

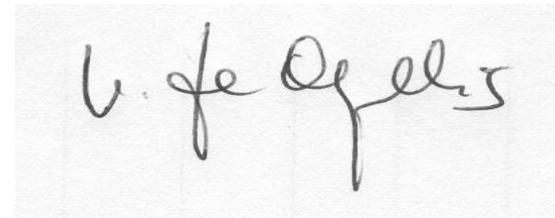
All You Never Wanted to Know About GMP

Vincenzo De Angelis

Centro Nazionale Sangue - Roma

Il sottoscritto **VINCENZO DE ANGELIS**, in qualità di Relatore dichiara che

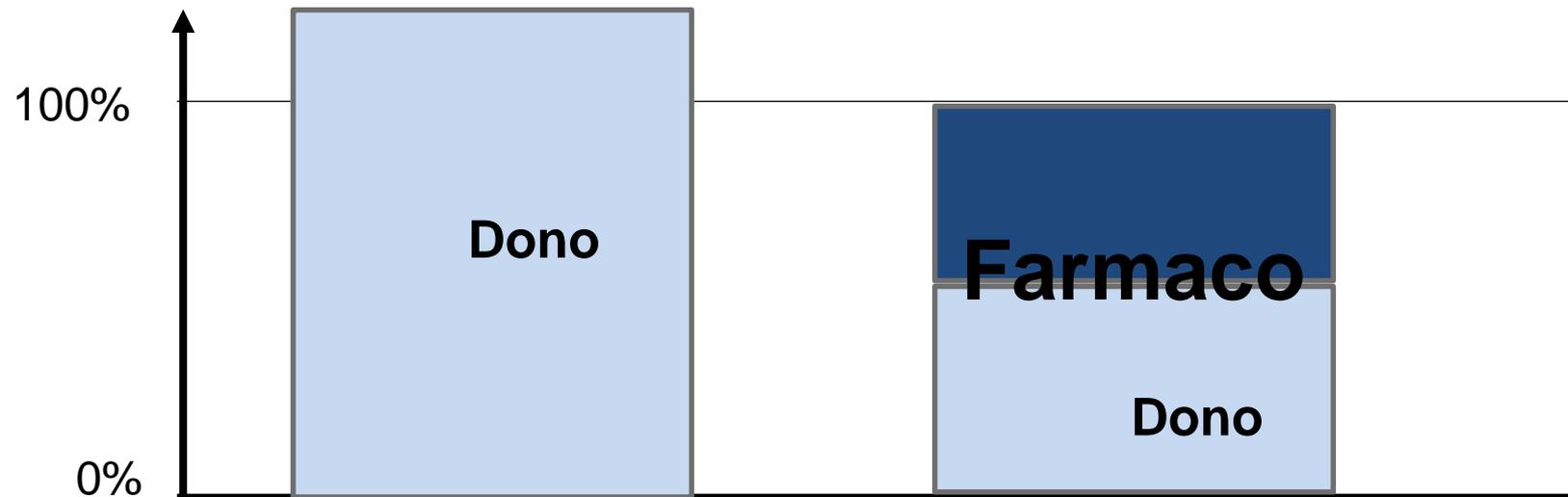
nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le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

A photograph of a handwritten signature in black ink on a light-colored, textured paper. The signature is written in a cursive style and reads "V. De Angelis".

Caratteristiche del “farmaco”

Un farmaco deve essere caratterizzato da ogni punto di vista: standardizzato, criteri di qualità, di efficacia, di sicurezza.

Il paziente è al centro dell'attenzione e non il donatore: il suo diritto di ricevere un prodotto sempre uguale, quindi di effetto noto, di alta qualità e sicurezza.





EUROPEAN COMMISSION

HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL

Health Systems and Products

Medicinal Products - Quality, safety and efficacy

Brussels,

SANCO/AM/sl/ddg1.d.6(2012)860362

EudraLex

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

Volume 4

EU Guidelines for

Good Manufacturing Practice for

Medicinal Products for Human and Veterinary Use

**CENTRO
NAZIONALE
SANGUE**

Istituto Superiore di Sanità



Qual è lo scopo della regolamentazione ?

- Dà assicurazione circa l'identità, l'attività e la qualità delle sostanze farmaceutiche.
- Dà sicurezza che siano state seguite le procedure corrette nella preparazione e nel controllo.
- Garantisce documentazione e tracciabilità
- Scopo complessivo:
assicurare che la Qualità è “costruita dentro” l'approccio produttivo.

