

**Il plasma come  
materia prima  
per la produzione  
di medicinali  
plasmaderivati:  
elementi critici  
nell'applicazione  
delle GPGs**

**24/25**  
Maggio 2022  
Napoli - Italy

**SALONE MORIELLO**

AORN Antonio Cardarelli  
Via Antonio Cardarelli, 9

# Good Practice Guidelines

**Simonetta Pupella**

Centro nazionale sangue  
Istituto Superiore di Sanità

# Conflitto di interessi

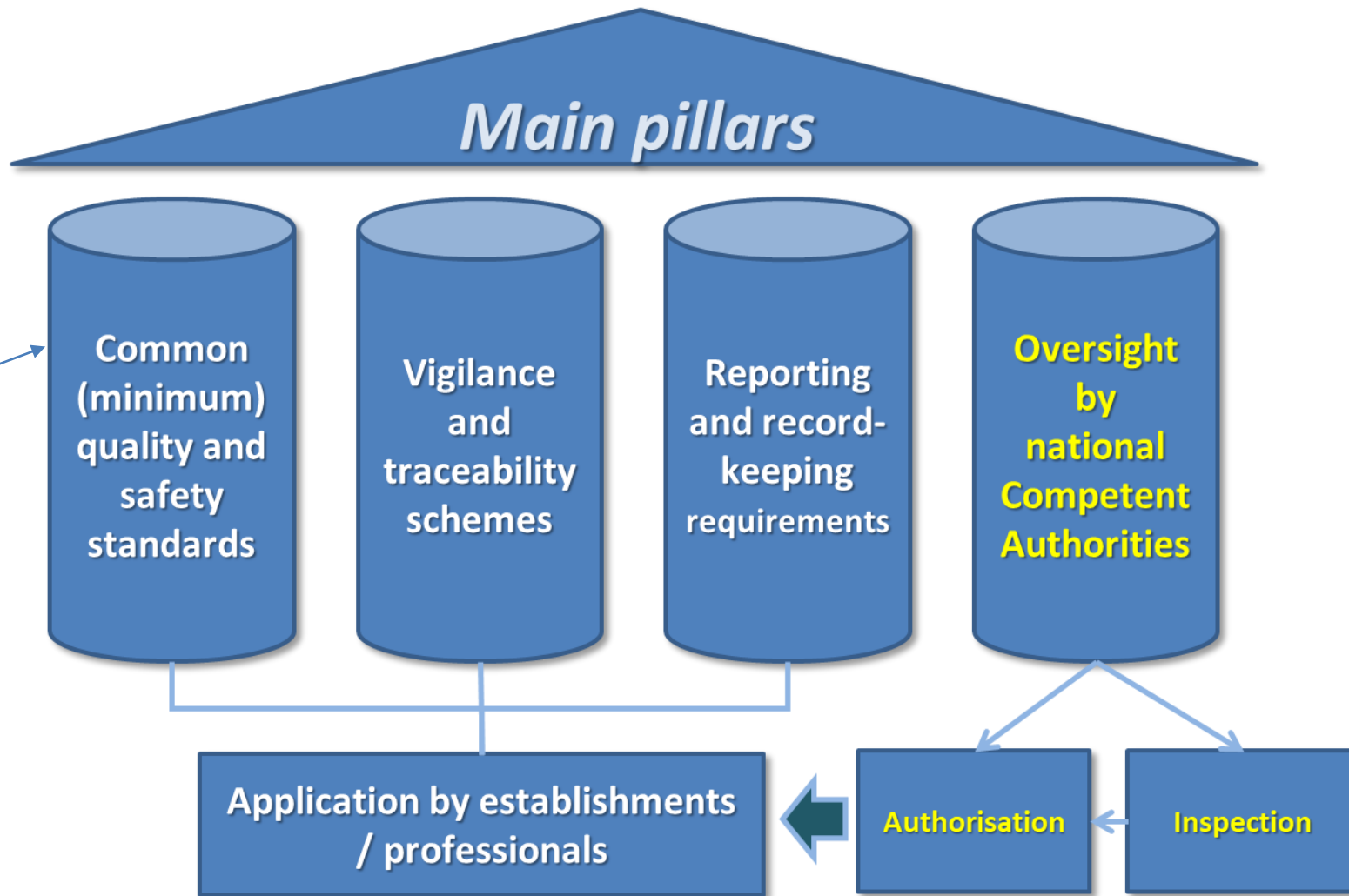
Il sottoscritto, in qualità di Relatore,

dichiara che

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



# I PILASTRI DEL SISTEMA REGOLATORIO EUROPEO



**Directive 2005/62**  
implementing Directive 2002/98/EC  
of the European Parliament and of  
the Council as regards Community  
**standards and specifications relating  
to a quality system for blood  
establishments**

**Directive 2016/1214**  
amending Directive 2005/62/EC as  
regards **quality system standards  
and specifications for blood  
establishments**



# Il sistema regolatorio europeo in tema di Sistemi di Gestione per la Qualità (SGQ)

## SANGUE ED EMOCOMPONENTI

### Directive 2005/62

implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards Community **standards and specifications relating to a quality system for blood establishments**

### Directive 2016/1214

amending Directive 2005/62/EC as regards **quality system standards and specifications for blood establishments**



**GOOD PRACTICE GUIDELINES** for standards and specifications for implementing the quality system in blood establishments. (EDQM Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Recommendation No. R (95) 15 20th Edition)

## PLASMA E MEDICINALA PLASMADERIVATI

### EudraLex - Volume 4

Good Manufacturing Practice (GMP)  
**Part I - Basic requirements**  
Annexes (14, 15, 20)

### PIC/S GMP Guide for Blood Establishments

PE 005-3, 27 Sept 2007 - PE 009-15 (Annexes) 1 May 2021



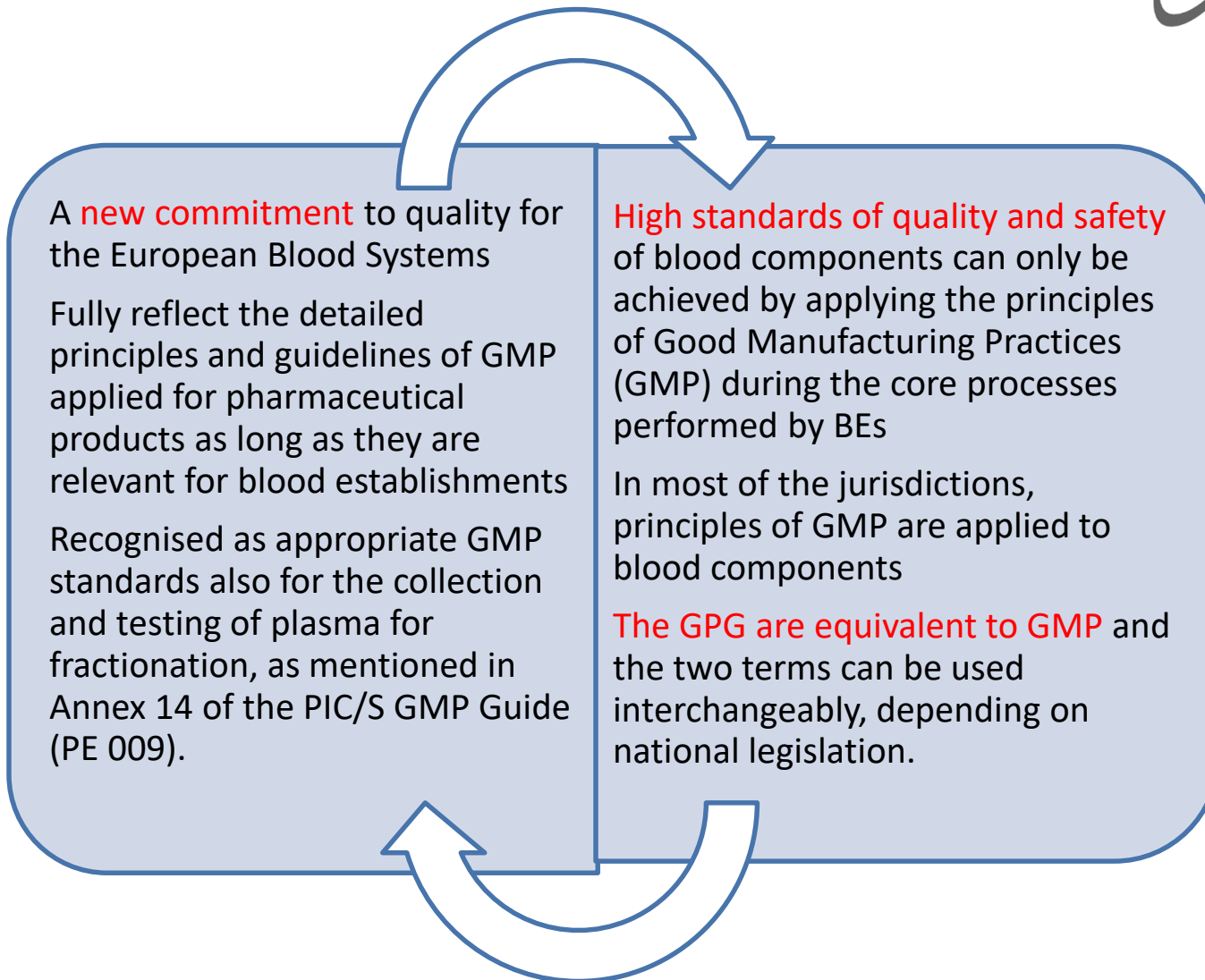
### PIC/S (PE 005-4 1 June 2021)

