

“Il plasma come materia prima per la produzione di medicinali plasmaderivati: elementi critici nell’applicazione delle GPGs”

**SESSIONE 3 / GPGs: CRITICITÀ RILEVATE E ELEMENTI DI MIGLIORAMENTO. LE SOLUZIONI
ORGANIZZATIVE DEGLI ACCORDI INTERREGIONALI PER LA PRODUZIONE DI MPD**

Accordo RIPP

Ing. Ivano Coretti
Centro Regionale Sangue Emilia-Romagna

Napoli, 25 Maggio 2022

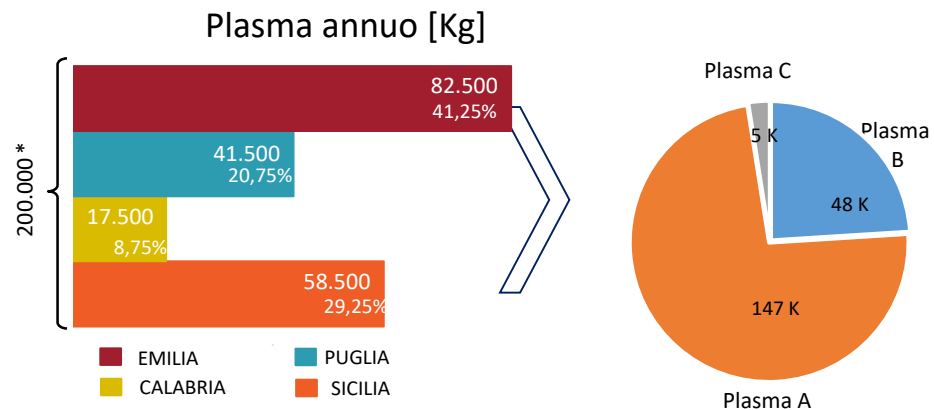
Conflitto di interessi

Il sottoscritto, in qualità di Relatore,

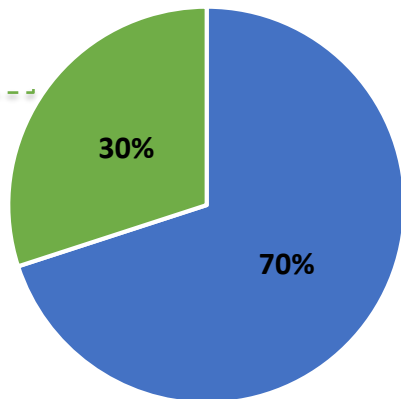
dichiara che

- nell'esercizio della sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi;
- 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.

RIPP: raggruppamento RTI Kedrion – Grifols



RIPP: RTI Kedrion – Grifols



KEDRION
B I O P H A R M A

GRIFOLS

Grifols raccoglie in Emilia Romagna in 4 Centri:

- Modena SIMT
- Parma SIMT Az. Osp. Universitaria
- Reggio Emilia SIMT Osp. S. Maria Nuova
- Pievesestina Cesena SIMT Centro Servizi

- Capo del raggruppamento RTI.
- Rappresentanza esclusiva, di tutte le attività per l'attuazione del contratto.
- Raccolta e report di tutti i dati aggregati
- Coordinamento con Grifols.

KG FRAZIONAMENTO	
EMILIA ROMAGNA	26.727,66
PUGLIA	43.027,20
CALABRIA	18.167,04
SICILIA	61.478,10
RIPP	149.400,00

- Invio a Kedrion di tutta la reportistica per la tracciabilità dalla produzione e della distribuzione dei prodotti finiti.
- Coordinamento con Kedrion per l'attuazione dei servizi offerti in gara.

KG FRAZIONAMENTO	
EMILIA ROMAGNA	65.199,00

Passi per l'avvio effettivo del contratto

Aggiudicazione provvisoria procedura di gara plasmaderivazione: Det. 278 del 20/09/2017 al RTI Kedrion – Grifols Italia (70% - 30%).