Che cosa è la Qualità (farmaceutica)?

- La capacità di produrre nel tempo in maniera ripetibile il medesimo prodotto con le medesime specifiche qualitative !
- **GMP:** Regole atte a garantire l'integrità e la qualità del prodotto farmaceutico fabbricato per uso umano

Perchè ci interessa la Qualità (farmaceutica)?

- **Gli emocomponenti sono sostanze terapeutiche di origine umana (SoHO)**
- **Il Plasma è destinato alla fabbricazione di farmaci per uso umano**

INTRODUCTION AND PRINCIPLE OF PMF

1. GENERAL INFORMATION (SUMMARY)

1.1. PLASMA-DERIVED PRODUCTS' LIST

1.2. OVERALL SAFETY STRATEGY

1.3. GENERAL LOGISTICS

2. TECHNICAL INFORMATION ON STARTING MATERIALS

2.1. PLASMA ORIGIN

2.2. PLASMA QUALITY AND SAFETY.

3. SYSTEM IN PLACE BETWEEN THE PLASMA-DERIVED MEDICINAL PRODUCT MANUFACTURER AND/OR PLASMA FRACTIONATOR / PROCESSOR ON THE ONE HAND, AND BLOOD ESTABLISHMENTS ON THE OTHER HAND, WHICH DEFINES THE CONDITIONS OF THEIR INTERACTION AND THEIR AGREED SPECIFICATIONS.

Commission Directive (EU) 2016/1214

of 25 July 2016

amending Directive 2005/62/EC as regards quality system standards and specifications for
blood establishments
(Text with EEA relevance)

In Article 2 of Directive 2005/62/EC, paragraph 2 is replaced by the following:

2. Member States shall ensure that, in order to implement the standards and specifications set out in the Annex to this Directive, there are good practice guidelines available to and used by all blood establishments, in their quality system, good practice guidelines which take fully into account, where relevant for blood establishments, the detailed principles and guidelines of good manufacturing practice, as referred to in the first subparagraph of Article 47 of Directive 2001/83/EC. In doing so, Member States shall take into account the Good Practice Guidelines jointly developed by the Commission and the European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare of the Council of Europe and published by the Council of Europe (*).

(*) Good Practice Guidelines, included in the Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, Appendix to Recommendation No. R (95) 15 of the Committee of Ministers on the preparation, use and quality assurance of blood components adopted on 12 October 1995.

cGMP: Alla base

Quality Assurance

il sistema assicura che i medicinali siano della qualità richiesta per l'uso cui sono destinati

Risk Management

processo sistematico che permette di valutare, controllare e comunicare i rischi connessi alla qualità del prodotto

Quality Control

Il sistema assicura che i test qualitativi siano stati eseguiti e che i prodotti non siano rilasciati per l'uso finché la loro qualità non sia stata giudicata soddisfacente