**Good Practice Guidelines for Blood Establishments and Hospital Blood Banks**





## The Good Practice Guidelines (GPG)

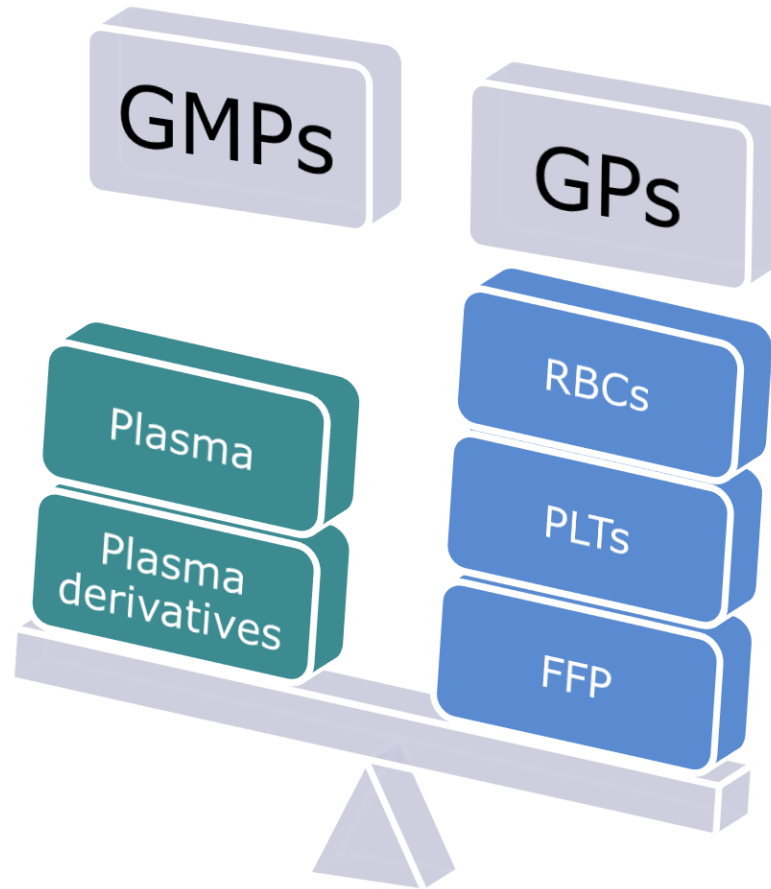




# I SERVIZI TRASFUSIONALI DEVONO APPLICARE LE GPGs



*Plasma for fractionation*



*Labile blood components*



# Good Practice Guidelines (GPGs)



In consultazione la 21° edizione

## REQUISITI MINIMI

delle strutture trasfusionali

### ➤ **Strutturali**

### ➤ **Tecnologici**

### ➤ **Organizzativi:**

- Sistema di gestione per la qualità
- Personale e organizzazione
- Gestione dei locali e delle autoemoteche
- Acquisizione e gestione delle apparecchiature e dei materiali
- Sistemi gestionali informatizzati
- Flussi informativi
- Accordi e relazioni con terzi

## GOOD PRACTICE GUIDELINES

for standards and specifications for implementing the quality system in blood establishments

### General principles

#### ➤ **Quality system**

- **Good practice**
- **Quality risk management**

• Personnel and organisation

• Premises

• Equipment and materials

• Documentation

• Blood collection, testing and processing

• Storage and distribution

• Outsourced activities management

• Non-conformance and recall

• Self-inspection, audits and improvements

• Quality monitoring and control



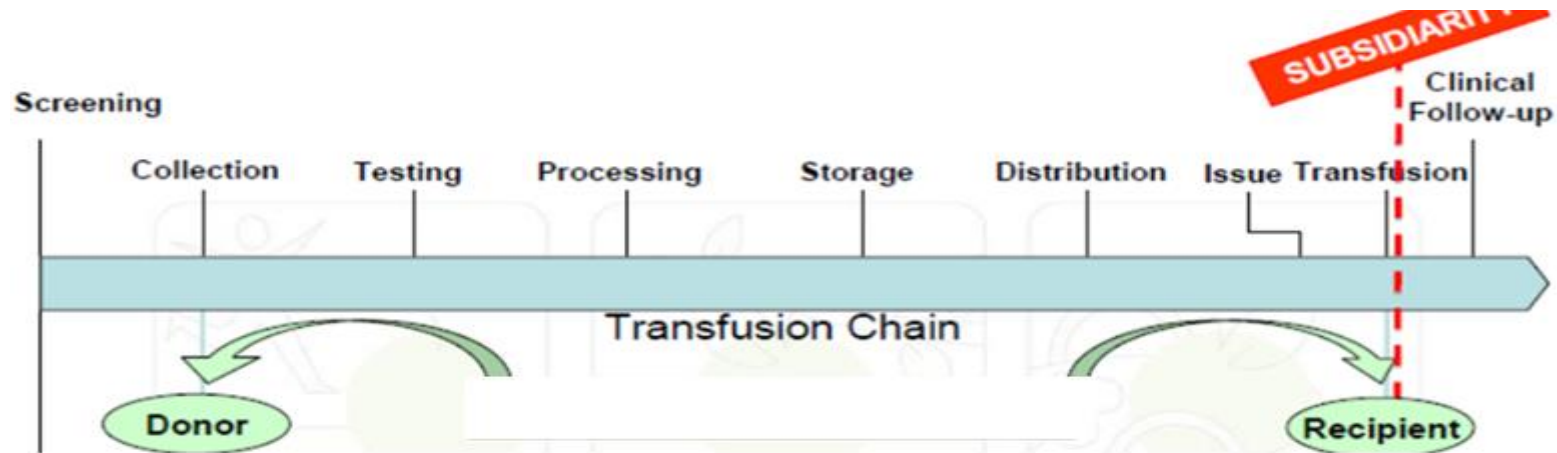
# Sistema di Gestione per la Qualità (SGQ)



Quality management is a wide-ranging concept covering all matters, which individually or collectively influence the quality of blood and blood components required for their intended use

# Good Practice Guidelines (GPGs)

Le GPGs sono quella parte del SGQ finalizzata a garantire che il sangue e gli emocomponenti siano prodotti e controllati in coerenza con gli standard di qualità definiti in funzione della loro destinazione d'uso.



