vigente. Inoltre, è garante della validazione dei gameti, zigoti ed embrioni e dell'avviamento delle procedure in caso di reazioni ed eventi avversi gravi. Il personale deve essere qualificato, il ruolo di ognuno deve essere definito e la preparazione scientifica deve essere aggiornata e verificata.

7. *Organizzazione dell'attività*

La legge definisce anche gli aspetti riguardanti l'identificazione, la validazione, l'ispezione delle attrezzature, le caratteristiche ed il controllo dei materiali d'uso (che devono essere marcati CE) nonché le modalità di prelievo, lavorazione, stoccaggio, criopreservazione, controllo dei materiali biologici in stoccaggio e rilascio ed effettuazione delle registrazioni.

Chi autorizzerà i centri e chi effettuerà le ispezioni?

L'autorizzazione dei Centri ed il loro eventuale

accreditamento restano prerogativa regionale. In teoria, le singole Regioni dovrebbero inserire i requisiti della Direttiva tra quelli richiesti per l'autorizzazione alla pratica della PMA.

Ai fini dell'attuazione del Decreto Legislativo 191/2007 e del Decreto Legislativo 16/2010, il Ministero della Salute e le Regioni si avvalgono della collaborazione del Centro Nazionale Trapianti (CNT). Sono fatte salve le competenze dell'Istituto Superiore di Sanità di cui alla Legge 19 febbraio 2004, n. 40, cioè il ruolo del Registro Nazionale PMA. Due sono i momenti fondamentali in cui Regioni e CNT saranno gli interlocutori per i Centri PMA: la comunicazione degli eventi e reazioni avverse e le ispezioni periodiche. In pratica, quindi, ispettori regionali condurranno le verifiche biennali sull'attività, struttura ed organizzazione dei centri PMA, affiancati da personale del CNT. Queste ispezioni avranno come risultato una relazione su eventuali scostamenti dalla norma, con relative richieste di azioni correttive, salvo il rilievo di anomalie talmente gravi da mettere seriamente a rischio la sicurezza dei pazienti o degli operatori; in ogni caso la relazione sarà inviata alla Regione e sarà la Regione a decidere eventuali interventi sull'attività del Centro.

Allo stato attuale il meccanismo delle ispezioni è ancora in costruzione. La maggior parte delle Regioni non ha ancora personale formato per effettuare le ispezioni ed i Centri stessi hanno bisogno di tempo per adeguarsi alla normativa. Il CNT ha quindi organizzato da un lato corsi per gli ispettori regionali (ne sono stati effettuati per ora due) e per gli operatori dei centri PMA (il primo corso pilota rivolto agli embriologi si è effettuato a novembre). Sulla base di affermazioni ripetute dai responsabili stessi del CNT, crediamo che almeno all'inizio il ruolo delle ispezioni sarà prevalentemente "costruttivo" piuttosto che inquisitorio. È interesse comune delle istituzioni e dei Centri che la crescita in qualità e sicurezza passi prevalentemente per una crescita di consapevolezza ed autonomia dei Centri; questo potrà garantire che la norma venga introiettata e messa in atto in modo virtuoso.

Focus on...

Approccio organizzativo alla gestione di un Centro di Procreazione Medicalmente Assistita congruo con le prescrizioni di legge

SALVO REINA

AMBITO ED ESTRATTO

Il Centro di Procreazione Medicalmente Assistita (CPMA), svolge un articolato processo biomedicale strutturato nei passi di raccolta, manipolazione, preservazione e uso delle cellule riproduttive umane. Tale processo è intimamente integrato con attività di valutazioni cliniche che ne condizionano tempi e piani di trattamento.

In Italia, la legislazione applicabile in materia di PMA è rilevante e variegata perché vincola una struttura alla conformità con i D.Lgs. 191/07 e D.Lgs. 16/10 ma anche alla Legge sulla PMA 40/04. Inoltre, il quadro legislativo si correda di un insieme di direttive europee ed un coordinato di linee guida degli organi di riferimento (Tab. 1).

Per un responsabile di struttura PMA, affrontare la materia implica valutazioni organizzative e operative che mobilitano risorse umane, infra-

strutturali ed economiche. La criticità delle scelte ha un impatto su tempi e costi di conformità; infatti, a fronte di una normazione chiara e completa, il raggiungimento della conformità si basa essenzialmente sull'implementazione di un proprio sistema qualità.

La conoscenza dei sistemi di gestione della qualità non è comunque eludibile, neppure nel caso si intenda terzalizzare una consulenza esterna; peraltro, un approccio consapevole alla stesura della documentazione permette un risparmio economico e alimenta la propria credibilità.

Il Sistema Qualità e Sicurezza (SQS) richiesto dal D.Lgs. 191/07 deve essere documentato così come indicato nel Capo IV Art. 16.

Obiettivo primario è quello di affrontare con serenità le ispezioni di controllo condotte da ispettori regionali affiancati da ispettori del

Tabella 1: Sinottico dei riferimenti di legge e della letteratura applicabile

Legislazione

Decreto Legislativo 6 novembre 2007 n. 191 - Definizione di norme di qualità e sicurezza per donazione, approvvigionamento, controllo, lavorazione e conservazione di tessuti e cellule umane.

Decreto Legislativo 25 gennaio 2010, n. 16 - Prescrizioni tecniche per donazione, approvvigionamento, controllo, lavorazione e conservazione di tessuti e cellule umane

Legge 19 febbraio 2004, n. 40 - Norme in materia di procreazione medicalmente assistita

Legge 40/2004 21 luglio 2004 - Art. 7 - Linee guida contenenti indicazioni delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita

Decreto Legislativo 30 Giugno 2003, n. 196 - Codice in materia di protezione dei dati personali

Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81 - Testo unico sulla sicurezza dei lavoratori nei luoghi di lavoro (ex 626/94)

Letteratura e linee guida

ESHRE Revised guidelines for good practice in IVF laboratorie - *Human Reproduction* Vol. 23, No. 6 pp. 1253-1262, 2008

Clinical and laboratory guidelines for assisted reproductive technologies in the Nordic countries. NFOG supplement No. 3.97.
Revised guidelines for human embryology and andrology laboratories - The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and The Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertility and Sterility* Vol. 82, No. 6, December 2004

1993 Inspection checklist. Reproductive laboratory Accreditation Program. College of American Pathologists.

Quality handbook for clinical embryology 1996. Netherlands Society for Clinical Embryologists

Schemi normativi

Good Manufacturing Practice, GMP - pharmaceutical ingredients, diagnostics, foods, pharmaceutical products, and medical devices

Direttive europee

DE 2004/23/CE, DE 2006/17/CE, DE 2006/86/CE

Centro Nazionale Trapianti di Roma (CNT). La stesura di questo articolo ha intenzionalmente stile pratico e operativo, pertanto l'ordine e il numero di argomenti non riflette l'articolato di legge, piuttosto la loro rilevanza e priorità in ragione dei requisiti che è necessario soddisfare. Una revisione sistematica di tutta la legge e della sua applicabilità è coperta dall'ottimo testo delle Linee Guida dell'Osservatorio Nazionale sul D.Lgs. 191 (Requisiti per la conformità al D.Lgs. 191/2007 - CNT). Tuttavia, su alcune tematiche sussistono accesi dibattiti e indicazioni controverse; da qui l'esigenza di suggerimenti organizzativi e spunti pratici per la redazione cartacea. Quando non completi nella citazione, gli articoli via via indicati si riferiscono al D.Lgs. 191/07 stesso.

Un'estesa porzione del D.Lgs. 191/07 pertiene agli ambiti prescrittivi a carico delle strutture di riferimento e di accreditamento, ad esempio le autorizzazioni regionali sul sito strutturale (Art. 6, conferenza Stato Regioni), le modalità di ispezione di controllo (Art. 7), il sistema sanzionatorio (Art. 27), le clausole di invarianza e cedevolezza (Artt. 29, 30). Tali aspetti indiretti in questo contesto sono commentati in modo essenziale e/o riferiti come stralci *a latere*. Infine, è noto come il D.Lgs. 191/07 si riferisca ed investa tutti i tipi di tessuto e cellule umane, mentre questo articolo si focalizza sull'ambito della PMA.

