

G A M P 4

(Good Automated Manufacturing Practice)

**Le linee guida per la convalida di Sistemi Automatizzati
nell'industria farmaceutica**

Pier Luigi Agazzi

ADEODATA
www.adeodata.it

1 INTRODUZIONE

Le GAMP (Good Automated Manufacturing Practice), con la versione 4 pubblicata nel 2001 hanno ormai raggiunto la maturità [1]. La sponsorizzazione dell'ISPE ha contribuito in modo determinante ad ottenerne il riconoscimento in alcuni documenti ufficiali dell'FDA e la diffusione a livello mondiale.

Di tempo ne è passato dagli anni '90 in cui la convalida dei sistemi automatizzati nell'industria farmaceutica presentava una certa criticità, dovuta soprattutto alla "carenza" di esperienze nella traduzione in pratica dei requisiti normativi.

In quegli anni un gruppo di lavoro di specialisti di industrie farmaceutiche inglesi (U.K. Pharmaceutical Industry Computer Systems Validation Forum) preparò la prima versione delle linee guida per lo sviluppo di sistemi automatizzati in accordo alle normative.

Ora il ora esiste il GAMP Forum con gruppi di lavoro in varie nazioni e le GAMP sono state citate sia dagli enti regolatori Americani (FDA) nella nuova guida per l'interpretazione del 21 CFR Part 11, sia dagli enti europei nelle PIC/S 011, le linee guida rivolte agli ispettori per la corretta applicazione dell'Annex 11 alle GMP europee.

Questo articolo ha lo scopo di presentare queste linee guida, partendo dai motivi che ne giustificano l'introduzione, per arrivare alla loro struttura attuale e presentandone infine gli ulteriori sviluppi in corso.

2 IL PERCHÈ DELLE LINEE GUIDA

La ragione principale che ha spinto il Forum alla preparazione di queste linee guida era proprio la difficoltà nell'individuare una linea comune nell'approccio alla convalida dei sistemi automatizzati e nel dividerla con i fornitori dei sistemi.

Il primo obiettivo di queste linee guida era dunque quello di dare ordine al modo di interpretare le norme sia europee che nordamericane, un modo che fosse comune tra aziende farmaceutiche e fornitori (ora anche ispettori).

Il primo importante beneficio di questa comune interpretazione è stato quello di creare un linguaggio comune, costituito da termini cui sia le aziende farmaceutiche che i fornitori attribuissero lo stesso significato.

Ovviamente il secondo ma non meno importante beneficio è che grazie a questa migliorata reciproca comprensione diventa possibile una migliore cooperazione tra clienti e fornitori in modo che il

processo di convalida diventa parte integrante dello sviluppo del progetto. I documenti che saranno poi utilizzati nella fase di convalida vengono preparati durante lo sviluppo del sistema, come documenti di progetto ed in larga parte a cura del fornitore, consentendo una notevole riduzione dei tempi e degli sforzi necessari specificatamente per la convalida finale, a costo di un certo investimento durante la realizzazione.

Il rischio che si correva nello sviluppo delle linee guida era che si finisse per complicarsi inutilmente il lavoro, specie nei casi più semplici. Particolare attenzione dunque è stata posta nell'attenersi ai requisiti minimali richiesti dalle normative e dagli standard internazionali.

Inoltre le linee guida sono da intendersi come una semplice interpretazione dei requisiti normativi, come un suggerimento su come questi possono essere soddisfatti, non sono quindi obbligatorie. Sono però molto utili per allineare le attività di convalida dei sistemi computerizzati tra le varie industrie farmaceutiche, gli enti regolatori e i fornitori di sistemi.

Riassumendo gli obiettivi perseguiti con la redazione di questo documento sono stati:

- definire delle linee guida comuni
- considerare sia i requisiti normativi europei che quelli nordamericani
- utilizzare il più possibile gli standard esistenti
- operare in contatto con gli enti ispettivi preposti

La prima versione della guida è stata presentata durante una conferenza tenutasi a Londra nel marzo del '94 con il titolo di "Validation of Automated Systems in Pharmaceutical Manufacture". A seguito dei commenti raccolti e dalle società che operano nel settore durante la conferenza, che sono stati inseriti nella guida stessa, questa è stata riemessa con il titolo di "Good Automated Manufacturing Practice" (GAMP).