COLLECTION  
PROCESSING  
TESTING  
RELEASE  
STORAGE

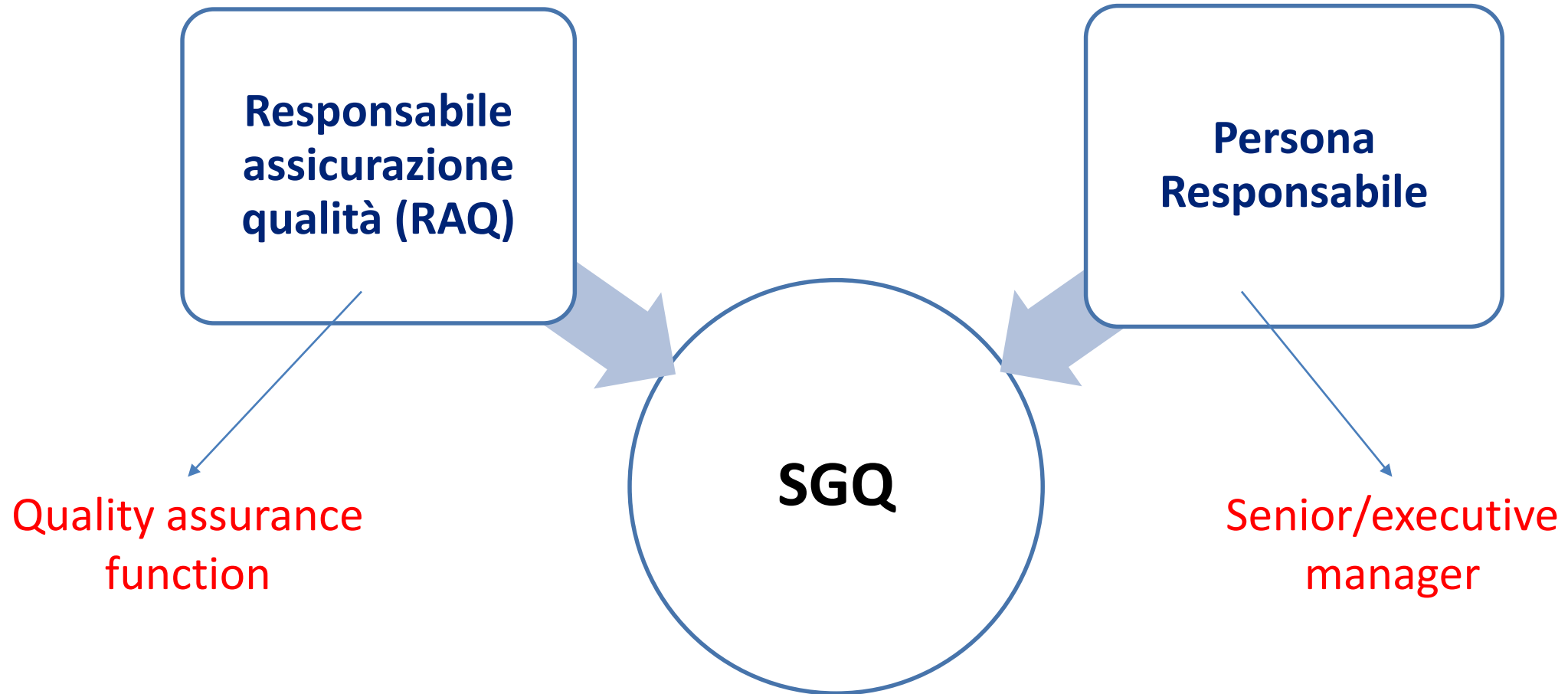
so called  
«preparation processes»

QUALITY CONTROL

## Sistema di Gestione per la Qualità (SGQ): punti chiave

- Deve essere stabilito e mantenuto in ogni servizio trasfusionale
- Deve essere orientato a garantire la **qualità e la sicurezza del sangue e degli emocomponenti, la sicurezza del donatore**, la protezione degli operatori e dell'ambiente
- Deve ricomprendere le **Good Practice** e l'approccio basato sulla **gestione del rischio**
- Deve essere considerato come **una responsabilità** da tutti gli operatori coinvolti nei processi trasfusionali

# Sistema di Gestione per la Qualità (SGQ): ruoli chiave





**Executive  
management**



Ha la responsabilità di garantire che sia in atto un SQ efficace e supportato da adeguate risorse

Assicura il supporto e motiva lo staff affinché partecipi al SGQ a tutti i livelli dell'organizzazione

Stabilisce la politica per la qualità descrivendone le finalità e stabilendo le linee di indirizzo dell'organizzazione per la qualità

Assicura il governo del SGQ e delle Good Practice attraverso la sistematica revisione del Sistema stesso per garantirne la sostenibilità e l'efficacia nel tempo

### 6.3 Requisiti organizzativi

Requisito		Rif. norm. e bibliog.	Modalità di verifica
Codice	Descrizione		
<b>3.1 SISTEMA DI GESTIONE PER LA QUALITÀ</b>			
<b>O.1</b>	La Persona Responsabile del ST elabora un documento di politica per la qualità che definisce gli indirizzi, gli obiettivi generali e le politiche da perseguire in relazione alla qualità dei prodotti e delle prestazioni. Tale politica è coerente con gli indirizzi e gli obiettivi delineati ai livelli organizzativi sovraordinati e con i piani strategici di programmazione regionale e nazionale.	EDQM-GPGs, Ch.1 Std SIMTI, A.2.1	Doc.



## Funzione garanzia della qualità

E' una funzione indipendente rispetto alla produzione degli emocomponenti, coinvolta in tutti gli aspetti correlati alla qualità

Rivede e approva tutti i documenti del SGQ

E' responsabile della supervisione di tutti I processi che hanno influenza sulla qualità ma non ne è necessariamente responsabile

0.3

È prevista una funzione di garanzia della qualità, assegnata ad un soggetto diverso da quello designato come responsabile della produzione degli emc, a cui è demandata la responsabilità:

- di assicurare la disponibilità e la sistematica applicazione di procedure e sistemi idonei a garantire il rilascio di tutti i materiali, apparecchiature e unità di sangue, emc e CSE/linfociti conformi alle specifiche definite;
- di verificare tutte le procedure che hanno influenza sulla qualità;
- della supervisione di tutti i processi che hanno influenza sulla qualità.

DLgs n.208 2007,  
All.1

EDQM-GPGs,  
Ch.1, 2

cGMPs, Ch.2

Std SIMTI, A.2.2



# Validation/qualification

**Systems, processes and tests should be validated**, which involves wider consideration beyond the facilities and equipment used.

The principles of qualification and validation are applicable to the **collection, processing, testing, storage, distribution and issuance** of blood components.

**Any planned changes** to the facilities, equipment, utilities and processes should be formally documented and the impact on the quality of blood components **should be validated**

As part of a quality risk management system, **decisions on the scope and extent of qualification and validation should be based on a justified and documented risk assessment of the facilities, equipment, utilities and processes.**

