

Qualità in Biotech e Pharma: gestione dei processi, dalla ricerca ai suoi prodotti

Antonella Lanati

Bari, 29 settembre 2015

Programma

CNR IBBE – Istituto di Biomembrane e Bioenergetica

UniBA - Scuola di Dottorato in Genomica e Proteomica Funzionale e Applicata

- ore 11.00-12.00 **Riferimenti internazionali e nazionali**
- ore 12.00-13.00 **Buone pratiche per la ricerca in laboratorio: le GLP**

Qualità in Biotech e Pharma: gestione dei processi, dalla ricerca ai suoi prodotti

3

Buone pratiche per la ricerca in laboratorio: le GLP

La storia

- Luglio 1975: Funzionari dell'**FDA** rilevano “irregolarità” nei laboratori della SEARLE
- Ottobre 1975: L'FDA apre ufficialmente un'inchiesta sui laboratori della SEARLE
- 1976-1978: Vengono ispezionati 78 altri laboratori utilizzando come guida una prima bozza delle GLP
- Dicembre 1978: Vengono emanate le GLP finali
- 20 Giugno 1979: Le GLP entrano in vigore
- 1981: OCSE ne elabora una versione integrata con le esperienze internazionali (europee)
- Europa recepisce con direttive 1999/11/CE e 1999/12/CE
- Aggiornamento con direttive 2004/9/CE e 2004/10/CE.

Le Buone Pratiche di Laboratorio (BPL) in Italia

- **DECRETO LEGISLATIVO 2 marzo 2007, n. 50**
 - Attuazione delle direttive 2004/9/CE e 2004/10/CE, concernenti l'ispezione e la verifica della buona pratica di laboratorio (BPL) e il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche. (GU n. 86 del 13-4-2007)
- *Campo di applicazione:*
 - Ricerche di laboratorio o studi per prove non cliniche volte a valutare gli effetti sull'uomo sugli animali e sull'ambiente, di tutti i prodotti chimici (cosmetici, prodotti chimici per l'industria, prodotti medicinali, detersivi, additivi alimentari, additivi per la mangimistica, antiparassitari, solventi ed aromatizzanti per l'industria alimentare e i costituenti chimici di materiali ed oggetti destinati a venire a contatto con gli alimenti).

Glossario (alcuni termini)

- Centro di Saggio
 - *insieme di persone, locali e unità operative necessarie per l'esecuzione di uno studio non clinico sulla sicurezza umana e l'ambiente.*
- Studio non clinico per la sicurezza e l'ambiente ("studio")
 - *Esperimento o serie di esperimenti nei quali una sostanza viene saggiata in laboratorio o nell'ambiente per ottenere dati sulle proprietà e sulla sicurezza*
- test item (sostanza in esame)
 - *Sostanza messa allo studio, comparata con una sostanza di riferimento (controllo)*
- test system (sistema di saggio):
 - *animali, batteri, cellule, organi, piante, sistemi chimico fisici.*

Che obiettivi hanno

- ▶ Promuovere la generazione di dati **qualitativamente ineccepibili**
- ▶ Assicurare la **consistenza**, l'**affidabilità**, la **sicurezza**, la **standardizzazione** dei dati – *Mutual acceptance of Data (MaD)*
- ▶ Evitare duplicazioni, risparmiare tempo, risorse e denaro
- ▶ Migliorare la tutela della salute umana e dell'ambiente

Cosa sono

- Le GLP sono un **sistema di gestione qualità** che riguarda il **processo organizzativo** e le **condizioni** in cui gli studi non clinici sulla sicurezza per la salute umana e dell'ambiente sono:
 - Programmati, eseguiti, controllati, registrati, comunicati
in strutture e laboratori certificati dalle Autorità Regolatorie
- Possono essere utilizzate come riferimento per un sistema di qualità anche in strutture non tenute per legge alla loro applicazione. In questo caso, non esiste organismo che ne certifichi la corretta applicazione
- **Non riguarda né l'interpretazione, né la valutazione dei risultati sperimentali**

Il Sistema Qualità

- ▶ Come in ogni Sistema Qualità:
 - ▶ dichiara ciò che farai
 - ▶ fa ciò che hai dichiarato
 - ▶ documenta ciò che hai fatto
- ▶ Gestione basata sulle **evidenze**
- ▶ Con l'obiettivo di consentire una completa ricostruzione delle attività

Nelle Good Manufacturing Practice
si dice...



