

EUROPEAN BIOTECH WEEK

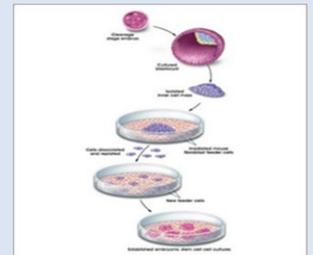
**«Le nuove applicazioni biotecnologiche: laboratorio
Inail di Biotecnologie e Sicurezza»**

***“Epigenomica e corretti stili di vita; le nuove scienze omiche e
l’intelligenza artificiale”***

1 Ottobre 2020

***“Sicurezza e Biotech: dal Laboratorio alla Sperimentazione Clinica,
ai tempi della pandemia”***

2 Ottobre 2020



Il rischio biologico nei laboratori di ricerca è correlato all'uso volontario di:

- Batteri, virus, lieviti, funghi, parassiti, colture cellulari
- Microorganismi geneticamente modificati
- Animali da laboratorio



I rischi più diffusi sono dovuti a:

- Rischi di inoculazione: aghi, vetreria rotta, taglienti bisogna fare attenzione e smaltire questi materiali nei contenitori appositi
- Rischio respiratorio: aerosol provocato da omogenizzatori, centrifughe, tappi a pressione. Usare sempre la cappa biologica
- Rischio di ingestione: evitare di pipettare bocca, vietato mangiare in laboratorio
- Rischio di contatto: mantenere pulito e disinfettato il bancone. Indossare indumenti idonei.

E' necessario selezionare le misure di contenimento in base al livello di rischio: **Dispositivi di protezione individuale (DPI)**

Camice



Guanti



Occhiali



Mascherina



Schermo



Sovrascarpe



Devono essere sempre a disposizione nel laboratorio ed usati nelle situazioni evidenziate dalla valutazione di rischio

Nella preparazione di un protocollo sperimentale andrà valutata la necessità di avere a disposizione i DPI richiesti a seconda delle diverse fasi operative

L'uso corretto dei DPI contribuisce a ridurre il rischio di esposizione

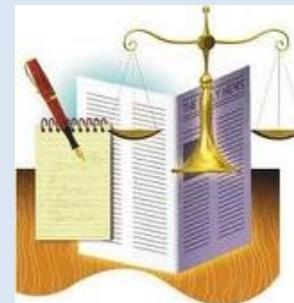
Mezzi di protezione ambientale



- Cappa chimica, cappa biologica, aree con specifico contenimento (BLS3-BLS4)
- Sono sistemi “fisico-strutturali” che permettono di proteggere ulteriormente gli operatori e la comunità da un eventuale pericolo di contaminazione
- Sono costruiti appositamente e costituiscono una barriera alla diffusione accidentale dei microorganismi nell’ambiente

Principali Riferimenti normativi concernenti le attività in laboratorio con microorganismi Wild Type e MOGM

- Decreto legislativo 81/08, in materia di Tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro
- Direttiva Comunitaria 2000/54/CE del 18.09.00 relativa alla Protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da una esposizione ad agenti biologici durante il lavoro
- Decreto legislativo 206/01 Impiego in ambiente confinato di MOGM
- Direttiva comunitaria 2009/41/CE del 6.05.2009 Impiego confinato di MOGM



D. Lgs 81/08 Art.30, capo III:

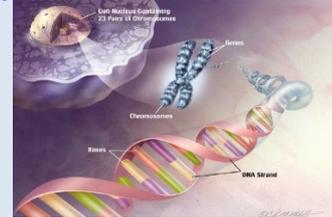
Gestione della prevenzione nei luoghi di lavoro

Questo decreto prevede che un modello di organizzazione e gestione idoneo venga adottato ed attuato efficacemente, per realizzare un sistema aziendale che adempia a tutti gli obblighi giuridici relativi a:

- ❖ al rispetto degli standard tecnico-strutturali di legge per attrezzature, impianti, luoghi di lavoro, agenti chimici, fisici e biologici;
- ❖ alle attività di valutazione dei rischi e di predisposizione delle misure di prevenzione e protezione basate entrambe sulla classe di rischio individuata;
- ❖ alle attività di informazione e formazione dei lavoratori;
- ❖ alle attività di vigilanza con riferimento al rispetto delle procedure e delle istruzioni di lavoro in sicurezza da parte dei lavoratori;
- ❖ all'acquisizione di documentazioni e certificazioni obbligatorie;
- ❖ alle verifiche periodiche dell'applicazione e dell'efficacia delle procedure adottate.