Nel periodo intercorso tra l'aggiudicazione provvisoria e l'avvio effettivo sono stati:

- prorogati i contratti in essere da parte delle diverse Regioni;
- gestiti ricorsi al TAR (relativi all'aggiudicazione della gara in oggetto) da IntercentER – conclusione febbraio 2019;

- gestiti aspetti burocratici-amministrativi da IntercentER – **contratto firmato 24 ottobre 2019**

CONTRATTO

PER L'AFFIDAMENTO DEL SERVIZIO RELATIVO AL RITIRO, TRASFERIMENTO NELLO STABILIMENTO DI LAVORAZIONE, TRASFORMAZIONE DEL PLASMA PRODOTTO DALLE STRUTTURE TRASFUSIONALI DELLE REGIONI EMILIA-ROMAGNA, PUGLIA, CALABRIA E SICILIA E PRODUZIONE, STOCCAGGIO E CONSEGNA DI FARMACI PLASMADERIVATI

TRA

Regione Emilia-Romagna (di seguito nominata, per brevità, anche Regione), con sede legale in Bologna, V.le Aldo Moro n. 52, in persona del Direttore Generale Cura della persona, Salute e Welfare, Dott.ssa Kyriakoula Petropulacos, in virtù dell'incarico ad essa conferito con deliberazione della Giunta regionale n. 193 del 27/02/2015;

E

Kedrion S.p.A. sede legale in Lucca (LU), 55051 Barga, fraz. Castelvecchio Pascoli, Loc Ai Conti snc, iscritta al Registro delle Imprese presso la C.C.I.A.A. di Lucca al n. 01779530466 P. IVA 01779530466, domiciliata ai fini del presente atto presso la sede della Società, in persona del Procuratore Speciale Dr. Danilo Medica, nella sua qualità di impresa mandataria capo-gruppo del Raggruppamento Temporaneo tra, oltre alla stessa, la mandante Grifols Italia S.p.A. sede legale in Milano, Via Enrico Forlanini n. 23, , iscritta al Registro delle Imprese presso la C.C.I.A.A. di Milano Monza Brianza Lodi al n. 10852890150, P. IVA 01262580507 domiciliata ai fini del presente atto presso la sede della Società giusta mandato speciale con rappresentanza autenticato dal notaio Dr. Nicola Lucchesi in Viareggio, Lucca, in data 2 Ottobre 2019, repertorio n. 5.207 (di seguito nominata, per brevità, anche "Fornitore")

PREMESSO

Passi per l'avvio effettivo del contratto

- affrontati aspetti tecnici dai referenti clinici redigendo e condividendo il **regolamento** tra le parti interessate (Regioni aderenti all'Accordo RIPP e le Aziende aggiudicatrici Kedrion e Grifols);

Al suo interno sono definiti: modello organizzativo, lavori del GdC, GdL Qualità, fatturazione conto lavoro, gestione della compensazione, cessione prodotti all'interno dell'accordo e relativa valorizzazione, flussi informativi, fondo qualità, ordini, partecipazione ad accordi internazionali per donazioni a scopo umanitario.

- risolte **problematiche operative** e di **flussi informativi** con Grifols (introduzione provetta testimone vs. «spaghetto», omogeneizzazione suffissi barcode provetta testimone sui TIS, introduzione nuova modulistica sui TIS, bleeding list elettroniche e tracciati UI. ecc.)



GdC RIPP

Istituzione Gruppo di Coordinamento (responsabili SRC, rappresentanti amministrativi, farmacisti, rappresentanti del Volontariato del Sangue dalle Associazioni e Federazioni maggiormente rappresentative dei Donatori di Sangue da ciascuna Regione aderente all'Accordo):

Obiettivi:

- piano annuale di programmazione interregionale di invio plasma al frazionamento industriale;
- piano annuale di produzione dei MPD sulla base dei fabbisogni stimati/dichiarati;
- piano di distribuzione dei MPD;
- compensazione interregionale dei MPD all'interno del RIPP;
- scambi tra raggruppamenti / accordi interregionali
- monitoraggio dei consumi e l'utilizzo appropriato dei MPD;
- monitoraggio dei flussi informativi;
- gestione della qualità.