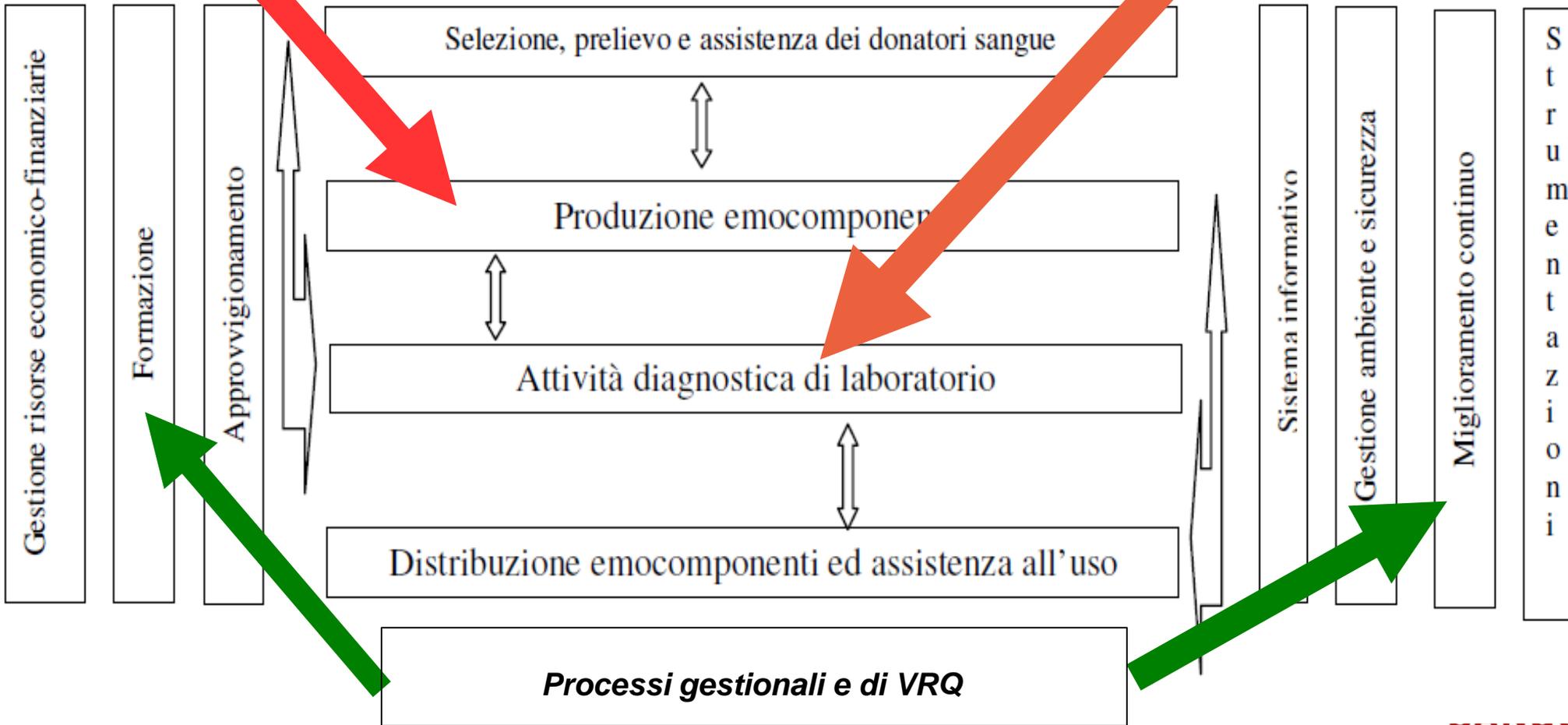
Documentazione

Non documentato = non fatto

Processo tipico

QUALITY MANAGEMENT

Processo tipico



ANALISI DEI RISCHI

VALUTAZIONE IDONEITA' DONATORE/PAZIENTE PER RACCOLTA HPC-A o TC-A			STATO ATTUALE				Analisi Cause	Misure attuali controllo	Misure SUFF (Y/N)	AC/P (Y/N)	V (Y/N)
FASE	Modalità errore	Effetti	G	P	R	IPR					

1. Scomposizione processo in MACROFASI
2. Descrizione singole fasi (Dettaglio attività)
3. Identificazione di tutti i possibili modi di errore
4. Analisi conseguenze di ciascun errore
5. Attribuzione dei punteggi ai parametri :
Gravità, Probabilità e Rilevabilità
6. Calcolo Indice Priorità Rischio ($G \times P \times R$)
7. Analisi meccanismi che generano l'errore/cause
8. Identificazioni strumenti di controllo esistenti
9. Valutazione adeguatezza degli strumenti

→ **Definizione criticità prioritarie**

Legenda

G = Gravità (scala 1-4)

P = Probabilità (scala 1-4)

R = Rilevabilità (scala 1-4)

IPR: Indice Priorità Rischio

**Misure Suff (Y/N) : adeguatezza
delle
attuali
misure**

**AC/P (Y/N): azioni correttive/
preventive (sì/no)**

V (Y/N): validazioni (sì/no)



**Manuale applicativo delle
“Good practice guidelines” (GPGs)
per i Servizi Trasfusionali, richieste per la
conformità con la Direttiva Europea 2005/62/CE
(messe in forza dalla Direttiva Europea 2016/1214)**

NORMA EUROPEA	Sistemi di gestione per la qualità Requisiti	UNI EN ISO 9001
		SETTEMBRE 2015
		Versione italiana del settembre 2015



Procedure dei SIT

**CENTRO
NAZIONALE
SANGUE**

Istituto Superiore di Sanità



Confronto GMP / GPG / ISO

GMP	GPG	ISO 9001
1. Pharmaceutical quality systems: pharmaceutical quality system, GMP for medicinal products, quality risk management	1. General principles 1.2. Quality systems 1.3 Good practice 1.4 Quality risk management	1. Scope 5. Quality policy, quality targets, context of the organisation 6. Planning, handling with opportunities and risks
2. Personnel	2. Personnel and organisation	5. Leadership: persons and responsibilities 7. Support, personnel
3. Premise and equipment	3. Premises 4. Equipment and materials	7. Support, premises, equipment
4. Documentation	5. Documentation	7. Support, documentation