Norma di riferimento: D.Lgs. 206/01

Impiego confinato di Microorganismi Geneticamente Modificati (MOGM)



- Regola le attività in laboratorio con MOGM;
- Definisce le informazioni da inviare all'Autorità Competente (Ministero della Salute) sia per gli impianti che per le attività che vi vengono svolte con MOGM;
- Il Ministero della Salute pubblica sul proprio sito i moduli per le notifiche e le indicazioni tecniche per l'attuazione della norma;
- La Commissione Interministeriale di Valutazione (CTS sez.G) autorizza preventivamente sia gli impianti che le operazioni che devono essere presentati per mezzo di due notifiche separate.

Impiego confinato di Microorganismi Geneticamente Modificati (MOGM)

Nel modulo di Notifica di Impianto devono essere indicati:

Nel modulo di Notifica di Operazione devono essere indicati:

- Il responsabile dell'impianto
- La localizzazione del laboratorio e le sue caratteristiche strutturali (classificazione delle aree)
- La strumentazione utilizzata
- Il volume delle attività che verranno svolte
- La gestione dei rifiuti
- E –nel caso di operazioni con MOGM di classe 1- anche la



- La descrizione dell'organismo donatore e del ricevente
- La descrizione dell'inserito e della modificazione genetica effettuata
- La descrizione del MOGM risultante
- Il risultato dell'espressione genica
- Le caratteristiche operative (volume, finalità della ricerca ecc.)
- La gestione dei rifiuti e la valutazione di rischio dell'operazione effettuata

VALUTAZIONE DEL RISCHIO

Anche in questo caso, i livelli di rischio sono 4 come quelli indicati nella classificazione riportata nel D.Lgs. 81/08

Cosa comprende la Valutazione del Rischio (art. 271 D.Lgs.81/08 e art.5 + Allegato III D.Lgs.206/01)

- 1) informazioni disponibili sui microorganismi
- 2) applicazione dei principi di buona prassi microbiologica
- 3) aggiornamento della valutazione sia in caso di modifiche che periodicamente (ogni 3 anni per wild type e MOGM di classe 1 e 2; annualmente per MOGM di classe 3 e 4)
- 4) verifica delle attività effettuate
- 5) descrizione delle fasi del procedimento lavorativo + numero lavoratori addetti + metodi e procedure adottate + entità dell'esposizione + misure preventive e protettive applicate + programma da attuare in caso di emergenza

La valutazione del rischio

- L'applicazione di questi decreti nei laboratori che eseguono attività con i microorganismi sia wild type che MOGM -oltre a realizzare quanto previsto dalle norme- prevede che la competenza tecnica dei responsabili dei Progetti e degli utilizzatori venga confermata attraverso la redazione di una valutazione del rischio specifica e personalizzata da allegare sia al DVR dell'Ente che alle notifiche di richiesta autorizzazione, nel caso di attività con MOGM
- La stesura di questo documento implica che gli utilizzatori, nel corso delle loro attività, verifichino l'idoneità e l'efficienza delle strutture, il corretto funzionamento delle apparecchiature ed il livello di contaminazione presente nelle diverse fasi di lavoro
- Questa valutazione periodica (globale e documentata) di tutti i rischi per la salute e per la sicurezza dei lavoratori realizza –di fatto- non solo quanto richiesto dal D.Lgs.81/08 al Titolo X per il Rischio Biologico e D.Lgs.206/01 per le attività con MOGM, ma anche quanto previsto dal D.Lgs. 151/01 a tutela della maternità

