

PLASMA DI GRADO FARMACEUTICO *PLASMASAFE*

**Il processo di preparazione
e d'invio all'industria**



Palermo
18/20 Ottobre
MONDELLO PALACE HOTEL

2012

Angela Prete, Annarosa Lazzaro

U.O.C. Immunotrasfusionale

Azienda Ospedale Università di Padova

PLASMASAFE: vantaggi

- Inattivazione dei virus capsulati
(metodo solvente-detergente)
- Rimozione di leucociti e frammenti cellulari
- Prodotto di grado farmaceutico (processo produttivo automatizzato, aree controllate, riempimento sterile)
- Standardizzato



Processo PLASMASAFE

Procedure per:

- Stoccaggio
- Confezionamento
- Invio del prodotto
- Gestione del percorso informatico e cartaceo

ASPETTI:

- TECNICI
- ORGANIZZATIVI
- LOGISTICI

SCOPO:

**Garantire QUALITA' e
TRACCIABILITA' dell'emocomponente**

**Garantire regolare FORNITURA e
DISPONIBILITA' del prodotto**



SPECIFICHE PARTICOLARI : riferite alla specifica tipologia di plasma

Plasma di TIPO 1: ottenuto con tecnica di aferesi produttiva (semplice o multicomponent)

- da plasmaferesi
- da plasmapiastroaferesi
- da eritroplasmaferesi

Volume minimo : 350 mL



Plasma di TIPO 2: ottenuto per separazione da donazione di sangue intero

Volume minimo : 200 mL



CONGELAMENTO

CRITICITA'

1) **TEMPO**: completo congelamento entro sette ore dal prelievo a temperatura $\leq -30^{\circ}\text{C}$

2) **FORMA DELLA SACCA**: ottimizza la resa del volume recuperabile:

compatta

regolare

priva di piegature

3) **TEMPERATURA di CONSERVAZIONE** durante lo **STOCCAGGIO**: $\leq -25^{\circ}\text{C}$; registrata



FASI DEL CONFEZIONAMENTO

- Spostamento in congelatori dedicati
- Validazione unità ed etichettatura
- Abbinamento unità-provetta campione (per HAV e PV B19)
- Conferma carico/prenotazione
- Disposizione sacche nel box
- Pesatura
- Registrazione dati
- Stampa Bleeding List

- *CRITICITA':* controlli oggettivi, informatizzati e non, per garantire associazione univoca tra:
 - donatore
 - unità
 - risultati analitici
 - bleeding list