In God We Trust
All others must bring data

A cosa si applicano



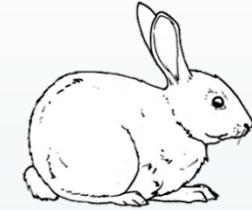
Laboratori



Personale



Test item



Test System



Protocolli



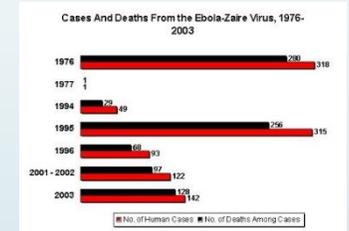
Procedure



Strumenti



Registri strumenti



Dati



Computer System



Materiali



QA



Archivio

I principi (DLgs 50/07)

1. Risorse adeguate per garantire che le sperimentazioni siano correttamente eseguite:
 - struttura/facilities (laboratori, stabulari, archivi ecc.)
 - test item, test system e materiali
 - Personale
2. Definizione delle responsabilità nell'organizzazione (organigramma) e di ogni individuo della facility
3. Competenze del personale (education, training, experience)
4. Documentazione
 - prescrittiva: SOP/metodi approvati, protocolli,
 - descrittiva: registrazione dei dati di studio, relazioni

1. Organizzazione e personale del centro di saggio

- Sponsor
 - Committente che finanzia un studio
- Test Facility Management (Direzione del centro di saggio)
 - Persona o insieme di persone a cui è attribuita l'autorità e la responsabilità dell'organizzazione e del funzionamento della facility in conformità alle GLP
- Study Director (Direttore dello Studio)
 - ha la responsabilità della conduzione globale dello studio e del report finale
- Study Personnel (Personale)
 - Esegue le sperimentazioni previste dallo studio e gestisce i dati

2. Programma di Assicurazione Qualità

► Quality Assurance

- Indipendente dallo studio, verifica il corretto svolgimento delle attività secondo GLP con ispezioni periodiche (QA Program, QA Statement)
- Verifica il piano dello studio, conserva le POS (procedure Operative Standard), controlla i report e attua verifiche ispettive

3. Impianti

- ▶ Isolamento e adeguatezza dei locali per il trattamento dei sistemi di saggio
- ▶ Attrezzature per la manipolazione delle sostanze di saggio e di riferimento
- ▶ Archivio
 - ▶ Archivist: responsabile della gestione dell'archivio in conformità alle GLP
 - ▶ Sistemi di archiviazione che garantiscano conservazione e recupero di programmi di studio, dati grezzi, relazioni, campioni
- ▶ Adeguato smaltimento dei rifiuti

3. Impianti – esempi

(Quality in Research – Guidelines for working in non-regulated research, RQA)

- a. In laboratori con spazi insufficienti sono più frequenti le cadute accidentali di campioni o sostanze non recuperabili
- b. Durante un periodo di vacanza un tubo rotto allagò un laboratorio nel quale la documentazione era conservata in scatole di cartone appoggiate per terra

4. Strumentazione, materiali e reagenti

- Collocata in locali adeguati (compresa strumentazione informatica)
- Oggetto di ispezioni, pulizia, manutenzione (operazioni registrate)
- Sostanze chimiche, reagenti e soluzioni devono essere etichettate con informazioni codificate, comprese condizioni di conservazione e data di scadenza

4. Strumentazione, materiali e reagenti – esempi (Quality in Research – Guidelines for working in non-regulated research, RQA)