Un Sistema di Gestione Qualità e Sicurezza (SGQS) non ha livelli

Uno dei primi dubbi circa l'applicabilità e la realizzazione di un sistema di gestione della qualità e della sicurezza per un CPMA pertiene alla collocazione del proprio livello di accreditamento (Art. 6 comma 3 e Art. 28 comma 1, lettera a). Questo è un punto pretestuoso in quanto tutti i livelli di CPMA devono dotarsi di un Sistema di Gestione Qualità e Sicurezza (SGQS o anche più semplicemente SQS).

Naturalmente l'estensione di un SGQS sarà commensurata alla complessità e alla grandezza del CPMA, così come un impianto elettrico è proporzionato agli sviluppi volumetrici e al cari-

co dell'impiantistica (aree ambulatori, numero di laboratori, strumentazione per la criopreservazione e condizionamento ambientale).

In termini pratici, tutti i CPMA presenti nel registro istituito con la Legge 40, sono soggetti ad ispezione e devono dimostrare un sistema adeguato, aggiornato e comprovato (anche se effettuano solo IUI). Per ovvie ragioni, una grande struttura impegnerà maggiori risorse, avrà un sistema più articolato e verosimilmente un maggior numero di documenti.

Un SGQS trova formalizzazione nella sua documentazione, di seguito Sistema Documentale del Sistema Qualità (SDSQ). Tuttavia, l'aspetto funzionale (non solo formale) è molto più esteso e comporta la produzione e la redazione di evidenze cartacee tracciate. In sostanza, si deve dimostrare che quanto avviene nelle attività è aderente e congruo con le politiche mediche e le prassi operative condotte ordinariamente dalle figure professionali del sistema (Procedure Operative Standard, POS).

Politiche dei ruoli e delle responsabilità: formazione e aggiornamenti tecnologici

In qualunque sistema qualità è prioritario avere un *commitment* chiaro e formalizzato dalla proprietà. Una politica della qualità ufficiale (o più politiche di settore, nei casi di nosocomi pubblici con dipartimenti separati) deve essere sottoscritta con un mandato formale, corredato e supportato da una pletora di documenti di delega e di nomina per ognuno dei ruoli previsti.

Smitizzando e semplificando, una struttura ha in genere una carta dei servizi nella quale troviamo già un testo della politica della qualità (anche solo una semplice declamazione di principi), con un organigramma, un inventario dei servizi e auspicabilmente un sinottico delle responsabilità e dei ruoli del personale. Nei centri di maggiore consistenza e fama, possiamo trovare anche un *annual report* nel quale sono descritti i criteri di audit e misurazione della qualità, un piano di miglioramento continuo con obiettivi e impegni programmati. Un consulente di seconda parte molto spesso non deve reinventare, semplicemente adotta

e revisiona documenti già disponibili e attività comunque svolte (ad esempio compagine dei ruoli sanitari).

Per il quadro normativo, un CPMA deve avere un responsabile di struttura, un responsabile di laboratorio e uno del sistema qualità. Se appare ovvio il perché i primi due ruoli debbano essere necessariamente attribuiti a persone diverse, risulta meno immediato il formalismo con il quale questi ruoli devono essere nominati (Art. 17). La formalizzazione di una delega con a tergo un foglio di nomina e/o incarico è il modo migliore di dimostrare un atto "per iscritto" (dati autenticati della persona e corrispondente firma in calce all'incarico). Anche se certamente non vincolante per la norma ai fini di una ispezione; questo aspetto non è marginale.

Si pensi all'indesiderata ipotesi di una controversia e/o disputa legale con una coppia che, ad esempio, denunci anche solo presuntivamente, di aver subito un *mix-up* (non è importante in questo contesto sapere quale!). Sappiamo che la responsabilità ultima è quella del Responsabile di Struttura, eppure il problema potrebbe essersi verificato durante la *routine* laboratoristica del campione, o quella embriologica o, ancora, nella fase di etichettatura e tracciabilità della criopreservazione.

Quale che sia lo scenario, la posizione della struttura sarà difendibile solo se tutte le responsabilità di ruolo nei vari ambiti di competenza sono dimostrate per iscritto.

Attenzione ad utilizzare le stesse prassi per tutte le altre figure e i ruoli di collaboratori deputati al funzionamento del processo nel suo complesso (o di uno dei sottoprocessi). Tutti gli operatori, anche quelli con mansioni accessorie (ad esempio segretariali con i pazienti, attività di pulizia, manutentive e approvvigionamenti vari), devono avere documentata esperienza, comprovato livello di aggiornamento nella mansione ricoperta e un incarico per iscritto (attenzione alla "doppia copia" dell'originale). Alla documentazione cui si alludeva nel paragrafo precedente verranno quindi allegati documenti quali: *curricula*, attestati, verbali di intervista ed estratti di incontri formativi (previsti anch'essi dalla legge all'Art. 18).

Mai dimenticare che sottesa alla strutturazione delle risorse umane esiste l'intera politica di formazione e informazione; questa, a sua volta, è allineata con l'aggiornamento tecnologico e porta alla consapevolezza della rilevanza del proprio operato nei confronti di un flusso complessivo di tutta l'attività del CPMA (politica di sensibilizzazione; sez B p. 3.1 LG CNT). Evidentemente, nel documentale del sistema ci saranno anche gli attestati e quant'altro utile a dimostrare il grado di accreditamento dei profili personali.

Certificazione sì, certificazione no

È diffusa l'opinione che per un CPMA lo sviluppare un sistema di qualità e sicurezza, e quindi l'acquisire conformità con i requisiti di legge, significhi avere un sistema di certificazione ISO9001. In merito è opportuno sgombrare il campo da malintesi ed equivoci. Alla domanda "devo avere un sistema ISO9001?", la risposta oggettiva è: non necessariamente.

Constatiamo che il sistema di gestione qualità prescritto nell'articolo 16 non cita alcuna norma contrattuale (ad esempio *BS - British Standard*; *ISO - International Standards Organization*). D'altra parte la cogenza della legge è inibitoria e caducante, cioè non soggiogata all'adozione di alcuna certificazione giacché contiene in sé tutti i dettami e i termini di conformità. Letteralmente, è inesatto parlare di una "certificazione per la PMA", perché ciò che è mandatorio per legge non si certifica.

Tornando specificamente alla risposta di inizio paragrafo, una certificazione ISO9001 può di per sé essere una prerogativa favorevole. Tuttavia, esaminiamo almeno tre ragioni per le quali non costituisce una condizione "necessaria". Un Responsabile di Struttura può considerare approcci alternativi per così dire "ISO-like":

• Ambito ed edizione

Una certificazione ISO9001 ha un ambito di applicazione. La quasi totalità delle certificazioni di sistemi ISO9001 regola ambiti di gestione amministrativa. Avere una buona fatturazione e/o un ottimo sistema contrattuale con le SLA (*Service Level Agreement*) dei fornitori è ap-

prezzabile ed è anche indice di buona prassi, ma non ha alcuna valenza ai fini della *performance* del Centro di PMA nei termini richiesti dal D.Lgs. 191/07. In sostanza, bisogna considerare cosa si sta certificando.

È noto che l'evoluzione delle norme di qualità della famiglia ISO9000 è seguita in Italia dalle UNI (Ente Italiano di Unificazione). Una certificazione è correttamente indicata da un infisso che ne determina l'edizione; ad esempio, UNI EN ISO 9001:2005 indica la revisione della norma del 2005 (più nota come *vision 2000* dal comitato tecnico ISO).

Ebbene, prima del 2005, la certificazione ISO9001 non prevedeva l'audit e il miglioramento continuo (*Ciclo di Deming*). In conclusione, anche per coloro che già hanno un sistema qualità e pensano di poterlo adottare *tout court*, è consigliabile controllare che sia recepibile.

