

## **GMP – GOOD MANUFACTURING PRACTICE**

### **(BUONE NORME DI FABBRICAZIONE)**

Le Good **Manufacturing** Practice GMP (Buone Norme di **Fabbricazione**) hanno la loro base legale nell'articolo 47 della direttiva 2001/83/EC, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, e definiscono i requisiti che devono essere soddisfatti durante le fasi di sviluppo, produzione e controllo dei medicinali. Il rispetto di queste linee guida garantisce la qualità farmaceutica dei medicinali che è a sua volta pre-requisito indispensabile perché il medicinale possa essere definito sicuro ed efficace.

Pertanto, la sicurezza e l'efficacia, che sono caratteristiche inderogabili di ogni medicinale, possono essere ottenute solo con la stretta osservanza delle GMP durante tutte le fasi del processo produttivo e il successivo controllo analitico.

Molto sommariamente i requisiti richiesti dalle GMP si riferiscono a:

- Presenza di un sistema di assicurazione della qualità che supervisioni tutte le attività connesse con la produzione e il controllo del medicinale;
- Personale dotato delle competenze adeguate alle mansioni da svolgere e regolarmente addestrato;
- Strutture e attrezzature di cui devono essere garantiti la pulizia, il corretto funzionamento e la regolare manutenzione;
- Istruzioni per lo svolgimento di tutte le attività. Registrazione e tracciabilità documentale di tutte le attività svolte e di tutti i materiali e reagenti utilizzati;
- Adeguata gestione dei materiali, definizione del processo produttivo, modalità di gestione del medicinale durante tutte le fasi del processo produttivo, dal materiale di partenza al confezionamento del prodotto finito;
- Controlli analitici su tutti i reagenti, materiali utilizzati e prodotto finito secondo procedure analitiche convalidate e studio della stabilità del prodotto finito nelle condizioni di conservazione stabilite;
- Corretta gestione dei prodotti risultati non conformi alle specifiche predefinite.

Vi sono inoltre norme più stringenti e specifiche che riguardano in particolare la produzione di medicinali sterili e medicinali di origine biologica che si applicano nello specifico anche alla produzione di medicinali contenenti cellule staminali. In particolare, le norme sulle produzioni sterili servono a minimizzare il rischio di contaminazione microbica e partecellare attraverso l'utilizzo di compartimenti "sterili" o di isolatori a tenuta d'aria e l'eventuale ricorso a diversi sistemi di sterilizzazione. Infine, sono previsti test di sterilità sul prodotto finito.

Per i medicinali di origine biologica (in particolare quelli utilizzati per la terapia cellulare somatica) si prevedono indicazioni per le banche cellulari, per l'isolamento, la coltura e la purificazione delle cellule. Devono essere applicati, inoltre, sistemi che minimizzano il rischio di contaminazione da agenti avventizi e sistemi convalidati di crioconservazione e scongelamento.

**GLP – GOOD LABORATORY PRACTICE**  
**(NORME DI BUONA PRATICA di LABORATORIO)**

Le Good **Laboratory** Practice GLP (Buona Pratica di **Laboratorio**) definiscono le procedure organizzative e i principi con cui gli studi di laboratorio per le prove **non cliniche** sono programmate, condotte, controllate, registrate e riportate.

I principi della GLP sono sviluppati per promuovere la qualità e la validità dei dati sperimentali generati e utilizzati per determinare la sicurezza, in riferimento alla salute umana e all'ambiente, di sostanze contenute in prodotti farmaceutici, antiparassitari, prodotti cosmetici, medicinali ad uso veterinario, additivi alimentari, additivi per mangimi e prodotti chimici industriali. La comparabilità del livello di qualità dei dati ottenuti è fondamentale per renderli reciprocamente accettabili nei vari paesi. La materia è di competenza del Ministero della Salute, Settore Salute, Dipartimento della Sanità Pubblica e dell'Innovazione - Direzione Generale della Prevenzione, che verifica la sussistenza delle condizioni per il rilascio della certificazione di conformità alle GLP mediante ispezioni presso il centro di saggio richiedente la certificazione. Il D. Lgs. n. 50/2007, disciplinando l'adozione e l'applicazione delle GLP, regola altresì le procedure di certificazione di conformità dei centri di saggio stessi.

