

Indice

| | | |
|-------------|---|-----------|
| I. | Oggetto e campo di applicazione | 2 |
| II. | Spiegazione generale dell'obbligo di autorizzazione ai sensi dell'art. 16 LEp | 2 |
| III. | Disposizioni dell'OLab che sono in relazione diretta o indiretta con le procedure di analisi sviluppate internamente o con i sistemi di analisi CE-DIV modificati dai laboratori | 3 |
| A | Responsabilità della direzione tecnica di laboratorio nella microbiologia | 3 |
| B | Kit, apparecchi e reagenti in uso | 4 |
| C | Convalida di un'analisi modificata o sviluppata internamente | 4 |
| D | Fasi di fabbricazione in laboratorio dei componenti di un'analisi modificata o sviluppata internamente | 5 |
| E | Implementazione (approvazione per impieghi di routine) di un'analisi modificata o sviluppata internamente | 6 |
| F | Misure di assicurazione della qualità per l'analitica corrispondente | 8 |
| G | Informazioni al committente in merito all'analisi impiegata | 10 |
| IV. | Notifiche su dispositivi fabbricati e utilizzati nelle istituzioni sanitarie | 11 |

I. Oggetto e campo di applicazione

In questo documento sono riassunte e spiegate le principali disposizioni dell'ordinanza concernente i laboratori microbiologici (OLab, RS 818.101.32; stato al 1° settembre 2023), che riguardano le procedure di analisi sviluppate internamente o i sistemi di analisi con marcatura CE (CE-DIV) modificati dai laboratori.

Le aspettative e i requisiti che ne derivano corrispondono ai punti di controllo essenziali che possono essere verificati nell'ambito delle ispezioni previste dall'OLab e che riguardano simili procedure di analisi. Questo documento funge da orientamento per i laboratori microbiologici autorizzati.

II. Spiegazione generale dell'obbligo di autorizzazione ai sensi dell'art. 16 LEp

Le strutture che effettuano o desiderano effettuare analisi microbiologiche per diagnosticare o escludere la presenza di malattie trasmissibili dell'uomo necessitano, in base alla legge sulle epidemie (LEp, RS 818.101), di un'autorizzazione d'esercizio. L'autorità competente per il rilascio dell'autorizzazione è Swissmedic (OLab art. 2). Sono interessate le strutture che:

- effettuano analisi diagnostiche ed epidemiologiche (diagnosi di pazienti) (OLab art. 1 cpv. 1 lett. a);
- svolgono analisi microbiologiche per escludere la presenza di una malattia trasmissibile attraverso il sangue, i derivati del sangue o gli espunti (OLab art. 1 cpv. 1 lett. b);
- eseguono analisi per rilevare la presenza di un agente patogeno in campioni ambientali in caso di eventi biologici (OLab art. 1 cpv. 1 lett. c).

Le condizioni dell'OLab devono essere soddisfatte per ottenere la relativa autorizzazione (OLab art. 12), e i laboratori autorizzati devono soddisfare e rispettare le disposizioni dell'OLab, in vigore dal 1° gennaio 2016, per mantenere l'autorizzazione (OLab art. 15). I contenuti dell'OLab e dei suoi allegati costituiscono la base su cui l'Ispettorato di Swissmedic, l'unità «Inspection Management and Blood Surveillance» (IMBS), verifica i requisiti dell'autorizzazione previsti dalla legge e gli obblighi dei laboratori (sezioni 2 e 4 dell'OLab) e sostiene le ispezioni e i controlli previsti a tale scopo (art. 11 cpv. 3 e art. 13 cpv. 1 OLab). L'Allegato 1 dell'OLab fornisce ai laboratori una «Buona prassi», affinché lavorino secondo regole di base e norme comparabili. L'Allegato 2 fa riferimento alle norme ISO 17025 e 15189, per ciascuna attività autorizzata, che i laboratori microbiologici devono prendere in considerazione quando creano sistemi di gestione della qualità.