Cosa sono i prodotti per terapie avanzate (Dir.2009/120/EC)

- I prodotti destinati alle Terapie Avanzate (ATMP) sono considerati **farmaci** a tutti gli effetti in quanto offrono soluzioni terapeutiche per i pazienti.
- Sono considerate terapie avanzate **la terapia cellulare, la terapia genica e la terapia di ingegneria dei tessuti.**
- I **prodotti utilizzati**, essendo farmaci, devono essere autorizzati all'impiego dagli Enti regolatori secondo le stesse procedure ed i regolamenti previsti per i farmaci tradizionali.
- L'Ente di riferimento Europeo è **l'European Medicines Agency (EMA)**, mentre **l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)** è l'Ente che in Italia gestisce le procedure per l'autorizzazione di nuovi farmaci/terapie avanzate.
- L'importanza di disporre di una terapia avanzata risiede nel fatto che queste terapie offrono soluzioni paziente-specifiche e sono in grado di **ripristinare funzioni fisiologiche compromesse** e -nel caso della terapia genica- possono anche arrivare a **correggere mutazioni acquisite su base genetica.**

Good Manufacturing Practice (GMP)

- Tutti i farmaci, inclusi quelli da utilizzare in sperimentazione clinica, devono essere prodotti secondo quanto indicato nelle GMP indipendentemente dall'utilizzo diagnostico *in vivo* o terapeutico e dalla fase di sviluppo (Fasi I-II-III)
- I prodotti per terapie avanzate sono prodotti sterili, preparati in asepsi utilizzando processi di produzione molto diversi fra loro e che prevedono un numero molto vario di passaggi di produzione
- Le Linee Guida EMA costituiscono un valido ausilio nella produzione di farmaci per terapia cellulare
- Alcuni parametri di valutazione *in process* o *di rilascio* possono essere difficili da definire (ad esempio attività biologica)
- La “*Cell factory*” che produce prodotti per terapie avanzate deve avere nel proprio organigramma una **Persona Qualificata** e l'**Autorizzazione alla Produzione** rilasciata dall'AlFA a seguito di visita ispettiva

Allegato 1: Produzione di medicinali sterili

Principi generali

Clean room e classificazione dell'aria

Clean room e monitoraggio dell'aria

Isolatori

Blow/fill/seal technology

Prodotti a sterilizzazione terminale

Produzioni in asepsi

Gestione del personale

Locali

Apparecchiature

Sanitizzazione

Produzione

Sterilizzazione (calore, irraggiamento, ossido di etilene, per filtrazione)

Controllo qualità

GMP Vol.4, allegati 1 e 13

Allegato 13: Medicinali da sottoporre a sperimentazione

- Si applica agli studi clinici, indipendentemente dalle Fasi (I, II o III)
- Non sono indicate "riduzioni" nel livello di severità delle GMP
- Il ruolo della sicurezza virologica del prodotto è importante
- Lineaguida BWP «Guideline on Virus Safety Evaluation of Biotechnological Investigational Medicinal Products»

- Introduzione
- Glossario
- Gestione della qualità
- Personale
- Locali ed apparecchiature

Documentazione

Specifiche e istruzioni

Specifiche della specialità medicinale

Formula di fabbricazione e istruzioni di Produzione, controllo e confezionamento

Produzione

- Materiale di confezionamento
 - Processo di produzione
- Principi applicabili alla specialità medicinale di confronto
 - Codice di randomizzazione
- Operazioni per la sperimentazione in cecità

- Controllo di Qualità, Rilascio dei lotti, Spedizione, Reclami
- Ritiro dei lotti e restituzione, Distruzione

Medicinali per terapie avanzate (ATMP) e sperimentazione clinica

Dichiarazione di Helsinki

«Lo scopo primario della ricerca medica che coinvolge soggetti umani è quello di comprendere le cause, lo sviluppo e gli effetti delle malattie e migliorare gli interventi preventivi, diagnostici e terapeutici (metodi, procedure e trattamenti). Anche gli interventi di comprovata efficacia devono essere valutati continuamente attraverso la ricerca per la loro sicurezza, efficacia, efficienza, accessibilità e qualità»

La sperimentazione clinica con ATMP deve essere sempre conforme alla legislazione che ne regola l'uso: dalla produzione del medicinale fino al trattamento del paziente.

