

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

Antonella Lanati

Bari, 29 settembre 2015

Programma

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

Riferimenti internazionali e nazionali

Come definireste la Qualità?

- ▶ ... lavorare bene
- ▶ «buon senso codificato» (S. Manganaro)

Per lavorare bene...

- ▶ Decidere cosa e come fare: che risultato voglio ottenere, quali attività, materiali, servizi, sono necessari, chi li fa e con che competenze, ...
- ▶ Eseguire il lavoro: secondo che regole, tenendo sotto controllo il modo (processo) con cui procedo
- ▶ Controllare il risultato: è come atteso o necessita affinamento
- ▶ Accumulare esperienza, correggere se necessario

Il circolo di DEMING - PDCA

ACT:

Ripetizione del processo per raffinare i risultati, consolidamento in procedure.

Act

Plan

PLAN:

Identificazione del problema e della soluzione, *pianificazione* dell'intervento

Check

Do

CHECK:

Controllo dei risultati e confronto con l'obiettivo prefissato

DO:

Esecuzione dell'intervento pianificato



La stampa in USA si occupa di ricerca scientifica

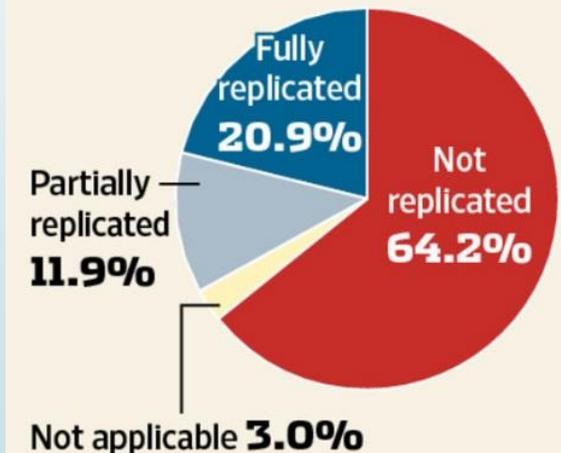
- Washington Post (2015) - The new scientific revolution: reproducibility at last
http://www.washingtonpost.com/national/health-science/the-new-scientific-revolution-reproducibility-at-last/2015/01/27/ed5f2076-9546-11e4-927a-4fa2638cd1b0_story.html
- The Economist (2013) – Unreliable research: Trouble at the lab. Scientists like to think of science as self-correcting. To an alarming degree, it is not
<http://www.economist.com/news/briefing/21588057-scientists-think-science-self-correcting-alarming-degree-it-not-trouble>
- The Economist (2013) - Problems with scientific research: How science goes wrong. Scientific research has changed the world. Now it needs to change itself
<http://www.economist.com/news/leaders/21588069-scientific-research-has-changed-world-now-it-needs-change-itself-how-science-goes-wrong>
- Wall Street Journal (2011) - Scientists' Elusive Goal: Reproducing Study Results
<http://www.wsj.com/articles/SB10001424052970203764804577059841672541590>

Qualche esempio di problema

- Amgen: riprodotti 6 su 53 risultati di studi sul cancro
- Bayer: riprodotto il 20% di 67 studi
- USA: in 2000-10 circa 80,000 pazienti coinvolti in clinical trials documentati in pubblicazioni ritirate per errori o improprietà
- Nature Reviews: la percentuale di successo dei trial di Phase 2 è scesa dal 28% in 2006-2007 al 18% in 2008-2010.

No Cure

When Bayer tried to replicate results of 67 studies published in academic journals, nearly two-thirds failed.



Source: Nature Reviews Drug Discovery

... e le conseguenze

- ▶ Grandi cifre di finanziamenti disperse su ricerche che non danno frutti: «The governments of the OECD, a club of mostly rich countries, spent \$59 billion on biomedical research in 2012, nearly double the figure in 2000.» art. da The Economist (cit)
- ▶ Finanziamenti pubblici scarsamente efficaci per sviluppo e applicazione di scienza e tecnologia
- ▶ Pressioni di finanziatori e stakeholder privati (Es. big Pharma) per diversa allocazione dei fondi pubblici

Le ragioni e le cause

- Misconduct, frode (meno frequente)
- Gestione della sperimentazione: molte variabili incontrollate, materiali non caratterizzati, campioni contaminati, «inadequate quality-control protocol»
- Gestione dei dati
- Documentazione
- Competenze statistiche
- Pressione a pubblicare
- Reticenza a pubblicare risultati negativi (dal 30% del 1990 al 14% di oggi)
- Efficacia della Peer review