III. Disposizioni dell'OLab che sono in relazione diretta o indiretta con le procedure di analisi sviluppate internamente o con i sistemi di analisi CE-DIV modificati dai laboratori

A Responsabilità della direzione tecnica di laboratorio nella microbiologia

OLab, Allegato 1:

- N. 2.2.1:** Il dirigente di laboratorio è responsabile del personale, della conformità e della validità delle procedure di analisi nonché della conformità di impianti, apparecchi e reagenti.
- N. 4.3.1:** La scelta dei sistemi di analisi e delle procedure, dei metodi, degli strumenti, dei reagenti e del materiale di consumo è determinata dalle esigenze cliniche, in particolare per quanto riguarda la sensibilità, la specificità, l'esattezza, la ripetibilità e la riproducibilità analitica e diagnostica, comprese le interferenze note, i limiti di rilevazione e il tempo di esecuzione.
- N. 7.1:** Il dirigente di laboratorio è responsabile della qualità delle prestazioni.

Punti di controllo basati sull'OLab¹:

Il laboratorio deve disporre di processi e procedure consolidati e controllati che dimostrino che il dirigente di laboratorio, al momento dell'introduzione di un'analisi con marchio CE o di una nuova procedura di analisi sviluppata internamente, o di un sistema di analisi CE-DIV modificato, ne assume la piena responsabilità e ha verificato e approvato la documentazione rilevante (p. es. piano di verifica o di convalida, rapporto di verifica o di convalida, lista di controllo per l'implementazione, ecc.), prima di approvare un'analisi per l'uso e la lavorazione di campioni di pazienti. La pianificazione e la decisione per l'introduzione di una nuova analisi spettano alla direzione del laboratorio, alla quale si richiede inoltre che prenda posizione, in relazione alla destinazione d'uso prevista, anche sui risultati di convalida/verifica ottenuti dal laboratorio e sui requisiti clinici.

¹ Nota: un'ispezione è un controllo a campione, e durante l'ispezione non tratta necessariamente tutti i punti di controllo menzionati nel documento. Inoltre, i punti di controllo inclusi in questo documento di orientamento non devono essere intesi come un elenco esaustivo.

² Nota: i singoli requisiti si applicano indipendentemente dal fatto che si tratti dell'uso di una procedura di analisi commerciale o di una procedura sviluppata o modificata internamente.

B Kit, apparecchi e reagenti in uso

OLab Allegato 1:

N. 5.8.1: Possono essere utilizzati soltanto kit per analisi, apparecchi e reagenti conformi all'ordinanza del 17 ottobre 2001 relativa ai dispositivi medici (RS 812.213). Ciò comprende anche i prodotti fabbricati nei laboratori.

(Nota: L'ordinanza relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro (ODIV) (RS 812.219) è in vigore nel settore della diagnostica in vitro dal 26 maggio 2022.)

N. 5.9.6: Nel caso di sistemi sottoposti a valutazione della conformità vanno rispettate le istruzioni del fabbricante. Nel caso di sistemi modificati o sviluppati dal laboratorio stesso si applicano i requisiti stabiliti dal laboratorio.

Punti di controllo basati sull'OLab¹:

Il laboratorio deve poter dimostrare che i dispositivi marcati CE-DIV vengono utilizzati nell'ambito della destinazione d'uso prevista dal fabbricante e in conformità alle disposizioni del fabbricante (p. es. IFU). Per le analisi sviluppate o modificate internamente si richiede che il laboratorio definisca la destinazione d'uso e scriva le istruzioni per l'uso (cfr. anche i punti da C. a G qui in basso).

(Nota: le disposizioni dell'OLab e dei relativi allegati non sono studiate e previste al fine di coprire una verifica completa delle disposizioni legali dell'ODIV, né di garantirla).

C Convalida di un'analisi modificata o sviluppata internamente

OLab, Allegato 1:

N. 4.3.1: La scelta dei sistemi di analisi e delle procedure, dei metodi, degli strumenti, dei reagenti e del materiale di consumo è determinata dalle esigenze cliniche, in particolare per quanto riguarda la sensibilità, la specificità, l'esattezza, la ripetibilità e la riproducibilità analitica e diagnostica, comprese le interferenze note, i limiti di rilevazione e il tempo di esecuzione.