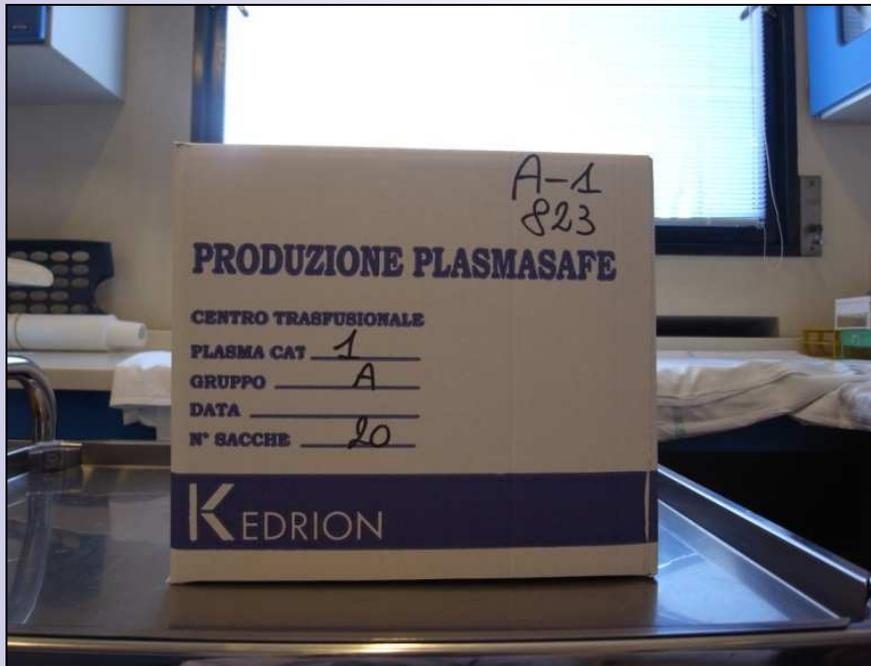
CONFEZIONAMENTO

Contenitori: box forniti dall'industria

Contenuto: unità di plasma

TIPO 1 ~ 20 unità

TIPO 2 ~ 32 unità



Bleeding List

Pagina 2 di 3

Regione del Veneto
 AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA
 U.O. IMMUNOTRASFUSIONALE
 Direttore Dott.ssa Giustina De Silvestro
 35100 PADOVA Via Giustiniani, 1
 Tel. 049-8212841 Fax 049-8212848

MM05 Bleeding list per prenotazione unita'

Destinatario	Indirizzo	
10099 KEDRION S.p.A.	Via Provinciale Loc.Bolognana 55027 GALLICANO (LU)	
Emocomponente	Contenitore	Id. distinta
07 Plasma fresco congelato	802	0817/2010 3

Data prel.	CAI	Codice unità	Data scad.	ABO	Rh	CDM	Volume
17	27-02-2010	19875	1081710900796	07/02	27-02-2011	0 POS	250
18	27-02-2010	2075	1081710002080	07/02	27-02-2011	0 POS	216
19	27-02-2010	15269	1081710002090	07/02	27-02-2011	0 POS	190
20	27-02-2010	25731	1081710002087	07/02	27-02-2011	0 POS	215
21	27-02-2010	21887	1081710900751	07/02	27-02-2011	0 POS	160
22	27-02-2010	8749	1081710002069	07/02	27-02-2011	0 POS	220
23	27-02-2010	13672	1081710002106	07/02	27-02-2011	0 POS	250
24	27-02-2010	305506	1081710002103	07/02	27-02-2011	0 POS	250
25	27-02-2010	323124	1081710002096	07/02	27-02-2011	0 NEG	250
26	27-02-2010	204800	1081710002099	07/02	27-02-2011	0 POS	250
27	27-02-2010	320158	1081710002097	07/02	27-02-2011	0 POS	250
28	27-02-2010	154990	1081710002104	07/02	27-02-2011	0 POS	250
29	27-02-2010	28015	1081710002107	07/02	27-02-2011	0 POS	250
30	27-02-2010	277141	1081710900761	07/02	27-02-2011	0 POS	250
31	27-02-2010	26217	1081710900759	07/02	27-02-2011	0 POS	250
32	27-02-2010	274548	1081710002079	07/02	27-02-2011	0 POS	158

Le unita' del presente elenco risultano negative per: HBsAg, HCV-Ab, HIV1-2 Ab, sifilide, HCV-NAT, HIV-NAT, HBV-NAT. Il risultato del test ALT non supera il doppio del limite superiore dell'intervallo normale.

S-3-2010

Nome e cognome
 Il responsabile della struttura Dott.ssa Giustina De Silvestro

REGIONE DEL VENETO
 AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA
 ImmunoTrasfusionale
 Dott.ssa Maria Luisa TENDERINI
 F.IME 4525

COMPILAZIONE DOCUMENTAZIONE (prima della spedizione)

- Controllo BLEEDING LIST: uniformità di gruppo ABO, volume singole unità, numero unità presenti, data di prelievo
- Compilazione CERTIFICATI di QUALITA'
- Compilazione DOCUMENTO di TRASPORTO



**CERTIFICATO
DI QUALITA'**

**Timbro S.I.T.
PADOVA**

Destinatario:
KEDRION S.p.A.
55027 Bolognana di Galliciano
LUCCA

Codice UNI: 10817 Documento di Trasporto (D.d.T.) n°: 5 del: 27.05.09
Periodo di raccolta del plasma dal: 15.04.2009 al: 16.05.2009

Plasma per Inattivazione Virale TIPO 2: Gruppo sanguigno: "A"
Colli n°: 7 Sacche n°: 280 Kg: 55.80

Si dichiara che il plasma consegnato con l'allegata lista delle donazioni è stato testato e trovato negativo alla ricerca di HBsAg, HCV-RNA, HIV-RNA, HBV-DNA, agli anticorpi HIV 1/2 e HCV, ai test della sifilide, utilizzando kit diagnostici autorizzati dall'Autorità Competente.