Correre ai ripari

- **Campagna dell'NIH** <http://www.nature.com/news/policy-nih-plans-to-enhance-reproducibility-1.14586>

«(...) a complex array of other factors seems to have contributed to the lack of reproducibility. Factors include **poor training of researchers** in experimental design; increased **emphasis on making provocative statements** rather than presenting technical details; and publications that do **not report basic elements** of experimental design”

- **Campagna di Nature** (raccolta di articoli)
<http://www.nature.com/nature/focus/reproducibility/index.html>

«In studying complex entities, especially animals and human beings, the **complexity of the system** and of the techniques can all too easily lead to results that seem robust in the lab, and valid to editors and referees of journals, but which do not stand the test of further studies.”

WHO Handbook

QUALITY PRACTICES IN BASIC BIOMEDICAL RESEARCH

“Meaningful scientific interpretation of study results is only possible when **founded upon reliable data**. Clearly, in order to obtain reliable data, the experimental variables that always affect studies must be kept under control. **Quality practices are designed to help scientists control the variables**. Such an approach is the only way to obtain reliable results and sound scientific interpretation, and to avoid being dogged by ‘false positives’ and ‘false negatives’. This reasoning explains why best practices attach so much importance to **precise planning** (through the written study plan or protocol) and to use of standardized techniques (by following previously **written standard operating procedures**).”

Quality Practices in Basic Biomedical Research (QPBR)

- ▶ Nato nel 2001 per la gestione della ricerca per le malattie tropicali (TDR Special Program for research and training in Tropical Disease), revisionato nel 2006.
- ▶ Ha lo scopo di portare i paesi in cui le malattie tropicali sono endemiche allo stesso livello di ricerca scientifica dei paesi più avanzati.
- ▶ È apprezzato e considerato un riferimento anche nei paesi industrializzati
- ▶ *“The quality practices for basic biomedical research described in this document do not address the scientific content of a research programme or proposal, but are concerned with the way the research work is managed.”* WHO handbook, Foreword

La Qualità nella ricerca

- Due aspetti influiscono sulla credibilità dei risultati
 - Bontà dell'ipotesi di partenza
 - Qualità dell'esecuzione della sperimentazione

	Sound scientific principles	Good quality practices	Credibility of results
Scientific study 1	No	No	No
Scientific study 2	No	Yes	No
Scientific study 3	Yes	No	No
Scientific study 4	Yes	Yes	Yes

Gli utilizzatori finali

- Ricercatori (peer), riviste scientifiche, partner di sviluppo e finanziatori o autorità devono poter
 - verificare l'autenticità dei dati sperimentali
 - verificare che i risultati riportati siano una rappresentazione accurata dei metodi usati e dei dati ottenutiallo scopo di validare i dati e renderli accettabili dalla comunità scientifica.
- La comunità scientifica deve poter far affidamento sui dati e sui rapporti di ricerca per
 - Ripetere gli studi
 - Confermare studi o ipotesi
 - Costruire sulla ricerca per sviluppare conoscenze attraverso studi successivi

Qualità nella ricerca biomedica

Riferimenti normativi e informativi

- UNI EN ISO 9001:2008
- UNI CEI EN ISO/IEC 17025:2005
- Good Laboratory Practice – GLP
- WHO Handbook: Quality Practices in Basic Biomedical Research (QPBR)
- JCoPR: Joint Code of Practice for [Quality Assurance in] Research (UK)
- Research Quality Association (www.therqa.com):
 - Guidelines for Quality in Non-Regulated Scientific Research
 - Quality Systems Workbook
- European Science Foundation: The European Code of Conduct for Research Integrity
- Good Research Practice

I principali contenuti dei riferimenti per la Qualità nella Ricerca Scientifica

► WHO QPBR

- Organizzazione
- Risorse fisiche
- Documentazione
- Supervisione / Assicurazione Qualità
- Pubblicazioni
- Etica

