

# **“VALIDAZIONE DELLA CONVALIDA DEI METODI ANALITICI USATI PER IL CONTROLLO DEL PLASMA POOL”**

**Dott.ssa Muzi Alessia**

## ***Abstract***

Il plasma umano contiene molte proteine che rivestono un ruolo di grande importanza terapeutica e che possono essere estratte, purificate e formulate in prodotti medicinali. Il potenziale rischio di trasmissione di agenti avventizi patogeni attraverso i medicinali emoderivati ha reso necessario garantirne la qualità e la sicurezza attraverso l'introduzione di norme specifiche, che permettono il controllo di tutto il ciclo del medicinale, a partire dal donatore fino ai controlli di rilascio dei singoli lotti prodotti alla fine del processo produttivo. Le basi legali a garanzia di tale qualità e sicurezza sono contenute nella Direttiva 2001/83/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, in seguito modificata dalla Direttiva 2002/98/CE, anche nota come “*Blood Directive*”, che stabilisce le norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti. Il plasma derivante da ogni singola donazione di sangue viene analizzato, secondo quanto richiesto dalla Farmacopea Europea, per la ricerca di marcatori virali attraverso test sierologici o attraverso test NAT (*Nucleic Acid Technique*) di amplificazione dell'acido nucleico. Le singole donazioni di plasma risultate negative sono, in seguito, assemblate nel “plasma pool” che costituisce il primo *step* della produzione industriale. I test di controllo per la ricerca di marcatori virali, che vengono fatti sul plasma pool e che sono obbligatori ai fini della produzione di medicinali emoderivati, sono test sierologici per la ricerca dell'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg), di anticorpi contro il virus dell'HIV 1/2 e del virus dell'epatite C, nonché la ricerca di RNA del virus dell'epatite C (HCV) attraverso la tecnica di amplificazione dell'acido nucleico (NAT). Nel caso in cui il plasma pool sia destinato all'inattivazione virale o alla produzione di immunoglobuline anti-D, sia per uso intramuscolare che endovenoso, sono obbligatori anche i test NAT per la ricerca di DNA del Parvovirus B19 e di RNA del virus dell'epatite A (HAV).

**Obiettivo** del presente lavoro è stato la verifica della validazione dei metodi analitici utilizzati da diversi siti produttivi per il controllo dei *plasma pool*, nell'ottica della stesura di un *assessment report*, individuando tutti i punti critici che conducono alla stesura di una *List of*

*Questions* da trasmettere all'*applicant* al fine di ottenere i chiarimenti necessari per la conclusione di una procedura di AIC.

I **risultati** di questo lavoro di simulazione hanno portato alla stesura di un *assessment report* e di una *List of Questions* e ad alcune considerazioni riguardanti il processo di *assessment*. L'analisi della documentazione di convalida dei metodi analitici dei vari siti produttivi non ha evidenziato criticità in quanto tutti i processi di convalida sono risultati validati secondo la Farmacopea o le linee guida di riferimento. Tuttavia, sono stati individuati alcuni punti di chiarimento all'interno dei dossier esaminati inerenti a: errori formali di *editing*, non sufficiente chiarezza dell'approccio scientifico utilizzato soprattutto per dimostrare la trasferibilità dei metodi di screening e parziale incompletezza di alcuni dati grezzi. Rispetto al processo di valutazione è stato possibile analizzare i diversi strumenti a disposizione dell'assessor. Tra questi, di grande importanza, sono i documenti regolatori internazionali e dell'Unione europea quali, ad esempio, le Farmacopee, le Linee guida e le normative specifiche. Inoltre, l'assessor ha la possibilità di richiedere campioni per analisi o dati grezzi, ed eventuali ispezioni GMP, GLP, GCP. Un ruolo rilevante riveste anche la possibilità di consultare pubblicazioni scientifiche aggiornate e quella di poter utilizzare esperti esterni. In generale, le valutazioni dei dossier di AIC, effettuate dalle autorità regolatorie, si basano sulla documentazione prodotta direttamente dalla ditta, in un rapporto di fiducia delle parti, per cui l'esperienza maturata dall'assessor gioca un ruolo fondamentale nel rilevare eventuali inesattezze e incongruenze.