

GESTIONE DELLE ATTIVITÀ DI CONVALIDA, QUALIFICAZIONE E CHANGE CONTROL

Chiara Rugani

Plasma Compliance Manager
Kedrion Global Plasma Quality

KEDRION
B I O P H A R M A

Keep Life *Flowing*

- Definizioni
- Requisiti normativi e Linee guida
- Qualifica e Convalida:
 - ✓ Osservazioni e spunti di miglioramento
 - ✓ Approccio metodologico ed esempi
- Change Control: osservazioni e spunti di miglioramento
- Considerazioni finali

DEFINIZIONI, REQUISITI NORMATIVI E LINEE GUIDA



Annex 15 - Title: Qualification and validation

PLANNING FOR VALIDATION

All validation activities should be planned. The key elements of a validation programme should be clearly defined and documented in a **validation master plan (VMP)** or equivalent documents.



Annex 15 - Title: Qualification and validation

VALIDATION MASTER PLAN

The VMP should contain data on at least the following:

- (a) validation policy;
- (b) organisational structure of validation activities;
- (c) summary of facilities, systems, equipment and processes to be validated;
- (d) documentation format: the format to be used for protocols and reports;
- (e) planning and scheduling;
- (f) change control; [...]



Annex 15 - Title: Qualification and validation

INSTALLATION QUALIFICATION

The IQ should include, but not be limited to the following:

- (a) installation of equipment, piping, services and instrumentation checked to current engineering drawings and specifications;
- (b) collection and collation of supplier operating and working instructions and maintenance requirements;
- (c) calibration requirements;
- (d) verification of materials of construction



Annex 15 - Title: Qualification and validation

OPERATIONAL QUALIFICATION

The OQ should include, but not be limited to the following:

- (a) tests that have been developed from knowledge of processes, [...];
- (b) tests to include [...] a set of conditions encompassing upper and lower operating limits, sometimes referred to as **“worst case” conditions**.

The completion of a successful OQ should allow the finalisation of calibration, operating and cleaning procedures, operator training and preventative maintenance requirements. It should permit a formal "release" of the facilities, systems and equipment.



Annex 15 - Title: Qualification and validation

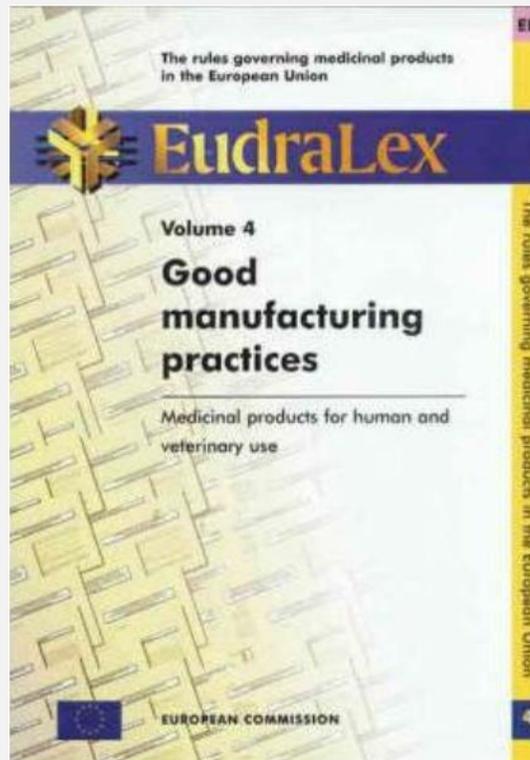
PERFORMANCE QUALIFICATION

The PQ should include, but not be limited to the following:

- (a) tests, using production materials, qualified substitutes or simulated product, that have been developed from knowledge of the process and the facilities, systems or equipment;
- (b) tests to include [...] set of conditions encompassing upper and lower operating limits.

Process Validation

The documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a medicinal product meeting its predetermined specifications and quality attributes.



Fonte:

Working Party on Control of Medicines and Inspections - Final Version of Annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice –

Title: Qualification and validation.



Annex 15 - Title: Qualification and validation

CHANGE CONTROL

Written procedures should be in place to describe the actions to be taken if a change is proposed [...] that may affect product quality or reproducibility of the process. [...] All changes that may affect product quality or reproducibility of the process should be formally requested, documented and accepted. The likely impact of the change [...] on the product should be evaluated, including risk analysis. The need for, and the extent of, re-qualification and re-validation should be determined.



Annex 15 - Title: Qualification and validation

REVALIDATION

Facilities, systems, equipment and processes, including cleaning, should be periodically evaluated to confirm that they remain valid. Where no significant changes have been made to the validated status, a review with evidence that facilities, systems, equipment and processes meet the prescribed requirements fulfils the need for revalidation.