► RQA handbook for QMS

- Managing
- Planning
- Delivering
- Measuring

I principali contenuti dei riferimenti per la Qualità nella Ricerca Scientifica

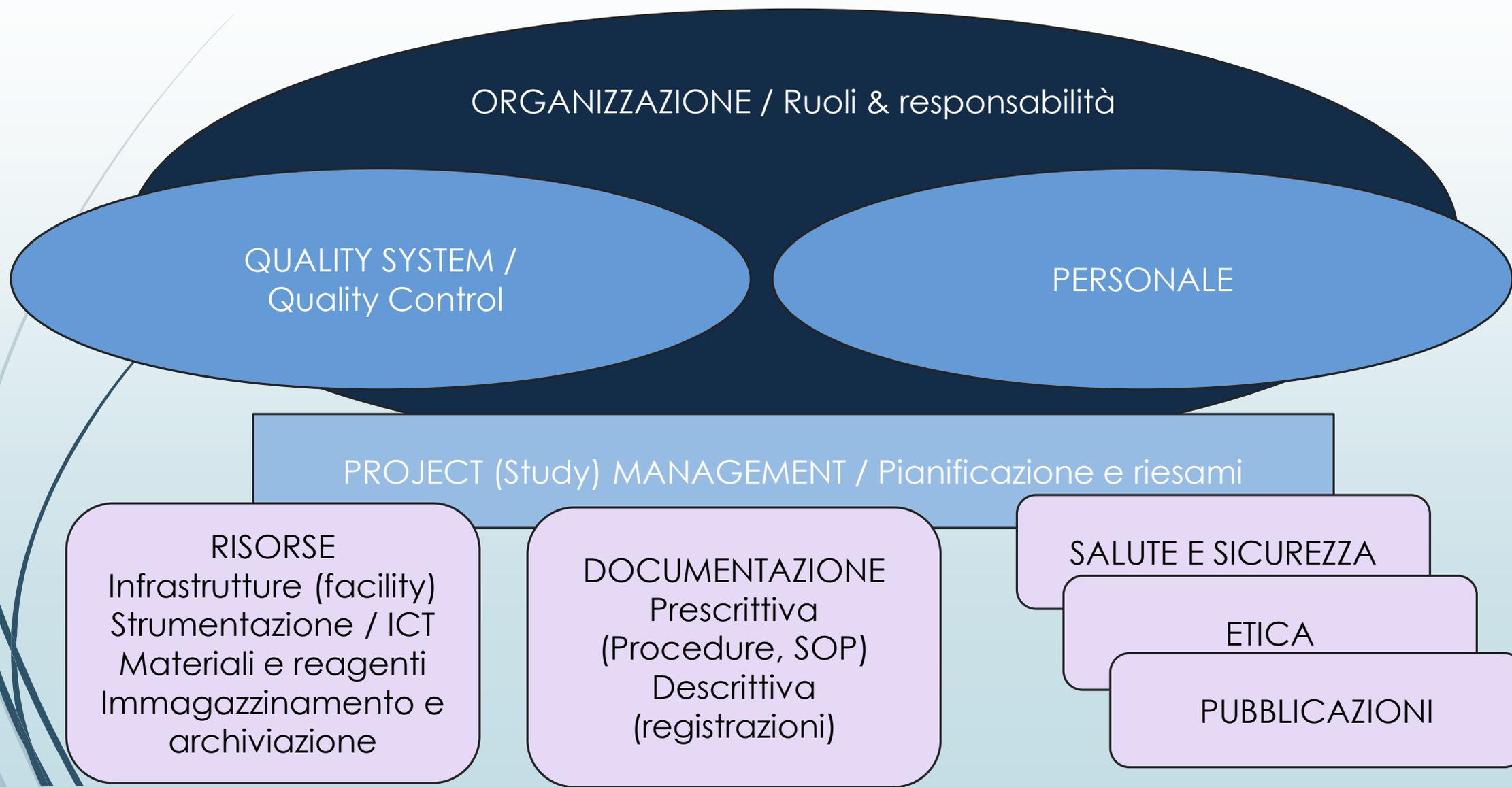
► RQA Guidelines

- Project Management
- Personnel
- Facilities
- Equipment
- Materials and Reagents
- Procedures
- Research and Work Records
- Computer Systems
- Quality System

► JCoPR

- Responsibilities
- Competence
- Project planning
- Quality Control
- Health and Safety
- Handling of samples and materials
- Facilities and equipment
- Documentation of procedures and methods
- Research / work records
- Field-based research

Gli argomenti salienti



Le norme di qualità in ambito farmaceutico e biomedico

Scopo: assicurare la sicurezza e il corretto impiego dei prodotti.