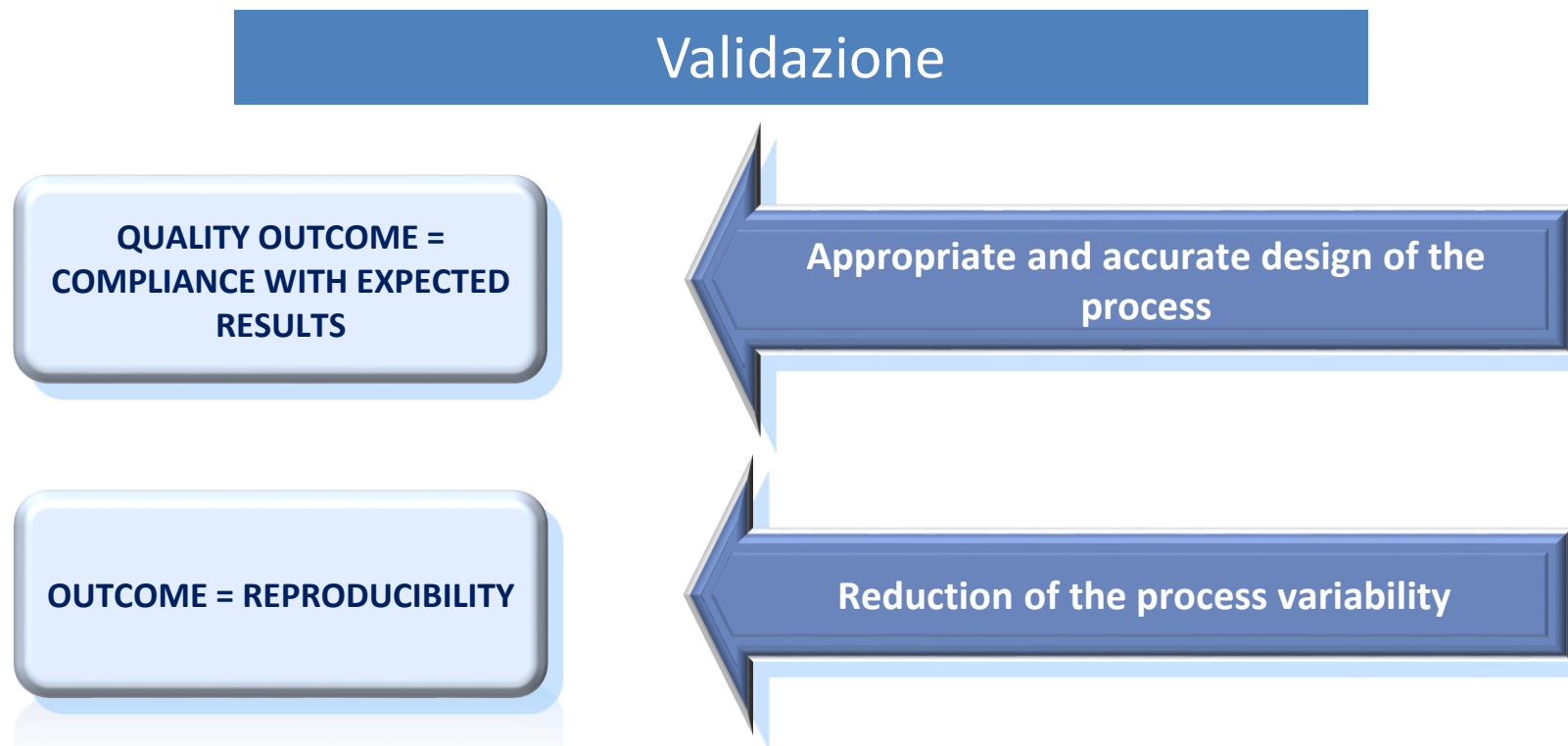
The key elements of the site qualification and validation programme should be clearly defined and documented in a **validation master plan (VMP)** or equivalent document.

Requisito		Rif. norm. e bibliog.	Modalità di verifica	Esempi di evidenze oggettive
Codice	Descrizione			
O.8	Ove previsto dalla normativa vigente, o laddove le attività di analisi e valutazione dei rischi svolte dal ST lo evidenzino come necessario, i processi che influiscono sulla qualità e sulla sicurezza del sangue, degli emc e delle CSE/dei linfociti vengono convalidati, a fronte di risultati attesi specificati, prima di essere introdotti e a seguito di modifiche rilevanti, in riferimento a procedure scritte e in conformità a quanto definito dalla normativa vigente.	DLgs n.208 2007, 1.2.2 EDQM-GPGs, Ch.1, 4, 5 cGMPs, Annex 15 Std SIMTI, A.4	Doc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Procedura generale per le attività di convalida, qualificazione e <i>change control</i>.</li> <li>Registrazioni delle attività di analisi e valutazione dei rischi.</li> <li>Programma delle attività di convalida e verifica periodica dello stato di convalida (processi).</li> <li>Piani per la convalida dei singoli processi, coerenti con le risultanze della analisi e valutazione dei rischi.</li> <li>Registrazioni delle attività di convalida dei processi.</li> </ul>
O.13	I locali / le aree e le apparecchiature che influiscono sulla sicurezza e qualità dei prodotti e sulle attività correlate vengono qualificati, a fronte di requisiti specificati, prima dell'uso e a fronte di modifiche rilevanti, in riferimento a procedure scritte e in conformità alla normativa vigente.	DLgs n.208 2007, All.1 DMS 02.11.2015, All. XI, Parte A EDQM-GPGs, Ch.1, 4, 5 cGMPs, Annex 15 Std SIMTI, A.4 Guida CNS convalida	Doc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Registrazioni delle attività di analisi e valutazione dei rischi.</li> <li>Programma delle attività di qualificazione e verifica periodica dello stato di qualificazione (locali/aree, apparecchiature).</li> <li>Piani per la qualificazione dei locali, delle aree e delle autoemoteche, coerenti con le risultanze della analisi e valutazione dei rischi.</li> <li>Piani per la qualificazione delle apparecchiature, coerenti con le risultanze della analisi e valutazione dei rischi.</li> </ul>

**Approccio basato sulla valutazione del rischio**



# Good Practice Guidelines (GPGs)

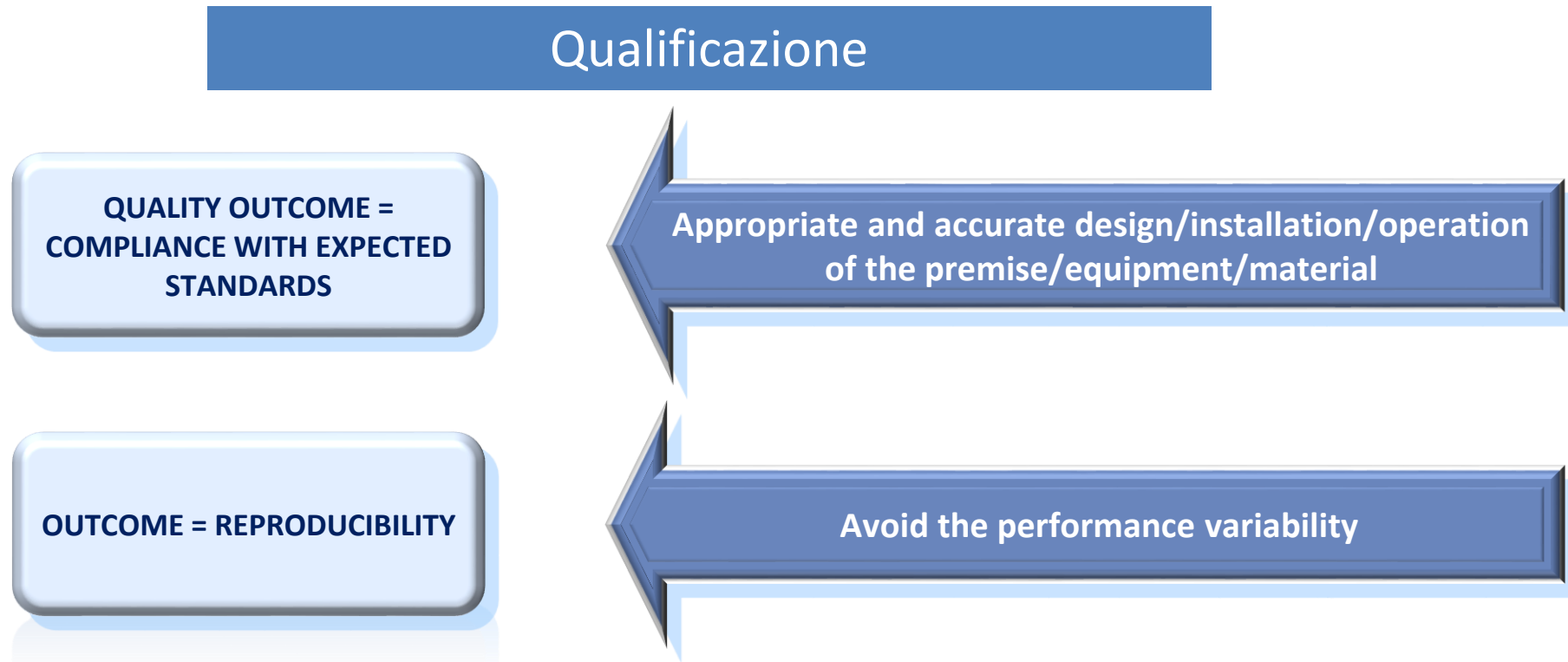


[http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)

«Convalida»

Attestazione, conseguita attraverso la produzione di evidenze oggettive, della capacità di un processo/sistema, condotto entro parametri stabiliti, di funzionare efficacemente e in modo riproducibile fornendo prestazioni/risultati conformi a standard predefiniti.