Annex 14 – Title: Manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma

6.5 Freezing is a critical step for the recovery of proteins that are labile in plasma, e.g. clotting factors. Freezing should therefore be performed as soon as possible after collection (see the European Pharmacopoeia monograph No 0853 "*Human Plasma for Fractionation*" and where relevant, monograph No 1646 "*Human Plasma pooled and treated for virus inactivation*"), following a validated method.

6.6 The storage and transport of blood or plasma at any stage in the transport chain to the fractionation plant should be defined and recorded. Any deviation from the defined temperature should be notified to the fractionation plant. Qualified equipment and validated procedures should be used.

6.16 The storage and transport of intermediate and finished medicinal products at any stage of the transport chain should be specified and recorded. Qualified equipment and validated procedures should be used.

European Pharmacopeia current version **Monograph 0853 Human Plasma for Fractionation**

[...]

When obtained by plasmapheresis or from whole blood [...], plasma intended for the recovery of proteins that are labile in plasma is frozen within 24 hr of collection by cooling rapidly in conditions validated to ensure that a temperature of -25°C or below is attained at the core of each plasma unit within 12 hr of placing in the freezing apparatus.

When obtained by plasmapheresis, plasma intended solely for the recovery of proteins that are not labile in plasma is frozen by cooling rapidly in a chamber at -20°C or below as soon as possible and at latest within 24 hr of collection.

When obtained from whole blood, plasma intended solely for the recovery of proteins that are not labile in plasma is separated from cellular elements and frozen in a chamber at -20°C or below as soon as possible and at latest within 72 hr of collection.



Presidenza del Consiglio dei Ministri

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

Repertorio atti n. 28/ESR del 25 marzo 2021

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

QUALIFICA E CONVALIDA

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.

O.14 Gli impianti/sistemi che influiscono sulla sicurezza e qualità dei prodotti, nonché sulla sicurezza dei donatori, dei pazienti, degli operatori e dell'ambiente, 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.

O.15 Le attività di convalida/riconvalida e di qualificazione/riqualificazione sono definite a fronte di attività documentate di analisi e valutazione dei rischi associati ai processi/sistemi e sono pianificate e formalizzate in appositi documenti, approvati da personale competente ed autorizzato.

O.16 La programmazione delle attività di convalida/riconvalida e di qualificazione/riqualificazione è definita e formalizzata in relazione al ciclo di vita dei prodotti, dei processi, dei sistemi e delle componenti dei processi/sistemi (locali/aree, apparecchiature, impianti, infrastrutture informatiche).



Presidenza del Consiglio dei Ministri

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

Repertorio atti n. 29/ESR del 25 marzo 2021

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

CONVALIDA SOFTWARE

O.10 I *software* dei sistemi gestionali informatizzati vengono convalidati, a fronte di requisiti specificati, prima di essere introdotti e a seguito di modifiche rilevanti, in riferimento a procedure scritte e in conformità alla normativa vigente, anche al fine di attestare la loro capacità di garantire l'integrità e l'accuratezza dei dati di *back-up* e la possibilità di ripristino degli stessi, nonché il mantenimento della loro tracciabilità e fruibilità in caso di migrazione ad altri sistemi.

O.10.1 Tali *software* sono sottoposti a controlli regolari di affidabilità e ad interventi di manutenzione periodica al fine di garantire il mantenimento dei requisiti e delle prestazioni previsti.

O.11 La pianificazione delle prove di convalida dei processi, dei *software* dei sistemi gestionali informatizzati e dei metodi analitici prevede la definizione di:

- parametri da verificare, identificati attraverso una analisi e valutazione dei rischi;
- criteri di accettazione da considerare per le verifiche;
- condizioni di prova;
- modalità previste per la raccolta/valutazione dei risultati delle attività di prova;
- gestione di eventuali scostamenti riscontrati in relazione ai risultati attesi.