- **Percorso occulto: dalla certificabilità alla certificazione**

Supponiamo di avere un supporto consulenziale serio e competente che ci propone la certificazione; analizzando il processo PMA correttamente per progettare uno schema virtuoso ISO9001, specifico per la PMA, comunque si dovrà considerare la tempistica necessaria al raggiungimento della certificazione. Come è noto nelle certificazioni si intraprende un percorso di prassi propedeutiche dovute a passi formali e irrinunciabili. Quindi attenzione ai tempi di messa a regime di un SQS perché prima di poterlo dimostrare e rivendicare, un sistema lo si deve certificare.

Chi ha chiesto un preventivo ad una società di consulenza probabilmente avrà già constatato che a costi e tempi di implementazione del SQ ISO9001 si sommano quelli di integrazione con le direttive PMA, quelli di mantenimento del sistema (su base annuale) e, non ultimo, quelli delle visite ispettive e *licencing* (ente di terza parte).

- **Integrazione a prescrizioni vigenti applicabili**
Una certificazione implica la soddisfazione delle prescrizioni di legge, mentre non è il contra-

rio. Concretamente, l'ambito di un ISO9001, seppure meticolosamente mirato al ciclo e al processo del CPMA che lo adotta, non necessariamente tutela la struttura per i requisiti del trattamento dei dati sensibili (D.Lgs. 196/03). Se in un CPMA esiste un *network* informatico (anche non collegato ad Internet), allora dovremmo pensare di certificare il Centro anche per le ISO27001 (sicurezza dato informatico). Infine, se il centro fa riferimento ad una struttura nosocomiale ospite (pensiamo agli ospedali pubblici), è possibile che le informazioni relative ai cicli di PMA (o parte di esse) rientrino nell'erogazione di servizi informatici/telematici. Dovremmo allora per coerenza pensare anche ad una certificazione ISO20000. Dobbiamo davvero certificare tutto?

Sappiamo che non è così e sappiamo che gli ispettori ASL/CNT potranno constatare se esiste o meno una o più certificazioni, ma di per sé questo fatto non è oggetto suscettibile di "non conformità". Altri sono gli aspetti della *check-list* per il controllo ai fini del D.Lgs. 191/07.

- **Il documentale del sistema (SDQS): integrazione non duplicazione!**

Dimostrare la propria qualità e il proprio livello di sicurezza con un SQS significa la redazione di un credibile sistema documentale (di seguito Sistema Documentale di Qualità e Sicurezza, SDQS). Parte rilevante di questo repertorio cartaceo è certamente il Manuale Operativo (MO). Inoltre, ciò che rende formale e attuato il sistema così come indicato nell' Art. 16 comma 3 del D.Lgs. 191/07, è la completa e aggiornata disponibilità di Procedure Operative Standard (POS) e di registrazioni (verbali, *log-book* ecc.). Di fatto un SDQS è legato al sito geografico, al proprio sviluppo planimetrico, alle infrastrutture e all'organigramma. La molteplicità di situazioni possibili implica l'impossibilità di avere un manuale "ciclostilato" che soddisfi qualunque paradigma.

Per ovvie ragioni non è plausibile in questa sede trattare tutti i documenti in modo dettagliato e non è plausibile pensare ad un indice documenti "**aureo**" che copra tutte le situazioni. È

tuttavia possibile inquadrare le principali categorie di documenti che certamente deve avere un sistema qualità e la Tabella 2 fornisce un quadro commentato degli elementi fondamentali di un SDQS.

Quale qualità e quale sicurezza

Nell'accezione corrente e largamente acquisita, il termine "Qualità" è concettualmente esteso e tuttavia univocamente interpretato. Diversamente, il termine "Sicurezza" è suscettibile di accezioni diverse in ragione del contesto; nella cultura anglosassone, infatti, si discrimina tra *Security* e *Safety*.

In effetti, oltre agli obblighi e alle misure necessarie per la qualità e la sicurezza, il responsabile del CPMA trova nel D.Lgs. 191/07 anche i riferimenti relativi al trattamento dei dati "sensibili" ai sensi del D.Lgs. 196/03 più noto come Codice della Privacy (Art. 14) e alla salubrità ambientale riferita a coloro che operano nella struttura secondo il D.Lgs. 81/10 (legge per la sicurezza dei lavoratori, ex D.Lgs. 626/94).

Questi due temi, ognuno dei quali meriterebbe una vasta trattazione, devono di fatto integrarsi armoniosamente nel sistema qualità del CPMA.

Di seguito vediamo le maggiori implicazioni e suggeriamo alcune soluzioni pratiche ai fini della documentazione.

Consideriamo quindi le misure del D.Lgs. 196/03, del D.Lgs. 191/07 (Art. 14) e quelle adottate per la prevenzione e la protezione della salute dei lavoratori nei luoghi di lavoro come da D.Lgs. 81/08 (Sez A, p. 5 del Documento dell'Osservatorio sul D.Lgs. 191).

Codice sulla Privacy

Che siano su supporto cartaceo o informatico, i dati "sensibili" (per brevità dati sanitari e giudiziari della persona) dei soggetti donatori o pazienti trattati, devono essere protetti e preservati. Anche queste sono prescrizioni legali, che se disattese e contestate possono compromettere l'attività di un Centro e prefigurano un quadro sanzionatorio.

In effetti, non è molto coerente pensare di avere registri per la criopreservazione, un *Log-Book* per la strumentazione laboratoristica, un pennarello indelebile (*paillette* e *vials*) se poi non abbiamo stilato un documento di frontiera per il trattamento delle informazioni "sensibili". Attenzione a interpretare la ridotta enfasi posta

Tabella 2: Tipologia degli elementi irrinunciabili del Documentale del Sistema Qualità e Sicurezza (SDQS)

Indice/sommario	Tabellare, conciso, con rif. di legge applicabili ad ogni documento
Manuale operativo	Compatto, non prolisso, riassuntivo di tutto il flusso delle attività (processi e subprocessi)
Verbale di riesame	Audit documentato periodico del sistema di gestione qualità (annuale/biennale)
Log-Book	Sistema per le calibrazioni/pulizie e controlli periodici della strumentazione
POS e linee guida	Procedure documentate, tracciabili e versionate relative ai passi di controllo (<i>Critical Control Points</i> , CCP) indicati nel manuale operativo dal quale riportano riferimenti incrociati (<i>cross links</i>)
Allegati a corredo	Planimetrie, mappe, documenti di delega della struttura e nomine ruoli, <i>curricula</i> , contrattualistica (ad esempio SLA fornitori, accordi terzi per donazioni)

tuttavia possibile inquadrare le principali categorie di documenti che certamente deve avere un sistema qualità e la Tabella 2 fornisce un quadro commentato degli elementi fondamentali di un SDQS.

Quale qualità e quale sicurezza

Nell'accezione corrente e largamente acquisita, il termine "Qualità" è concettualmente esteso e tuttavia univocamente interpretato. Diversamente, il termine "Sicurezza" è suscettibile di accezioni diverse in ragione del contesto; nella cultura anglosassone, infatti, si discrimina tra *Security* e *Safety*.

In effetti, oltre agli obblighi e alle misure necessarie per la qualità e la sicurezza, il responsabile del CPMA trova nel D.Lgs. 191/07 anche i riferimenti relativi al trattamento dei dati "sensibili" ai sensi del D.Lgs. 196/03 più noto come Codice della Privacy (Art. 14) e alla salubrità ambientale riferita a coloro che operano nella struttura secondo il D.Lgs. 81/10 (legge per la sicurezza dei lavoratori, ex D.Lgs. 626/94).

Questi due temi, ognuno dei quali meriterebbe una vasta trattazione, devono di fatto integrarsi armoniosamente nel sistema qualità del CPMA.

Di seguito vediamo le maggiori implicazioni e suggeriamo alcune soluzioni pratiche ai fini della documentazione.

Consideriamo quindi le misure del D.Lgs. 196/03, del D.Lgs. 191/07 (Art. 14) e quelle adottate per la prevenzione e la protezione della salute dei lavoratori nei luoghi di lavoro come da D.Lgs. 81/08 (Sez A, p. 5 del Documento dell'Osservatorio sul D.Lgs. 191).