N. 5.9.2: Se un sistema di analisi è stato modificato o una procedura è stata sviluppata dal laboratorio stesso, le prestazioni del sistema di analisi (sensibilità analitica, sensibilità diagnostica, specificità analitica, specificità diagnostica, esattezza, ripetibilità, riproducibilità, comprese le interferenze note, i limiti di rilevazione e il tempo di esecuzione) sono elaborate e documentate prima di analizzare il campione di un paziente.

Punti di controllo basati sull'OLab¹:

A livello del suo sistema di gestione della qualità (GQ), il laboratorio deve avere disposizioni sulle procedure di convalida, che standardizzano ampiamente l'approccio del laboratorio durante la convalida. Le documentazioni di convalida (pianificazione dei progetti, protocollo di convalida, rapporti, valutazioni, pareri e decisioni, ecc.) con le informazioni sulle prestazioni dell'analisi (dati grezzi delle analisi compresi) devono essere dichiarate su richiesta dell'ispettorato. Per questo motivo, il laboratorio deve disporre di processi che consentano di elaborare le procedure di convalida e di produrre la relativa documentazione, al fine di garantire la tracciabilità dell'insieme delle documentazioni, compresi i relativi dati grezzi. Il tempo di archiviazione di queste documentazioni, dati grezzi compresi, è di 5 anni dopo la messa fuori servizio di un'analisi. I parametri di prestazione devono essere stabiliti in modo tale che, anche in caso di modifiche, sia possibile dimostrare l'idoneità della prestazione per lo scopo previsto, tenendo conto dello stato della tecnica e dei requisiti clinici.

(Nota sull'archiviazione: i centri di donazione del sangue sono vincolati al rispetto delle prescrizioni STS di Trasfusione CRS Svizzera (T-CH) attraverso contratti di cooperazione. Le prescrizioni applicabili nel capitolo 14 «Traçabilité et archivage des données» (Versione 5, valida dal 01.07.2023) e nell'articolo 15 «Documentazione e gestione dei dati» (Versione 1, valida dal 01.07.2024) specificano i tempi di archiviazione, dopo la messa fuori servizio per la documentazione di convalida e qualificazione, di 10 anni. Questo riguarda, in riferimento all'autorizzazione del laboratorio, le analisi utilizzate per lo screening dei donatori (analisi dei marker di infezione). Se un centro di donazione del sangue affida queste analisi a un laboratorio di microbiologia in subappalto che non è vincolato alla T-CH, deve assicurarsi che i) il laboratorio subappaltatore disponga di un'autorizzazione secondo l'articolo 1 cpv. 1 lett. b dell'OLab per l'analisi corrispondente [p. es. SE.2.1 serologia, SE.2.2 analisi TAN] e che ii) le analisi/procedure utilizzate, archiviazione compresa, siano conformi alle disposizioni della T-CH.)

D Fasi di fabbricazione in laboratorio dei componenti di un'analisi modificata o sviluppata internamente

OLab, Allegato 1:

N. 5.8.4.2: Nel caso di mezzi colturali, reagenti, soluzioni coloranti, soluzioni ausiliarie e materiale ausiliario prodotti in proprio, ciascun lotto deve essere scritto separatamente nel protocollo. È necessario tenere conto di possibili fonti di errore, come la qualità dell'acqua, la pesata inesatta, la determinazione non corretta del volume, il surriscaldamento, il valore shop non corretto, i recipienti sporchi ecc.

La documentazione comprende: nome, data di fabbricazione, numero di lotto, risultati del controllo interno della qualità, data dell'approvazione per impieghi di routine e data di scadenza. Per ogni sistema e per ogni procedura di analisi deve essere tenuto un protocollo di questi dati.

- N. 5.8.4.4:** Deve essere stabilita la constatabile dei terreni di coltura e dei terreni di trasporto.
- N. 5.8.4.6:** Il controllo è effettuato mediante appropriati organismi di prova prima del primo impiego dopo l'acquisto o la fabbricazione all'interno del laboratorio.
- N. 2.2.1:** Il dirigente di laboratorio è responsabile del personale, della conformità e della validità delle procedure di analisi nonché della conformità di impianti, apparecchi e reagenti.