Annex 14

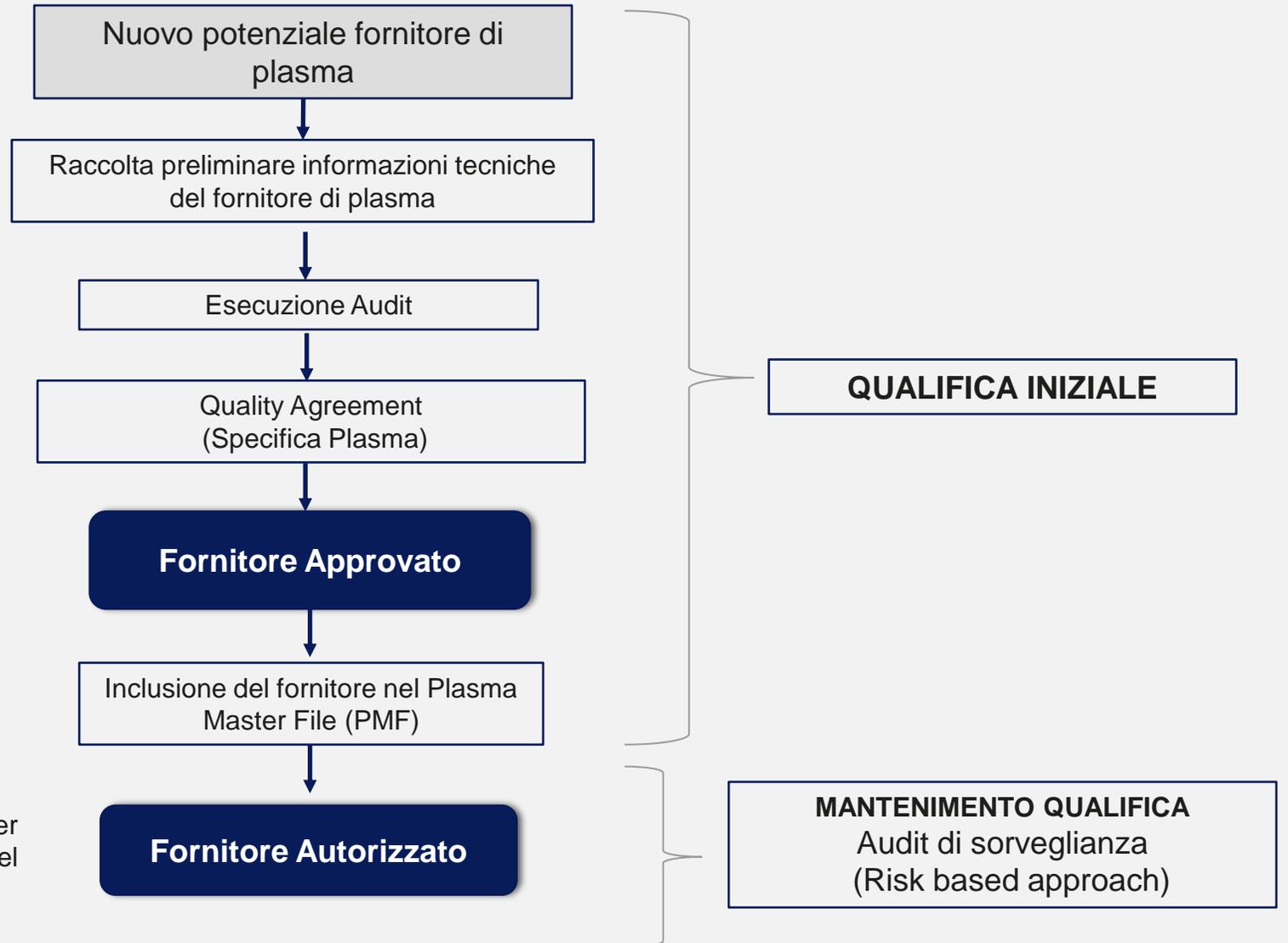
Manufacture of Medicinal Products Derived from Human Blood or Plasma

Quality management

3.4 Supplier qualification, including audits, should be performed by the fractionation plant/manufacturer of the finished product according to written procedures. Re-qualification of suppliers should be performed at regular intervals taking a risk-based approach into account.

QUALIFICA FORNITORI DI PLASMA

QUALIFICA FORNITORI DI PLASMA



NOTA: secondo indicazioni ricevute da EMA per l'autorizzazione di nuovi centri è necessario audit del PMF-holder eseguito con esito positivo.

- EU GMP Annex 14: Manufacture of medicinal products derived from human blood or plasma.
- EU GMP Annex 15: Qualification and validation.
- EU Pharmacopoeia
- WHO Technical Report Series No 941, 2007 - ANNEX 4 RECOMMENDATIONS FOR THE PRODUCTION, CONTROL AND REGULATION OF HUMAN PLASMA FOR FRACTIONATION
- EDQM Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components Recommendation No. R(95) 15) 20th edition 2020
- PIC/S. PI 006-3 Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-sterile Process Validation, Cleaning Validation
- PIC/S. PE005-4 PIC/S GOOD PRACTICE GUIDELINES FOR BLOOD ESTABLISHMENTS AND HOSPITAL BLOOD BANKS
- DIRETTIVE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO: DIRETTIVE 2001/83/EC, 2002/98/EC, 2003/63/EC, 2004/33/EC, 2005/62/EC
- EMA/CHMP/BWP/706271/2010 Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Guideline on plasma-derived medicinal products
- Ministero della Salute - 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.
- DECRETO 2 novembre 2015: Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti.