Le norme da applicare sono molteplici e coprono tutte le fasi implicate nel processo:

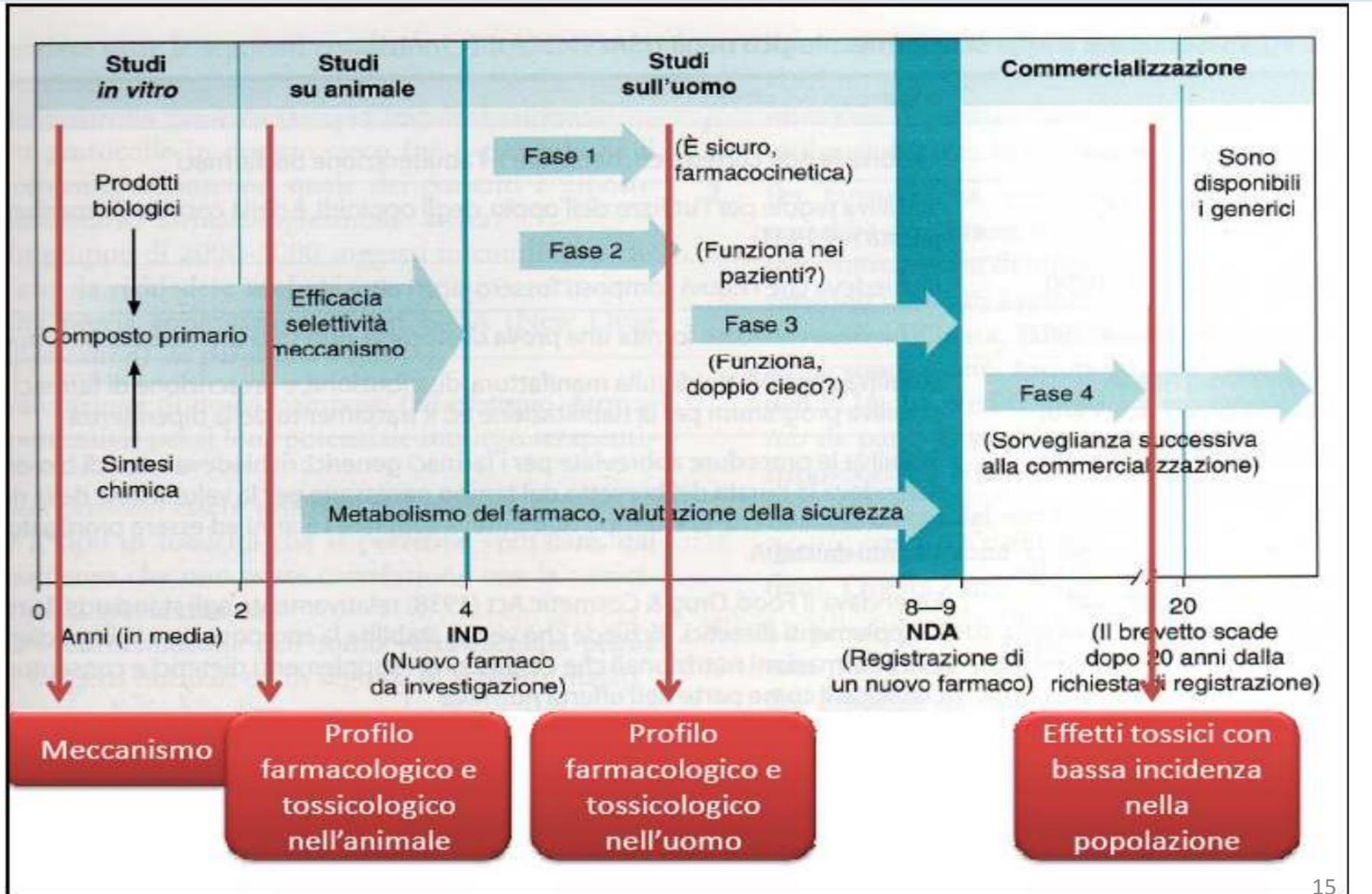
- Good Laboratory Practice, **Good Manufacturing Practice**, Good Clinical Practice
- Farmacopea Europea per le metodiche analitiche
- Sperimentazione clinica (Dir.2001/20/EC)
- Autorizzazione Europea al commercio (EU Reg.1394/2007) che può essere gestita tramite una procedura centralizzata dell'EMA che coinvolge tutti gli stati membri e a fronte della quale una sola autorizzazione alla commercializzazione è valida in tutta Europa
- Farmacovigilanza (EU Reg.1394/2007)