Seguono l'iter di sviluppo e immissione sul mercato di un nuovo farmaco:

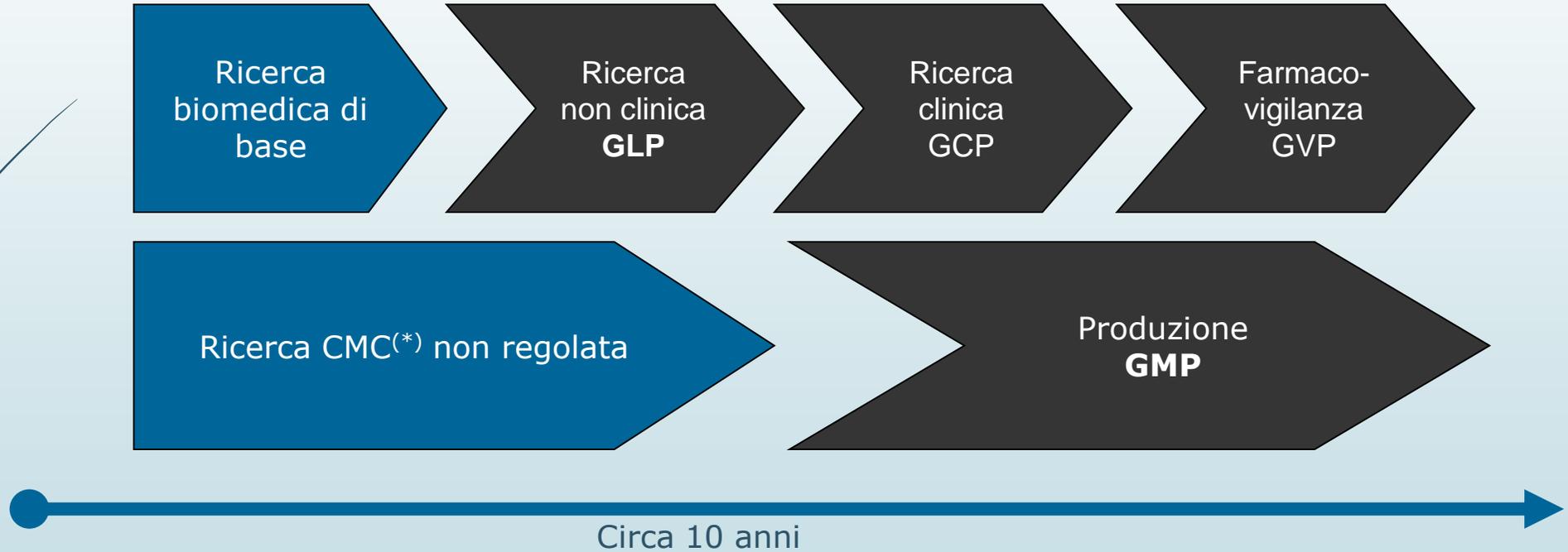
- Ricerca: Good Laboratory Practice, **GLP** (laboratorio)
- Sviluppo: Good Clinical Practice, **GCP** (sperimentazione clinica)
- Fabbricazione: Good Manufacturing Practice, **GMP** (produzione)
- Distribuzione: Good Distribution Practice, **GDP** (conservazione e distribuzione)

- FarmacoVigilanza: Good pharmacoVigilance Practice **GVP**

Altre Buone Pratiche ausiliarie:

- Good Automated Manufacturing Practice, **GAMP** - Validazione dei sistemi automatici
- Good Clinical Data Management Practice, **GCDMP** – gestione dei dati relativi alla sperimentazione clinica

Le norme di qualità in ambito farmaceutico e biomedico



(*) CMC = Chemistry, Manufacturing and Control

Applicazioni internazionali della Qualità nella Ricerca Scientifica

- ▶ Code of Good Practice in Research. University of Reading http://www.rdg.ac.uk/UnivRead/vb/RES/qar_public/index.htm
- ▶ Good Research Practice. University of Cambridge http://www.admin.cam.ac.uk/offices/research/documents/research/Good_Research_Practice.pdf
- ▶ Wellcome Trust (2005). Guidelines on Good Research Practice: <http://www.wellcome.ac.uk/About-us/Policy/Policy-and-position-statements/WTD002753.htm>
- ▶ UK Medical Research Council (2005). Ethics Series: Guidelines on Good Research Practice. <http://www.mrc.ac.uk/news-events/publications/good-research-practice-principles-and-guidelines/>

La sfida della ricerca italiana

Dall'intervista al ministro Profumo (Repubblica, 10 luglio 2012)

“ Dobbiamo rivedere i nostri **modelli di gestione della ricerca** del Paese. Nell'Ue, l'Italia perde 500 milioni l'anno - differenziale tra quanto investiamo, (14,4%), e quanto riporteremo a casa (l'8,5%). (...) mentre altri partner investono. Come l'Inghilterra che investe circa il 12% e ottiene il 14,5%; l'Olanda non arriva al 4% nelle risorse investite ma recupera il 6,7%, e ancora il Belgio con il 3% di investimenti ne riceve indietro il 4%. “

Come fare?