Questa seconda versione, è stata presentata ad Amsterdam nel marzo '95, allo scopo di raccogliere i commenti della comunità internazionale europea tramite la sponsorizzazione dell'ISPE. Grazie anche a questa sponsorizzazione ne è stata preparata la prima versione in formato elettronico.

Nella Terza versione la guida è stata riorganizzata in due volumi, il primo suddiviso in due sezioni, la prima destinata alle industrie farmaceutiche, e la seconda ai fornitori di sistemi.

Nel secondo volume invece sono stati raccolte alcune sezioni specifiche per alcune tipologie di sistemi come i sistemi gestionali di produzione e di laboratorio, ed i sistemi di controllo di processo.

Con versione 4 delle GAMP si è tornati all'unico volume, con maggiore spazio dedicato alle problematiche del mantenimento dello stato di convalida, con nuove appendici utili soprattutto agli utenti farmaceutici.

Innanzitutto l'applicabilità della guida è stata "ampliata" agli ambiti della produzione di principi attivi, di dispositivi medici, ecc.

Sono state inoltre riviste alcune definizioni delle categorie (per agevolare la classificazione dei sistemi, ma senza modificarne i concetti) ed è stata introdotta una appendice relativa ad una applicazione semplice ed efficiente della Risk Analysis.

Le appendici sono state riorganizzate in 3 gruppi:

- Management
- Development
- Operation

Come detto quest'ultima sezione è piena di novità:

- Periodic Review: che sostituisce la riconvalida dei sistemi computerizzati. Vengono date indicazioni di cosa verificare e da parte di chi.
- Service Level Agreements: Una guida alla stesura di contratti di manutenzione/servizi da parte di fornitori che coprono la definizione dello scopo del servizio, la sorveglianza e la documentazione del servizio stesso.
- Automated System Security Includes definition of operational responsibilities
- Operational Change Control Esempio di forms, and procedure
- Guida alla sorveglianza delle prestazioni dei sistemi ed alla gestione delle eccezioni
- Gestione dei dati: archiviazione, conservazione e recupero
- Backup e ripristino di software e dati
- Business Continuity Planning: come assicurare la continuità operativa in caso di eventi disastrosi

3 LA STRUTTURA DELLE LINEE GUIDA

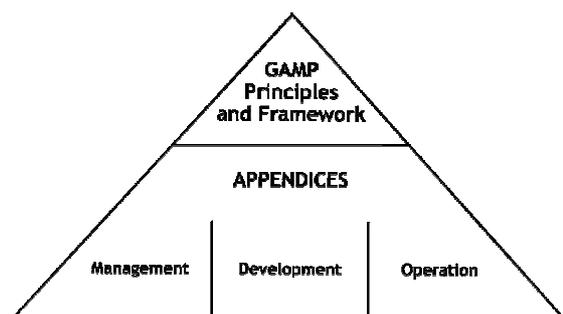
Il documento è strutturato in due parti principali, la prima fornisce una presentazione dei concetti base dello sviluppo di sistemi automatizzati, il ciclo di vita dello sviluppo del software ed alcuni strumenti fondamentali per la ottimizzazione delle attività di convalida: le categorie del software (e dell'Hardware)

e la Risk Analysis, di cui le GAMP sono state dei precursori.

Nelle appendici (la seconda parte) vengono riportate numerose procedure per la redazione dei documenti che giocano un ruolo fondamentale nella convalida di questi sistemi. Questa seconda parte è presente solo nelle GAMP e le rende uno strumento di utilizzo pratico di notevole utilità, non solo un riferimento per i concetti che ha introdotto ed ha contribuito molto alla diffusione delle GAMP.