HBsAg	"SAGGIO PER LA RICERCA DELL'ANTIGENE DELL'EPATITE B"
Produttore: ABBOTT	Metodo: CMIA Kit utilizzato: ARCHITECT HBsAg Reagent Kit (dal 27.03.08)
Produttore: DIA SORIN	Metodo: ELISA Kit utilizzato: ETI MAK 4 (*)
Anti-HIV 1/2	"SAGGIO PER LA RICERCA DEGLI ANTICORPI DEI VIRUS DELLA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA DI TIPO 1 E 2"
Produttore: ABBOTT	Metodo: CMIA Kit utilizzato: ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo (dal 27.03.08)
Produttore: BIOTEST AG	Metodo: ELISA Kit utilizzato: ANTI HIV TETRA (*)
Anti-HCV	"SAGGIO PER LA RICERCA DEGLI ANTICORPI DEL VIRUS DELL'EPATITE C"
Produttore: ABBOTT	Metodo: CMIA Kit utilizzato: ARCHITECT Anti-HCV Reagent (dal 27.03.08)
Produttore: ORTHO	Metodo: EIA Kit utilizzato: ORTHO HCV 3.0 ELISA TEST SYSTEM (fino al 26.03.08)(*)
HCV-RNA	"SAGGIO PER LA RICERCA mediante NAT test di HCV RNA"
Produttore: ROCHE	Kit utilizzato/Dimensione pool: COBAS TAQSCREEN MPX TEST/(Pool ≤6 campioni) Metodica: PCR MPX (*)
Produttore: CHIRON	Kit utilizzato: Procleix Ultrio Assay Metodica: TMA-DKA "Test multiparametrico HIV-1, HCV, HBV eseguito su singolo campione (+)
HIV-RNA	"SAGGIO PER LA RICERCA mediante NAT test di HIV-RNA"
Produttore: ROCHE	Kit utilizzato/Dimensione pool: COBAS TAQSCREEN MPX TEST/(Pool ≤6 campioni) Metodica: PCR MPX (HIV-1 gruppo M, HIV-1 gruppo O, HIV-2) (*)
Produttore: CHIRON	Kit utilizzato: Procleix Ultrio Assay Metodica: TMA-DKA "Test multiparametrico HIV-1, HCV, HBV eseguito su singolo campione (+)
HBV-DNA	"SAGGIO PER LA RICERCA mediante NAT test di HBV-DNA"
Produttore: ROCHE	Kit utilizzato/Dimensione pool: COBAS TAQSCREEN MPX TEST/(Pool ≤6 campioni) Metodica: PCR MPX (*)
Produttore: CHIRON	Kit utilizzato: Procleix Ultrio Assay Metodica: TMA-DKA "Test multiparametrico HIV-1, HCV, HBV eseguito su singolo campione (+)
Sifilide	Produttore: ABBOTT Metodo: CMIA Kit Utilizzato: ARCHITECT Syphilis Reagent (dal 27.03.08)
	Produttore: BIOKIT SA Metodo: ELISA Kit Utilizzato: ETI-TREPONEMA PLUS (*)

I test sierologici e molecolari vengono eseguiti presso l' UOA Trasfusionale e di Immunol- Azienda ULSS 15 "Alta Padovana"- Regione Veneto
(*) In uso dal 01.01.07; (*) In uso come met. di back up dal 03.10.07;
(*) In uso come met. di back up o per prove di verifica dal 02.06.08

Anticoagulante utilizzato: CPD

Rintracciabilità lotti dei kit: si dichiara che i numeri di lotto dei kit sono adeguatamente registrati e conservati presso la Struttura Trasfusionale e che saranno tempestivamente comunicati a Kedrion nel caso il produttore segnali delle anomalie.
Rintracciabilità dei donatori: si dichiara che la Struttura Trasfusionale è in grado di risalire all'origine di ciascuna donazione inviata così come richiesto dalla Farmacopea Ufficiale Italiana vigente.

Controllo termico: il Responsabile della Struttura Trasfusionale certifica che il plasma, fino al momento del ritiro, è stato conservato a temperatura ≤ -25°C.