GdL Qualità RIPP

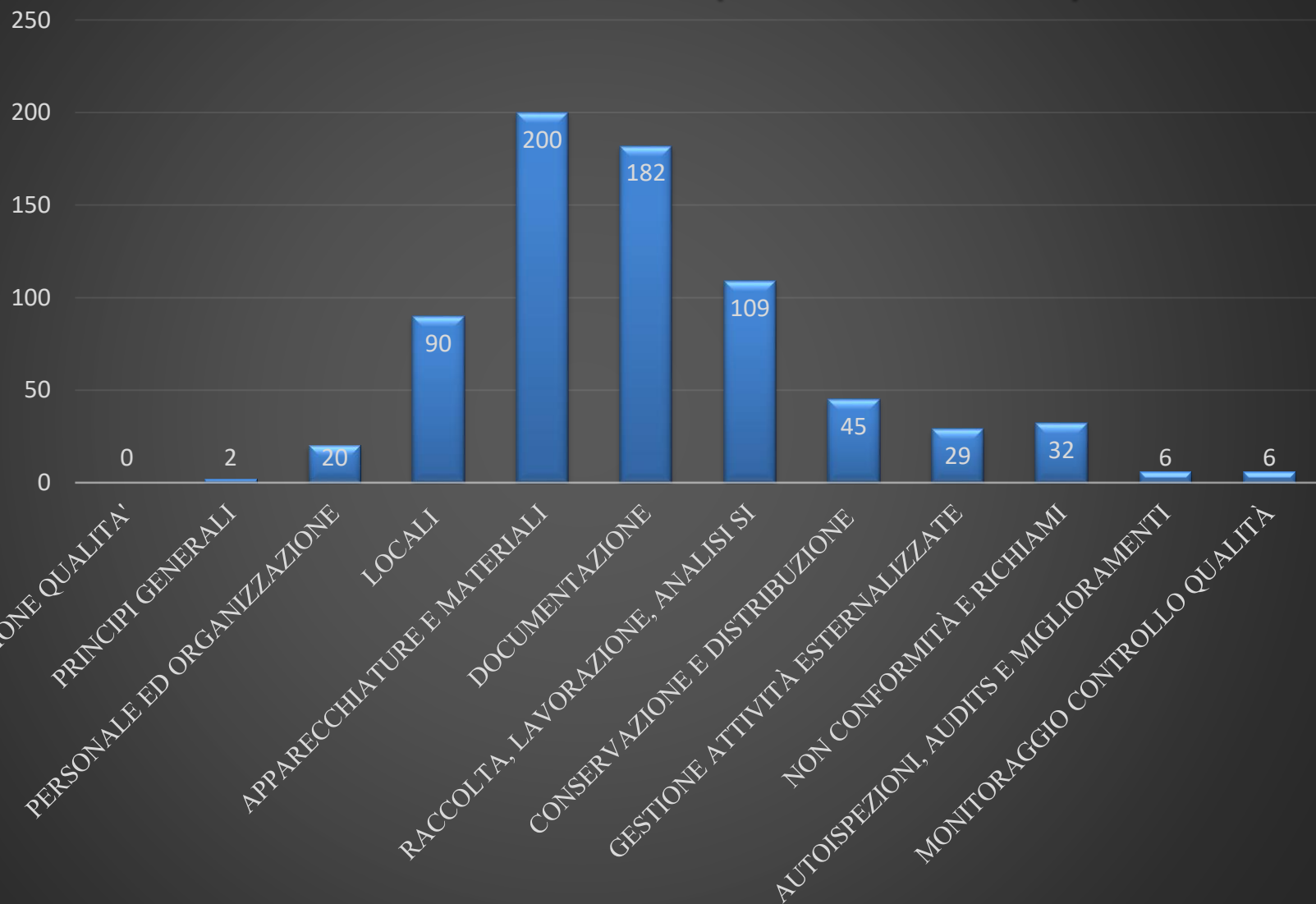
Istituzione GdL Qualità (responsabile SRC Regione capofila, coordinatore GQ ed un componente designato da ciascuna Regione aderente all'Accordo) - coinvolgimento Quality Assurance RTI