Codice sulla Privacy

Che siano su supporto cartaceo o informatico, i dati "sensibili" (per brevità dati sanitari e giudiziari della persona) dei soggetti donatori o pazienti trattati, devono essere protetti e preservati. Anche queste sono prescrizioni legali, che se disattese e contestate possono compromettere l'attività di un Centro e prefigurano un quadro sanzionatorio.

In effetti, non è molto coerente pensare di avere registri per la criopreservazione, un *Log-Book* per la strumentazione laboratoristica, un pennarello indelebile (*paillette* e *vials*) se poi non abbiamo stilato un documento di frontiera per il trattamento delle informazioni "sensibili". Attenzione a interpretare la ridotta enfasi posta

Tabella 2: Tipologia degli elementi irrinunciabili del Documentale del Sistema Qualità e Sicurezza (SDQS)

Indice/sommario	Tabellare, conciso, con rif. di legge applicabili ad ogni documento
Manuale operativo	Compatto, non prolisso, riassuntivo di tutto il flusso delle attività (processi e subprocessi)
Verbale di riesame	Audit documentato periodico del sistema di gestione qualità (annuale/biennale)
Log-Book	Sistema per le calibrazioni/pulizie e controlli periodici della strumentazione
POS e linee guida	Procedure documentate, tracciabili e versionate relative ai passi di controllo (<i>Critical Control Points</i> , CCP) indicati nel manuale operativo dal quale riportano riferimenti incrociati (<i>cross links</i>)
Allegati a corredo	Planimetrie, mappe, documenti di delega della struttura e nomine ruoli, <i>curricula</i> , contrattualistica (ad esempio SLA fornitori, accordi terzi per donazioni)

nell'Art. 14 del D.Lgs. 191/07 con un riferimento generico alla tutela della riservatezza; non si tratta di una scelta superficiale, semplicemente il Codice della Privacy è legge, come tale si considera implicitamente applicato.

Anche pensando ad una società di consulenza che fornisca un sistema ISO, il raggiungimento di una certificazione contrattuale è possibile solo per soggetti che applichino tutte le prescrizioni di leggi. È un requisito stesso per la candidatura al pre-audit di certificazione. Nella pratica, chiunque operi in ambito PMA, già dal 1996 (Legge 675/96) espleta i diritti del paziente con un consenso informato (Art. 13).

I medici conoscono questa prassi da molto prima che si istituisse la stessa Autorità Del Garante a p.za Monte Citorio in Roma. Eppure, l'informativa e/o il consenso sono misure minime che non manlevano dagli altri obblighi previsti per la redazione di un DPS (Documento Programmatico della Sicurezza).

Naturalmente, nei casi in cui un CPMA fa parte di una struttura più grande come ad esempio un ospedale, la documentazione sarà ridotta ad un semplice documento di contitolarità, con il quale il responsabile di struttura recepisce la politica generale. Nel caso di utilizzo del supporto informatico di rete, adotta e si conforma con il Disciplinare Tecnico dell'Allegato B del D.Lgs. 196/03 acquisito dall'Amministratore di Sistema (Prov. G.U. n. 45 Feb 2009), altro requisito soggetto a sanzione.

Sicurezza dei lavoratori

In termini organizzativi è raccomandabile integrare il SDQS, in modo analogo a quanto visto per il Documento Programmatico della Sicurezza (DPS previsto dal D.Lgs. 196/03), anche per il Documento di Valutazione dei Rischi come prescritto dal D.Lgs. 81/08 (ex lege D.Lgs. 626/94).

In pratica, il SDQS per la PMA dovrà includere un riferimento al Documento di valutazione dei Rischi (VDR previsto dal D.Lgs. 81/08). In effetti, nell'ambito delle registrazioni del personale, non è possibile eludere un riferimento alla formazione per i rischi e l'uso dei Dispositivi di

Protezione Individuali (DPI). Dimostrare un avvenuto addestramento per le manovre dei campioni in prossimità di un contenitore di azoto liquido è mandatorio anche in considerazione delle implicazioni infettivologiche della manipolazione di campioni non sierologicamente indenni (D.Lgs. 16/10, Sez B p.6.1.2 LG CNT, 2007; Sez. C p1.1 LG CNT).

Uno slogan commerciale legato alla formula 1 che andò molto di moda nel 2000 recitava: i migliori vanno con i migliori. In merito è molto importante comprendere che tutti gli aspetti di sicurezza sopra trattati vanno considerati non solo in termini interni ma anche, e forse maggiormente, in termini esterni. Ricordiamo che la Sez. A p. 8 del documento dell'osservatorio sul D.Lgs. 191 fa riferimento esplicito e mandatorio all'obbligo di stipulare convenzioni e accordi di semilavorazioni solo con soggetti e/o istituti le cui strutture dimostrino un livello di qualità e sicurezza commensurabile al proprio. La resistenza di una catena di acciaio AISI 430 con un anello di alluminio è quella dell'alluminio.

L'avversità non è un "cigno nero"

Avere un sistema di gestione della sicurezza non significa che nulla può accadere; al contrario, significa che sappiamo che un evento avverso è una certezza con una probabilità di accadimento. Si tende a considerare sempre "remota" questa probabilità, ma l'occorrenza del fatto, se registrata in termini pro-attivi e virtuosi, comporta la primaria ed elementare forma di qualità, perché indica la valutazione preventiva di una reazione.

L'Art. 11 D.Lgs. 191/07 e l'Art. 10 del D.Lgs. 16/10 sono orientati alla notifica tempestiva e alle misure reattive.

Quindi, più che il dimostrare che non ci sono problemi, il CPMA deve dimostrare di avere un efficace sistema di comunicazione e di contro-misure di questi.

Peraltro, un sistema reattivo di registrazioni, non solo permette di affrontare con prontezza una situazione per la quale è stata prevista una procedura, ma anche di valutare un tracciato di miglioramento.

Tutti gli schemi normativi di qualità (volontari e contrattuali), comportano un audit metrologico dei parametri di sistema (*Statistical Process Control, SPC*). Il D.Lgs. 191/07 non prevede la definizione di indici di *performance* specifici per gli eventi avversi, tuttavia fa riferimento chiaro alla necessità di svolgere periodiche verifiche (audit interni) grazie alle quali valutare scostamenti della *performance* del sistema. Naturalmente queste valutazioni devono essere documentate ed i registri delle misurazioni (con cadenza arbitraria ma coerente) devono riferirsi a corrispondenti procedure scritte, nelle quali riportare anche eventuali azioni correttive e preventive. Non trascurabile il fatto che l'even-

tuale attuazione di misure adeguate sono esse stesse documentate ed essendo necessario monitorarne l'efficacia, esisteranno anche documenti di registrazione (modulistica o pre-stampati) relativi alla verifica dei risultati di cambiamento. Molto utili sono gli allegati del D.Lgs. 16/10 e del Documento dell'Osservatorio sul D.Lgs. 191, che riportano la modulistica e i facsimile per la notifica, le reazioni e le conclusioni nei casi di avversità.

Ricordiamo infine che gli indici di *performance* vanno riconsiderati anche in ragione dell'aggiornamento scientifico e tecnologico. La Tabella 3 riporta alcuni indici di esempio con relativa sinopsi di computo.

