

TERAPIE BIOTECNOLOGICHE INNOVATIVE

Il sistema di qualità della struttura produttiva in GMP
Aspetti Pratici

Andrea Valeri

Bologna – 19 Dicembre 2006



CAMPI DI APPLICAZIONE PRATICA

TERAPIE CELLULARI

STERILIZZAZIONE FINALE
IMPOSSIBILE

- Normativa ora chiara
- Produzione tutta in ambienti di classe A e B
- Massimo della difficoltà gestionale

TESSUTI SOLIDI

STERILIZZAZIONE FINALE
POSSIBILE

- Normativa Europea ?
- Ambienti ?
- AIFA o no ?

INGEGNERIA GENETICA E TERAPIE GENICHE

STERILIZZAZIONE FINALE
POSSIBILE

- Normativa chiara
- Contenimento (upstream/downstream)
- Classe A e B solo alla fine

GLI IMPIANTI FARMACEUTICI ED IL RISCHIO BIOLOGICO

CLASSI AMBIENTALI E CLASSI DI RISCHIO

CLASSI AMBIENTALI COMUNI A TUTTI GLI IMPIANTI FARMACEUTICI

Classi A – B – C – D delle GMP Europee (Vol. 4, Annex 1) relative al livello di contaminazione particellare non vitale e vitale degli ambienti produttivi.

SERVONO A PROTEGGERE IL PRODOTTO (E QUINDI IL PAZIENTE)

CLASSI DI RISCHIO CORRELATE AL LIVELLO DI CONTENIMENTO RICHiesto PER IMPIANTI BIOLOGICI DI R&S E PRODUZIONE

Livelli di contenimento (P o BL) P1 – P2 – P3 – P4 (solo ricerca) in base al rischio dei prodotti lavorati.

SERVONO A PROTEGGERE L'OPERATORE DELL'IMPIANTO E L'AMBIENTE IN CUI L'IMPIANTO È POSTO

EUDRALEX

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Pharmaceuticals

Volume 1 - *Pharmaceutical Legislation.*

Medicinal Products for **Human** use.

Volume 2 - *Notice to Applicants.*

Medicinal Products for **Human** use.

Volume 3 - *Guidelines.*

Medicinal Products for **Human** use.

Volume 4 - *Good Manufacturing Practices*

Medicinal Products for **Human** and **Veterinary** use.

Volume 5 - *Pharmaceutical Legislation.*

Veterinary Medicinal Products.

Volume 6 - *Notice to Applicants.*

Veterinary Medicinal Products.

Volume 7 - *Guidelines.*

Veterinary Medicinal Products.

Volume 8 - *Maximum residue limits.*

Veterinary Medicinal Products.

Volume 9 - *Pharmacovigilance.*

Medicinal Products for **Human** and **Veterinary** use.

Volume 10 - *Clinical trials*

Medicinal Products for **Human** use.

EUDRALEX

Volume 4 - Medicinal Products for Human and Veterinary Use Good Manufacturing Practice

PART I - BASIC REQUIREMENTS FOR MEDICINAL PRODUCTS

- Chapter 1 *Quality Management (revision October 2005)*
- Chapter 2 *Personnel*
- Chapter 3 *Premise and Equipment*
- Chapter 4 *Documentation*
- Chapter 5 *Production*
- Chapter 6 *Quality Control (Revised version (October 2005) including on-going stability programme, coming into operation on 1 June 2006)*
- Chapter 7 *Contract Manufacture and Analysis*
- Chapter 8 *Complaints and Product Recall (revision December 2005)*
- Chapter 9 *Self Inspection*

EUDRALEX

Volume 4 - Medicinal Products for Human and Veterinary Use Good Manufacturing Practice

Di tutti gli Annexes al Volume 4 quelli fondamentali sono:

- Annex 1** **Manufacture of Sterile Medicinal Products**
- Annex 2** **Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use**
- Annex 8** **Sampling of Starting and Packaging Materials**
- Annex 13** **Manufacture of Investigational Medicinal Products**
- Annex 14** **Manufacture of Products derived from Human Blood or Human Plasma**
- Annex 15** **Qualification and validation (July 2001)**
- Annex 16** **Certification by a Qualified person and Batch Release (July 2001)**