# Good Practice Guidelines (GPGs)



[http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)

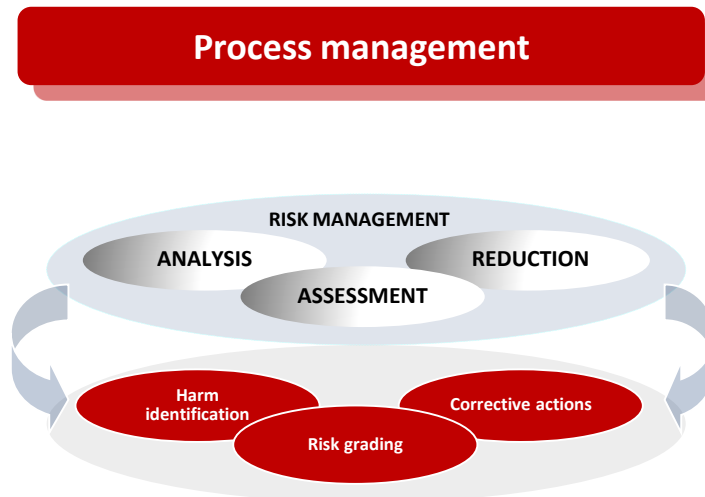
«Qualificazione»

Attestazione, conseguita attraverso la produzione di evidenze oggettive, della capacità di un locale / di un'area, di un impianto o di una apparecchiatura di fornire prestazioni conformi a standard prestabiliti.

# Good Practice Guidelines (GPGs)

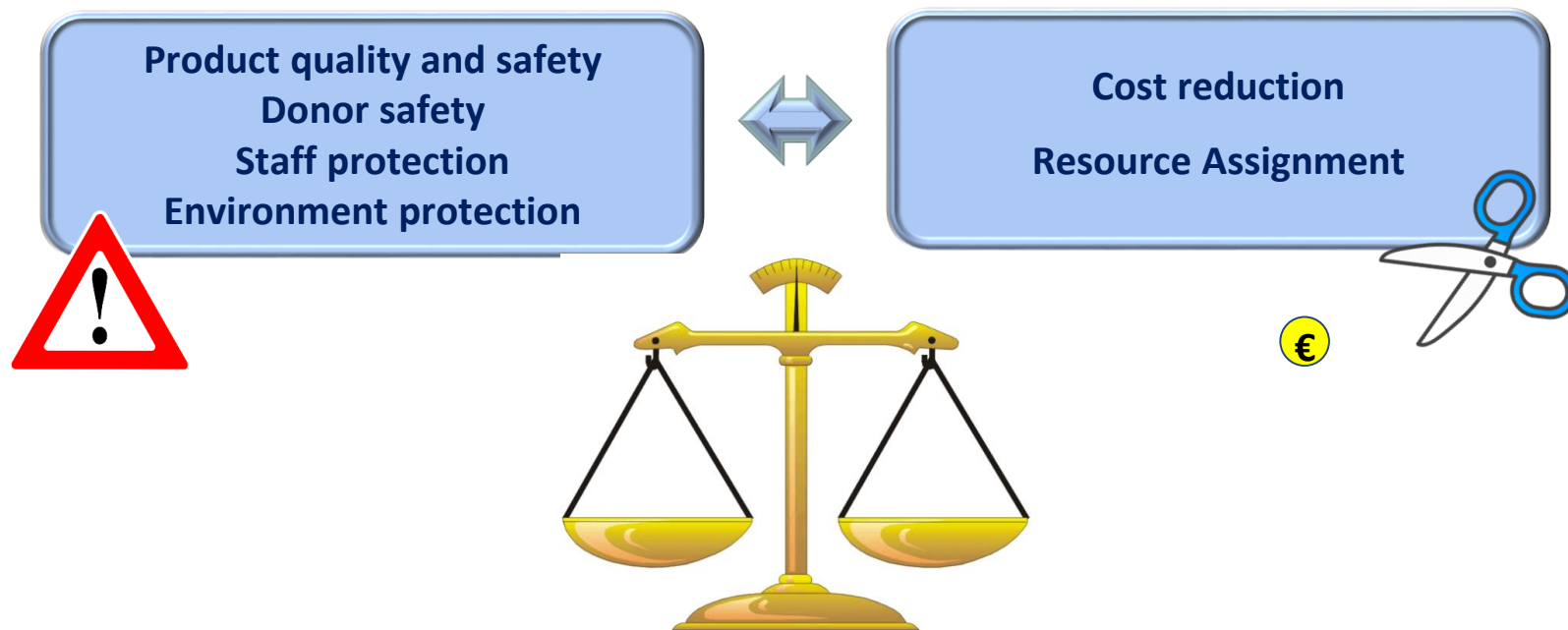
Le GPs hanno l'obiettivo di mettere in atto un meccanismo sistematico per identificare, analizzare, valutare, e controllare ogni aspetto critico di un processo al fine di eliminare o ridurre il più possibile i potenziali impatti negativi su:

**Qualità e sicurezza dei prodotti**  
**Sicurezza dei donatori**  
**Protezione degli operatori e dell'ambiente**





# Risk-based approach for a process validation



# Approccio basato sulla valutazione del rischio

## Step 1: definizione dell'outcome del processo

- ✓ **Outcome minimi attesi (“must”)**, correlati ai requisiti e alle specifiche di prodotto stabilite dalle norme
- ✓ **Outcome discrezionali attesi (“wants”)**, basati su specifiche esigenze dell'organizzazione
- ✓ **Ulteriori outcome** (time, costs, etc.)

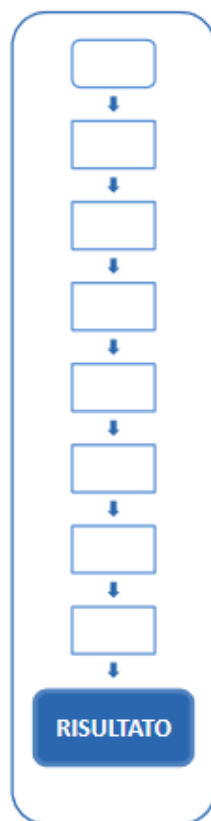
### WHOLE BLOOD

Parameter to be checked	Requirements	Frequency of control
Volume <sup>a</sup>	450 mL ± 50 mL volume (excluding anticoagulant)  A non-standard donation should be labelled accordingly	as determined by SPC
Haemoglobin <sup>a</sup>	Minimum 45 g per unit	as determined by SPC
Haemolysis at the end of storage <sup>a</sup>	< 0.8 % of red cell mass	as determined by SPC

Metodologie e tecniche per le attività di qualificazione,  
convalida e change control

## 2.2 Descrizione del processo

Al fine di permettere l'identificazione e la valutazione dei potenziali rischi associati ad un processo, necessarie ai fini della corretta pianificazione delle attività di qualificazione e convalida, la Struttura deve innanzitutto "fotografare" il processo in esame, attraverso una descrizione comprensiva delle principali "componenti" in esso impiegate.



La descrizione di un processo dovrebbe prevedere sempre:

- la sequenza delle fasi (attività) in cui si sviluppa il processo;

e, per ogni fase, gli elementi che incidono in misura significativa sul livello di qualità dei risultati attesi per il processo, quali:

- i locali / le aree in cui si esplicano le attività;
- gli impianti presenti nei locali in cui si esplicano le attività;
- le apparecchiature impiegate;
- i materiali utilizzati;
- eventuali altri elementi utili alla successiva analisi (sistemi gestionali informatizzati di supporto alle attività, documentazione prescrittiva in vigore presso la Struttura, etc.).

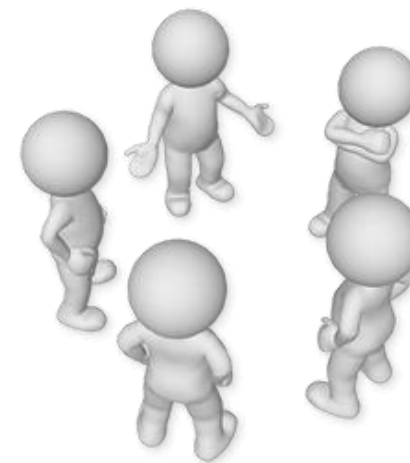
La descrizione di un processo dovrebbe essere effettuata dal soggetto responsabile del processo stesso (es. Responsabile di Settore) e da tutte le figure professionali coinvolte, con il supporto metodologico del Responsabile della funzione di garanzia della qualità.

