



Comunicazione per i fabbricanti di gas medicinali concernente le attività di produzione e controllo

Con la presente comunicazione AIFA intende richiamare l'attenzione su alcuni aspetti salienti delle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) previste per la produzione di gas medicinali, ai quali i produttori devono ottemperare.

Si ricorda che le GMP prevedono specifici controlli per quanto riguarda le fasi precedenti e successive al riempimento dei contenitori (intendendo bombole e contenitori criogenici), nonché durante il riempimento.

In particolare i punti 25 e 28 dell'allegato 6, relativo ai gas medicinali, prescrivono che:

- *Le bombole, i contenitori criogenici mobili e le valvole **devono essere controllate prima del primo uso durante la produzione**, e devono essere sottoposte ad adeguata manutenzione. Laddove si utilizzino dispositivi medici marcati con marchio CE, la **manutenzione deve essere conforme alle istruzioni di manutenzione del produttore.***
- *La manutenzione e le operazioni di riparazione delle bombole, **dei contenitori criogenici mobili e delle valvole sono sotto la responsabilità del produttore del prodotto medicinale.***

Ciò significa che le modalità di manutenzione devono essere conformi alle istruzioni del produttore e la frequenza deve essere tale da garantire il corretto funzionamento dei dispositivi medici.

Al riguardo si sottolinea la differenza tra "manutenzione" e "controllo": la prima si riferisce all'insieme delle operazioni necessarie per mantenere in buono stato e in piena efficienza i dispositivi, mentre il controllo serve a verificare il corretto funzionamento dei dispositivi stessi (in particolare le valvole).

I controlli relativi alla fase precedente al riempimento comprendono la verifica dello stato del contenitore e delle valvole, ivi compresa la verifica della validità dei collaudi e della manutenzione di valvole e contenitori, nonché della presenza di una pressione residua nei contenitori. Recipienti che non superino tali controlli non possono essere approvati per il riempimento. I contenitori avviati al riempimento devono essere bonificati secondo cicli di bonifica convalidati.

Tra i controlli successivi al riempimento è richiesta la verifica dell'assenza di perdite, del corretto riempimento della bombola (tramite controllo della pressione/temperatura di riempimento o del peso per i gas liquefatti e miscele) o del contenitore criogenico (tramite verifica del peso o altro sistema metrologico idoneo), nonché del corretto funzionamento della valvola erogatrice.

Il capitolo 5 e l'allegato 15 delle GMP prevedono la convalida del processo di riempimento. Tale convalida deve fare riferimento a specifiche e dettagliate modalità operative secondo procedure ben definite ed attentamente eseguite dagli operatori. Nel caso delle bombole la pressione di carica con cui è eseguita la convalida deve essere la stessa applicata nel corso delle produzioni routinarie e la verifica del corretto riempimento deve essere effettuata mediante misurazione della pressione e della temperatura del contenitore a fine riempimento o mediante verifica del peso. Nel caso dei contenitori criogenici in fase di convalida la verifica del corretto riempimento tramite verifica del peso, o tramite altro sistema metrologico idoneo, va fatta **su tutte le tipologie di contenitori**, specificando la marca e il volume del contenitore, e su un numero di contenitori che sia comunque rappresentativo del processo

In conformità con quanto avviene per altre tipologie di medicinali commercializzati in forma liquida, il contenuto dei contenitori criogenici al rilascio deve garantire un contenuto non inferiore a quello riportato in etichetta. Lo scarto del 2% del volume di riempito rispetto al volume geometrico del contenitore, secondo quanto previsto dalla normativa ADR, deve comunque assicurare che il contenuto di gas al rilascio ***non sia inferiore al contenuto dichiarato in etichetta***.