PUNTI CRITICI

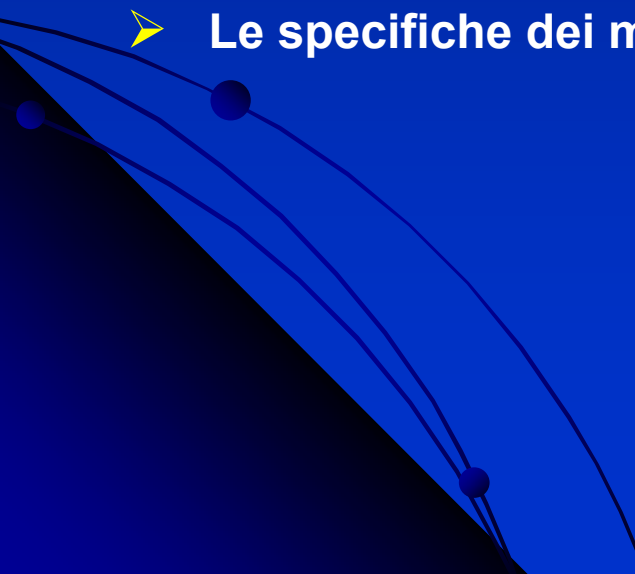
L'Impianto/Struttura è senza dubbio un punto critico, soprattutto nella sua definizione (BL vs non BL, presenza e necessità di magazzino e laboratori di CQ, ma non è tutto il Sistema GMP.

Sono ugualmente critici e fondamentali per richiedere l'accreditamento:

- La definizione **dell'Organigramma**
- Il **Direttore Tecnico/Qualified Person**
- L'**addestramento GMP** del personale operativo
- La **Manutenzione** e le ditte esterne **appaltate** (competenza, addestramento)
- La **Pulizia** e le ditte esterne **appaltate** (competenza, addestramento)
- Il **Processo** e la convalida del processo (Protocollo Clinico)
- Le **Specifiche dei Materiali** di processo
- I **Criteri di Accettabilità** del Processo e del Prodotto Finale per uso clinico
- La gestione dei **Terzisti e dei Fornitori** (Certificazioni ed Audits esterni)
- Le **autoispezioni** periodiche

PUNTI CRITICI

E' OPPORTUNO SOTTOLINEARE L'IMPORTANZA DI:

- **Il processo e la sua convalida (il Protocollo Clinico)**
 - **Le specifiche dei materiali, di processo, del prodotto finale**
- 

DEFINIZIONE DEI CRITERI DI ACCETTAZIONE (SPECIFICHE)

SPECIFICHE DELLE MATERIE PRIME

Definizione delle caratteristiche di **accettabilità** per l'impiego nel processo

SPECIFICHE DI PROCESSO

Condizioni di **normale svolgimento** del processo basate sulla analisi dei parametri critici di processo

SPECIFICHE DI RILASCIO

Condizioni di **approvazione e rilascio** del prodotto per l'impiego clinico da parte del Direttore Tecnico

SPECIFICHE DI STABILITÀ

Condizioni di corretta **conservazione (stabilità)** del prodotto (attività e qualità) prima dell'effettivo uso al letto del paziente

PUNTI CRITICI

Un'ultima considerazione:


Gli interventi economici nel mondo pubblico sono generalmente visti come **perdite (esborsi)** e non come **opportunità** (in termini economici e politici)

- In generale si nota una certa mancanza di consapevolezza dei **costi di gestione di una struttura GMP** ed una mancanza di analisi concrete per possibili ritorni economici (es. Joint-ventures, spin off) per **autofinanziare la ricerca** ed **ammortizzare** gli investimenti fatti

TERAPIE CELLULARI E TESSUTALI

PUBBLICO E PRIVATO

STRUTTURE PUBBLICHE	STRUTTURE PRIVATE
<p>PUNTI DEBOLI</p> <ul style="list-style-type: none">-Investimenti-Mentalità e Sistemi di Qualità da creare-Catena decisionale contorta (burocrazia)-Scarsa mentalità imprenditoriale	<p>PUNTI DEBOLI</p> <ul style="list-style-type: none">-Mancanza di Know-how specifico-Scarsa disponibilità di “materia prima”
<p>PUNTI FORTI</p> <ul style="list-style-type: none">-Esperienza nella corretta gestione dei donatori-Disponibilità della “materia prima”-Eccellenza dei gruppi di ricerca	<p>PUNTI FORTI</p> <ul style="list-style-type: none">-Risorse economiche flessibili-Decisioni rapide-Rapida organizzazione post registrazione



IL SISTEMA DI QUALITÀ DELLA STRUTTURA PRODUTIVA IN GMP

Documentazione GMP e applicazioni pratiche

Giovanna Fontani

Bologna – 19 Dicembre 2006

IL “SISTEMA ASSICURAZIONE QUALITÀ”

ASSICURAZIONE QUALITÀ

GMP

**CONTROLLO
QUALITÀ'**

IL CONCETTO DI GMP

➔ Il concetto fondamentale introdotto dalle GMP è che il controllo qualità effettuato su intermedi e prodotto finito è necessario, **ma non sufficiente**.