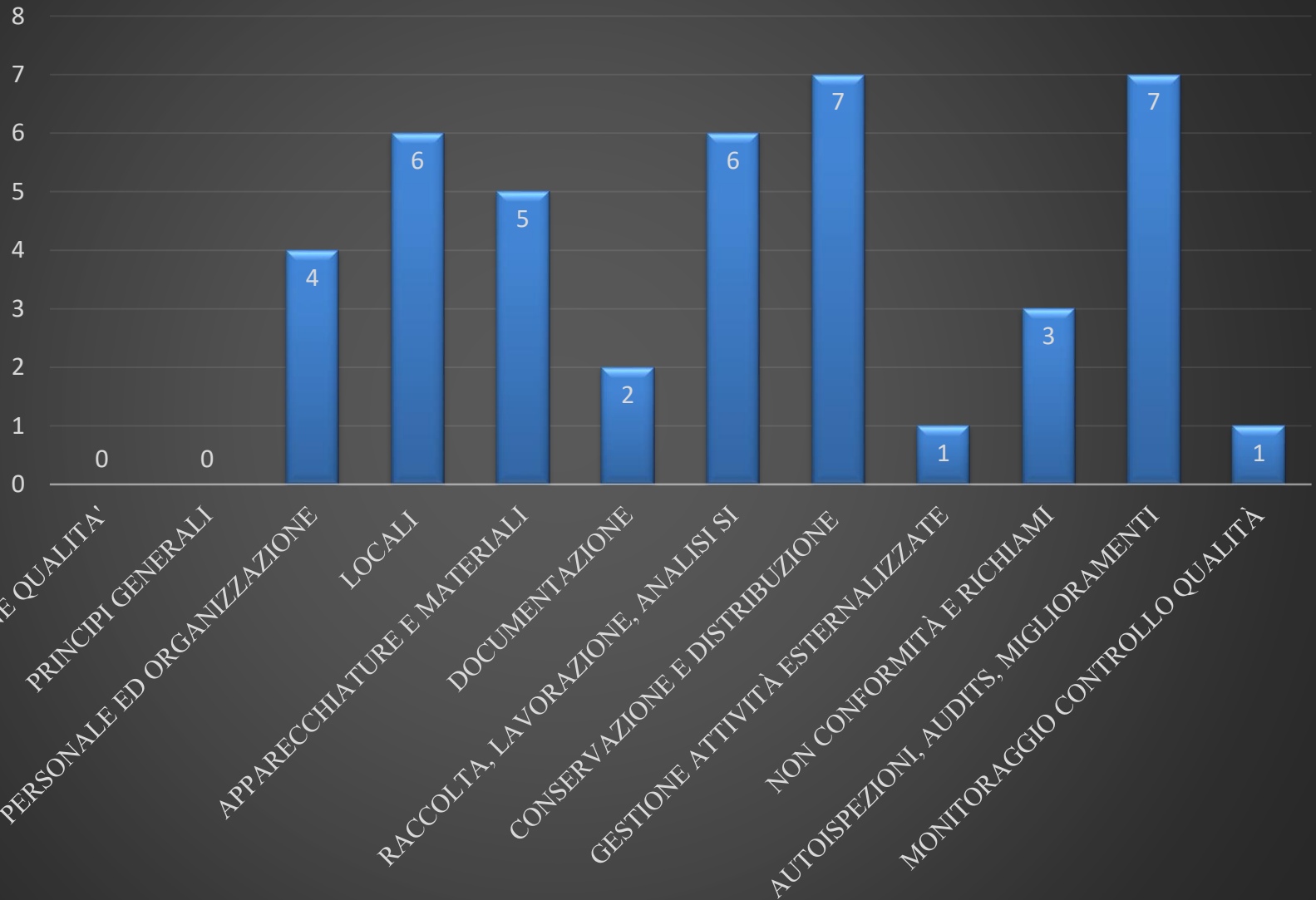
Obiettivi:

- formazione su GPGs e GMPs fornite agli utilizzatori in collaborazione con Aziende RTI;
- allineamento SGQ delle due Aziende di Frazionamento del Plasma;
- omogeneizzazione percorsi delle audit condotte dalle Aziende RTI;
- miglioramento continuo delle attività che impattano sulla qualità e sicurezza dei processi trasfusionali (raccolta, conservazione, lavorazione di SI e PLA, ecc.);
- monitoraggio rispetto standard qualitativi previsti dalle specifiche tecniche per le unità di plasma conferite nonché della relativa documentazione alle specifiche normative e contrattuali definite;
- promozione dell'appropriatezza di utilizzo di MPD;
- supporto ad accordi, programmi, progetti ai fini di una gestione etica e razionale del plasma e dei suoi prodotti (sviluppo di progetti internazionali);
- applicazione e rispetto dei dettami normativi previsti per le GPGs e GMPs.

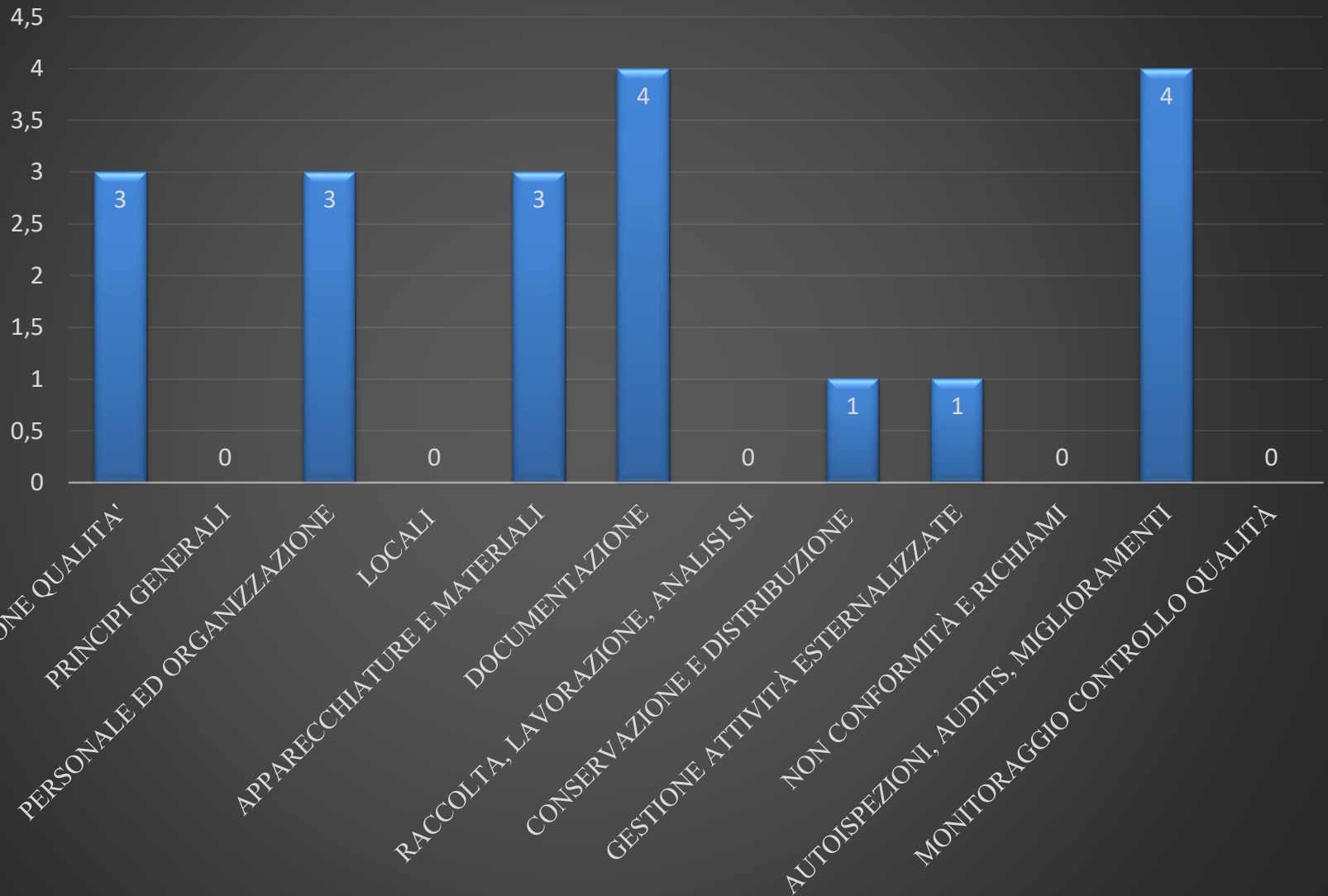
NC RIPP rilevate da Kedrion (esclusa Calabria) – 03.21