Punti di controllo basati sull'OLab¹:

A livello di GQ il laboratorio deve avere disposizioni sui procedimenti di fabbricazione riguardanti le componenti delle analisi sviluppate internamente, al fine di standardizzare il processo di fabbricazione e assicurare la qualità. Le rispettive componenti fabbricate devono essere tracciabili tramite numeri di lotto o di partita (incluso il periodo di utilizzo). Allo stesso modo, anche i rispettivi materiali utilizzati, la data della fabbricazione e le fasi del processo di fabbricazione devono essere protocollati al fine di garantirne la tracciabilità. Questi documenti, che devono essere archiviati e tracciabili per 5 anni (per i centri di donazione del sangue, vedere la nota sull'archiviazione sotto il punto C), devono includere anche un'approvazione dei lotti per impieghi di routine e una data di scadenza. Questa approvazione (o liberazione), che dimostra l'idoneità del materiale fabbricato, viene rilasciata dal dirigente di laboratorio e documentata.

E Implementazione (approvazione per impieghi di routine) di un'analisi modificata o sviluppata internamente

OLab, Allegato 1:

- N. 4.3.3:** Ogni strumento deve essere corredato di istruzioni per l'uso (Standard Operating Procedure, SOP).
- N. 5.7.5:** Se gli apparecchi e gli impianti automatici sono integrati nel sistema d'informazione del laboratorio, il trasferimento e l'elaborazione dei dati devono essere convalidati e controllati.
- N. 5.9.3:** La formazione degli utilizzatori è documentata.

- N. 5.9.6:** Nel caso di sistemi sottoposti a valutazione della conformità vanno rispettate le istruzioni del fabbricante. Nel caso di sistemi modificati o sviluppati dal laboratorio stesso si applicano i requisiti stabiliti dal laboratorio.
- N. 5.10.1:** La taratura e la sua verifica avvengono secondo le istruzioni del fabbricante, secondo le prescrizioni del laboratorio nel caso di procedure interne o modificate dal laboratorio.
- N. 5.12.1:** Il personale lavora secondo procedure stabilite per scritto. Tali procedure sono raccolte in un manuale tecnico e disponibili in ogni momento.
- N. 5.16.1 a:** Il laboratorio mette a disposizione del committente le seguenti informazioni: elenco delle prestazioni e dei dati che permettono di stabilire quali analisi sono date in subappalto e a chi sono assegnate;
- N. 2.2.1:** Il dirigente di laboratorio è responsabile del personale, della conformità e della validità delle procedure di analisi nonché della conformità di impianti, apparecchi e reagenti.

Punti di controllo basati sull'OLab^{1 e 2}:

A livello di GQ il laboratorio deve avere disposizioni e procedure per implementare un'analisi, inclusa l'approvazione per l'analitica di routine. Prima dell'approvazione per impieghi di routine, al dirigente di laboratorio si richiede che verifichi e documenti che le disposizioni del manuale tecnico (cfr. OLab Allegato 1 N. 5.12.2) e le relative SOP siano state create, che il personale sia stato formato e conosca le SOP rilevanti, che le interfacce necessarie per il collegamento di eventuali dispositivi automatici o parametrizzazioni a livello del LIS siano state convalidate, e che le misure di assicurazione della qualità (vedere di seguito) siano state implementate (elenco non esaustivo). Le documentazioni per l'implementazione o le registrazioni delle fasi sopra menzionate devono poter essere consultate durante le ispezioni e devono essere archiviate in modo da essere reperibili fino a 5 anni dopo la messa fuori servizio (per i centri di donazione del sangue, vedere la nota sull'archiviazione sotto il punto C). Affinché l'analisi sia autorizzata all'uso e i campioni dei pazienti possano essere processati, il dirigente di laboratorio deve aver controllato che le varie fasi dell'implementazione siano state eseguite e deve certificarlo apponendo la data e il suo visto o la sua firma.