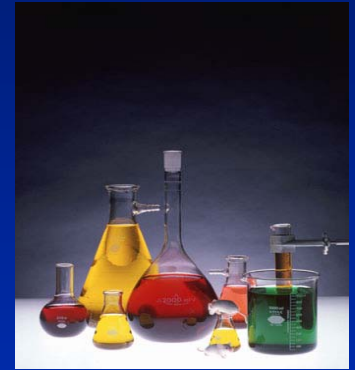
Le GMP implicano che la QUALITA' venga costruita **a monte**, ovvero durante l'intero processo produttivo.



APPLICAZIONE PRATICA DELLE GMP

→ Le GMP intervengono soprattutto nei seguenti campi:

1. DOCUMENTAZIONE
2. PERSONALE
3. CONVALIDA (Impianti, processi, metodi analitici e fornitori)
4. GESTIONE MATERIALI



IL CONCETTO DI GMP

QUAL' E' IL PRINCIPIO PIU' IMPORTANTE DELLE GMP ?

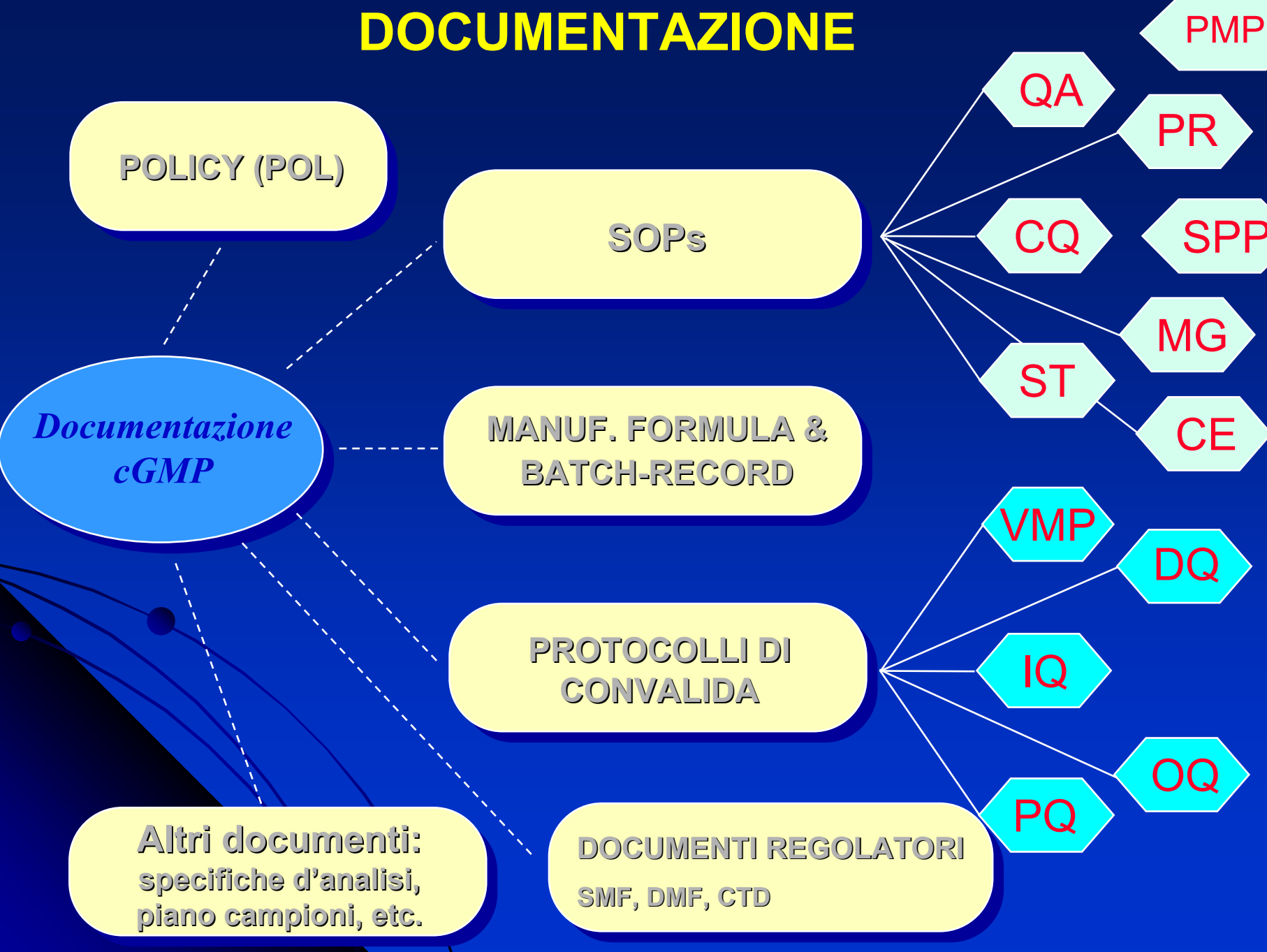
**“OPERARE SEMPRE SEGUENDO
ISTRUZIONI SCRITTE E
DOCUMENTATE”**

I PUNTI DI FORZA DELLE GMP SONO:

DOCUMENTAZIONE

FORMAZIONE

DOCUMENTAZIONE



SOP DELLE SOP

PROCEDURA DI
ELABORAZIONE DELLE SOP

SOP N° 001-QU-01

Pag. 1 di 5

DECORRENZA		SCADENZA		
1 ^a REVISIONE		SCADENZA		
2 ^a REVISIONE		SCADENZA		
3 ^a REVISIONE		SCADENZA		

	Redatta/Revisionata	Controllata e Approvata	
Nome			
Qualifica		Responsabile QA/QU	
Firma			
Data			

SOP DELLE SOP

INDICE TIPICO

- 1.0** ***Distribuzione***
- 2.0** ***Obiettivo/Applicazione***
- 4.0** ***Responsabilità***
- 5.0** ***Definizioni***
- 6.0** ***Riferimenti/Allegati***
- 7.0** ***Modalità***
- 7.1** ***Stesura/Struttura di una SOP***
- 7.2** ***Attribuzione del numero di identificazione di una SOP***
- 7.3** ***Controllo ed approvazione***
- 7.4** ***Data di entrata in vigore e scadenza***
- 7.5** ***Distribuzione***
- 7.6** ***Archiviazione***