Tabella 3: Indici di performance per valutazioni di audit interni periodici (CPMA di II e III livello)

INDICATORE	NUMERATORE	DENOMINATORE
Tasso sospensioni (annuali)	Cicli sospesi	Cicli iniziati
Tasso ovociti recuperati (bimestrale)	N° ovociti trovati	N° ovociti attesi = N° follicoli aspirati
Tasso ovociti M2 (bimestrale)	N° ovociti M2	N° ovociti totali
Tasso di raccolta seminale entro 1h (annuale)	N° pazienti che consegnano entro 1h	N° pazienti totali
Tasso fertilizzazioni a 2PN (bimestrale)	N° di fertilizzazioni 2PN	N° fertilizzazioni
Tasso fertilizzazioni (bimestrale)	N° ovociti fertilizzati	N° ovociti inseminati
Tasso embrioni di 1° e 2° grado (bimestrale)	N° embrioni 1° e 2° grado	N° embrioni totali
Tasso transfer (bimestrale)	N° trasferimenti	N° <i>Pick-up</i>
Tasso transfer a 3 embrioni (bimestrale)	N° trasferimenti a 3 embrioni	N° trasferimenti totali
Curva di rivelazione CO ₂ incubatori	X = N° misurazioni in sequenza temporale	Y = [CO ₂] rilevata
Tasso di compilazione questionari	N° di questionari compilati ricevuti	N° di questionari distribuiti
Tassi gravidanze (bimestrale)	<i>gravidanze cliniche</i> <i>gravidanze cliniche</i> <i>Life birth rate</i> <i>Life birth rate</i>	<i>Embryo transfer</i> <i>cicli iniziati</i> <i>embryo transfer</i> <i>cicli iniziati</i>

Coerenti con lo stile pratico adottato, affrontiamo un altro tema di grande preoccupazione che riguarda il SQS e la sua documentazione. Il titolo di questo paragrafo allude in modo provocatorio all'incidenza di eventi teoricamente improbabili, che nella realtà hanno una frequenza superiore a quella attesa.

In qualità esistono molte tecniche e modelli di valutazione dei rischi che sono in grado di stimare probabilità di accadimento e impatti di eventi indesiderati. Anche in occasione di Congressi sulla PMA e in alcuni libri di IVF sono citati complessi metodi di valutazione (FTA, FMEA, QDF, LM, ecc.); si tratta di ambiti culturali ingegneristici che valutano costruzioni e apparati industriali. Se applicati, comunque andrebbero implementati in modo semplificato, associando alla probabilità di accadimento di un danno anche un punteggio fattorizzato di impatto.

Nella PMA, nessun riferimento specifico è presente nelle normazioni (legali o meno); eppure alcuni Responsabili di Struttura, forse confusi o mis-informati, invocano addirittura la *risk analysis* e il *risk management* (peraltro domini tra loro molto diversi). Chi scrive è dell'avviso che per le esigenze di un responsabile di CPMA sia poco realistico spendere tempo e risorse in metodologie di controllo sofisticate da allegare al documentale.

Dove necessario, per valutare una non conformità e comunicarla efficacemente è sufficiente una metrologia elementare, usando ad esempio una scala di valori per attributo (molto/poco/assente); in seguito, sarà il *follow-up* di queste valutazioni che potrà essere espresso quantitativamente (contingenze, incidenze e/o *trends*). Naturalmente, nel registro considerato, di volta in volta deve trovarsi un sinottico descrittivo e/o una legenda a piè pagina che spieghi più in dettaglio. Né il documento dell'osservatorio sul D.Lgs. 191, né il D.Lgs. 191/07 prescrivono valutazioni quantitative e/o probabilistiche; come visto in precedenza, in mancanza di modelli di riferimento e/o casistiche ufficiali, un responsabile può validare i propri riscontri anche solo sulla base delle proprie casistiche

storiche, considerando di fatto plausibili e accettabili le probabilità di eventi negativi. Di fatto troviamo un riferimento preciso all'"analisi dei rischi documentata" solamente al paragrafo del "Rilascio di cellule ed embrioni" (Sez. E p. 10.), e implicitamente lascia al Responsabile che l'approva la facoltà di stilare secondo propri criteri. Diversamente dal puntuale riferimento alla "Analisi di rischio", la quasi totalità delle prescrizioni lungo le fasi della PMA (legali o meno), richiamano in modo ridondante all'obbligo di "minimizzazione del rischio". In relazione al contesto considerato, la minimizzazione del rischio può essere riferita ad un'infrastruttura, ad un'attività, ai reagenti (validati se prodotti internamente) e al campione donato (immunità sierologica). Tale principio è sempre orientato a scongiurare la contaminazione sia essa crociata (campione-campione), sia essa incidentale (operatore/lavorante) o gestionale (trasporto terziario).

Due testi di riferimento estesi sulla valutazione dei rischi in ambito biomedicale sono certamente l'"*International Standard for the Risk Management to Medical Devices (EN ISO 14971)*" e l' *Annex 20* delle GMP. Per le esigenze commensurate alla portata del presente scritto, chi scrive raccomanda l'approccio semplificato eppure esauriente indicato nell' "*Annex 4: Evaluation of Risk Assessment Reports*" dell'"*Operational Manual for Competent Authorities – Ver 1.0 /2009*" (EUROPEAN COMMISSION HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL).

Donazione, campione e tracciabilità

Un tema discusso del D.Lgs. 191/07 riguarda la "tracciabilità", che viene molto dettagliata nell'Articolo 8 ma si sviluppa su tutto il sistema di gestione, traversando tutte le fasi del processo (ad esempio ricezione, donazioni, etichettatura, stoccaggio, ecc.) e i corrispondenti articolati (dall'Art. 19 all' Art. 24 e Art. 28 delle disposizioni finali nel Capo VI).

Il ruolo critico della tracciabilità è spiegato dalla necessità di permeare e coniugare le attività in luoghi e tempi progressivi. Il concetto virtuoso

alla base è quello ereditato dai sistemi qualità: *from cradle to tomb*.

Il meccanismo sostanziale della tracciabilità si basa sulla codifica referenziale, quindi sulla registrazione passo-passo di un campione cui viene assegnato un codice univoco in associazione con identificativi (altrettanto univoci) di materiali, luoghi, attività e persone con cui il campione stesso interagisce. Questa associazione, inoltre, collocata con un progressivo temporale (data oraria o *time-stamp*), permetterà di risalire il percorso da donatore a ricevente.

Un oggetto di confusione nella gestione della tracciabilità deriva dal sistema di codifica o, come sarebbe più utile dire, dai sistemi di codifica. Abbiamo infatti diverse codifiche in ragione del contesto e/o della veicolazione e trasporto. Un primo codice univoco che certamente riguarda il CPMA è quello coniato per identificare il campione, ed eventuali prodotti derivati che originano da donazione nello stesso centro (codifica intramurale). In merito, non esistono regole stringenti o indicazioni vincolanti: il Centro può scrivere un codice, auspicabilmente parlante, che abbia un riferimento alfabetico (comunque anonimo), uno geo-spaziale (Med, Lab2, ACC1 ecc.) e uno numerico (progressivo o cronologico). In definitiva, massima libertà e autonomia purché la convenzione sia omologata e convenuta tra tutti gli operatori lungo le fasi e nei passaggi di processo. Come dire che esisterà opportuna prassi scritta nel manuale operativo [(Art. 28 comma 1, lettere f) e h)].

Un secondo sistema di codifica è quello europeo (Capo V Art. 25 comma 2). Questa codifica non riguarda solo il campione da donazione autoctona, ma anche lo stesso CPMA in quanto struttura codificata in un registro ufficiale (si pensi alle vecchie targhe automobilistiche che tradivano la città di origine). Nella legge si cita un'elaborazione unificata di codifiche che però, alla data di stesura di questo articolo, non è dato di conoscere. L'imbarazzo nel trattare questo punto deriva quindi dal fatto che, in mancanza di un riferimento ufficiale nel D.Lgs. 191/07 ci si debba rivolgere all'Allegato XI del D.Lgs. 16/10 all'Art. 15. Ancorché elementare

nella struttura delle voci richieste, l'allegato non chiarisce come coniare un codice e piuttosto sembra far riferimento ad un modulo di informativa. Peraltro, nella clausola relativa al prodotto, in italiano, si fa riferimento ai termini "nomenclatura di base" e "sottopartita" che sono molto generici e non spiegati in alcuna legenda. In merito si spera in una rettifica evolutiva da parte degli organismi deputati, anche perché questo argomento investe tutta la problematica delle spedizioni di campione tra strutture.