I principali capitoli risultano dunque i seguenti:

- Introduzione alle GAMP
- Scopo
- Applicabilità
- Benefici
- Panoramica della convalida
- Ciclo di vita della convalida
 - Responsabilità dei clienti e dei fornitori
 - Analisi dei rischi
 - Strategie di convalida delle diverse tipologie di software
- Sistemi di gestione per fornitori di sistemi IT (ovvero la descrizione delle procedure che devono essere seguite dai fornitori nello sviluppo, nella fornitura e nella manutenzione di un sistema automatizzato)
- Convalida di sistemi di controllo del Processo
- Benefici della convalida
- Definizione delle buone pratiche di documentazione, di ingegneria e di test
- Glossario
- Documenti di riferimento
- Appendici (le procedure citate)



Nei successivi paragrafi i vari capitoli verranno sinteticamente descritti.

3.1. Scopo

Gli obiettivi dichiarati del documento sono di fornire un ausilio alle industrie farmaceutiche, sia secondarie che di principi attivi, ed ai produttori di Dispositivi Medici nel soddisfare i rispettivi requisiti normativi. Questi comprendono le cosiddette GxP, ovvero non

solo le GMP (Good Manufacturing Practice), ma anche le GCP (Good Clinical Practice), le GLP (Good Laboratory Practice) e le GDP (Good Distribution Practice).

Viene quindi richiamata la definizione della convalida data dalla FDA nel 1987: "dare una evidenza documentata che assicuri con un elevato grado di certezza che uno specifico processo produca un prodotto finale conforme ai requisiti di qualità prestabiliti" [2].

3.2. Applicabilità

Le linee guida sono state scritte per coprire l'intero spettro delle applicazioni dai sistemi informatici ai sistemi automatizzati, cioè dai sistemi di pianificazione della produzione alle macchine farmaceutiche ed i relativi sistemi di controllo e/o di interfaccia operatore. Sono quindi generiche, ma possono essere adattate a qualsiasi sistema automatizzato soggetto a verifiche ispettive.

La guida non tratta della convalida retrospettiva dei sistemi automatizzati.

3.3. Benefici

Oltre a quelli già citati nel secondo capitolo di questo articolo viene segnalata la chiara definizione dei compiti e delle responsabilità dei clienti e dei fornitori. Viene sottolineato inoltre l'ausilio alla definizione delle attività di progetti anche complessi migliorandone la gestione e quindi anche i tempi ed i costi della realizzazione.

3.4. Panoramica della convalida

Il requisito fondamentale della convalida è che un sistema sia stato progettato e realizzato secondo un sistema di qualità che a partire dalla documentazione di progetto iniziale porti alle verifiche di identificazione del sistema e delle sue prove funzionali formalizzate nei classici protocolli di Installation Qualification (IQ), Operational Qualification (OQ) e Performance Qualification (PQ).

Pertanto viene richiamata la correlazione tra i vari protocolli ed i documenti del seguente iter di sviluppo del sistema automatizzato (detto anche "ciclo di vita", modello proposto dalla PDA [5]): 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, che consiste nel test delle funzionalità richieste negli originari requisiti d'uso.

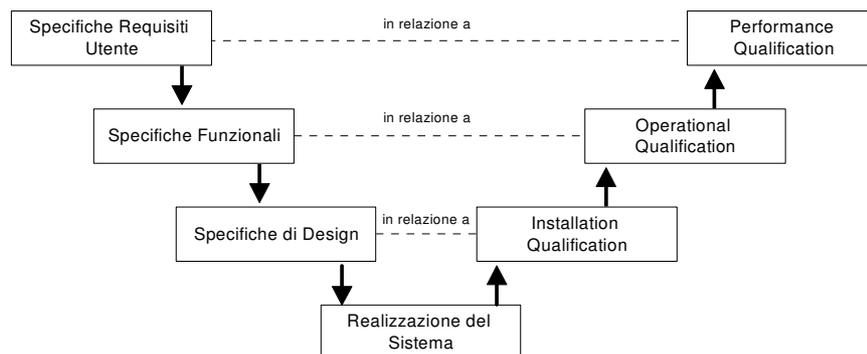


Fig.1-Rappresentazione del Modello a cascata

3.5. Sistema di gestione interno dei fornitori

Verrebbe la tentazione di far coincidere questo capitolo con la richiesta che il fornitore sia certificato ISO 9000 ovvero abbia in essere al suo interno un sistema di procedure e standard e disponga di personale adeguatamente preparato a seguire questo sistema nello sviluppo, nella fornitura e nella manutenzione di un sistema automatizzato. Ma in realtà questo non è corretto per due ragioni, la prima è che è proprio l'obiettivo delle linee guida quello di sensibilizzare, non di escludere i fornitori che ad esempio pur disponendo delle procedure necessarie (o dimostrandosi disponibili a formalizzarle) non abbiano la certificazione ISO 9000. La seconda ragione è che in questo capitolo delle linee guida è inserito il ciclo di vita di un sistema, il suo iter di sviluppo le cui fasi salienti sono elencate qui di seguito:

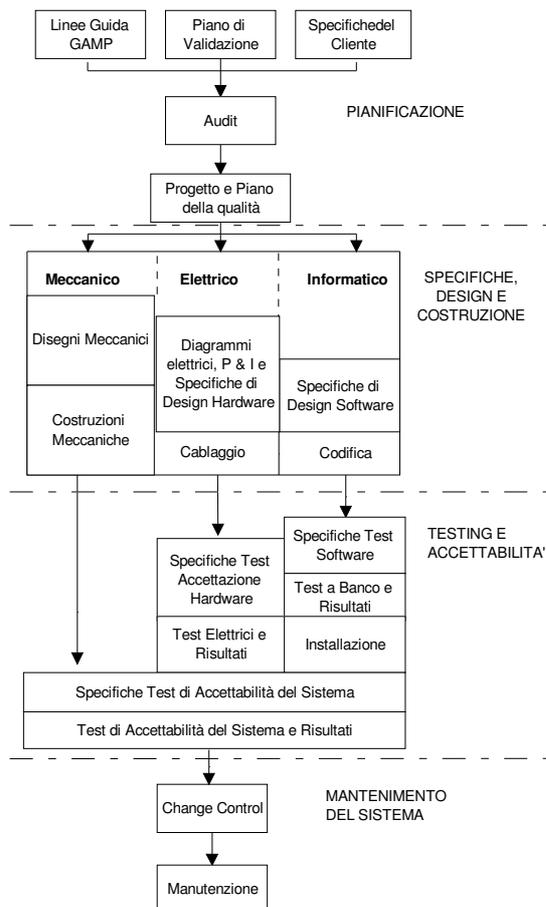
1. identificazione del sistema da convalidare e (possibilmente) degli eventuali sottosistemi
2. preparazione del Piano di Convalida specificando le ragioni della scelta dei sistemi sopra identificati
3. specifica dei requisiti d'uso del sistema (User System Requirements)
4. scelta del sistema/fornitore ed effettuazione dell'audit
5. eventuale revisione col fornitore delle specifiche funzionali del sistema

6. supervisione dello sviluppo del sistema
7. approvazione delle specifiche dei test e preparazione dei protocolli di convalida
8. compilazione dei protocolli di convalida e redazione di un rapporto con le conclusioni
9. mantenimento del sistema in condizioni di controllo

L'identificazione di queste fasi non rientra negli scopi dell'ISO 9000 e risulta invece fondamentale per la reciproca comprensione tra clienti e fornitori durante la suddivisione dei compiti e delle responsabilità.

Particolarmente interessante alla fine di questo capitolo è il paragrafo dedicato alla convalida dei sistemi basati su PLC. Nelle linee guida sono stati chiamati embedded systems in quanto il sistema di controllo è parte integrante delle macchine farmaceutiche o di confezionamento. Nella seguente figura è rappresentato il modello del relativo ciclo di vita.

Fig.2-Modello del Ciclo di Vita per sistemi automatizzati



3.6 Responsabilità dei clienti e dei fornitori

Anche se la responsabilità delle attività di convalida è a carico dell'industria farmaceutica, alcune attività possono essere svolte dal fornitore di sistemi automatizzati: la preparazione delle specifiche funzionali, il controllo dello sviluppo del sistema nei tempi e nei modi prefissati, la preparazione delle specifiche di test, l'aggiornamento e/o la manutenzione del sistema.

Per queste attività il cliente potrebbe limitarsi alle approvazioni del caso, non così invece per tutte le attività di pianificazione e di controllo delle attività di convalida a cui, nelle linee guida, è stata attribuita particolare enfasi.