- a. Uno scanner per la profilazione di array di DNA fu spostato da una persona non tecnica, senza eseguire controlli di funzionamento o calibrazione e senza registrare l'avvenuto spostamento sul logbook dello strumento. Le successive 96 analisi di campioni furono scartate perché non comparabili con le misure effettuate prima del trasloco dell'apparecchiatura, con una perdita di dati che causò il fallimento dello studio e la necessità di ripeterlo.
- b. Campioni di sangue furono raccolti in provette speciali e, per essere inviati a un altro lab, allineati in portaprovette di polistirene immersi in ghiaccio secco, contrariamente alle istruzioni (non lette) del fabbricante di tubi che raccomandava di evitarlo. I campioni andarono perduti.

5. Sistemi di Saggio

- Condizioni che garantiscano l'integrità sia dei sistemi fisico-chimici che di quelli biologici:
 - immagazzinamento, alloggiamento e custodia
 - Accertamento condizioni sanitarie
 - Registrosioni, identificazione, pulizia, disinfezione

5. Sistemi di Saggio – esempi (Non conformità nelle inchieste FDA)

- a. Dati originali delle necropsie non disponibili
- b. Animali (roditori) trovati fuori dalle gabbie
- c. Animali scartati dopo essere stati trovati morti
- d. Animali in studio rimpiazzati senza documentazione della morte

6. Sostanze in esame e sostanze di riferimento

► Logistica

- Registrazione di caratterizzazione, data di ricevimento e di scadenza, quantità ricevute e utilizzate
- Procedure per manipolazione, campionamento, immagazzinamento
- Etichette su ogni contenitore con informazioni codificate

► Caratterizzazione

- tutte le informazioni registrate
- Stabilità nota
- Conservare un campione

6. Sostanze in esame e sostanze di riferimento – esempi (Quality in Research – Guidelines for working in non-regulated research, RQA)

- a. Un laboratorio ricevette campioni che riportavano etichette scritte a mano e non leggibili (inchiostro non resistente all'acqua) e assunse che l'ordine dei campioni fosse quello indicato nella bolla di accompagnamento. Il cliente informò in seguito che l'ordine era casuale. L'esperimento dovette essere ripetuto.

7. Procedure Operative Standard (POS)

- Approvate dalla Direzione del Centro di Saggio, disponibili al personale
- Argomenti:
 - Sostanze in esame e di riferimento
 - Strumentazione, materiali e reagenti
 - Registrazione dati, relazioni, immagazzinamento e recupero
 - Sistemi di saggio
 - Assicurazione Qualità

7. Procedure Operative Standard (POS) – esempi

(Quality in Research – Guidelines for working in non-regulated research, RQA)

- a. La mancata riproducibilità dei dati scientifici può essere parzialmente dovuta alla mancanza di riferimenti procedurali (Kilkenny et al, 2009; Prinz et al, 2011)
- b. Alcuni brevetti possono essere rifiutati per carenza di adeguata documentazione sulle procedure eseguite.

8. Studio

- Programma dello studio:
 - scritto prima dell'avvio, approvato, datato e firmato dal Direttore dello studio, verificato da QA, approvato da committente
 - Modifiche e deviazioni devono essere registrate e approvate dal Direttore dello studio
 - Contenuti codificati (v. pto 8.2 Dir 2004/10/CE)
- Esecuzione dello studio
 - Studio, documenti, sostanze, prodotti devono essere univocamente identificati
 - Tutto deve essere registrato, firmato e datato
 - Sistemi informatizzati adatti alla registrazione e tracciabilità

8. Studio

(Non conformità nelle inchieste FDA)

- a. Uso di diversi test statistici, ma relazione solo di quelli più favorevoli
- b. Procedure richieste dal protocollo non eseguite

9. Relazione sui risultati dello studio

- ▶ Firmata e datata da redattori e Direttore dello Studio, che si assume la responsabilità dei dati
- ▶ Correzioni tracciate come modifiche ufficiali
- ▶ Contenuti codificati (v. pto 9.2 Dir. 2004/10/CE)