# Approccio basato sulla valutazione del rischio

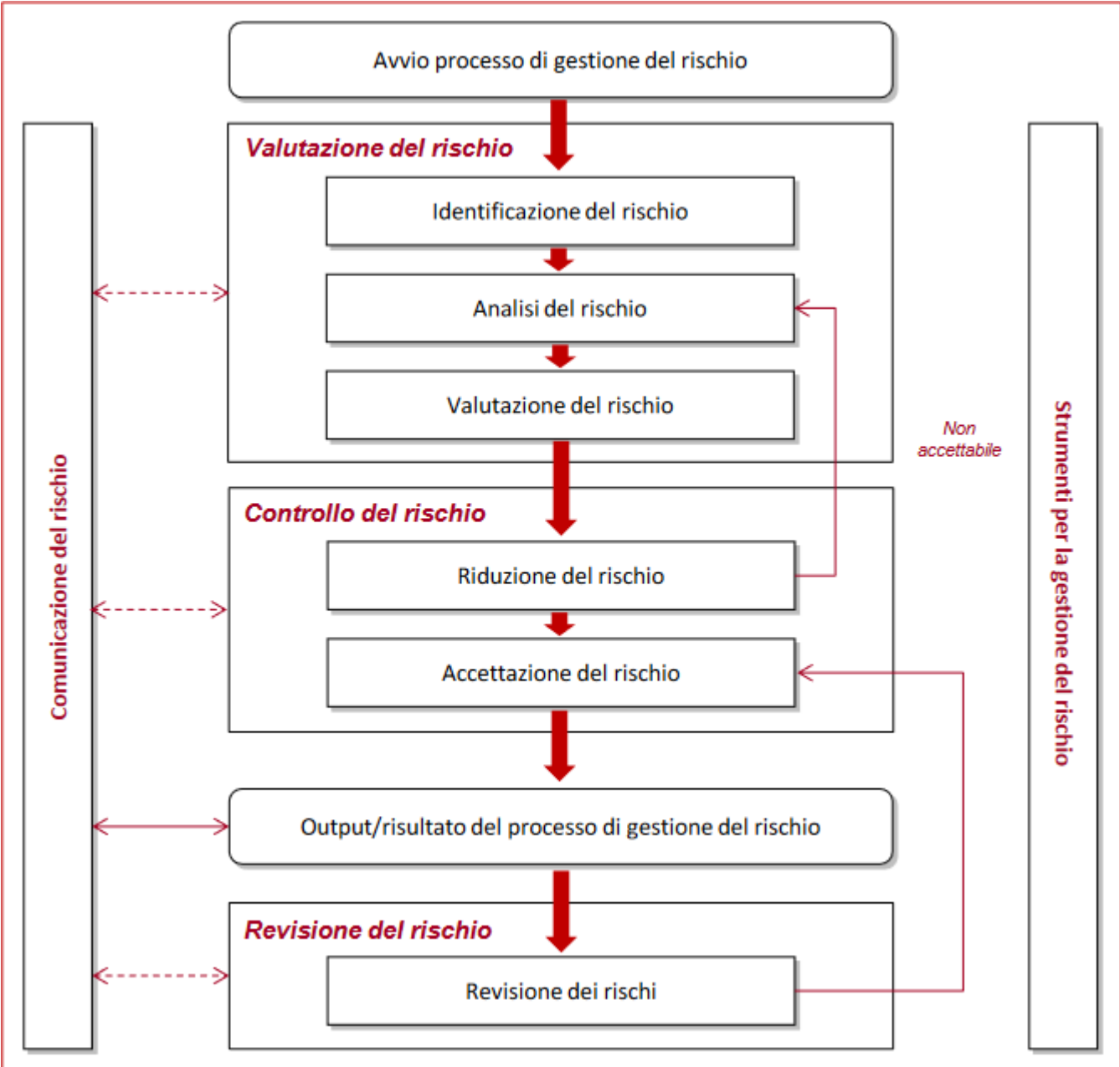
Il processo viene scomposto nelle fasi che lo compongono. Per ogni fase sono identificate le componenti critiche

Questa attività deve essere condotta da:

- tutto lo staff coinvolto nel processo
- Il responsabile funzione di garanzia della qualità
- la Persona Responsabile



# Processo di gestione del rischio





# Processo di gestione del rischio

Le attività che compongono il processo devono essere documentate in termini di :

- Obiettivi
- Strumenti adottati
- Staff coinvolta
- Responsabile della valutazione del rischio e della conseguente decisione in merito alle azioni (decision making):
  - ❖ Qualificazione, validazione, approvazione, controlli di qualità, training dello staff...)

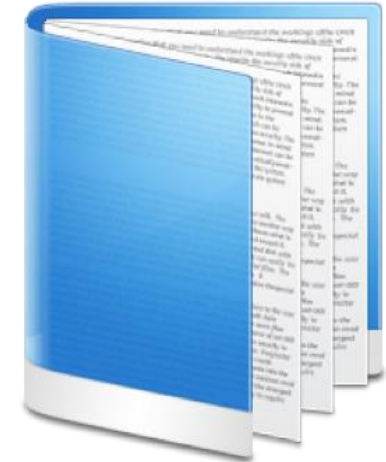


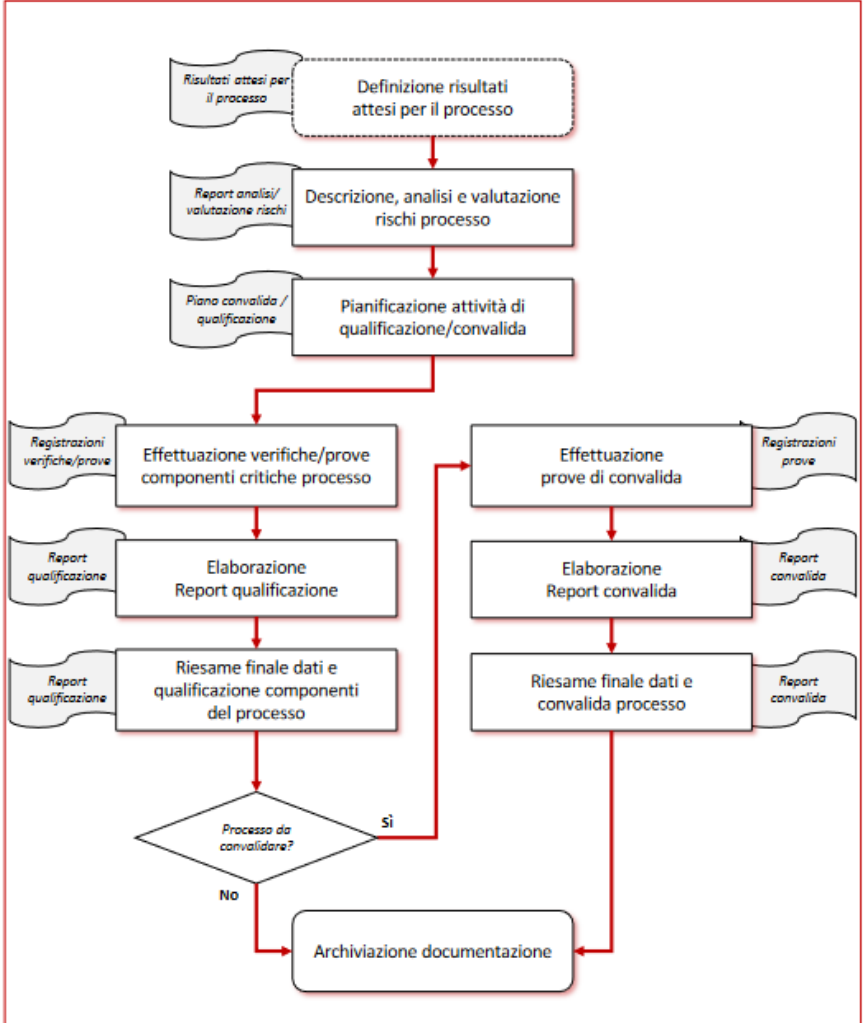
Fig.4 - Esempio di foglio di lavoro per analisi FMEA/FMECA

Fase processo	Evento critico	Potenziali effetti	GRAVITÀ	Potenziali cause	PROBABILITÀ	Controlli in essere	RILEVABILITÀ	IPR	Azioni/misure da intraprendere
1. ....	.....	.....	..	.....	..	.....	..	...	.....
2. ....	.....	.....	..	.....	..	.....	..	...	.....
	.....	.....	..	.....	..	.....	..	...	.....