**GCP – GOOD CLINICAL PRACTICE**  
**(NORME DI BUONA PRATICA CLINICA)**

Le norme di Good **Clinical** Practice GCP (ovvero di Buona Pratica **Clinica**) sono linee guida predisposte dalla *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH, organismo internazionale, cui aderiscono i paesi dell'Unione Europea, gli Stati Uniti ed il Giappone) e approvate dall'Agenzia Europea dei medicinali (EMA) nel 1996. In quanto tali, queste linee guida non hanno potere vincolante, ma diventano obbligatorie solo quando recepite dalle autorità regolatorie dei singoli Stati partecipanti all'ICH. In Italia, la loro applicazione è obbligatoria: le norme di GCP devono essere seguite scrupolosamente da tutte le parti coinvolte nelle sperimentazioni cliniche in quanto sono state introdotte nell'ordinamento italiano con l'allegato I del D.M. 15 luglio 1997, che ha recepito le linee guida europee di GCP per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Successive direttive europee hanno rafforzato e precisato gli obblighi e le procedure di applicazione delle GCP nella sperimentazione clinica. A tali direttive è stata data attuazione nel nostro paese, in particolare con i seguenti decreti legislativi: D.Lvo 211/2003 e D.Lvo 200/2007.

Scopo delle norme di GCP è fornire uno *“standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgano soggetti umani. L'aderenza a questi standard di GCP garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della*

*sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio clinico".*

L'obiettivo è perciò duplice: da un lato, garantire la tutela dei soggetti inclusi in una sperimentazione clinica; dall'altro, assicurare che i dati prodotti da uno studio siano stati ottenuti secondo procedure di qualità e siano pertanto affidabili.

Le GCP definiscono le procedure da seguire nella conduzione degli studi clinici e i ruoli e le responsabilità degli attori in essi coinvolti, cioè Comitati etici, Sperimentatori e Promotori della sperimentazione.

<b>Funzione</b>	<b>GMP</b>	<b>GLP</b>	<b>GCP</b>
Anno di Implementazione	1963	1986	1997
Obbligatorie per Studi Clinici	SI	NO	SI
Qualità delle Procedure controllate	SI	SI Direttore del centro e revisione dell'Assicuratore di qualità)	SI (dal Promotore dello studio)
Responsabilità dell'attività	Direttore dell'Officina	Direttore del Centro di Saggio	Investigatore Principale e Promotore dello studio
Responsabilità della produzione/studio	Persona Qualificata e Certificata	Direttore dello Studio	Persona qualificata e certificata (rientra nelle GMP)
Controllo di qualità	Controlli specifici e in continuo	Ogni singolo protocollo, le attività sperimentali e la relazione finale dello studio con audit della UAQ	Monitoraggio e auditing
Validazione e certificazione del laboratorio	SI	Certificazione dall'Unità di Monitoraggio del Min Sal	SI (per i laboratori coinvolti nello studio clinico)
Controllo della contaminazione dell'aria	SI	SI (stabilito in base agli studi)	N/A
Controllo della contaminazione microbiologica	SI	SI (stabilito in base agli studi)	N/A
Procedure standard scritte e approvate	SI	SI	SI
Test di valutazione delle specifiche produttive	SI	N/A	N/A
Supervisione delle procedure da parte di terzi	SI	NO	SI
Validazione scritta della strumentazione	SI	SI	SI
Sistema per azioni preventive e correttive	SI	SI	SI
Reagenti autorizzati per produzione	SI	NO	N/A
Uso consentito in esseri umani	SI	NO	SI

Applicabile a personale, officina, strumentazione, produzione e confezionamento	SI	SI (per la strumenazione)	SI (applicabile anche al Promotore)
Applicabile a test di laboratorio, modo di archiviazione dei dati e controllo di qualità dei test di laboratorio	SI	SI	SI
Costo	Maggiore delle GLP	Minore delle GMP	Dipende dal protocollo dello studio clinico (es costi del farmaco, procedure diagnostiche e strumentali aggiuntive)