Confronto GMP / GPG / ISO

GMP	GPG	ISO 9001
5. Production Good distribution practice (GDP)	6. Blood collection, testing and processing 7. Storage and distribution	8. Operation, manufacturing of products
6. Quality control 1. Product quality review	11. Quality monitoring and control	8. Operation, verification of product specifications
7. Outsourced activities	8. Contract management	8. Operation, control on extern processes
8. Complaints and product recall	9. Non-conformance 9.2. Complaints 9.3. Product recall	9. Performance evaluation, customer satisfaction
9. Self inspection	10. Self inspection, audit and improvements	10. Improvement

Personale

Qualifiche del personale

"Ogni persona impegnata nella fabbricazione, nella lavorazione, nell'imballaggio o nella conservazione di un farmaco deve avere un'istruzione, una formazione e un'esperienza o una qualsiasi loro combinazione per consentire a tale persona di svolgere le funzioni assegnate."

cGMP: Controllo di Produzione e di Processo ("SOPs")

Nella fabbricazione devono essere seguite le procedure di produzione e di controllo del processo scritte e devono poter essere documentate al momento della prestazione. Ogni deviazione da queste procedure deve essere registrata, investigata, spiegata o giustificata.

cGMP: Operazioni di confezionamento ed etichettatura

.....procedure scritte destinate a garantire che siano impiegati correttamente le etichette e i materiali di imballaggio per i prodotti farmaceutici

Gli scambi di etichette sono stati un motivo principale per richiamare i prodotti farmaceutici.

cGMP: Riesame delle registrazioni di produzione

I record di produzione e di controllo devono essere riesaminati e approvati dall'unità di controllo della qualità per determinare la conformità a tutte le procedure scritte approvate e approvate prima di rilasciare o distribuire un lotto.

- **Valutazione dell'impatto sui prodotti**
- **Analisi delle tendenze**
- **Prodotto distribuito**

cGMP: Analisi delle deviazioni

Ogni discrepanza inattesa o non conformità di un batch o di un suo componente nei confronti delle specifiche di prodotto deve essere studiata, che il batch sia stato distribuito o meno..

Valutare altri batch dello stesso prodotto

Valutare altri farmaci che potrebbero essere associati con la specifica non conformità

Registrare la valutazione e gli esiti

cGMP: Analisi delle deviazioni (cont.)

- **La documentazione di quest'analisi è critica**
 - *Le ipotesi devono essere basate sull'evidenza scientifica*
 - *Devono essere interpellati esperti della materia durante l'analisi*
 - *Una volta definita, l'ipotesi va valutata e studiata*
 - *Tutte le ipotesi vanno confermate o escluse*

cGMP: Analisi delle deviazioni (cont.)

- **Programma di Azioni Correttive e preventive (CAPAs)**
 - *Sono parte dell'analisi di una deviazione...*
 - *Identificare la causa prima e definire le azioni correttive*
 - *Il sistema deve poi auditare:*
 - *Puntualità delle azioni correttive/preventive*
 - *Efficacia delle azioni*
 - *Documentazione*

cGMP: Analisi delle deviazioni (cont.)

- Dopo un'ispezione...
 - ***Definire CAPAs (scientificamente) appropriate***
 - *Previsioni temporali realistiche*
 - ***Assicurarsi conformità rispetto a prescrizioni delle Autorità Competenti***
 - *Sistema*
 - *Temì specifici (es. Change Control / Formazione)*

cGMP: Responsibility and Authority of Quality Control

L'Unità Controllo Qualità assicura che né i materiali (ad es. componenti utilizzati nel processo di produzione, materiali di confezionamento primario, ecc.) vengono rilasciati per l'uso, né i prodotti medicinali siano forniti o venduti, finché la loro qualità non sia stata giudicata soddisfacente.

Il Controllo qualità non si limita alle operazioni di laboratorio, ma deve essere coinvolto in tutte le decisioni che possono riguardare la qualità del prodotto. L'indipendenza del Controllo Qualità dalla produzione è considerata fondamentale per il buon funzionamento del Controllo Qualità.

cGMP: Controlli di Laboratorio (=Controlli di Qualità)

Test di rilascio per la distribuzione

Prima del rilascio sul mercato ciascun lotto di prodotto farmaceutico deve essere analizzato utilizzando metodi convalidati e approvati dall'AC. I risultati delle prove di laboratorio devono essere conformi alle specifiche approvate dall'AC.