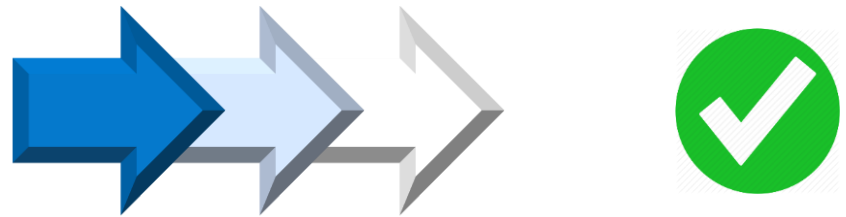
## 1. Flusso delle attività di qualificazione e convalida

La *flow chart* in Fig.1 illustra la sequenza di attività (fasi) che caratterizzano la gestione delle attività di convalida dei processi/attività esplicati all'interno di una Struttura e di qualificazione delle loro componenti.

Fig.1 – Flow chart Gestione attività di qualificazione e convalida

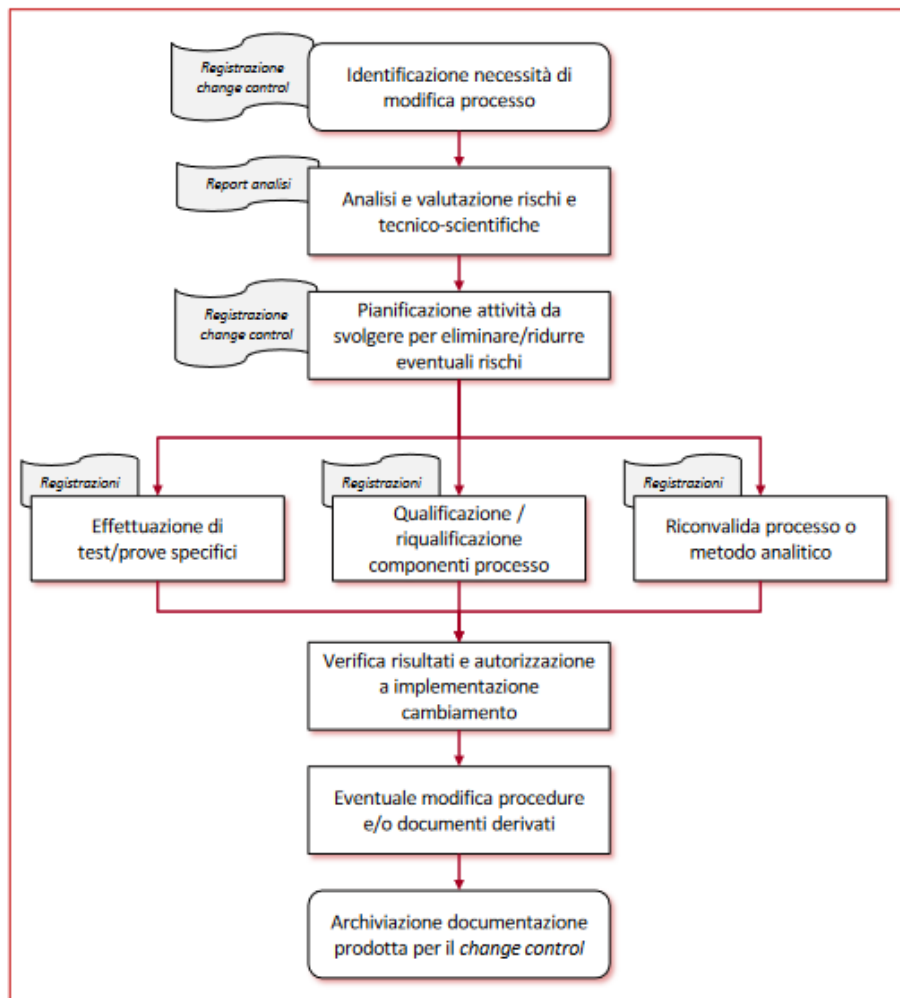


# CONVALIDA/QUALIFICAZIONE

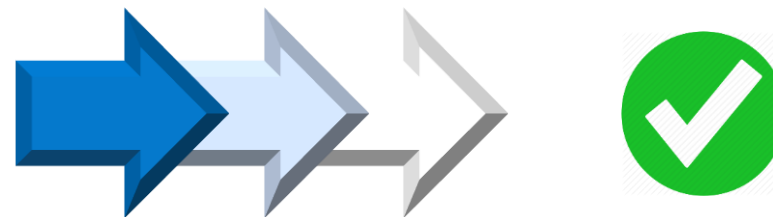


La *flow chart* in Fig.24 identifica la sequenza di attività (fasi) che caratterizzano il percorso di gestione controllata dei cambiamenti all'interno di una Struttura.

Fig.24 - Flow chart gestione controllata dei cambiamenti (*change control*)



## CHANGE CONTROL





# Change control management

## New:

- components to be produced; component specifications
- processes
- critical materials
- software/hardware
- building/premises

## Changes:

- process changes (process times, storage times, storage temperatures, test methods, software)
- critical material/equipment, or suppliers
- critical equipment or parts or suppliers
- collection sites, facilities (move, renovation)

# Gestione controllata dei cambiamenti

Il cambiamento in un processo dovrebbe essere sempre supportato da una motivazione basata su evidenze



**Documentato**



L'analisi del rischio è condotta per identificare ogni potenziale rischio correlato al cambiamento



**Supportato da documentate  
evidenze scientifiche e tecniche**



# Impact assessment and risk analysis

YES / NO	Donors	Patients	Workers	Blood component
New regulation				
New facility				
New process				
Production process modification				
Support process modification				

	Likelihood	Consequence	Severity = L*C
Donor risk (safety – respect)			
Patient safety risk			
Blood component risk (quality)			
Supply risk (BC)			
Customer risk			
Worker risk			



# Quality Control



Quality Control is the part of Good Practice that is concerned with sampling, specifications and testing, as well as with the organisation, documentation and release procedures which ensure that materials are not released for use in preparation, and blood and blood components are not released for distribution, until their quality has been judged to be satisfactory and that the necessary and relevant tests have been carried out.

## QUALITY CONTROL

- Sampling, specifications, testing
- Inspecting/testing starting materials
- Packaging materials
- Intermediate components
- Finished blood components
- Monitoring environmental condition (if applicable)
- Release procedures

Requisito		Rif. norm. e bibliog.
Codice	Descrizione	
O.33	<p>È designato <u>un responsabile del controllo della qualità</u>, che opera indipendentemente dal responsabile della produzione degli emc, a cui viene demandata la <u>responsabilità della progettazione, della regolamentazione, del coordinamento e della verifica di tutte le attività di controllo qualità svolte all'interno del Servizio Trasfusionale</u>, con particolare riferimento alle seguenti attività, ove applicabili:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- controllo dei materiali critici, finalizzato ad assicurare che solo i materiali per i quali sia stata attestata la conformità alle specifiche qualitative definite siano rilasciati per l'uso;</li> <li>- controllo del sangue e degli emc raccolti, finalizzato ad assicurare che solo le unità per le quali sia stata attestata la conformità alle specifiche qualitative definite vengano rilasciate per l'invio al Servizio Trasfusionale preposto alla loro lavorazione;</li> <li>- controllo del sangue e degli emc pervenuti dai centri di raccolta, comprese le Unità di Raccolta afferenti al Servizio, finalizzato ad assicurare che solo le unità per le quali sia stata attestata la conformità alle specifiche qualitative definite vengano rilasciate per le lavorazioni successive;</li> <li>- controllo degli emc realizzati tramite scomposizione del sangue intero e del plasma congelato, finalizzato a garantire che solo le unità per le quali sia stata attestata la conformità alle specifiche qualitative definite</li> </ul>	<p>EDQM-GPGs, Ch.2 cGMPs, Ch.1, 2, 6 Std SIMTI, A.2.2</p>

vengano rilasciate per la validazione;

- validazione degli emc, finalizzata ad assicurare che solo le unità per le quali sia stata accertata la conformità di tutti gli elementi di registrazione documentale, di ammissibilità anamnestica e medica e di indagine diagnostica ai criteri di autorizzazione al loro impiego previsti dalla normativa vigente vengano rilasciate per la assegnazione clinica, per la cessione ad altri Servizi Trasfusionali o per l'invio del plasma all'industria convenzionata per la lavorazione farmaceutica;
- controllo di qualità degli emc prodotti, effettuata su basi statistiche in riferimento a quanto previsto dalla normativa vigente;
- controllo delle attività diagnostiche di laboratorio finalizzate alla qualificazione biologica degli emc e ai test di compatibilità pre-trasfusionale (convalida dei metodi analitici, controlli di qualità interni, valutazione esterna di qualità, controllo dei sistemi/apparecchiature impiegati per le attività analitiche, controllo delle attività diagnostiche di laboratorio esternalizzate).





