

GAMP 3:

Cosa c'è di nuovo nelle GAMP 3 e perchè

P.L. Agazzi
EUROTHERM S.p.A.
via XXIV Maggio, - 22070 Guanzate(Como)

E' stata pubblicata nel maggio '98 la terza edizione delle linee guida per la convalida dei sistemi automatizzati in uso nell'industria farmaceutica GAMP¹.

Questo articolo ha lo scopo di presentare queste linee guida, evidenziando le novità più significative rispetto alla versione precedente ed entrando nel merito solo delle parti nuove o modificate in modo rilevante.

Dopo una sintetica descrizione delle GAMP vengono evidenziate le differenze principali rispetto alla versione 2 (per chi non avesse confidenza con queste linee guida rinvio ad una trattazione precedente²) unitamente alle ragioni che hanno motivato queste modifiche. Infine vengono date alcune anticipazioni sugli ulteriori sviluppi in corso.

Le linee guida

Le linee guida sono state redatte al fine di:

- definire delle linee guida comuni per i fornitori
- considerare sia i requisiti normativi europei che quelli nordamericani
- utilizzare il più possibile gli standard esistenti
- prevedere sempre il minimo indispensabile

La definizione di una base di requisiti comune tra aziende farmaceutiche e fornitori consentiva una migliore cooperazione tra clienti e fornitori, consentendo così ad entrambi di risparmiare tempo (e denaro). Infatti buona parte dei documenti che saranno poi utilizzati nella fase di convalida vengono preparati a cura del

fornitore, consentendo una notevole riduzione dei tempi e degli sforzi necessari specificatamente per la convalida finale. Per contro i fornitori non devono affannarsi nel seguire i vari standard aziendali delle industrie farmaceutiche che chiedono alla fine gli stessi contenuti, ma in formati e con terminologie diverse, con consistenti aggravii per loro.

Il concetto cardine delle GAMP è che la qualità del software non può essere "misurata" in quanto essendo molto complesso, potrebbe essere valutato solo con troppi svariati criteri. Pertanto, molto pragmaticamente, le GAMP asseriscono che un buon sistema automatizzato è tale se è stato progettato e realizzato secondo un buon metodo, un metodo basato sul rispetto di alcuni passi fondamentali raccolti nello schema allegato (detto anche "ciclo di vita", modello proposto dalla PDA³).

Il sistema viene sviluppato a partire dai requisiti d'uso attraverso una serie di stadi aventi un livello di dettaglio via via crescente fino alla sua realizzazione. A questo punto con un processo inverso i moduli del software e dell'hardware vengono testati, prima singolarmente, poi in insiemi funzionali sempre più complessi, fino al test del sistema nel suo complesso,

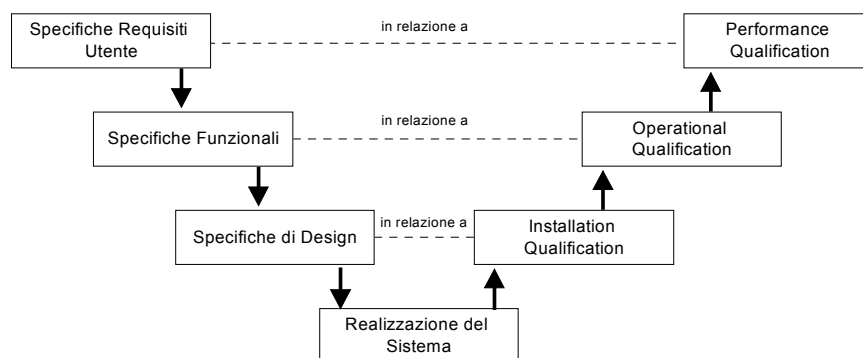


Fig.1-Rappresentazione del Modello a cascata

che consiste nel test delle funzionalità richieste negli originari requisiti d'uso.

Tale metodo deve essere applicato sistematicamente dal fornitore, cioè il metodo deve essere descritto in un manuale della qualità e deve essere applicato da tutto il suo personale.

Le Strategie di convalida

Per limitare il lavoro al minimo indispensabile, le GAMP distinguono diversi tipi di software, cui corrisponde un diverso sforzo di convalida, si veda la tabella seguente.

Cls.	Tipo di software	Attività di convalida previste
1	I sistemi operativi: il vecchio DOS e Windows.	Registrazione della versione
2	Gli strumenti intelligenti: le bilance, i lettori di codici a barre, i controllori PID.	Registrazione della configurazione
3	I pacchetti software standard: i fogli elettronici o i Word Processor standard.	Convalida delle applicazioni
4	I pacchetti software configurabili: i sistemi di supervisione (SCADA) di gestione dei laboratori (LIMS) e gestionali (MRP).	Qualifica del fornitore, convalida delle applicazioni e di eventuali parti di software non standard
5	I software (o parti di software) sviluppati appositamente per una applicazione	Qualifica del fornitore e convalida completa del sistema

Si noti la ricorrenza di una attività ancora troppo poco utilizzata: la qualifica del fornitore (Audit).