NC RIPP rilevate da Grifols – 12.19



NC RIPP rilevate da Grifols – 12.21



NC complessive RIPP

1,1a) Elementi base di qualità (emissione procedure e registrazioni) 5 NC

- Manca definizione di un periodo tra approvazione ed entrata in vigore (per training)
- Codifica documenti non rispondente a quanto indicato nelle SOP
- Manca definizione del periodo di validità delle SOP
- Distribuzione controllata dei documenti non effettuata
- Utilizzo registrazioni su formato non ufficiale
- Mancano registrazioni (es. pulizia, temperatura, manutenzione/calibrazione)

2) Training 27 NC

- Manca matrice di training
- Manca evidenza efficacia training (es. questionario)
- Manca gestione training a personale rientrante dopo lunga assenza

NC compressive RIPP

3) Gestione Magazzino e Materiali - 96 NC

- Manca gestione del controllo quali-quantitativi del materiale in ingresso
- Mancano aree dedicate/segregate (es.: prodotto NC o in attesa di rilascio)
- Manca gestione trasferimento materiali in magazzino di back-up
- Presenza pallet in legno
- Manca monitoraggio temperature
- Manca SOP gestione magazzino e materiali
- Conservazione temporanea dei materiali in aree differenti (es.: sala raccolta)

- Gestione allarmi e monitoraggio T (ambientali / equipment)
- Allarmi non gestiti mediante NC
- Sistema di allarme non convalidato
- Mancano indicazioni fondamentali (es. definizione range temperature, impostazione allarmi, loro gestione e presa in carico)

NC complessive RIPP

4) Convalida SGI **208 NC**

- Manca convalida SGI
- Convalida incompleta
- Controlli periodici (taratura/calibrazione) su apparecchiature
- Tarature periodiche/calibrazioni quotidiane effettuate testando un solo punto e non almeno due

5) Compilazione documentazione (rispetto Good Documentation Practices) **188 NC**

- Scarso rispetto delle GMP durante la compilazione documentazione

6) Gestione etichette sacche e provette **115 NC**

- Manca gestione etichette non utilizzate
- Etichette sui materiali e disinfettanti con informazioni incomplete
- Venipuntura
- SOP venipuntura non correttamente applicata da parte del personale infermieristico

NC compressive RIPP

7) Convalida TOF 53 NC

Manca studio Time Out of Freezer

8) Gestione attività esternalizzate 31 NC

9,10) Gestione Non Conformità 52 NC

- SOP NC con casistica incompleta o insoddisfacente
- Manca classificazione NC e relative tempistiche
- Form NC con scarse informazioni (es. classificazione, investigazione o CAPAs)
- Internal Audits
- Mancano internal audit UdR
- Manca SOP internal audit/audit UdR

11) Monitoraggio e controllo qualità 7 NC

APPLICAZIONE GPGs

Al fine di garantire il soddisfacimento dei parametri richiesti dalla normativa vigente e dalla Farmacopea Europea e quindi gli standard di sicurezza e di qualità del prodotto, è necessario porre attenzione a:

Locali / ambienti – requisiti strutturali

Apparecchiature e software – requisiti tecnologici

Flussi Operativi – requisiti organizzativi

CRITICITA' APPLICAZIONE GPGs c/o SIMT ed UdR RER

L'esperienza della Regione Emilia-Romagna

RACCOLTA SI ED EMC



1) adibire un'area alla conservazione temporanea di SI ed emc, accessibile solo a personale autorizzato (condizioni CT **convalidate pre-introduzione e in caso di modifiche rilevanti)**

PROBLEMA: spazi insufficienti nei locali destinati alla raccolta sul territorio (A.O. di SIMT/UdR)

2) nei magazzini mancanza **gestione di controllo quali-quantitativa del materiale in ingresso, **pallet in legno****

PROBLEMA: materiale in ingresso verificato dalle farmacie e distribuito, a seconda degli accordi, con un certa cadenza agli utilizzatori. Il personale addetto (OSS, facchini, ecc.) non sballa il materiale all'arrivo ma all'occorrenza. Inoltre, il materiale arriva già «bancalato» su pallet in legno (non sanificabili).



3) **convalida e verifica, ad intervalli regolari, della corretta **procedura per la detersione e la disinfezione della cute prima della venipuntura****

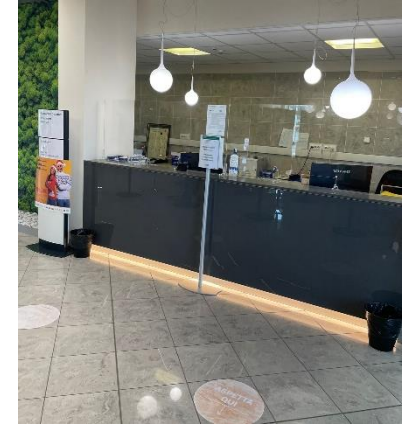
PROBLEMA: soluzioni detergenti ed antisettiche non standardizzate a livello di tempistiche e volumi, inosservanza delle SOP da parte del personale infermieristico.



L'esperienza della Regione Emilia-Romagna

Polo di Lavorazione dell'Area Vasta Emilia Centrale

CENTRO RACCOLTA CASA DEI DONATORI DI BOLOGNA



CRITICITA' APPLICAZIONE GPGs c/o SIMT ed UdR RER

LAVORAZIONE SI ED EMC e CONSERVAZIONE EMC



1) gestione allarmi di temperatura delle apparecchiature della catena del freddo.

PROBLEMA: SW presenti sul mercato non consentono di tracciare l'operatore che ha preso in carico l'allarme ed inserito eventuale nota. Difficoltà nella definizione di giuste latenze degli allarmi (generazione numerosi falsi allarmi).



2) time out of freezer (TOF): manca lo studio del TOF calato nella realtà del SIMT.

PROBLEMA: i vincoli imposti dalla Farmacopea Europea, in termini di mantenimento di temperatura di stoccaggio del PFC, impongono l'utilizzo di apparecchiature della catena del freddo performanti (ad es.: celle frigorifero) ed una riorganizzazione del flusso lavorativo nelle fasi di etichettatura ed associazione a provetta testimone, oltre che locali con impianti di climatizzazione adeguati alla dissipazione di calore delle apparecchiature.

3) aree di lavorazione degli emc devono essere ventilate in modo efficace, con impianti di controllo dell'aria (inclusa temperatura e, se necessario, umidità e filtrazione) adeguati alle operazioni in esse intraprese e alle condizioni ambientali esterne.