F Misure di assicurazione della qualità per l'analitica corrispondente

Controllo della qualità interno (CQI)

OLab, Allegato 1:

- N. 4.3.2:** Il rispetto dei parametri di prestazione deve essere costantemente garantito. L'idoneità di questi parametri deve essere verificata e adeguata allo stato della scienza e della tecnica.
- N. 5.9.5:** Il buon funzionamento di sistemi di analisi, apparecchi e accessori deve essere garantito tramite il trattamento appropriato, l'uso corretto, la pulizia regolare, la manutenzione e periodici controlli delle prestazioni e della sicurezza.
- N. 5.14:** Controlli analitici di qualità (vedere punti dettagliati al numero 5.14 dell'OLab)
- N. 5.15.1:** Per garantire le prestazioni devono essere disponibili istruzioni dettagliate e una registrazione delle misure da adottare nel caso in cui:
- il sistema di analisi si scosti dalle sue specifiche;
 - i risultati del controllo della qualità o la verifica della taratura esigano di rifiutare i risultati di una serie di analisi;

Controllo della qualità esterno (CQE)

OLab:

- Art. 17 cpv. 3: I laboratori devono sottoporsi regolarmente a un controllo della qualità esterno.
- Art. 15 cpv. c: L'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici può revocare, sospendere o limitare l'autorizzazione se i risultati del controllo esterno di qualità danno adito a ripetute contestazioni.

OLab Allegato 1:

- N. 6:** Controllo esterno della qualità
- N. 6.1:** Il laboratorio sottopone le sue zone di attività a un controllo esterno della qualità.
- N. 6.2:** Le analisi effettuate nel quadro dei controlli esterni della qualità sono eseguite nello stesso modo delle analisi dei campioni dei pazienti.

Gestione degli errori

OLab, Allegato 1:

- N. 5.11.1:** Per ciascun sistema di analisi esistono istruzioni con le misure da adottare in caso di disfunzioni. Le disfunzioni e le misure correttive adottate devono essere protocollate.
- N. 5.11.2:** Devono essere stabiliti i criteri alla base delle misure correttive.
- N. 5.15.3:** Per ogni sistema di analisi è tenuto un protocollo delle misure correttive.
- N. 5.15.4:** Devono essere stabiliti criteri per le misure correttive e per la verifica della loro efficacia.

Audit interni/gestione degli errori e responsabilità del dirigente di laboratorio

OLab, Allegato 1:

- N. 7.2:** Il dirigente di laboratorio provvede affinché le direttive del manuale per la garanzia della qualità siano sempre rispettate e verificate sistematicamente. Sostiene il personale nell'adempimento dei suoi compiti. Deve essere riservata un'attenzione particolare all'adeguatezza delle misure correttive, al trattamento di reclami e contestazioni nonché alla registrazione datata e firmata di tutti gli eventi che influenzano la qualità delle prestazioni.

Punti di controllo basati sull'OLab^{1 e 2}:

A livello di GQ, i processi e le procedure per l'assicurazione della qualità devono essere definiti e coprire tutti i parametri delle analisi offerte, il che include, tra l'altro, che il laboratorio i) per le rispettive analisi stabilisca l'esecuzione e la valutazione del CQI, ii) definisca la procedura nel caso in cui i risultati del CQI siano al di fuori delle specifiche (incluso il momento in cui la direzione di laboratorio deve essere coinvolta), iii) verifichi regolarmente l'accuratezza di tutti i parametri di analisi tramite il CQE (se non vengono offerti programmi di CQE dai fornitori di prove interlaboratorio, il laboratorio deve applicare procedure alternative [a tal fine il laboratorio può riferirsi alla norma ISO 15189]), iv) disponga di un sistema di gestione degli errori che garantisca che gli errori siano investigati, che errori, guasti dei dispositivi e qualsiasi altro incidente siano documentati in modo tracciabile, che le analisi siano eseguite nuovamente solo dopo che la causa degli errori/dei guasti è stata trovata e risolta o è stata esclusa un'influenza negativa sulla qualità dei risultati, se necessario anche riguardo ai campioni già testati, e che il sistema sia stato riattivato, e v) conduca regolarmente autoispezioni.