Nelle GAMP 2 erano infine presenti una lunga serie di procedure che guidano nel dettaglio nella esecuzione le attività di sviluppo e qualifica dei sistemi automatizzati.

Le novità

Il documento è ora strutturato in due volumi, il primo corrisponde sostanzialmente alla precedente versione, ma con una prima importante novità che consiste in una riorganizzazione dei contenuti che sono stati suddivisi in due parti, curiosamente impaginate a doppio fronte (come le "pagine utili"). La prima parte è riservata alla industria farmaceutica, la seconda ai fornitori di sistemi basati su Computer.

Nonostante il titolo della prima versione delle GAMP la indirizzasse specificatamente ai fornitori, la guida si è arricchita sempre più di contenuti utili all'industria farmaceutica e si imponeva una più chiara distinzione di "chi fa che cosa", e di come entrambi i contributi si

integrano. Questo ha portato allo sviluppo del nuovo modello ad X, che è una evoluzione del modello a V appena presentato e che ben sintetizza l'evoluzione delle GAMP 3 rispetto alla versione precedente (il modello è descritto nel seguito).

Utilissime sono le appendici della prima parte in cui invece vengono riportati a titolo di esempio i documenti tipici della convalida di questi sistemi. Anch'esse sono state ripartite e sono state ulteriormente arricchite.

In particolare nella parte 1 del vol. 1 sono state aggiunte l'appendice 6 sui "Piani di convalida" e la 10 sui "Piani della Qualità e di Progetto per utenti (industria farmaceutica)".

L'appendice 6 sui "Piani di convalida" definisce i vari livelli di pianificazione della convalida che una azienda può avere ed il relativo grado di dettaglio. Poi ne specifica i contenuti: scopo, organizzazione, addestramento, elenco dei sistemi coinvolti e programma di massima delle attività di convalida.

L'appendice 10 sui "Piani della Qualità e di Progetto per utenti" guida l'industria farmaceutica nell'organizzare le sue attività interne per assicurarsi che la qualità del software venga effettivamente "costruita" con il sistema. Tali attività dovrebbero essere formalizzate in un piano

che formalizza compiti e responsabilità durante lo sviluppo del progetto, dalla scelta del fornitore, al contratto, allo sviluppo e convalida, fino all'esercizio e alla manutenzione del sistema. Tali attività devono essere coordinate con quelle del fornitore ed a questo scopo viene illustrato il modello a X citato (Fig.2) che sintetizza schematicamente la corrispondenza e la complementarità tra le attività del fornitore e quelle dell'industria farmaceutica (l'utente).

La novità di questo approccio è che svincola il fornitore dall'uso della terminologia propria dell'industria farmaceutica, ma consente a quest'ultima di riutilizzare la maggior parte della documentazione di progetto prodotta dal fornitore, a condizione di verificarne la conformità dei contenuti (al di là della forma) con quanto richiesto nei piani di convalida.

In caso di non conformità l'utente potrà integrare le attività del fornitore senza costringerlo ad adeguarsi con difficoltà eccessive (e relativi costi) o addirittura oggettiva impossibilità (e relativi contenziosi), si pensi

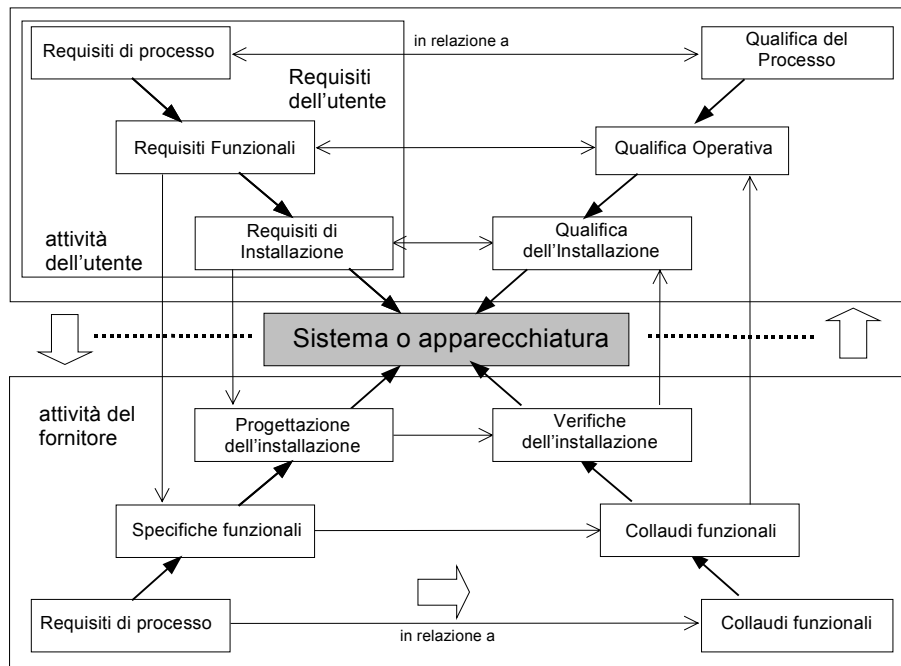


Fig.2 - Rappresentazione del Modello a X: La cooperazione dei sistemi qualità

ad esempio ad un fornitore che abbia già un sistema di qualità certificato ISO 9000 e che non può derogarvi facilmente per adeguarsi alla terminologia dell'industria farmaceutica.