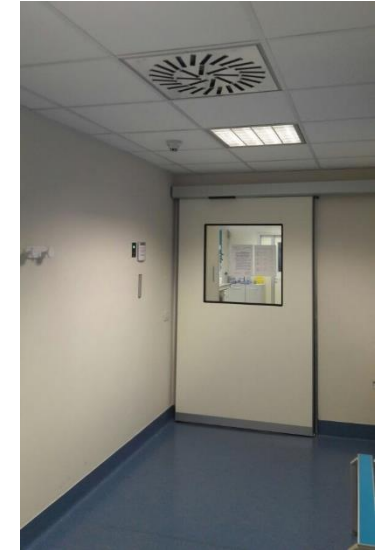
PROBLEMA: costi di manutenzione elevati (convalida at rest). Poli di Lavorazione si dotano di camere a contaminazione controllata, differenziali di pressione, accessi consentiti solo a personale autorizzato tramite badge, ecc.



L'esperienza della Regione Emilia-Romagna

Polo di Lavorazione dell'Area Vasta Emilia Centrale

LOCALI A CONTAMINAZIONE CONTROLLATA



L'esperienza della Regione Emilia-Romagna

Polo di Lavorazione dell'Area Vasta Emilia Centrale

CATENA DEL FREDDO E MONITORAGGIO T DA REMOTO



CRITICITA' APPLICAZIONE GPGs c/o SIMT ed UdR RER

TRASVERSALI



1) manutenzioni periodiche strumentazione: taratura/calibrazioni su un numero insufficiente di punti (ad es.: per bilance utilizzo di pesi certificati da 0 g e da 500 g non garantendo la linearità della misurazione nel range intermedio).

PROBLEMA: protocolli standard di manutenzione preventiva, imposti ad alcune ditte da casa madre (ad es.: punti taratura / calibrazione). È necessario inserire tali richieste esplicitamente nei capitolati di gara obbligando la ditta aggiudicataria a modificare i requisiti del protocollo in caso di aggiornamenti normativi.

2) calibrazione/taratura sonde apparecchiature del freddo / sonde aggiuntive per monitoraggio da remoto: la misurazione con una sonda certificata è effettuata in un unico punto e non su più punti (utile a garantire la linearità dell'errore di misura e la corretta misurazione nell'intorno del set point).

PROBLEMA: per la calibrazione delle suddette sonde i protocolli delle Ingegnerie Cliniche o delle ditte esterne in outsourcing prevedono la misurazione nel valore di set-point dell'apparecchiatura del freddo o nel suo intorno più prossimo. Il mezzo utilizzato è una sonda certificata da un ente terzo accreditato.



CRITICITA' APPLICAZIONE GPGs c/o SIMT ed UdR RER

TRASVERSALI

3) tracciabilità dell'intero processo di movimentazione unità: garantita nelle fasi di trasporto, carico/scarico da apparecchiature, nonché dalle apparecchiature di raccolta e lavorazione.



PROBLEMA: tempistiche non compatibili con l'attività lavorativa nel caso di utilizzo di barcode. È necessario implementare tecnologia RfID (già presente da oltre 10 anni c/o Officina di Pievesestina) per la movimentazione massiva delle unità e la tracciabilità di tutto il percorso grazie al supporto del SGI.



4) convalida nuovo sistema gestionale informatizzato.

PROBLEMA: coinvolgimento di numerosi attori (user requirements specification, risk Analysis, progettazione, pianificazione attività, test key users, qualificazione HW e SW, test FAT e SAT, verifica interfacciamenti strumentali e delle integrazioni applicative, ecc.), produzione di cospicua documentazione, richiesto notevole tempo da parte degli utilizzatori e degli uffici competenti coinvolti (SIC e ICT).

Lavorazioni	Ulteriori dati al prelievo	Ulteriori dati alla separazione	Lista Stampe
Separatore utilizzato: 5012419		Data separazione: 22 / 11 / 2021 17:00	
Protocollo: MACO Quad. Fil. PLA B + BC		Operatore: CARMELA ACCIARDI	
Commenti: Risultato OK			

5) interfacciamenti strumentali: quantità e qualità delle informazioni tracciate sul SGI.

PROBLEMA: mancanza di una validazione informatica dell'interfacciamento. Definizione di un set minimo di informazioni da tracciare.



Crediamo in quello che facciamo