Le registrazioni dei punti sopra elencati devono essere reperibili e archiviate per 5 anni (per i centri di donazione del sangue, vedere la nota sull'archiviazione sotto il punto C). La direzione del laboratorio deve definire e sorvegliare i processi dell'assicurazione della qualità. La vigilanza da parte della direzione del laboratorio deve poter essere dimostrata dal laboratorio.

G Informazioni al committente in merito all'analisi impiegata

OLab, Allegato 1:

- N. 4.3.1:** La scelta dei sistemi di analisi e delle procedure, dei metodi, degli strumenti, dei reagenti e del materiale di consumo è determinata dalle esigenze cliniche, in particolare per quanto riguarda la sensibilità, la specificità, l'esattezza, la ripetibilità e la riproducibilità analitica e diagnostica, comprese le interferenze note, i limiti di rilevazione e il tempo di esecuzione.
- N. 5.12.2 I.:** Il manuale tecnico contiene se possibile per ciascuna tecnica di analisi i seguenti dati: stesura di un referto, contenuto del referto (risultato della misurazione, interpretazione, valori limite, osservazioni, subappaltatori ecc.);
- N. 5.16.1:** Il laboratorio mette a disposizione del committente le seguenti informazioni:
- a. elenco delle prestazioni e dei dati che permettono di stabilire quali analisi sono date in subappalto e a chi sono assegnate;
- N. 5.18.2:** In qualità di committente (se il laboratorio collabora con altri laboratori) il laboratorio garantisce la qualità del subappaltatore, se necessario mediante una perizia tecnica sul posto. Nel rapporto sulle analisi menziona il subappaltatore e il sistema di analisi adottato.

Punti di controllo basati sull'OLab^{1 e 2}:

Il laboratorio mette a disposizione del committente le informazioni sulle analisi e sulle procedure di analisi utilizzate, incluso il fatto se l'analisi è data in subappalto e a chi (p. es. sulla base di un elenco delle analisi accessibile alla clientela). Questa messa a disposizione include in particolare informazioni sulla procedura utilizzata, sul sistema di analisi, sui valori limite, sulle limitazioni della procedura, inclusi i limiti di rilevazione e il tempo di esecuzione. Anche quando le analisi sono date in subappalto, queste informazioni devono essere conosciute dal laboratorio e possono essere rivelate al committente. Nel referto, le analisi esterne devono essere riconoscibili come tali. Le procedure per assicurare la qualità adeguata delle analisi assegnate in subappalto sono consolidate e documentate.

IV. Notifiche su dispositivi fabbricati e utilizzati nelle istituzioni sanitarie

Le ordinanze di legge OLab e ODIV rappresentano due legislazioni diverse, ognuna con requisiti specifici, per la cui implementazione sono responsabili internamente divisioni diverse di Swissmedic. L'OLab disciplina le condizioni e gli obblighi per ottenere e mantenere l'autorizzazione d'esercizio per condurre analisi microbiologiche. L'ODIV è l'ordinanza relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro.

I requisiti dell'ODIV valgono per tutti i laboratori, indipendentemente dal fatto che abbiano presentato una domanda per ottenere un'autorizzazione d'esercizio secondo l'OLab o che siano già in possesso di tale autorizzazione d'esercizio.

L'ODIV disciplina, tra l'altro, i requisiti per i dispositivi fabbricati e utilizzati nelle istituzioni sanitarie (art. 9 ODIV in combinato disposto con l'art. 5 par. 5 EU-IVDR). Questi dispositivi devono essere notificati a Swissmedic prima della loro messa in servizio, ai sensi dell'art. 10 ODIV. Anche altri obblighi delle istituzioni sanitarie, come la notifica di incidenti gravi (vigilanza), la manutenzione o la cibersecurity sono disciplinati dall'ODIV.

Informazioni specifiche sull'ODIV si trovano ai seguenti link: Domande frequenti dispositivi medici ([Domande frequenti dispositivi medici \[swissmedic.ch\]](#)) e Notifica per DIV ([Notifica per DIV \[swissmedic.ch\]](#)). Per domande concernenti l'ODIV potete rivolgervi al seguente indirizzo e-mail: questions.devices@swissmedic.ch