Un appropriato controllo di laboratorio deve garantire la tenuta sotto controllo sulla contaminazione microbica

cGMP: Audit interni

- **Gruppo di Audit Indipendente**
 - *Risorse*
 - *Autorità*
- **Approccio globale – Armonizzazione degli standard di qualità**
- **Sistema di priorità degli Audit / temi specifici**
- **Follow-up degli audits**

cGMP: Edilizia e Logistica

- **Aree Separate o definite in modo da prevenire contaminazione o scambi**
- ***Filtrazione dell'aria in alcuni aree ??***
- **Sanificazione**

IDENTIFICAZIONE LOCALI

REQUISITI

Lato Sud

REQUISITI	Lato Sud										
	nr. 1-7 (Corridoio Direzionale)	Sala d'attesa	nr. 8-9	nr. 10-11	nr. 12	nr. 13	nr. 14	nr. 15-16- 17	Magazzin o	nr. 1	nr. 2
Destinazione d'uso	Studi	Sala d'attesa	Sala colloquio (pazienti / donatori)	Ambulatori	Segreteria	Sala d'attesa	Sala prelievi (+)	Ambulatori	Magazzino	Ambulatori o (prelievi TAO)	Ambulatori o
Superficie < 8mq											
8 mq < Superficie >16 mq	X		X		X						
Superficie >16 mq		X		X		X	X	X	X	X	X
Pavimenti e superfici lavabili	X	X			X	X			X		
Pavimenti e superfici lavabili e disinfettabili			X	X			X	X		X	X
Luce naturale diretta 1/10 sup. locale	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Luce naturale deviata	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Luce artificiale	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Areazione naturale 4 ricambi/h	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Impianti di condizionamento	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Controllo temperatura							X		X		
Controllo umidità											X
Controllo carica microbica aria											
Controllo carica microbica superfici											
Lavandino			X	X			X	X		X	X
Computer, presa di rete	X		X	X	X		X	X		X	X
Stampante	X		X	X	X		X	X		X	X
Telefono	X			X	X		X	X		X	X
Gas medicale											
Sottoposto a pulizia giornaliera	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Sottoposto a pulizia settimanale									X		
Sottoposto a pulizia frequenza (...)											
Uso esclusivo	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Accessibile solo a personale autorizzato	X				X				X		
Anti-incendio									X		

Tecnologie

Disegno, dimensioni e posizione dell'apparecchiatura

"L'apparecchiatura utilizzata per la fabbricazione, la lavorazione, l'imballaggio o la conservazione di un prodotto farmacologico deve essere di adeguata progettazione, dimensione adeguata e opportunamente posizionata per facilitare le operazioni per il suo uso e per la sua pulizia e manutenzione."

Pulizia e Manutenzione Apparecchiature

- (a) "Le apparecchiature e gli strumenti devono essere puliti, in manutenzione, e sanitizzati ad intervalli appropriati ..."
- (b) Devono essere definite e seguite "procedure scritte"
- (c) Si devono mantenere "Registrazioni ..."

Tecnologie

Possono essere usate Apparecchiature automatiche, meccaniche ed elettroniche (compresi i computer)

(A) tali apparecchiature devono essere calibrata, ispezionata o controllata regolarmente secondo un programma scritto progettato per garantire una corretta prestazione. Le registrazioni scritte di tali controlli di calibrazione e ispezioni devono essere mantenuti ".

B) "Controlli appropriati sono esercitati su computer o sistemi connessi per assicurare che le modifiche ... siano istituite solo da personale autorizzato".

Controllo dei contenitori dei prodotti

General Requirements

(a) “Ci devono essere procedure scritte che descrivono in sufficiente dettaglio le modalità per la ricezione, l’identificazione, la conservazione, la manipolazione, la verifica, l’approvazione o il rifiuto dei contenitori dei farmaci; le procedure devono essere seguite”

Ricezione e conservazione:

(a) “Dopo ricevimento ... deve essere verificato il certificato d’analisi, visivamente ispezionato ...”

(b) “... deve essere quarantato fino a testing o analisi e rilascio.”