Trattiamo il problema delle codifiche per quanto attiene agli articoli 22, 23 e 24. Si tratta dei casi di rapporti con istituti terzi nella veicolazione di campioni pertanto legati al sistema di codifica europea di cui al punto precedente.

È pacifico che la tracciabilità sia ancor più necessaria al di fuori della struttura quando i campioni sono trasportati; che sia in uscita o in entrata, fuori dal sistema locale, l'etichettatura e la codifica trasporteranno l'identificazione di origine ed è improbabile che quella della struttura ricevente segua la stessa metrica.

Proprio in questa situazione diventa vincolante associare alla codifica autoctona l'identificativo della struttura, in quanto solo con la geo-referenzialità sarà possibile rispettare le prescrizioni dell'Art. 8.

Da ultimo, seppure non meno importante, va posta giusta attenzione al coordinato di articoli che con la tracciabilità regola i rapporti di eventi avversi. Al contrario di quanto rilevato per la definizione del sistema di codifica europea (paragrafo precedente), una completa e ben strutturata pletera di allegati è fornita come la modulistica da usare per registrare, riportare e spedire verbali di eventi avversi (campioni infettati, contaminazioni, mix-up, incidenti strumentali, ecc.).

Le registrazioni: datazioni, attribuzione dei ruoli ed etichettatura di materiali e strumentazione

Quale che sia il sistema di codifica della donazione e/o campione, si è detto che questa va associata e correlata ai luoghi, ai materiali e alle attività lungo tutto il processo di lavorazione. Praticamente, questo viene svolto con le regi-

strazioni, che altro non sono che la modulistica compilata da medici, laboratoristi ed operatori che svolgono le attività di passaggio tra le fasi. Evidentemente registrazioni e etichettatura (nei termini introdotti precedentemente), sono reciprocamente vincolati e referenziati. È proprio la loro associazione nello stesso cartaceo che correla le attività ai ruoli e al momento del processo.

Prendiamo ad esempio un *log-book* dell'area di criopreservazione/stoccaggio (tipologia di documento citato nella Tabella 2). Dando per ovvia la scrittura vetropersistente sui contenitori, dobbiamo scrivere a) un riferimento temporale, b) un riferimento dell'operatore (ed eventuale compresenza medica, se prevista), c) un riferimento strumentale (ad esempio tank3B o Bidone5A) e un riferimento topologico (ad esempio Area CrioLAB3).

In modo necessariamente ridotto, possiamo pensare ad un'etichetta come un segnaposto di una determinata area, per un determinato operatore, che usa un determinato strumento/ materiale, ad un certo momento operativo. Questa triangolazione è stata definita e formalizzata in un manuale operativo, spiegata in una procedura e, per l'appunto, verbalizzata in un registro.

Le registrazioni, pertanto, rappresentano la formalizzazione di un sistema di tracciabilità attivo, e in sede di controllo un ispettore esperto ne controlla la congruenza incrociando i riferimenti. Una completa trattazione di questo argomento è fuori dai limiti di questo articolo, tuttavia la Tabella 4 riassume una *check-list* (lista di riscontro per audit). Scorrendola esauriamo i punti critici di controllo (Critical Control Points, CCP - HACCP) in occorrenza dei quali è opportuno avere un corrispondente documento, sia esso una POS, un verbale, un allegato o quant'altro utile a validare l'attività cui si fa riferimento.

Naturalmente la lista della Tabella 4, esemplificativa e non esaustiva, si riferisce anche ad attività e fasi che potrebbero non essere applicabili per un CPMA. Per esempio, se un centro in riferimento all'applicazione della Legge 40 esclude la lavorazione di campioni sieropositivi già in sede di intervista della coppia, è chiaro

che per lo stoccaggio e la criopreservazione non si considereranno le registrazioni di un contenitore di azoto alternativo, perché semplicemente non esiste.

Comprovabile, vivo e virtuoso: indicatori di miglioramento continuo (dalla politica al verbale di riesame)

Si è detto di come sia fondamentale per la documentazione del SGQ la redazione del manuale operativo (MO), ma se possibile, è ancora più cardinale il documento del "Verbale di riesame" il cui acronimo è VDR. In un sistema di gestione qualità (e non dimentichiamo anche sicurezza), tutto viene immaginato dinamico e cangiante. Il ciclo della virtuosità consiste nella continua revisione del proprio operato il quale è stato auto-definito e auto-determinato formalmente (scriviamo una politica semplice e ad alto livello), quindi viene provato sul campo e riscontrato con le registrazioni (verbali, modulistica, registri), così da poter essere verificato periodicamente rispetto ad obiettivi prefissati.

Questo schema, noto tecnicamente come ciclo di Deming (o ciclo PDCA: *Plan Do Check Act*), è applicabile a qualunque processo e/o sistema produttivo ed è utilizzabile anche come *framework* di riferimento ossia come linea guida. Seguiamo un percorso ideale per il caso specifico della PMA, e solo con riferimento alla gestione dei documenti del sistema qualità SDQS.

Si parte con la declamazione ("Statement" secondo il *British Standard Institute*, BSI) di una politica della qualità e sicurezza (firmata dalla proprietà - vedi sopra riferimento alla Carta dei Servizi); questo foglio viene esposto e reso pubblico per affissione di vetrofania (sito web laddove disponibile). Un successivo documento è certamente il manuale operativo MO per il quale nella Tabella 5a troviamo un sinottico indicativo.

La Tabella 5b si focalizza sul VDR (da non confondere con l'acronimo Valutazione dei Rischi del D.Lgs. 81/10). Dopo quanto sopra scritto, appare evidente che nella fase di audit tutto il ciclo passa al "setaccio" della valutazione (auspicabilmente ri-valutazione). Seguendo il som-

Tabella 4: RegISTRAZIONI per i Punti critici di controllo (CCP, Critical Control Points) lungo le fasi del processo

Gameti, zigoti ed embrioni criopreservati

- le tecniche di congelamento e scongelamento utilizzate;
- il tipo e l'eventuale numero di lotto del crioprotettore usato;
- in caso di embrioni, lo stadio dello sviluppo embrionario;
- il numero di zigoti o embrioni contenuti in ogni *paillette/vials*;
- il numero di ovociti contenuti in ogni *paillette*;
- la concentrazione di spermatozoi mobili contenuta in ogni *paillette*;
- il numero di *paillettes* conservate per ogni paziente.

Ricevimento delle cellule presso il Centro

- luogo e data del prelievo;
- lettera di accettazione, se ricevimento da altro centro;
- verifica imballaggio, trasporto ed etichette conformi alle POS;
- eventuale registro di non conformità se applicabile;
- eventuale gestione quarantena e successiva valutazione di idoneità.

RegISTRAZIONE documenti pazienti

- le generalità di entrambi i partner, il loro recapito;
- luogo del prelievo;
- schede con descrittive delle tecniche minori e maggiori;
- distinzione del materiale (paziente/coppia rintracciabilità singoli individui coinvolti);
- modalità di lavorazione;
- procedure POS e procedimenti applicati nei passaggi critici del processo devono essere identificati e sottoposti alla verifica in doppio di due operatori (doppia firma).

Terreni, reagenti, materiali

- allegati a corredo: certificati di sterilità e qualità forniti dalle Ditte produttrici;
- verifica standard riconosciuti in campo internazionale (o propria validazione statistica);
- verifica letteratura o linee guida approvate da Comitato Scientifico (allegato verbale);
- terreni/reagenti riportati nella scheda gamete/paziente;
- reagenti autoctoni: registro n° lotto, data produzione e scadenza, sigla, validazione.

Stoccaggio e Criopreservazione

- pulizia e manutenzione dei contenitori criogenici;
- riempimento dei contenitori criogenici;
- controllo dell'accesso ai contenitori criogenici;
- tecniche congelamento e scongelamento;
- localizzazione dei campioni e durata della conservazione;
- contenitore differenziato per crioperservati contaminati (se applicabile);
- trasporto di campioni contaminati.