QUALIFICA E CONVALIDA

QUALIFICA STRUMENTAZIONI

- Thermal Mapping (es: mappatura completa delle posizioni di un congelatore)
- Informazioni e certificati relativi alla strumentazione degli standard utilizzati per le calibrazioni (es: pesi, termometri)

VALIDAZIONE PROCESSI

- Validazione del congelamento delle unità (es: esecuzione di 3 run per ripetibilità dei risultati)
- Rispetto delle condizioni worst-case (es: posizionamento sonda di monitoraggio nell'hotspot, utilizzo carico massimo, volumi delle unità, temperatura iniziale della sacca per congelamento unità)
- Validazione Time Out Of Freezer (TOF)
- Validazione del trasporto delle unità tra le strutture (es: tra unità di raccolta e SIMT)
- Validazione del sistema gestionale informatico

- Identificazione chiara degli obiettivi e criteri di accettazione degli studi di qualifica e convalida
- Identificazioni degli step critici dei processi
- Identificazione delle condizioni worst-case
- Completezza delle informazioni nella documentazione prodotta

Approccio metodologico



Flusso attività di Qualifica e validazione

- Emissione protocollo di validazione
- Approvazione protocollo di validazione
- Prove di validazione
- Valutazione dei risultati
- Emissione e chiusura eventuali deviazioni
- Emissione e approvazione sommario finale
- Chiusura attività

Installation Qualification

- Documentazione (SOP, Manuali, disegni, ...)
- Componenti meccanici ed elettrici
- Calibrazione
- Connessioni alle utenze di servizio (UPS, gruppo elettrogeno, ...)

Operational Qualification

- Distribuzione della temperatura a camera vuota e identificazione dei punti caldi
- Verifica degli Allarmi

Performance Qualification

- Verifica della temperatura del prodotto (carico minimo e massimo)
- Apertura delle porte
- Caduta di tensione/black-out

Analisi strumentazione sistema/attrezzatura

- Prima della qualifica deve essere identificata la strumentazione critica del sistema/attrezzatura (mediante analisi di impatto)
- La strumentazione definita critica deve essere sottoposta a calibrazione con standard di riferimento con certificati di calibrazione rilasciati da Laboratori Accreditati e inserita nel piano di controllo
- La calibrazione della strumentazione critica deve essere eseguita prima dell'esecuzione delle prove di qualifica (per considerare attendibili i dati relativi alle prove)
- La strumentazione utilizzata per effettuare la calibrazione deve essere certificata



Sonda di riferimento

OBIETTIVO

Verifica della distribuzione delle temperature in aria all'interno di una cella frigo a vuoto

CRITERIO ACCETTAZIONE

In condizioni di stabilità e durante il normale funzionamento dell'impianto (esclusi quindi i periodi di sbrinamento), la misura di temperatura di tutte le sonde deve risultare $< -24^{\circ}$ C.

METODO DI VERIFICA

- 12 datalogger con sonda campione dotati di certificato di taratura
- Posizionamento delle sonde in modo da coprire uniformemente l'intero volume della cella frigo
- Registrazione della temperatura del datalogger, impostando non più di 5 minuti come tempo di campionamento delle sonde campione
- Registrazione dei valori di temperatura per almeno 24 ore a partire dalle condizioni stazionarie
- Verifica che nel periodo di tempo in cui sono mantenute le condizioni di stabilità tutte le sonde soddisfino il criterio di accettazione