I prodotti destinati alla sperimentazione clinica, quando contengono MOGM, devono essere conformi anche a quanto indicato dalle Direttive:

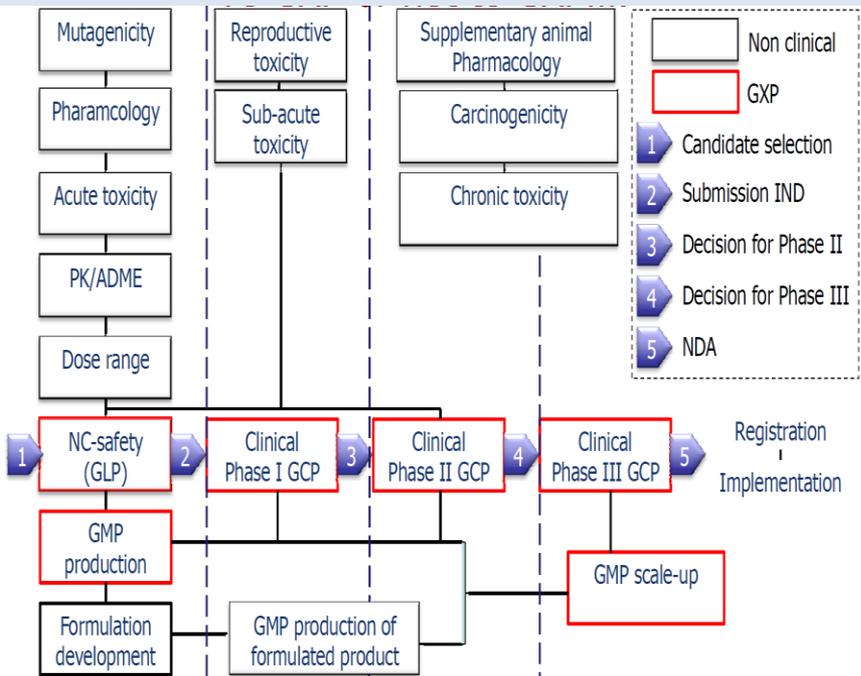
Dir. 2009/41/EC sull'impiego confinato di MOGM (per le strutture e le operazioni)

Dir. 2001/18/EC sul rilascio deliberato nell'ambiente di OGM (se del caso)