Rilascio e smaltimento

- inventario attuariale embrioni: status utilizzo ed eventuale abbandono;
- dove applicabile: rinuncia scritta al futuro impianto degli embrioni crioconservati;
- documentazione di tentativi reiterati per almeno un anno (ricontattare coppia /donna);
- POS per circostanze, responsabilità e procedure inerenti al rilascio di gameti;
- dichiarazione in uso, le cartelle mediche pertinenti, registrazioni di lavorazione e verifiche dei risultati dei controlli
- valutazione dei rischi documentata e approvata dalla persona responsabile
- smaltimento documentato e motivato con ragioni per iscritto.

Tabella 5a: Sommario indicativo di un Manuale Operativo (MO) del sistema qualità

1. LA MISSIONE
2. LA POLITICA DELLA QUALITÀ (*PMA, Safety e Privacy*)
3. L' ORGANIGRAMMA (*diagramma albero anche solo grafico*)
4. IL FUNZIONIGRAMMA (*diagramma anche solo grafico del processo*)
5. LE RESPONSABILITÀ E LE QUALIFICHE NELLA STRUTTURA
6. PROCESSI ED EVENTUALI SUB-PROCESSI (*elenco e descrittiva*)
7. ELENCO DEI DOCUMENTI CARTACEI
8. DISCIPLINARE TECNICO DEL SISTEMA INFORMATIVO (*DPS se presente*)
9. PRASSI DI SICUREZZA

Tabella 5b: Sommario indicativo del verbale di riesame (VDR) del sistema qualità

1. DATI E ANALISI INDICATORI DI PROCESSO E DI PRESTAZIONE/ESITO
2. ANALISI NON CONFORMITÀ
3. ANALISI OBIETTIVI PIANIFICATI
4. AZIONI INTRAPRESE A SEGUITO DEGLI AUDIT INTERNI
5. AZIONI INTRAPRESE A SEGUITO DEGLI AUDIT DELL'ENTE DI CERTIFICAZIONE
6. INFORMAZIONI DI RITORNO DELLA CLIENTELA (*reclami e moduli di riscontro*)
7. MONITORAGGIO SODDISFAZIONE (*analisi non parametrica della qualità percepita*)
8. RAPPORTO E RISULTATI DELLO SVILUPPO COMPETENZE
9. RAPPORTO DI ADEGUATEZZA DELLE RISORSE (*infra-struttura, ruoli e ambienti*)
10. VALUTAZIONI E PROPOSTE DI MIGLIORAMENTO CONTINUO
11. NUOVI OBIETTIVI E INVESTIMENTI
12. RELAZIONE DELLE AZIONI CORRETTIVE E PREVENTIVE (*se intraprese*)
13. PIANO DI SVILUPPO (*almeno biennale*)

mario degli elementi del VDR, riconosciamo i documenti del SDQS che abbiamo preparato e compilato durante il funzionamento del sistema. Ricordiamo che una parte del documentale cartaceo deve distinguere documenti "attuativi" e documenti "operativi" (più esatto sarebbe dire "operazionali"). Tipicamente, una politica o una lettera di incarico sono documenti attuativi, mentre un verbale di formazione o un registro dell'area di criopreservazione (più genericamente un *log-book*) sono documenti operativi. Strutturalmente, possiamo pensare al MO e al VDR come i due piloni di un ponte e concettualmente possiamo dire che la loro interrelazione è come una partita a biliardo: prima dichiariamo la palla e la buca: se manteniamo fede al proposito segniamo un punto.

Cosa manca?

Inevitabilmente, dopo aver scorso uno ad uno i requisiti previsti dai sopralluoghi di ispezione, un responsabile si pone un quesito: cosa manca? In effetti, valutando il D.Lgs. 16/10 e confrontandolo con il documento dell'Osservatorio sul D.Lgs. 191, si notano alcune singolarità. È indubbio che un responsabile di struttura si prepara per l'ispezione in ragione di ciò che viene richiesto. Tuttavia ci sono alcuni significativi disallineamenti che per completezza citiamo di seguito.

La validazione

È largamente acquisito che la validazione rappresenti la prova oggettiva dell'esattezza di un'evidenza. Nell'ambito della PMA, e delle

prescrizioni che la regolano, è meglio riferirsi ai metodi di validazione.

I fondamenti scientifici delle tecniche di procreazione medicalmente assistita sono presenti in letteratura quale prova oggettiva e terza, ma nel quadro normativo e nei criteri di valutazione del livello di soddisfazione delle misure di controllo adottate, un CPMA deve ricorrere ad un'autovalutazione.

Ridimensionando per motivi espositivi, possiamo dire che purché esposte e giustificate, le misure organizzative e i termini di riferimento del proprio sistema di qualità e sicurezza possono essere auto-definite.

Il maggior problema della validazione in PMA riguarda alcuni aspetti pratici quali, ad esempio, la valutazione del particolato dell'aria nell'area di laboratorio, l'uso del micromanipolatore fuori dalla cappa a flusso laminare verticale.

Queste attività non possono riferirsi ad un *gold standard*, quindi sono necessariamente auto-referenziali; nel caso di un CPMA che fa riferimento ad una sovra-gestione ospedaliera, questi compiti potrebbero essere svolti da un *service* esterno.

Ancora, se consideriamo la pressione parziale di CO₂ in un incubatore (peraltro discussa tra le scuole di pensiero), è chiaro che un registro di *benchmark* non ha il significato di una validazione.

Per la validazione delle POS, sappiamo che se queste cambiano, anche il sistema qualità e le prassi correlate cambiano, ma questo di per sé non è una validazione. Saranno i cicli successivi di verifica a fornire una misura dell'affidabilità di una prassi. Quindi, anche in questo caso, per un'ispezione il miglior sistema di riferimento rimane il proprio.

In conclusione, un ciclo di audit fornisce di fatto la validazione dei propri metodi in ragione di quelli precedenti perché, semplicemente, ogni prassi operativa è peculiare e non avrebbe senso confrontarla con quella di altri.

Contaminazione crociata

Molta attenzione è richiesta nel rilevamento e nella comunicazione degli eventi avversi. Vale

la pena di puntualizzare che esiste uno sbilanciamento oggettivo tra le misure proattive per scongiurare una cross-contaminazione e la valutazione microbiologica di indennità del campione. Rileviamo che alcuni germi citati nel D.Lgs. 16/10 (All. II p.3) non sono riportati nel documento dell'osservatorio sul D.Lgs. 191.

Rispetto ai marcatori biologici considerati (All. II p.2.1), da un punto di vista microbiologico esistono alcuni dubbi. Al punto 3.2 del D.Lgs. 16/10 sono indicati 90 gg come il limite inferiore della finestra utile di controllo prima della donazione. Considerando il gruppo di germi di cui in All. II (pensiamo ai soli retrovirus), i termini sembrano piuttosto discutibili; peraltro, la severità e le modalità di controlli diagnostic sono condizionate alla precoce anamnesi de medico (Art. 4, lettera b e Art. 5, comma 2).

Riferendoci a ciò che di pubblicato esiste (letteratura piuttosto limitata), nessuna contaminazione tra *vials* e *vials* è dimostrata; dopo tutto dove riscontrata, la presenza di germi (Gram negativi e positivi, miceti, protozoi e micoplasmi) non ha compromesso la fertilizzazione *in vitro*. D'altra parte, con una riflessione intellettualmente onesta, nessuno si stupisce che in natura la riproduzione umana avviene senza alcun riguardo al grado di sepsi.

Semplificare, ma non con un Cirannino

La facoltà delle Regioni di attuare la legge con alcuni ritocchi e/o deroghe, ha prodotto alcune leggere discrasie di obblighi e requisiti strutturali e funzionali alle diverse latitudini della nostra penisola.

Ciò che un consulente spesso deve fronteggiare, auspicabilmente nel modo più elegante possibile, è un responsabile di CPMA che chiede di poter avere un semplice elenco delle cose che servono: "sa, intendo quelle veramente giuste indicate dalla Regione".