Infine va evidenziata una attività sovente trascurata come attività di convalida: la qualifica del fornitore (Audit) che andrebbe documentata per quanto riguarda in particolare i seguenti punti:

- capacità tecnica
- capacità di soddisfare i requisiti della convalida
- sistemi di assicurazione della qualità e di controllo delle attività di sviluppo

e che dovrebbe costituire la base per la scelta del fornitore. In alcuni casi particolari (si veda il paragrafo successivo) il rapporto della qualifica del fornitore è uno dei pochi documenti essenziali per la convalida.

3.7. Strategie di convalida delle diverse tipologie del software

Per evitare il rischio di complicarsi inutilmente il lavoro, sono state introdotte dei cicli di vita del software. Infatti il ciclo completo andava bene quando quasi tutti i sistemi computer erano sviluppati appositamente per la specifica applicazione, ma la tendenza del mercato dei software è quella di fornire dei "nuclei" di funzionalità standard che devono solo essere "personalizzate" (si pensi ai PC con i fogli elettronici per le funzioni di calcolo e visualizzazione di grafici, o ai software specifici come quelli interfacciati agli HPLC dei laboratori). Si è reso pertanto necessario un affinamento delle modalità di approccio alla convalida di questo tipo di sistemi, che sono stati classificati a seconda delle modalità di utilizzo applicativo.

Le GAMP distinguono tra i vari software e sulla base del tipo di applicazione cinque classi distinte:

- 1 I sistemi operativi: sono disponibili commercialmente, non sono soggetti a qualifiche o test specifici, ma occorre tenerne sotto controllo la versione, gli eventuali aggiornamenti (inclusi i

Service Pack) o eventuali aggiornamenti dell'hardware

- 2 Firmware: sono le bilance, i lettori di codici a barre, i controllori PID. Hanno un software (firmware) per il quale si applicano le stesse regole di cui al punto precedente. Possono però avere anche dei parametri con cui è possibile affinarne il funzionamento, pertanto anche la configurazione di questi parametri va registrata in fase di qualifica dell'installazione.
- 3 I pacchetti software standard: sono i software disponibili in commercio che svolgono sempre determinate funzioni e che per funzionare richiedono solo l'inserimento dei dati specifici dell'utente. Oltre alle precauzioni da usare per i sistemi operativi viene richiesta la convalida delle "personalizzazioni" (dette anche applicazioni) ed in particolare di:
 - algoritmi e parametri critici
 - integrità, precisione ed affidabilità dei dati
 - procedure operative.
- 4 I pacchetti software configurabili: sono ad esempio i sistemi di supervisione (DCS o SCADA) i sistemi di gestione dei laboratori (LIMS) e i sistemi gestionali (MRP). Per questi sistemi l'utente configura alcune funzioni (ad esempio prelevandole da una libreria o modificandone alcuni parametri operativi) per adattare alle esigenze della sua applicazione, senza però modificarne il codice sorgente. Oltre alle precauzioni indicate per i sistemi di cui al punto precedente si raccomanda una attività di qualifica dei fornitori (Audit).
- 5 I software (o parti di software) sviluppati appositamente per una applicazione. Sono i software il cui sviluppo deve seguire il ciclo completo della convalida del software.

Ai fogli elettronici è dedicate una sezione specifica e vengono inseriti nella categoria:

- 3 se utilizzati solo per stampare dati
- 4 se usati come moduli con calcoli
- 5 se utilizzano delle macro

In sintesi si può concludere che viene individuato il livello dove il software viene adattato alla applicazione e proprio su questi aspetti applicativi si concentra lo sforzo di convalida che è riassunto nella seguente tabella:

Categoria software	Attività di convalida previste
1	Registrazione della versione
2	Registrazione della configurazione
3	Convalida delle applicazioni
4	Qualifica del fornitore, convalida delle applicazioni e di eventuali parti di software non standard.
5	Qualifica del fornitore e convalida completa del sistema

3.7. Appendici

Sono così numerose che basta l'elenco per sottolineare la rilevanza delle GAMP. Tutti infatti hanno provato la fatica di preparare documenti come ad esempio i requisiti d'uso (o "User Requirements"), ma quanto tempo risparmiato se avessimo avuto a disposizione una procedura o un modulo come quelli contenuti in queste appendici, che richiedono solamente di essere compilati.