Dai primi studi alla commercializzazione



Schema applicativo dell'iter regolatorio di un ATMP



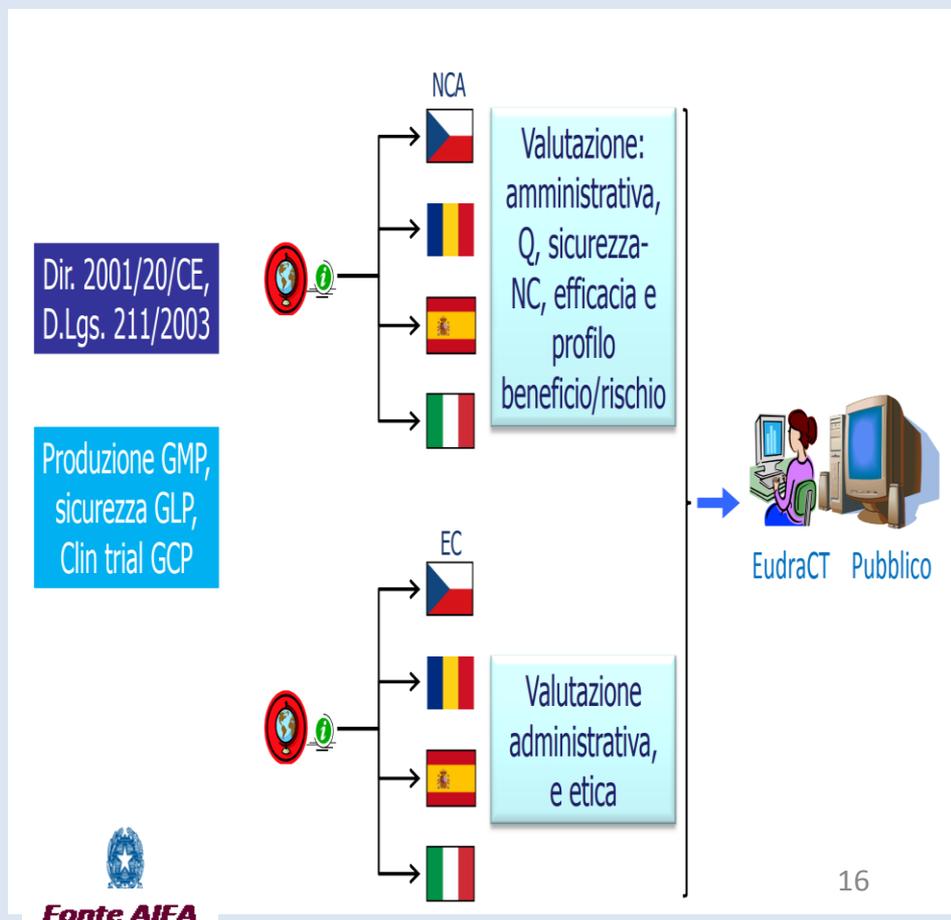
- **GLP:** studi di sicurezza pre-clinica
- **GMP:** Qualità nella produzione del medicinale da applicare anche negli studi di pre-clinica e non-clinica
- **GCP:** per tutte le sperimentazioni cliniche

Autorità Competenti coinvolte nell'iter:

- AC della nazione dove si svolge la sperimentazione clinica
- AC di ogni Stato Membro anche nel caso di studi multinazionali

In Italia:

- Fase I è autorizzata da AIFA (ISS)
- Fasi II e III da AIFA



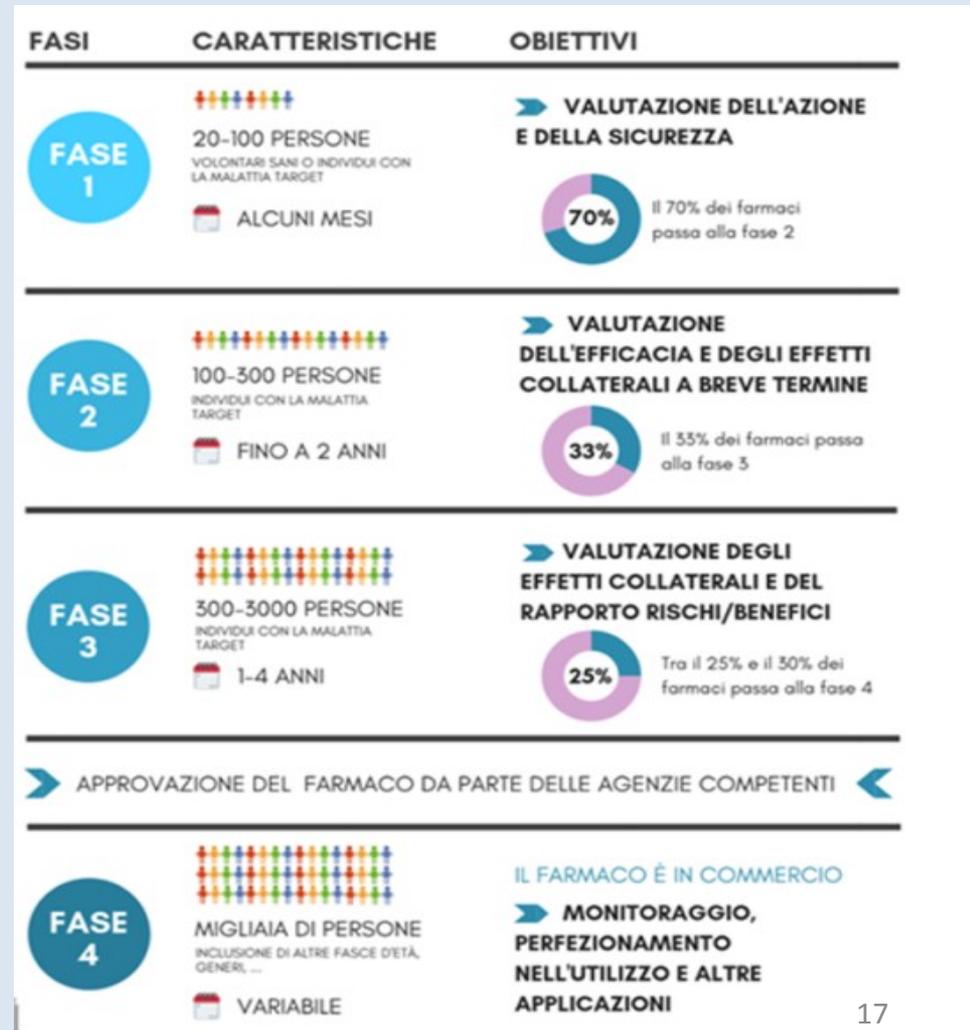
Procedura centralizzata Europea per l'Autorizzazione alla commercializzazione

- Procedura centralizzata europea obbligatoria: una sola autorizzazione all'immissione sul mercato valida per tutta Europa
- Procedura di 210 giorni (con clock-stop): coinvolgimento di BWP, CAT, CHMP e autorizzazione finale di EC
- Due team di valutazione indipendenti all'interno dei comitati EMA

- È stato appositamente creato il **Committee for Advanced Therapies** (CAT, Comitato per le Terapie Avanzate), che ha il compito di valutare la qualità, sicurezza ed efficacia delle ATMP, per poi sottoporlo all'approvazione del **Committee for Medicinal Products for Human Use** (CHMP, Comitato per i medicinali ad uso umano).

- **L'approvazione nell'Unione Europea è centralizzata:** viene emessa un'unica licenza valida in tutti i Paesi appartenenti alla UE e, con essa, un nome e un documento contenente le informazioni riguardanti il farmaco (disponibile in tutte le lingue utili).

- Successivamente ciascun Paese proseguirà con le procedure per l'autorizzazione all'immissione in commercio a livello nazionale.



In sintesi

- Il D.lgs.81/08 e il D.lgs.206/01, con i loro allegati tecnici, forniscono uno strumento fondamentale ai fini della tutela dei ricercatori e dei pazienti nelle attività in cui esiste esposizione deliberata o potenziale al Rischio Biologico
- Grazie all'intervento del legislatore e l'applicazione corretta delle normative è stato possibile lo sviluppo di prodotti innovativi sicuri
- Molti di quelli utilizzati oggi in Europa sono il risultato della ricerca scientifica di eccellenza svolta nel nostro Paese che ha portato alla produzione di medicinali per terapie avanzate sicuri, efficaci e risolutivi per il paziente: sono infatti italiani il primo farmaco a base di cellule staminali, la prima terapia genica ed il primo farmaco di origine tissutale
- Questi risultati confermano l'importanza della ricerca sia di base che traslazionale e di come sia fondamentale partecipare a quei progetti che permettano di accedere a finanziamenti più idonei non sempre purtroppo disponibili nel nostro Paese.