Tutta la documentazione relativa rimane disponibile, su richiesta, presso la Struttura Trasfusionale

27 MAG. 2009

Data: / /

Timbro e firma Responsabile CT/SIT/ST:

REGIONE DEL VENETO
AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA
Immunotrasfusionale
Dott.ssa Maria Lucrezia FENDERINI
VE 10222

DOCUMENTO DI TRASPORTO

Mittente
**Regione del Veneto
AZIENDA OSPEDALIERA di PADOVA
Servizio di Immunematologia e
Trasfusionale**

DDT N° RITIRO del
10817 CESSIONARIO

Destinatario
**KEDRION S.p.A.
Loc. Ai Conti
Castelvecchio Pascoli (LUCCA)**

Destinazione
Ditta KEDRION

Causale del Trasporto
TRASPORTO PLASMA

Conto Lavorazione
REGIONE VENETO

DESCRIZIONE DEI BENI	Gruppo Sanguigno	N° donazioni	N° COLLI	PESO LORDO Kg	TARA COLLI Kg	TARA contenitori Kg	PESO NETTO Kg
----------------------	------------------	--------------	----------	---------------	---------------	---------------------	---------------

PLASMA per Inattivazione Virale TIPO 1

	0						
	A						
	B						
	AB						

TOTALE							
---------------	--	--	--	--	--	--	--

TARA COLLI cartone + provette = 700 grammi
TARA SACCHE TIPO 1 = 45 grammi
TARA SACCHE TIPO 2 = 30 grammi

Aspetto esteriore dei beni: **CARTONI**

Data ritiro
Ora ritiro
Firma Conducente

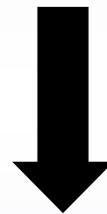
INDUSTRIA: ULTERIORI CONTROLLI

- Documentazione
- Contenuto box
- Singole unità: rimozione unità non conformi (non identificabili, rotte, emolizzate, non presenti in bleeding list, con volume insufficiente, coinvolte in "*post donation information*")
- Esecuzione test NAT per HAV e PV B19
- Comunicazione NON CONFORMITA'

LAVORAZIONE

- Prima della lavorazione in ditta e per garantire ulteriore sicurezza al prodotto derivato, il plasma viene rilasciato dal QA Plasma Release non prima di 60 giorni dalla donazione più recente (eventuali sospensioni post-donazione)

ANALISI QUALITATIVE SUL PRODOTTO FINITO



EVENTUALE SOSTITUZIONE

di lotto lavorato non idoneo all'impiego terapeutico

CON LOTTO COMMERCIALE

▪ CONTROLLO
di STATO

▪ COMUNICAZIONE

▪ DISTRIBUZIONE

▪ CERTIFICATO
di ANALISI

KEDRION S.p.A.

S. Antimo Factory NAPLES

Produced and controlled by Kedrion S.p.A.

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Plasmasafe Blood Group A

Batch Number

Date of filling

Expiry Date

P05709A

06/08/2009

07/2013

Storage Temperature: Store at a temperature less or equal at -18°C. Store away from direct light.