ESEMPIO: STUDIO DI DISTRIBUZIONE TEMPERATURA

DISTRIBUZIONE DELLE SONDE NELLA CELLA

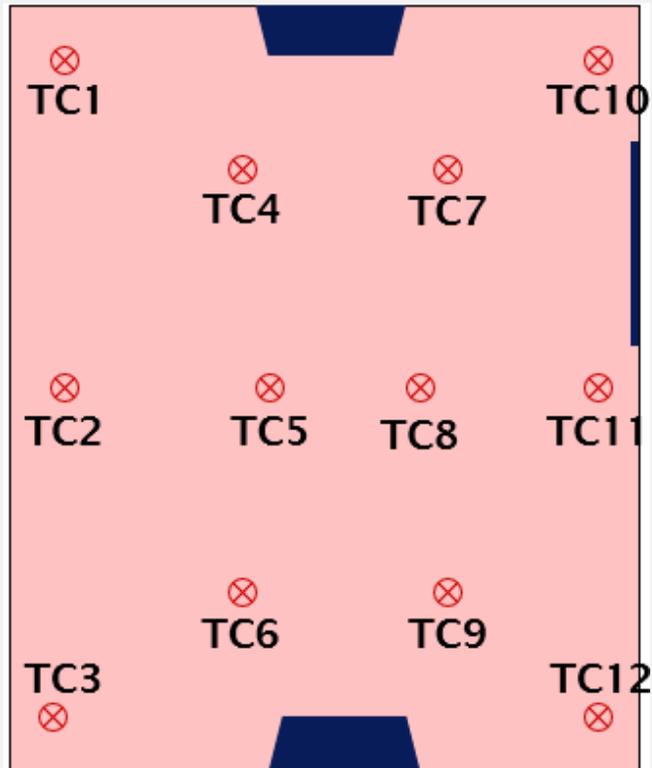
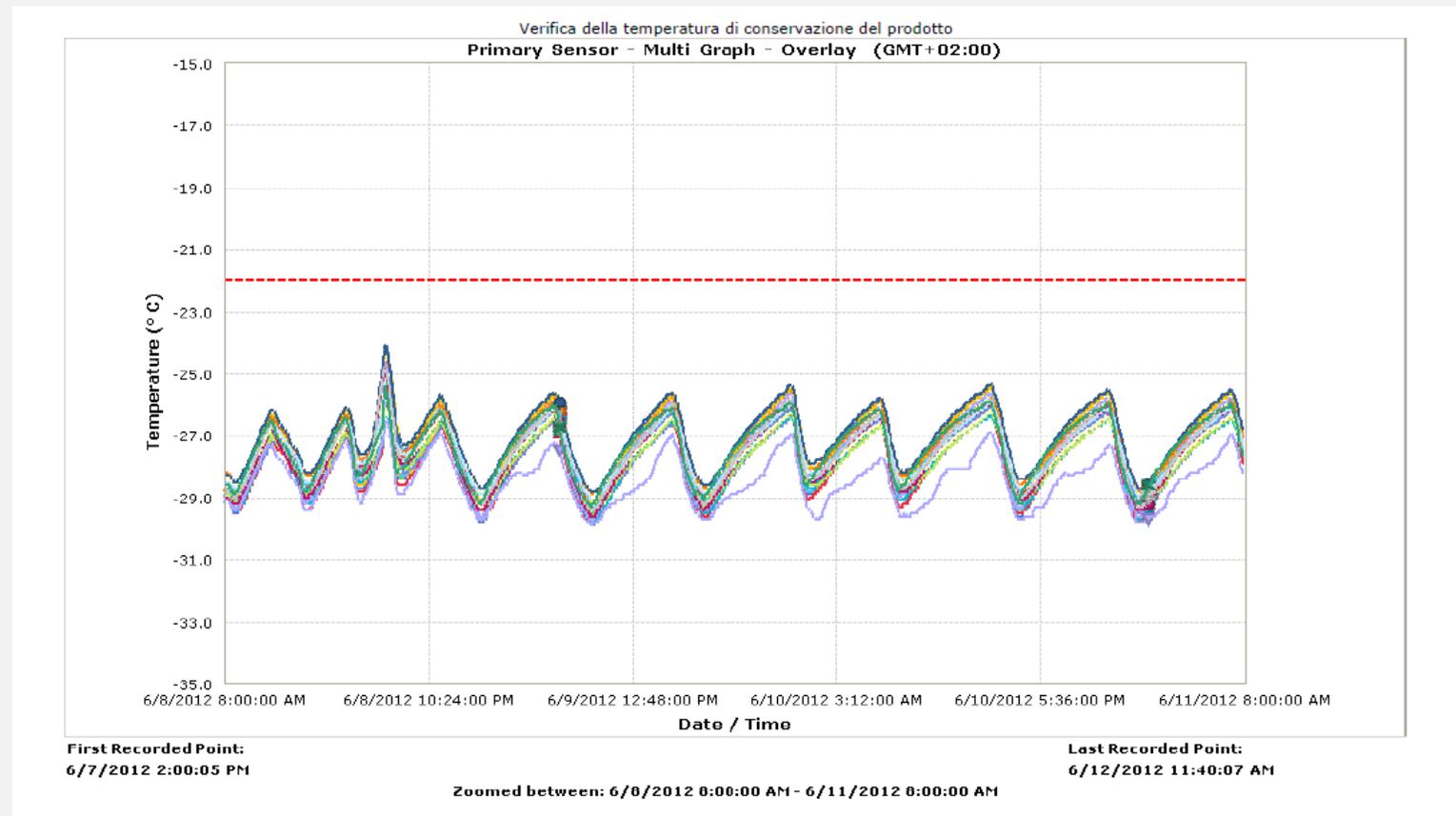


GRAFICO DELLE TEMPERATURE REGISTRATE



RISULTATI

- I valori di temperatura registrati sono rientrati nel criterio di accettazione richiesto di $< -24^{\circ} \text{C}$.
- La sonda di monitoraggio in routine sarà posizionata in prossimità del punto caldo.

Set-point temperatura	- 28°C	Tempo di campionamento	5 minuti
Orario di inizio della stabilizzazione	08:00 AM	Orario di fine della della prova	08:00 AM
Data di inizio della stabilizzazione	06/06/12	Data di fine della della prova	07/06/12
Sonde campione in aria			
Max. diff. temp. sonde	2 °C	Orario (hh.mm)	12:15: PM
		Data	06/06/12
Temperature (°C) registrate nel periodo di campionamento			
Temperatura massima	- 25,1°C	Temperatura minima	-30,5°C
N° sonda	TT 12	N° sonda	TT 01
Data e orario	06/06/12- 01:10 PM	Data e orario	06/06/12- 05:30 PM
Sonda del sistema di registrazione			
Temp. minima registrata nel periodo di campionamento	-30,2°C	Temperatura max	-25,8°C

OBIETTIVO

Studio di ri-qualifica periodica della cella e ri-validazione del congelamento di 300 bottiglie di plasma source (US).