10. Archiviazione e conservazione di dati e materiali

- Conservazione di:
 - Programma di Studio, dati grezzi, campioni di sostanze, reperti e relazioni finali
 - Documentazione delle ispezioni QA
 - Qualifiche e competenze del personale
 - Manutenzione strumentazione
 - Convalida sistemi informativi
 - Storico delle POS
 - Monitoraggio ambiente
- Accesso consentito solo al personale autorizzato dalla Direzione

10. Archiviazione e conservazione di dati e materiali – esempi

(Quality in Research – Guidelines for working in non-regulated research, RQA)

- Due giovani ricercatori di un'azienda biotech lavorarono a un nuovo sistema di test, al di fuori delle attività standard di lavoro, documentandolo in modo carente. La messa a punto del test fu lunga e laboriosa e, per uno stop improvviso del progetto, non fu realizzata una formale validazione. I ricercatori lasciarono l'azienda, che qualche tempo dopo trovò di importanza critica il progetto, ma, nonostante tempo e sforzi dedicati al recupero, non riuscì a ricostruire documentazione sufficiente a replicare il test.

I raw data (dati grezzi) – cosa sono

«Risultato di osservazioni originali e di attività relative allo studio, necessari per la ricostruzione e la valutazione di uno studio o una fase/evento dello studio».

- Registrazioni / moduli
- Stampe da strumenti
- Etichette (animali, materiali)
- Fogli di calcolo / fogli di lavoro / quaderni di laboratorio
- Certificati di taratura e calibrazione
- Evidenze di formazione e addestramento

I raw data (dati grezzi) – alcune regole

- Scritti a penna e non a matita
- Il dato deve essere:
 - Registrato **direttamente**: non su foglietti volanti, no trascrizione
 - Registrato **prontamente**: subito appena si rileva il dato
 - Registrato **in modo completo**
 - **Leggibile**: la lettura non deve generare dubbi o domande
 - **Accurato**: importante per l'integrità dello studio
 - **Autografato**: nome in stampatello + firma + data (formato non ambiguo)
 - **Identificato** (e.g. in SOP)
- Correzioni «non oscurate», datate, commentate e firmate

Qualche altro esempio di non conformità nelle inchieste FDA

- a. Errori di scrittura e trascrizione
- b. Errori nella immissione di dati al computer
- c. Dati perduti, manipolati *ad hoc*, o dati originali alterati per corrispondere alla relazione finale
- d. Personale dello studio non qualificato o opportunamente addestrato

Il Sistema Qualità GLP-like

► Quali e quante Procedure e POS (preliminare)

Procedure	Moduli NON GLP	SOP (POS)	Moduli GLP
Gestione della Documentazione	RDS (Reg Doc Sist)	Gestione archivi	
Gestione NC AC AP	RNC		Mod gestione deviazioni
Audit interni e ispezioni QA	RVI		Programma QA
			Relazioni su ispezioni
Processi di Responsabilità della Direzione	DCR, Indicatori		Prospetto generale dei lavori
Gestione forniture/fornitori	RdA, RFQ (Reg Forn Qual)		
Analisi del rischio (ISO9001:2015)	(template)		
Gestione dello studio		Gestione dati grezzi dello studio	Programma di Studio
		Gestione sostanze in esame	Relazione finale
		Gestione sistemi di saggio	etichette sistemi e sostanze
Gestione strumentazione	RS (Reg strument)	Gestione convalida e manutenzione della strum.	etichette, schede strumentazione
Gestione ambienti e infrastrutture		Gestione locali	
		Gestione sistemi informatizzati	
		Gestione dei materiali e smaltimento	etichette, registro
Gestione personale	SDP, Piano formazione	Gestione sicurezza sanitaria	
		SOP di produzione DA DEFINIRE	

A tutti noi... buon lavoro!

(e grazie ancora per l'attenzione!)

Antonella Lanati
alanati@valorequalita.eu