Inoltre, l'allegato 6 alle GMP, al punto 34, prevede, anche in routine, la verifica del corretto riempimento tramite una metodica appropriata (verifica del peso o altro sistema metrologico idoneo). **Tale verifica deve essere eseguita sulla base di un piano di campionamento adeguatamente dimensionato su base statistica.**

Si sottolinea che deve essere presente un efficace sistema di tracciabilità dei contenitori e delle valvole al fine di garantire eventuali tempestive azioni di richiamo dal mercato

Inoltre, le procedure di manutenzione per le valvole riduttrici delle bombole e dei contenitori criogenici devono essere conformi a quanto previsto dai piani di manutenzione dei produttori (PDM). Si evidenzia che il PDM stabilisce i “**requisiti minimi di manutenzione e controllo**”. Come è noto, le valvole riduttrici delle bombole e i contenitori criogenici sono dispositivi medici. Al riguardo si ricorda che, nel momento in cui un dispositivo medico entra a far parte della confezione del farmaco, la responsabilità del suo corretto funzionamento è in capo al produttore del medicinale che è tenuto, oltre al rispetto di quanto indicato dal fabbricante, anche alla definizione di quali ulteriori controlli effettuare al fine di garantire il buon funzionamento della confezione immessa in commercio. Le GMP (EU GMP Annex 6.25 e 6.28) prescrivono che il fabbricante del medicinale deve svolgere una verifica dei dispositivi prima della messa in servizio ed eseguirne la manutenzione secondo quanto previsto dai piani di manutenzione del produttore del dispositivo. Pertanto, tutti i dispositivi in uso devono essere stati verificati al primo utilizzo e ricontrollati periodicamente per assicurare che il flusso con cui è erogato il gas medicinale garantisca una somministrazione conforme alla posologia prescritta; si sottolinea, infatti, che flussi difformi da quelli attesi possono compromettere la sicurezza ed efficacia della somministrazione del medicinale, fino a porre il paziente in pericolo di vita. Considerata la criticità del controllo, per definire le modalità con cui eseguire la verifica dei flussi, AIFA ritiene adeguato il seguente approccio:

1. Il controllo dei flussi deve essere eseguito su **tutti i contenitori/valvole riduttrici antecedentemente al primo rilascio sul mercato della confezione di gas medicinale** (come previsto da Annex 6, punto 25).
2. Le frequenze di ricontrollo devono essere stabilite tramite un adeguato piano di campionamento stabilito sulla base di un'analisi del rischio che tenga conto, tra l'altro, dei dati storici, dei dati di difettosità riscontrati, degli anni di servizio e del numero di cicli di riempimento cui è sottoposto il contenitore criogenico/valvola riduttrice. È palese che se il PDM prevede frequenze di controllo più ravvicinate l'analisi del rischio non può supportare frequenze più basse.
3. La verifica deve essere eseguita e registrata per tutti i valori di flusso erogati e con strumenti opportunamente tarati.
4. Nelle more della completa sostituzione dei contenitori di proprietà di terzi, nel caso in cui le manutenzioni non siano gestite dall'officina, **il controllo dei flussi dovrà essere eseguito ad ogni riempimento.**

Si ricorda che l'accuratezza dei flussi delle valvole riduttrici integrate deve essere conforme a quanto previsto dalla norma *UNI EN ISO 10524-3 "Pressure regulators for use with medical gases"*.

L'accuratezza dei flussi per i contenitori criogenici è riportata nel Manuale del Fabbricante.

Si rappresenta che secondo quanto previsto dall'allegato 6 alle GMP, punto 28, *"La manutenzione e le operazioni di riparazione delle bombole, dei contenitori criogenici mobili e delle valvole sono sotto la responsabilità del produttore del prodotto medicinale. **Se queste operazioni vengono affidate a terzi, possono essere effettuate solo da terzisti autorizzati, e si devono sottoscrivere contratti che prevedano accordi tecnici. I terzisti devono essere sottoposti ad "audit" in modo da assicurare che vengano mantenuti gli standard necessari.**"*

Si sottolinea, infine, che la mancata osservanza delle GMP o degli obblighi e condizioni imposti dall'AIFA all'atto del rilascio dell'autorizzazione o successivamente comporta, ai sensi dell'art. 146 del D. L.vo 219/06 e s.m.i., la sospensione o la revoca dell'autorizzazione alla produzione, che si applica anche qualora il titolare dell'autorizzazione alla produzione non fornisca la prova dell'avvenuta esecuzione dei controlli effettuati sul gas medicinale e/o sui componenti, nonché sui prodotti intermedi della produzione, fatto comunque salvo quanto previsto dall'articolo 142 del medesimo Decreto legislativo in materia di divieto di vendita, utilizzazione ritiro e sequestro dei medicinali e salvo che il fatto costituisca reato.