Test eseguiti per riverifica periodica:

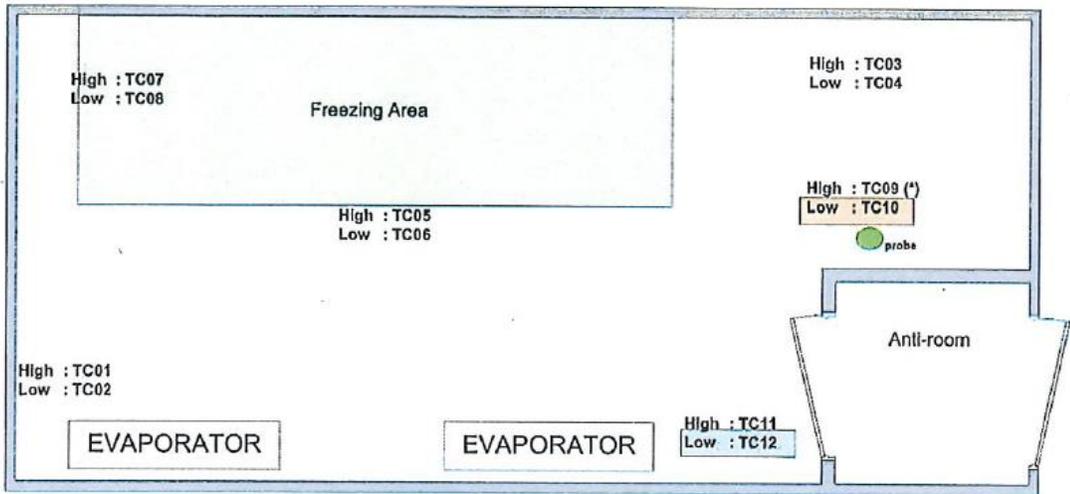
- Test degli allarmi
- Thermal mapping
- Processo di congelamento
- Mantenimento delle condizioni di stoccaggio

CRITERIO DI ACCETTAZIONE

Il plasma deve essere congelato entro 24 ore dalla raccolta in condizioni validate che garantiscano che una temperatura $\leq -25^{\circ}\text{C}$ sia raggiunta nel centro di ogni unità di plasma entro 12 ore da quando le unità sono state inserite nell'apparecchio di congelamento.

Il plasma congelato deve essere successivamente conservato in condizioni che garantiscano una temperatura pari o inferiore a -20°C .

Freezer layout



The thermocouples are immersed in bottles containing saline solution (NaCl 0.9%)

High TC = 1.7 m from the floor
Low TC = 0.8 m from the floor

● monitoring system probe

(*) TC09 near probe

TC Tmin TC12/ T=41.15°C

TC Tmax TC10/ T=27.32°C

- Studio effettuato su plasma raccolto in bottiglie
- Condizioni worst-case: volume massimo raccolto (930 ml), carico massimo (300 bottiglie)
- Sonde immerse al centro di bottiglie di soluzione placebo (es. soluzione salina) dello stesso volume delle unità raccolte
- Temperatura iniziale almeno +30°C e comunque analoga a quella del reale processo

Validation results	
Parameter description	Value
Max. conservation temperature	-27,32 °C TC10
Min conservation temperature	-41,15 °C TC 12
Max freezing time (time to reach $t \leq -25^{\circ}\text{C}$)	9 hours 20 minutes TC04
Max freezing time (time to reach $t \leq -30^{\circ}\text{C}$)	10 hours 05 minutes TC04

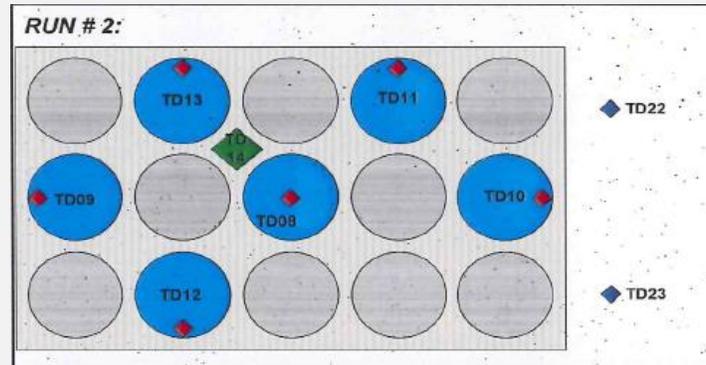
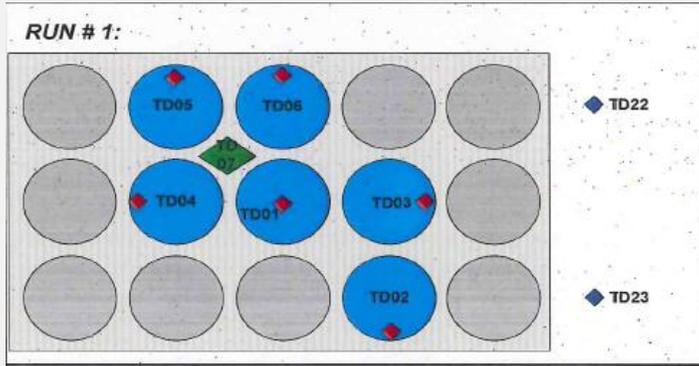
OBIETTIVO