There should be periodic management review and monitoring of its effectiveness, with the involvement of Executive management, of the operation of the Quality System to identify opportunities for continual improvement of blood and blood components, processes and the system itself.

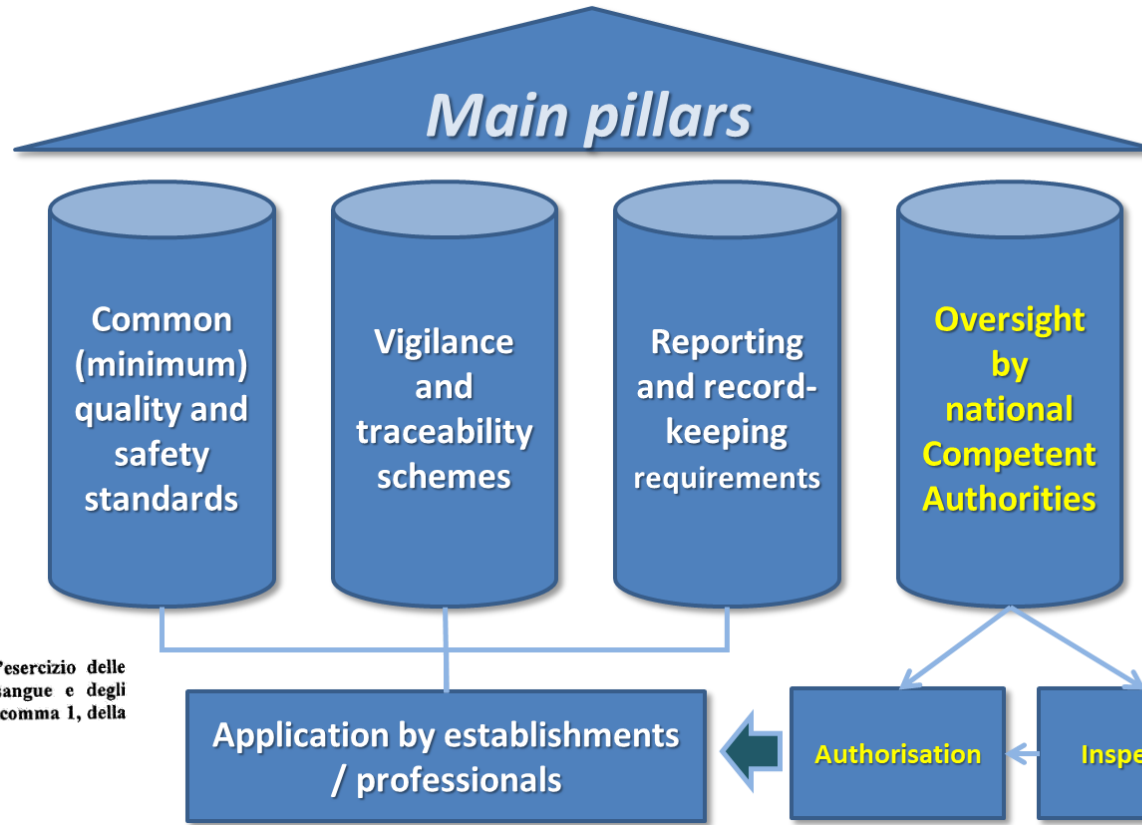
Revisione della qualità dei prodotti

Coerenza dei processi in essere

Conformità alle specifiche vigenti

Sorveglianza della qualità complessiva degli emocomponenti e dei relative processi produttivi

Sistematica revisione di: starting materials, controlli critici di processo (critical in-process controls), risultati dei controlli di qualità, cambiamenti, qualificazione delle apparecchiature, deviazioni/non conformità significative/ errori



**To guarantee quality and safety of blood and blood component**



CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI  
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME  
DI TRENTO E DI BOLZANO

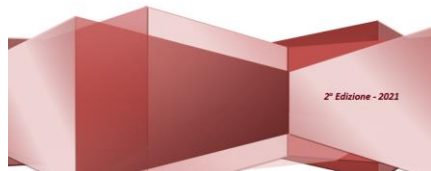
Accordo, ai sensi dell'articolo 2, comma 1-bis del decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 208, così come aggiunto dall'articolo 1, comma 1, lett. b), del decreto legislativo 19 marzo 2018, n. 19, tra il Governo, le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano, concernente "Aggiornamento e revisione dell'Accordo Stato-Regioni 16 dicembre 2010 (rep. atti n. 242/CSR) sui requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti e sul modello per le visite di verifica".

Repertorio atti n. 23/CSR del 25 marzo 2021

Allegato A). Requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, ai sensi dell'articolo 6, comma 1, lettera a) e dell'articolo 19, comma 1, della legge 21 ottobre 2005, n. 219.



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



Guida all'interpretazione dei requisiti specifici  
e alla conduzione degli audit della qualità  
nei Servizi Trasfusionali

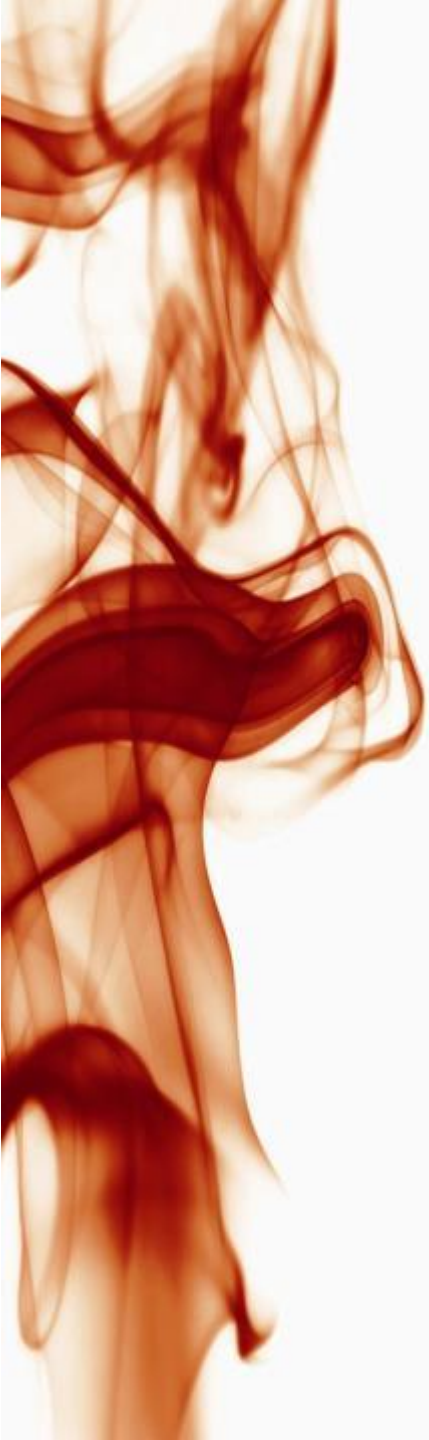
2ª Edizione - 2021



Guida all'interpretazione dei requisiti specifici  
e alla conduzione degli audit della qualità  
nelle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti

2ª Edizione - 2021





CENTRO  
NAZIONALE  
**SANGUE**

Istituto Superiore di Sanità



*Grazie per  
l'attenzione!*