L'imbarazzo è talora ineludibile perché scorrendo i verbali dei DGR firmati in adunanza dagli assessori (comunque legge cogente), accade ad esempio, di leggere una raccomandazione all'uso di una cappa laminare a flusso orizzontale. Ancora, tra le competenze mandatorie tro

viamo medici presuntivamente esperti di semiologia piuttosto che seminologia.

Insomma, anche umanisti esperti di simbologia! Queste asserzioni sesquipedali, peraltro, sono formalizzate in modo apparentemente indubitabile giacché sono spesso in neretto e sottolineate! Davvero inevitabile il dubbio e la confusione. Comunque, e per amore di correttezza, chi pratica la biologia cellulare "*under the wood*" preferisce una cappa a flusso verticale!

Chi ha avuto la bontà di leggere fino a questo punto, si è assuefatto all'idea che in PMA non è possibile alcuna forma di generalizzazione e che avere un Cirannino da scopiazzare non necessariamente semplifica.

Con il proposito di non avere un tono qualsiasi, citiamo a campione e in modo discorsivo alcuni aspetti pratici che non sono dettagli trascurabili. Nel momento storico attuale possiamo parlare di F.A.Q. (*Frequent Asked Questions*) come quelle dei siti web.

- Un CPMA, primo livello o superiore, non deve ignorare che il locale dove si prepara il campione seminale non è quello delle attività ambulatoriali e va collocato all'interno della stessa struttura. Attenzione ai casi di trasporto termostato, nel caso di reparti di padiglioni differenti.
- Area dedicata e architettonicamente distinta per i contenitori criogenici: un numero congruo ed eventualmente duplicati in caso di accettazione di campioni sierologicamente non indenni e/o indeterminati. Non dimenticare che il locale criogenico (serrato e segnalato), deve essere areato e ventilato: l'apprensione non è per il contenuto (di per sé ben più che al fresco), piuttosto per gli operatori.
- Assicuriamoci di tele-controllare i termostati con un sistema di allarme centralizzato; un centro privato è maggiormente credibile se il software può inviare un sms/email (guardianaggio solo esterno).
- Un gruppo di continuità non lo si nega a nessuno! Lo sappiamo, ma attenzione a non riciclarne uno dagli uffici tecnici e verificate che abbia un adeguato dimensionamento (assorbimento di tampone e dell'emivita di supporto di carico). Si tratta di un calcolo non improvvisato

e non semplicemente di leggere le specifiche sull'etichetta CE.

- Quando i dosaggi ormonali li fa qualcuno più rapido di voi all'esterno, sinceratevi di avere i documenti di una convenzione.

- L'ostetrica fa parte del gruppo PMA. Ottimale! Firmate però un verbale congiunto di formazione, anche solo un'intervista preliminare, per spiegare le diverse necessità infermieristiche. Assistere un *transfer* ecoguidato o isteroscopico è diverso dall'infusione di ossitocina o dal rilevamento del battito cardiaco fetale.

- Istruzione e formazione per la strumentazione di un carrello di emergenza.

- Di tutti i parametri fisici stabili e costanti per i locali chirurgico e laboratoristico, quello maggiormente vincolante è la resa del filtraggio (superiore 99,95 %, vedi GMP).

- Assicuratevi che il livello dello spazio di sterilità abbia sia caldo che freddo e la rubinetteria non manuale. Date per ovvie le adeguate quadrature e volumetrie dei locali, pavimenti senza spigoli e non sdruciolevoli, materiali di rivestimento inerti e simili, ricordiamo che la *routine* va condotta sempre in compresenza di tre operatori. L'attiguità della camera biologica garantisce questo equilibrio anche durante la preparazione del seme al bancone di conta in Neubauer/thoma.

- Nessun ispettore controllerà che la lampada scialitica sia pulita, ma per l'aspirazione ovocitaria abbiate 2 pompe di aspirazione (meglio una terza con alimentatore tamponato da carica batterie).

- Visto che le avete progettate (e verosimilmente pagate), tenete in sala transfer una copia delle procedure del piano per le situazioni di emergenza in cui il pulsossimetro e il pallone ambu non occorrono più. Usate un faldone plastico con fogli singoli avvolti in trasparenze.

Nessun ispettore scandirà sistematicamente ogni millimetro del vostro sistema qualità! Pochi indizi mirati e alcuni indicatori di dettaglio danno una suggestione completa. Un etologo osserva le orecchie della leonessa per capire se è in fase di estro o è già incinta.

Impatto economico della qualità e costo della sicurezza

Tipicamente trattato per ultimo, affrontiamo l'argomento del costo della gestione della qualità e della sicurezza; si tratta di un punto tanto ineludibile quanto non quantificabile in modo certo. Infatti, dopo alcuni decenni di esperienza nel campo, si arriva alla conclusione che il modo più corretto di valutare questo sforzo è quello di rivoltare la prospettiva. Un responsabile accorto non ritiene utile chiedersi quanto costa conformarsi alle prescrizioni legali, piuttosto si chiede quanto costa non farlo.

Quindi, se appare evidente che non esiste un modo univoco e/o migliore di conformarsi alle prescrizioni legali, lo stesso vale per i costi, e spendere di più non necessariamente vuol dire più certezza di conformità.

La prima e più importante considerazione nel dimensionare gli aspetti economici parte dalla rivalutazione di ciò che un CPMA già ha. Di fatto, i CPMA si presume che già adottino un elevato livello di professionalità e buona prassi per ragioni inerenti la professionalità e il *business* di questo ambito. Quindi un costo di analisi degli "assets" e delle risorse già disponibili porta a definire per differenza solo gli elementi effettivamente nuovi e/o necessari.

Praticamente, un sopralluogo preliminare deve inventariare e classificare la strumentazione, gli spazi e le risorse professionali ereditandone la documentazione correlata (ad esempio CV e lettera incarico per un biologo, planimetria e disegni di impiantistica per area laboratorio, ecc.). La fase di sopralluogo ha un costo, sia che sia "fatta in casa" o condotta da un consulente esterno; essa può durare qualche ora o dei giorni in ragione dello sforzo necessario al reperimento delle informazioni. Maggiore è il livello di accuratezza di questa fase, più semplice e breve sarà la progettazione e la redazione del SDQS.

In sintesi, e con una metafora termodinamica, potremmo dire che il punto di equilibrio ergonomico tra massima economia di gestione del CPMA e la più alta efficienza nella resa misura-

bile del servizio (ad esempio n. gravidanze cliniche) è bilanciato dall'entropia (tutte le attività e lavorazioni dei cicli) e dall'entalpia (investimenti assets e competenze professionali) del sistema.

Se volessimo addirittura immaginare un volume fisso di casi trattati nella unità di periodo, l'analoga termodinamica sussiste e potrebbe essere anche misurata come processo "Isocoro". Semmai lo si ritenesse utile, sarebbe possibile confrontare in modo oggettivo i centri di tutta Italia.

Conclusioni

I contenuti trattati in questo articolo indicano gli elementi essenziali per un approccio organizzativo di un Centro di PMA mirato al raggiungimento della conformità con i requisiti di legge del D.Lgs. 191/07, alla normazione correlata e al documento dell'Osservatorio sul D.Lgs. 191. Con uno stile sintetico e un approccio "fai da te", al responsabile di CPMA sono stati forniti gli elementi essenziali per affrontare la messa in opera di un sistema di gestione secondo i requisiti di legge.

Trattando i temi maggiormente discussi e controversi, sono state descritte le iniziative strategiche per scegliere in merito a certificazione, tracciabilità, gestione delle avversità, formazione e scelte economiche.

È stato raccomandato che, anche quando una struttura adotta un supporto professionistico di consulenza per le attività formali come la redazione del documentale cartaceo del sistema di qualità e sicurezza, è irrinunciabile che la proprietà mantenga un controllo progettuale diretto sulla gestione del sistema.

In definitiva molti degli obblighi di legge, e la quasi totalità delle misure che è necessario intraprendere, dipendono da una consapevole conoscenza del sistema; i responsabili di struttura sono i migliori conoscitori dei processi e delle prassi in ambito PMA. Loro potranno rendere investimenti e sforzi organizzativi funzionali ed economicamente sostenibili.