Verificare l'incremento di Temperatura delle unità di plasma dopo la rimozione dalla cella di stoccaggio e l'esposizione a Temperature esterne critiche al fine di simulare le operazioni effettuate in condizioni worst-case (es: preparazione delle unità per shipment).

CRITERIO DI ACCETTAZIONE

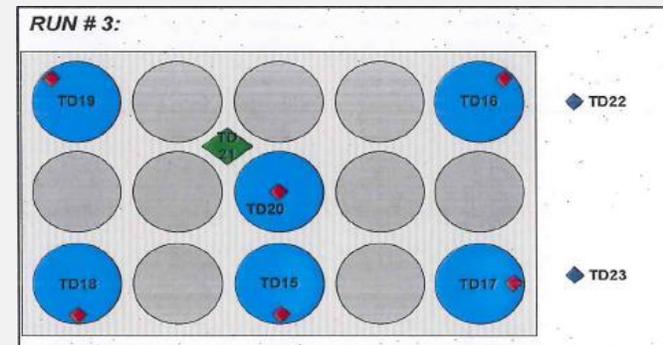
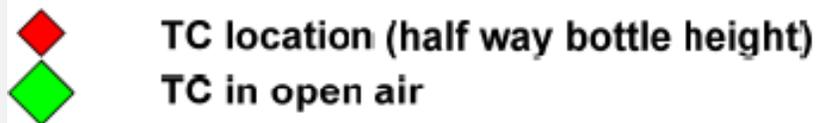
La Temperatura delle unità di plasma non deve superare $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

ESEMPIO: VALIDAZIONE TIME OUT-OF-FREEZER



- Studio effettuato su una shipping box contenente 15 bottiglie
- Procedura: preparazione dello shipment fuori dal freezer a T ambientale +35°C
- Temperatura plasma $\leq -20^{\circ}\text{C}$
- 6 Sonde: 5 posizionate in prossimità della superficie della bottiglia (worst-case) e 1 nel core della bottiglia
- 1 Sonda posizionata in aria nella scatola, a contatto con le bottiglie

Disposizione sonde di temperatura a coprire **TUTTE** le possibili posizioni nelle tre prove:



ESEMPIO: VALIDAZIONE TIME OUT-OF-FREEZER

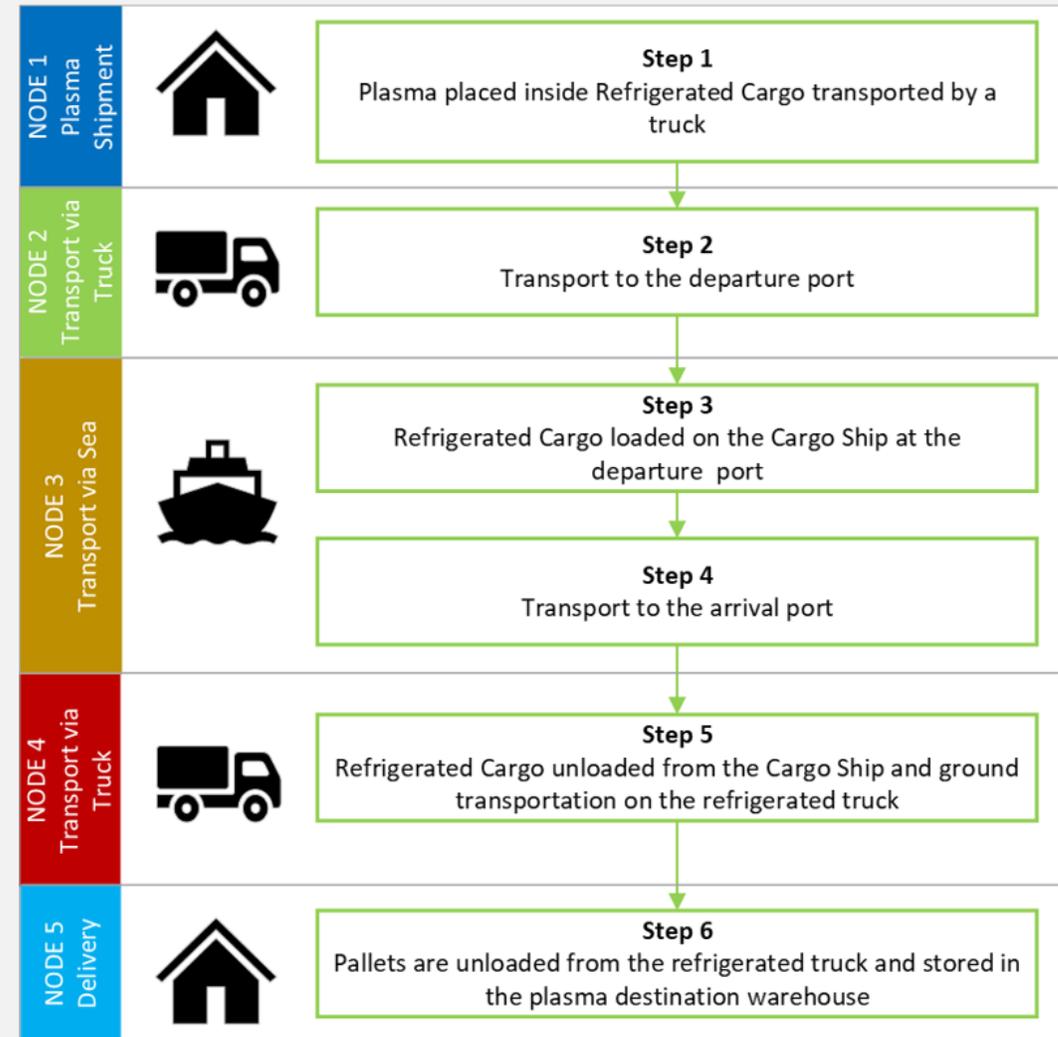
Results plasma/placebo temperature increase test		Run 1	Run 2	Run 3
Max placebo temperature as removed from the cell (°C)		-30.9	-30.7	-30.8
Min. placebo temperature as removed from the cell (°C)		-31.2	-31.0	-31.1
Mean room Temperature during the test (°C)		+33.2	+34.3	+34.4
RUN	Time needed to reach -20°C by the first datalogger	Temperature	TD number	
# 1	70 minutes	-19.9°C	TD06	
# 2	60 minutes	-19.8°C	TD12/TD13	
# 3	45 minutes	-19.9°C	TD19	

RISULTATI

Il risultato peggiorativo ottenuto (**45 minuti**) è il riferimento di limite massimo per le attività di preparazione degli invii di plasma inserito nella SOP operativa dedicata.

OBIETTIVO E CRITICITA' CONSIDERATE

- Studio effettuato per validare il trasporto di plasma congelato da centri di raccolta esteri e trasportato nella warehouse di destinazione
- Risk Assessment per valutazione della rotta peggiorativa (es: analisi FMEA)
- Flusso descrittivo della rotta
- Qualifica dei mezzi di trasporto
- Validazione in condizioni worst-case (es: periodo estivo)
- Data-logger posizionati all'interno dei box tra le unità di plasma e la superficie esterna del box per monitoraggio della Temperatura
- 3 runs eseguite per dimostrare la ripetibilità dei risultati



CHANGE CONTROL

CHANGE CONTROL: OSSERVAZIONI E SPUNTI MIGLIORAMENTO

OSSERVAZIONI

- Non applicazione del processo di gestione controllata dei cambiamenti per tutte le tipologie di cambiamento esistenti
- Non completezza della documentazione prodotta

SPUNTI MIGLIORAMENTO

- Ampliamento del campo di applicazione del processo change control (es: revisioni di SOP)
- Capillare e integrata valutazione degli impatti del cambiamento
- Pianificazione accurata delle attività e monitoraggio dell'esecuzione secondo pianificazione eseguita

FLUSSO DI CHANGE CONTROL

Il processo di change management:

- Richiesta di apertura ufficiale e documentata del change
- Valutazione da parte del QA delle funzioni da coinvolgere
- Valutazione da parte delle funzioni coinvolte e classificazione del change
- Approvazione del change da parte di QA/QP
- Piano di azione approvato da QA/QP
- Esecuzione e realizzazione
- Follow-up e verifica delle attività
- Chiusura del change con firma di QA/QP per approvazione
- Gestione della documentazione
- Valutazione dell'efficacia e monitoraggio periodico

CONCLUSIONI

- Un Sistema di Qualità ben strutturato ed applicato consente di monitorare tutte le fasi di processo significative e critiche per il plasma CON L' OBIETTIVO FINALE di:
 - ✓ Non vanificare il valore della donazione di plasma
 - ✓ Assicurare la realizzazione di prodotti plasmaderivati con qualità e sicurezza idonei per il loro utilizzo
 - ✓ Agevolare il processi di continuo miglioramento lungo l'intero ciclo di vita del plasma inteso come materia prima e del relativo prodotto finito

- La Qualità non è un “nice to have”, ma un impegno da perseguire
- La Qualità non incrementa i costi, ma li diminuisce nel lungo raggio

Q&A