Produzione e controllo dei processi

Controllo della contaminazione microbiologica

(A) per i farmaci non sterili

(B) per i farmaci sterili

Conservazione e distribuzione

Procedure per la conservazione

"Saranno stabilite e seguite procedure scritte che comprendono:

- (A) Quarantena di prodotti farmaceutici prima dell'uscita dall'unità di controllo della qualità.
- B) l'immagazzinamento di prodotti farmaceutici in condizioni adeguate ... "

Procedure di distribuzione

"devono essere stabilite e seguite procedure scritte che comprendono:

- (A) ... il più vecchio stock approvato ... viene distribuito per primo.
- B) la modalità di distribuzione facilita il recall se necessario. "

cGMP: Registreazioni e Rapporti

Conservazione della documentazione

Documentazione critica

- ◆ *Registreazioni di laboratorio e di produzione*
- ◆ *Trending analysis*

Data Integrity

Revisione interne: risultati di Audit, contestazioni e segnalazioni, R&D

Revisioni Esterne: Ispezioni di Autorità competente, casi di contestazione legale

cGMP: Registreazioni e Rapporti (cont.)

Rapporti di allarme dalla Produzione

- *Etichettatura*
- *Non compliance con gli standard di produzione*

Vanno trattati SUBITO

Rapporti di Reazioni avverse

- *ASAP e non oltre 15 giorni dal ricevimento*

cGMP: Reclami

Procedure scritte che descrivono la gestione di tutti i reclami scritti e orali

- Revisione da parte del SISTEMA (Possibile mancata conformità ad una qualsiasi specifica)

Determinare la necessità di un'indagine di deviazione

Valutazione del rapporto di reazione avversa sul farmaco

Documentazione di denuncia e indagine o ragione per non indagare

Prodotti restituiti o mal conservati

Prodotti resi

“... devono essere conservati ed identificati per tali. Se le condizioni di conservazione fanno insorgere dubbi sulla condizione del prodotto farmaceutico....deve essere distrutto a meno che un esame, un test o altre indagini siano in grado di dimostrare che risponde ancora agli standard ... Vanno conservate le Registrazioni del prodotto reso e le ragioni del reso ...”

Ricircolo dei prodotti

“I prodotti che sono stati soggetti a conservazione impropria ... non devono essere posti in ricircolo. Se dovesse avvenire un’operazione di ricircolo, questa deve essere condotta solo in presenza di prove...”

...e quindi che ci chiedono le GMP ?

Bisogna avere procedure scritte (SOP) e approvate per tutte le operazioni e le attività dal ricevimento delle materie prime alla distribuzione di prodotti finiti.

Le persone devono essere formate e le SOP DEVONO essere seguite.

Gli impianti devono essere adeguati e fornire un ambiente accettabile per proteggere il prodotto dalla contaminazione.

Le apparecchiature devono essere qualificate, controllate e mantenute pulite e ben funzionanti.....

Nel linguaggio GMP...

Deve essere conservata registrazione (di tutto!)

Documentare, Documentare, Documentare !!!

*“If it is not documented . . .
it did not happen!”
or, it’s a rumor!”*

Documentazione «diretta»

Con la compilazione e firma di un formulario dimostro che ho eseguito un'attività come descritta nella SOP.

Esempio 1: manutenzione apparecchio d'aferesi: documentazione delle manutenzioni nella frequenza descritta nella SOP

Esempio 2: documentazione dei blocchi dei donatori (e di tutti i processi di produzione) nel sistema informatico

Esempio 3: tracciabilità di una PDI (post donation information) a partire dal momento che questa «entra» nell'istituto (tel del donatore, trasmissione al medico, decisione medica, eliminazione ed ev. richiamo prodotti, ...)

Esempio 4: documentazione della formazione del personale

Esempio 5: documentazione di un cambiamento (e che tutte le attività necessarie sono state concluse prima della messa in routine – data, firma)

Documentazione «indiretta»

Tramite la convalida di un processo dimostro (documento) che una specifica definita in una SOP viene rispettata.

Esempio 1: specifiche dei prodotti <> controlli di qualità: tramite il controllo statistico di processo dimostro che in >90% dei prodotti liberati i leucociti sono <1 Mio/unità.

Esempio 2: tempo di disinfezione della zona di punzione: tramite la validazione del processo eseguito tra disinfezione e punzione (identificazione donatore, etichettatura delle provette, preparazione della sacca) dimostro che il disinfettante rimane >1 min sulla pelle del donatore.

Esempio 3: tramite il protocollo di illuminazione dei trombociti «dimostro» che l'inattivazione dei patogeni è avvenuta (test diretto per CQ inesistente)

Grazie Molte Per l'attenzione



Ciò che non è documentato non è stato fatto.