“ Dobbiamo utilizzare questo momento di grande difficoltà per diventare più **efficienti** ed **efficaci**. (...) quello che ci manca è questa capacità di **lavorare insieme** e di avere anche una certa **abitudine alle regole e alla valutazione**. ”

L'Italia è presente ...

- ▶ European Science Foundation MO Forum on Research Integrity – members:
 - ▶ Cinzia Caporale National Research Council (CNR)
 - ▶ Umberto Dosselli Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN)
 - ▶ Carlo Di Castro Accademia Nazionale dei Lincei (ap.)
 - ▶ Edoardo Vesentini Accademia Nazionale dei Lincei, Italy
- ▶ L'European Code of Conduct for Research Integrity di ESF in Italia è applicato da AIRC.

In Italia, alcuni esempi

- ▶ **Certificazione ISO 9001 in ricerca biomedica:**
 - ▶ Erogazione di Servizi (genetica, biotecnologie, biobanche, monitoraggio ambientale)
 - ▶ Ricerca clinica e diagnostica
 - ▶ Ricerca scientifica biomedica: CEBR Genova, CNR IBIM MarLab
 - ▶ Formazione e consulenza: CNR Istituto di Fisiologia Clinica PISA

- ▶ **All'interno del CNR:**
 - ▶ Il progetto qPMO (CNR DSB)
 - ▶ Q-Campus
 - ▶ Il Laboratorio di Biodiversità Molecolare CNR IBBE

Il progetto q-PMO: obiettivi e caratteristiche

- Individuare, sperimentare e sviluppare modelli di gestione per la Qualità applicabili nei laboratori di ricerca
- OpenLab: laboratorio pilota basato sul “Total Quality Management” e su metodologie e tecniche di Qualità
- Il Sistema di Gestione della Qualità come motore e infrastruttura
- E’ gestito dai ricercatori per i ricercatori
- Coniugare forma mentis “scientifica” ed efficienza “industriale”
- Rete di conoscenze condivise
- Esperienza da trasferire ad altri laboratori di ricerca e facility

Il progetto qPMO: le linee di attività

- **LdA 1:** Definizione di linee guida per laboratori di ricerca e sviluppo di una piattaforma web per la divulgazione e condivisione di linee guida, procedure sperimentali, metodologie di qualità e prodotti della ricerca IGB, IBBR
→ **gestione conoscenze (sito web, linee guida)**
- **LdA 2:** Identificazione di potenziali aree critiche in progetti di ricerca destinati alla valorizzazione dei risultati IEOS
→ **gestione procedure sperimentali (FMEA)**
- **LdA 3:** Sistema di Gestione della Qualità IBIM
→ **gestione laboratorio (SGQ ISO9001:2008)**
- **LdA 4:** Progettazione ottimizzata della sperimentazione scientifica IBPM, IGB
→ **gestione e ottimizzazione esperimenti a più variabili (DoE)**

Il progetto qPMO: i risultati

- ▶ Piattaforma web quality4lab: Data-base di Protocolli, Sistemi Modello e Strumenti Molecolari
- ▶ Linee guida validate
- ▶ Sistema di gestione in Qualità (SGQ) per un laboratorio di ricerca. Certificato ISO 9001:2008 per « Ricerca e Divulgazione Scientifica»
 - ▶ Software Gestionale help4lab (in corso di registrazione CNR)
- ▶ Metodologie di Qualità per attività sperimentali (FMEA e DoE)
- ▶ Pubblicazioni
 - ▶ Applying Quality principles and Project Management methodologies in biomedical research: a public research network's case study Accreditation and Quality Assurance 20:203–213. (2015)
 - ▶ Applying Design of Experiments methodology to PEI toxicity assay on neural progenitor cells. Mathematical Models in Biology - Bringing Math to Life. Springer (2015). In press

Il progetto qPMO: i partecipanti



Coordinamento: A. Kisslinger (IEOS)

G. Liguori, A. Digilio, G. Lacerra (IGB-IBBR)

A. Kisslinger, A. Mascia, A. Cirafici (IEOS)

A. Bongiovanni, M. Di Carlo (IBIM)

G. Colotti (IBPM)

A. Lanati (Valore Qualità)

Collaborazioni:

L. Riccobono, L. Caruana, A. Pensato (IBIM)

F. De Leo, G. Sgaramella (IBBE)

Grazie per l'attenzione!

Antonella Lanati
alanati@valorequalita.eu