- 7.7** ***Modifica o annullamento di una SOP***
- 7.8** ***Revisione periodica di una SOP***

SOP CHANGE CONTROL

- **Documenti GMP** (es. SOP, batch record, protocolli di convalida, specifiche di analisi, metodi analitici, etc.).
- **Materie prime** (inserimento di una nuova materia prima, cambio produttore, cambio fornitore e/o codice materiale, eliminazione risorsa o altro).
- **Modifiche strutturali o funzionali di un sistema GMP qualsiasi esistente o acquisto di nuovo sistema dove per sistema si intende un qualsiasi componente, macchina, strumento, impianto, struttura edile, sistema informatico, etc. correlato ad attività svolte in GMP.**

N.B. La sostituzione di materiali deperibili (es. fusibili, lampadine, guarnizioni, etc.) o altri pezzi di ricambio, purché equivalenti ai precedenti (stessi materiali e prestazioni) ed elencati in una lista parti di ricambio, **non richiede** l'attivazione della presente procedura ma soltanto l'annotazione dell'intervento sul Logbook della macchina o impianto (vedi SOP N°). Mentre, ad esempio, per la sostituzione di un filtro con uno equivalente ma di marca e modello diversi, occorre inoltrare la Richiesta di cambiamento.

E' comunque opportuno, in caso di dubbio, consultare la Q.U. prima di procedere ad un cambiamento.

Il cambiamento non deve essere applicato finché la richiesta non sia stata approvata dalla Q.U.