Nella parte 2 del vol.1 sono state aggiunte l'appendice CC sulla "Gestione della configurazione" e la DD "Specifica e test delle interfacce software".

L'appendice CC sulla "Gestione della configurazione" descrive le attività che sono necessarie per mantenere "sotto controllo" tutte le parti di un sistema, dalla verifica iniziale al rilascio. In particolare guida nella definizione di cosa deve essere controllato (le versioni Hardware e Software, ma anche i manuali di sistema); di come controllarne la distribuzione e come documentarla (dalla registrazione della versione all'archiviazione delle software per poter ripristinare versioni precedenti, con la definizione delle metodologie e responsabilità per la loro custodia e distribuzione).

L'appendice DD "Specifica e test delle interfacce software" descrive i meccanismi che facilitano il coordinamento e la gestione delle interfacce tra diverse parti di sistemi (specie se sviluppate da fornitori diversi). In particolare guida nel suddividere i compiti e le responsabilità (si pensi alla banale questione di dove verranno svolte le prove dell'interfaccia, nessuno ci pensa all'inizio del progetto, ma impatta i costi e possono nascere delle controversie).

L'appendice fornisce una lista di punti da descrivere

nella specifica dell'interfaccia, e nello scopo e modalità di documentazione dei test.

La seconda parte delle GAMP 3 è quasi completamente nuova, consiste in una definizione iniziale del significato di pratica di buona documentazione, di "buon" collaudo e di buona ingegneria.

Seguono poi una serie di approfondimenti e di dettagli che sono stati classificati a seconda del tipo di sistema da convalidare.

In particolare sono presenti delle sezioni specifiche sui:

- sistemi informativi (comunemente denominati MRPII o ERP) ed i sistemi di gestione del laboratorio (LIMS). Da segnalare l'interessante elenco dei campi che vanno considerati critici ai fini GMP.
- Sistemi basati su PLC e sistemi di supervisione (SCADA): questa sezione era già presente nelle GAMP 2, ma è stata rivista, si veda ad esempio il modello a V esteso del ciclo di vita del software.
- Sistemi di controllo di processo distribuiti (DCS)

Quest'ultima consiste essenzialmente del contributo dei gruppi di lavoro tedeschi GMA (gruppo di lavoro sui sistemi di misura e controllo delle associazioni dei progettisti VDI/VDE) e NAMUR (ente di normalizzazione per i sistemi di misura e controllo nelle industrie di processo) le cui raccomandazioni sono integralmente riportate in queste sezioni:

NE58: Progetti di sviluppo di sistemi di controllo di processo soggetti a convalida

NE68 Convalida retrospettiva di sistemi di controllo

NE71 Esercizio e manutenzione di sistemi convalidati

NE72 Supporto alla convalida tramite l'uso di sistemi di controllo

Gli sviluppi in corso

Attualmente gli sforzi dei promotori di queste linee guida sono tesi principalmente ad una traduzione pratica dei requisiti del CFR21 Parte 11⁴, noto come "firma elettronica". In particolare il GAMP Forum

con la sponsorizzazione dell'ISPE ha preparato una bozza di documento che sta confrontando con la Best Practice raccolta dall'analogo comitato della PDA Americana (21 CFR Part 11 Task Group).

Conclusioni

In sintesi possiamo dire che è stata razionalizzata l'organizzazione del documento in due parti, una per l'utente del sistema, ovvero l'industria farmaceutica, ed una per il fornitore. Il tutto rappresentato dal nuovo modello ad X che ben schematizza la complementarità delle attività che si sviluppano dalla parte del fornitore e dalla parte dell'utente.

Sono state anche aggiunte delle ulteriori guide per:

- la preparazione di un piano di convalida,
- la preparazione di un piano di qualità e di progetto
- la gestione della configurazione dei sistemi,
- la specifica e il collaudo di interfacce software

Oltre alle guide dettagliate sulle modalità di convalida dei sistemi informativi e sui sistemi di controllo di processo distribuiti.

Considerando il considerevole sforzo che è in atto, grazie anche alla sponsorizzazione dell'ISPE, per mantenere aggiornate queste linee guida, possiamo continuare a considerare le GAMP come un punto di riferimento per utenti e fornitori delle industrie farmaceutiche, sia in Europa che in Nord America.

Bibliografia

[1] UK GAMP Forum, GAMP (Good Automated Manufacturing Practice) - "Supplier Guide for Validation of Automated Systems in Pharmaceutical Manufacture", third edition, March 1998

[2] NCF Notiziario Chimico Farmaceutico, "GAMP: le linee guida per la convalida dei sistemi automatizzati nell'industria farmaceutica", Settembre 1995,

[3] PMA's Computer Systems Validation Committee, "Validation Concepts for Computer Systems Used in the Manufacture of Drug Products", Pharmaceutical Technology, May 1986

[4] FDA, 21 Code of Federal Regulations, Part 11, "Electronic Records; Electronic Signatures ", January 4th, 1998