Tests	Methods	U.M.	Requirements	Results
a2-antiplasmin	Eur. Ph.	UI/ml	≥0,2	0,2
Activated coagulation factors	Coagulometric (Eur. Ph.)	sec.	≥150	254
aPTT	Coagulometric	sec.	23-40	29
Calcium	Photometric (Eur. Ph.)	mmol/l	≤5,0	1,8
Citrate	HPLC (Eur. Ph.)	mmol/l	≤25	19
Factor V	Coagulometric (Eur. Ph.)	UI/ml	≥0,5	0,7
Factor VIII	Coagulometric (Eur. Ph.)	UI/ml	≥0,5	0,7
Factor XI	Coagulometric (Eur. Ph.)	UI/ml	≥0,5	0,8
Fibrinogen	Coagulometric-Claus (Eur. Ph.)	mg/ml	1,5-4,0	2,4
Filling volume	Eur. Ph.	ml	200-210	202
Glycine	HPLC	mg/ml	4,0-6,0	4,8
Haemagglutinin anti-A	Agglutination (Eur. Ph.)	N.A.	According to normal plasma of the corresponding blood group.	Absents
Haemagglutinin anti-B	Agglutination (Eur. Ph.)	N.A.	According to normal plasma of the corresponding blood group.	1:32
HAV Ab	EIA (Eur. Ph.)	UI/ml	≥1	5
Identification	Electrophoresis (Eur. Ph.)	N.A.	In compliance with Eur. Ph. Mon. 1666	Passed Test
Irregular erythrocytes antibodies	Coombs Test-Enzyme Test (Eur. Ph.)	N.A.	No irregular erythrocyte antibodies	Absents
Octoxinol 10	HPLC	µg/ml	≤5,0	<1
Osmolality	Freezing point depression (Eur. Ph.)	mosmol/Kg	320-420	340
pH	Potentiometric (Eur. Ph.)	N.A.	7,0-7,6	7,3
Phosphate	Photometric	mmol/l	2,0-7,5	5,3
Potassium	Photometric (Eur. Ph.)	mmol/l	≤5,0	3,1
Protein C	Eur. Ph.	UI/ml	≥9,7	1,0
Protein S	Eur. Ph.	UI/ml	≥9,3	0,6
Pyrogens	Eur. Ph.	N.A.	Absents	Pyrogen Free
Sodium	Photometric (Eur. Ph.)	mmol/l	≤200	157
Sterility	Membran filtration (Eur. Ph.)	N.A.	Sterile	Passed Test
Total protein	Buret (Eur. Ph.)	mg/ml	45-70	64
Tri-n-Butyl Phosphate (TnBP)	GC (Eur. Ph.)	µg/ml	≤2,0	<0,5
Visual Control	Eur. Ph.	N.A.	In compliance with Eur. Ph. Mon. 1666	Passed Test

The Human Plasma used was collected from healthy donors according to European Guidelines, National Requirements and European Pharmacopoeia (Monograph 0853) with the aim of assuring the suitability of the individual donations. Every donation is tested and found non-reactive for HBsAg, anti-HIV1/HIV2, anti-HCV and by NAT for HCV RNA, HAV RNA and Parvovirus B19 DNA by test NAT done by minipool testing. Units with a Parvovirus B19 DNA of elevate titre are excluded. The plasma pools were tested and found to be non-reactive for HBsAg, anti-HIV1/HIV2, and by NAT for HCV RNA and HAV RNA. The plasma pool is tested for the content of Parvovirus B19 DNA and the title is not more than 10.000 IU/ml. The plasma pools used for the manufacture of the above batch were released from a European OMCL (Official Medicines Control Laboratory). The batch complies with the specifications of the manufacturer and the requirements of the current European Pharmacopoeia.

This batch was released from a OMCL with protocol N°:281 /BOMM/BCL/09/CS Date 15/10/2009

The Batch Is: Approved

Quality Control Manager

Date 15/10/2009

Qualified Person

Date 15/10/2009

CONTROLLO QUALITA'
COPIA CONFORME ALL'ORIGINALE
N. 2 - Data 27/10/09 - Firma 31

PLASMASAFE



GESTIONE LOGISTICA

PRECISA E SISTEMATICA REGISTRAZIONE FLUSSI PRODOTTO

- *Uscite (Kg di plasma avviato a lavorazione)*
- *Unità temporaneamente non disponibili
(lotti in lavorazione, a controllo)*
- *Prodotto disponibile stoccato (c/o industria)*
- *Entrate (unità rientrate come prodotto finito)*
- *Scaricate (monitoraggio consumi, spostamento vs.
altri centri DIMT, eliminate per NC)*