BATCH RECORD: esempio prima pagina

<i>CELL FACTORY DI XXYY UNITA' PRODUTTIVA ZZZZ</i>			
<i>PRODOTTO CELLULE STAMINALI</i>		<i>BATCH RECORD N°</i>	
<i>RIFERIMENTO MASTER BATCH RECORD N°</i>		<i>MBR 001-STAM-2006</i>	
<i>REDATTO DA</i>		<i>TIZIO CAIO</i>	
<i>N. LOTTO</i>			
<i>DATA INIZIO LAVORAZIONE</i>		<i>DATA FINE LAVORAZIONE</i>	
<i>NORME DI SICUREZZA</i>		<i>RIF SOP SICUREZZA</i>	
<i>DATI DI PREPARAZIONE</i>			
<i>REDATTO DA:</i>	<i>PAOLINO PAPERINO</i>	<i>FIRMA/DATA</i>	
<i>CONTROLLATO DA</i>	<i>CAPOREPARTO</i>	<i>FIRMA/DATA</i>	
<i>PAGINE DOCUMENTO</i>			<i>1 DI XX</i>

BATCH RECORD: esempio indice

INDICE DEL DOCUMENTO

SEZIONE N.	PAG.	ARGOMENTO
1.0	2	Indice del documento
2.0	3	Elenco procedure e documenti di riferimento
3.0	3	Elenco degli allegati
4.0	4	Elenco principi attivi e materie prime
5.0	4	Elenco materiali
6.0	4	Elenco fluidi di servizio
7.0	5	Elenco attrezzature
8.0	6	Procedura operativa
8.1	6	Disposizioni generali
8.2	8	Schema per la preparazione
8.3	9	Scongelamento
8.4	12	Espansione
8.5	18	Espansione
8.6	20	Congelamento
9.0	27	Sezione di approvazione del B.R.
Appendice 1	-	

BATCH RECORD: esempio compilazione

STEP		8.3 SCONGELAMENTO		PAG 9 DI XX	
PASSO	ISTRUZIONI OPERATIVE	REGISTRAZIONE DATI	OPERATORE		
			FIRMA	DATA	
8.3.1	PULIRE E SANIFICARE LA CAPP A BIOHAZARD SECONDO LA SOP XXYY	LA CAPP A È STATA PULITA E SANIFICATA SECONDO SOP XXYY? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
8.3.2	SCONGELARE IL PRODOTTO PER 6 ORE A TEMPERATURA AMBIENTE POI CONTROLLARNE LA TEMPERATURA .(RIF SOP YYZZ)	DURATA SCONGELAMENTO _____ORE_____MIN			
		TEMPERATURA PRODOTTO _____°C			
8.3.3	AGGIUNGERE TERRENO DI COLTURA WWXX 60 ML	AGGIUNTO 60 ML TERRENO COLTURA WWXX? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
		LOTTO TERRENO _____			

SITE MASTER FILE (SMF)

- Informazioni sul sito di produzione ed in particolare quelle legate al processo produttivo
- Nome, indirizzo e recapiti del responsabile del sito produttivo
- Informazioni su prodotti lavorati nello stesso sito e descrizione sintetica del processo produttivo (schemi, diagrammi ecc.)
- Elenco del personale e curricula delle Key Persons
- Organizzazione del Sistema di Qualità
- Descrizione delle attrezzature e impianti (architettonica e tecnica) di produzione e del Controllo di Qualità
- Cenni di gestione della manutenzione (ordinaria e preventiva) degli impianti e attrezzature
- Cenni della gestione di qualifica, convalida e calibrazione
- Procedure di pulizia
- Gestione della documentazione
- Gestione delle materie prime e del prodotto finito (magazzino)
- Confezionamento e rilascio del prodotto
- Descrizione del sistema di ispezioni, autoispezioni e ispezioni esterne

= RADIOGRAFIA DEL SITO

LAVORARE IN GMP:

OBIETTIVO

MEZZO

RIDURRE AL MASSIMO IL
MARGINE DI ERRORE



DOCUMENTAZIONE e
FORMAZIONE

GARANTIRE RIPRODUCIBILITA'
E AFFIDABILITA' DEI
PROCESSI



CONVALIDA
(calibrazioni/riqualifica)

ASSICURARE UN PRODOTTO DI
QUALITA' CONFORME ALLE
SPECIFICHE E QUINDI IDONEO
ALL'USO PREVISTO.



PRODUZIONE IN GMP
Q.C. / Q.A.

**“FACCIAMO CIO’ CHE DICIAMO,
DICIAMO CIO’ CHE FACCIAMO e
DIMOSTRIAMOLO”**

“Tell what we do, do what we tell and prove it”



grazie per l'attenzione

Andrea Valeri

Giovanna Fontani