CONSEGNA PLASMASAFE



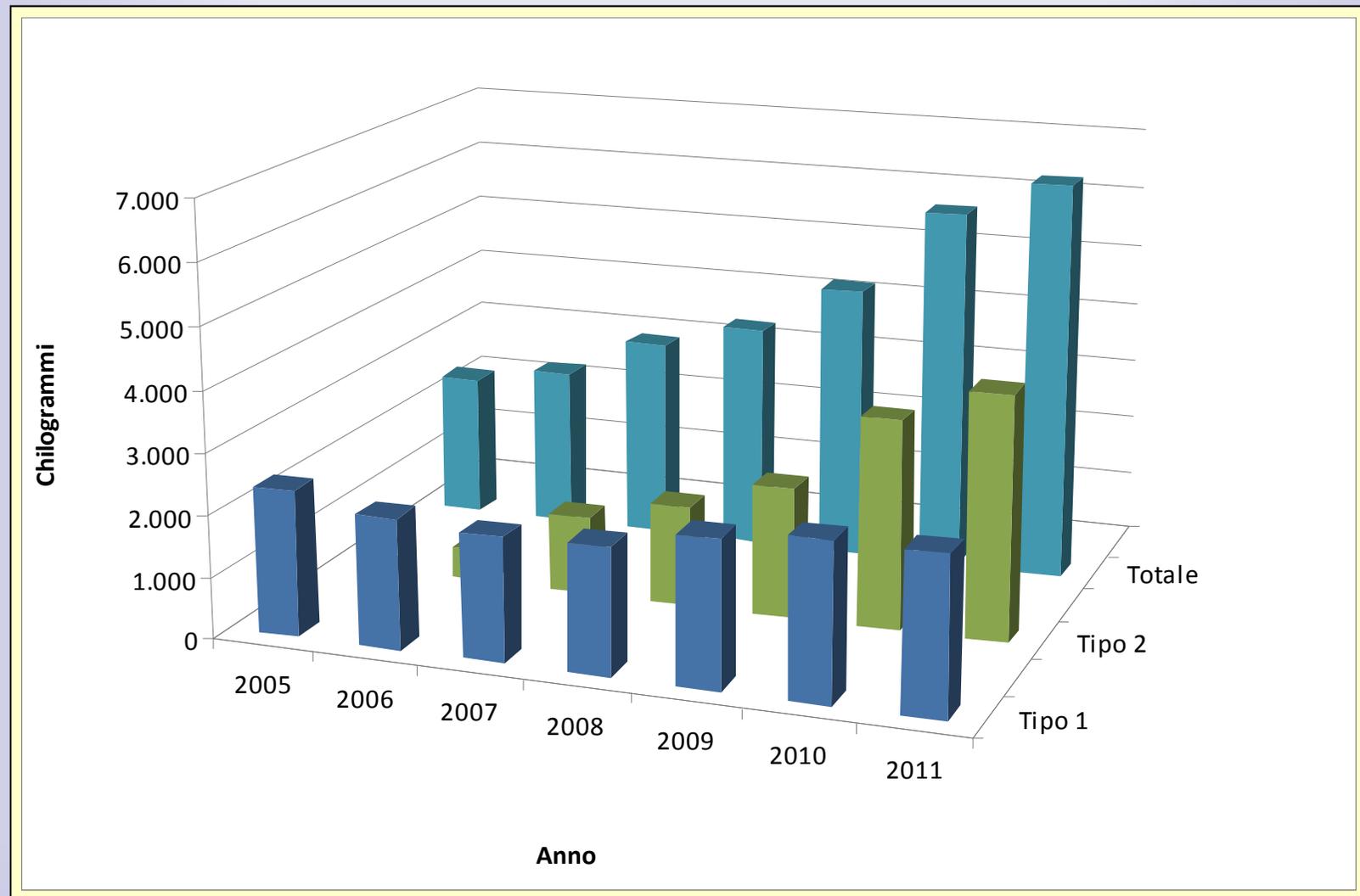
CARICO UNITA' CONSEGNATE

Informatico, da bolla di consegna

Produzione e stampa etichette

**Applicazione etichette solo alla consegna al
reparto**

PLASMA AVVIATO A LAVORAZIONE INDUSTRIALE (PLASMASAFE)



NON CONFORMITA' SEGNALATE

TIPOLOGIA DI "NON CONFORMITÀ"	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Non presenti in <i>bleeding list</i>	0	1	3	0	0	1	0
Emolizzate	0	0	9	0	0	0	0
Rotte	50	133	58	27	4	2	4
Provviste di etichetta non conforme	0	0	0	0	0	0	0
Donazioni doppie	0	0	0	0	0	0	0
Provviste di campioni non idonei	14	14	22	13	9	6	5
Prive di campioni	3	2	0	1	0	1	0
Non presenti	0	0	3	0	0	1	0
Altre cause	1	3	5	2	0	1	0
<i>Totale unità controllate</i>	<i>3.789</i>	<i>6.668</i>	<i>10.374</i>	<i>9.796</i>	<i>9.816</i>	<i>6.130</i>	<i>7.989</i>
% unità non conformi	1,80	2,29	0,96	0,44	0,13	0,19	0,11



Grazie per l'attenzione !