3.7.1 Gestione

- M1 Linee guida per il piano di convalida (Validation Planning)
- M2 Linee guida per l'Audit al fornitore (Supplier Audit)
- M3 Linee guida per la valutazione del rischio (Risk Assessment)
- M4 Linee guida per le categorie Software e Hardware
- M5 Linee guida per la Design Review e la matrice di tracciabilità sui requisiti
- M6 Linee guida per il piano di gestione della qualità e del progetto (Quality e Project Planning)
- M7 Linee guida per il rapporto di convalida (Validation Reporting)
- M8 Linee guida per il piano di gestione dei cambiamenti (Change Control)
- M9 Linee guida per la gestione delle configurazioni (Configuration Management)
- M10 Linee guida per la gestione della documentazione (Document Management)

3.7.2 Operatività

- O1 Linee guida per la Periodic Review
- O2 Esempi di procedure per la stesura di un Service Level Agreement
- O3 Linee guida per la sicurezza dei sistemi automatizzati
- O4 Linee guida per il controllo dei cambiamenti durante la fase operativa (Operational Change Control)
- O5 Linee guida per il monitoraggio delle prestazioni
- O6 Linee guida per la ritenzione, l'archiviazione e il recupero dei record
- O7 Linee guida per il Backup e Recovery di software e dati
- O8 Linee guida per il piano di Business Continuity
- O9 Linee guida EU sui sistemi computerizzati, con interpretazione della APV

3.7.3 Sviluppo

- D1 Procedura per la stesura di User Requirements Specification
- D2 Procedura per la stesura delle specifiche funzionali (Functional Specification)
- D3 Procedura per la stesura delle specifiche di design dell'Hardware (Hardware Design Specification)
- D4 Procedura per la stesura delle specifiche di design del software e dei moduli Software (Software Design Specification e Module Design Specification)
- D5 Linee guida per lo sviluppo, il controllo e la revisione di un Software
- D6 Linee guida per il test di un sistema automatizzato

3.8. Glossario

È una delle parti più importanti del documento, proprio perché consente di creare un linguaggio comune all'interno delle industrie farmaceutiche, tra industrie farmaceutiche e con i fornitori. Se ormai termini come URS sono noti ai più, lo si deve in gran parte proprio alle GAMP.

5 CONCLUSIONI

Abbiamo visto come nell'ambito farmaceutico, a seguito delle difficoltà incontrate nella convalida dei sistemi automatizzati sia avviata l'opportuna iniziativa di un gruppo informale di industrie farmaceutiche inglesi che tra le sue attività ha costituito un gruppo di lavoro dedicato allo sviluppo di linee guida per lo sviluppo di sistemi automatizzati in accordo alle normative (GAMP).

Sono quindi state presentate le due parti principali di queste linee guida giunta alla quarta edizione : la prima parte descrittiva dei concetti base e la seconda più operativa basata su degli schemi di documentazione che deve essere preparata durante lo sviluppo dei sistemi stessi per agevolarne le successive attività di convalida e per il successivo mantenimento dello stato di convalida del sistema.

Attualmente gli sforzi dei promotori di queste linee guida sono rivolti alla versione 5 delle GAMP che verranno emesse verosimilmente nel 2008.

Dalle voci sui lavori in corso queste saranno ridotte alla parte concettuale e delle Appendici, mentre la parte relativa ai casi specifici come i sistemi informativi ed i sistemi di controllo di processo sono già oggetto della ricca serie di volumi dedicati denominati Good Practice Guides.

6 BIBLIOGRAFIA

- [1] GAMP 4 (Good Automated Manufacturing Practice) - "Guide for Validation of Automated Systems ", fourth edition, December 2001
- [2] FDA Guidelines of General Principle of Process Validation, May 1987
- [3] FDA, 21 Code of Federal Regulations, Part 211, "Current Good Manufacturing for finished Pharmaceuticals", Revised April 1, 1992
- [4] FDA, "Compliance Policy Guides on Computerized Drug Processing: 7132a.08 "Identification of Persons - Batch Control Records"; 7132a.11 "CGMP Applicability to Hardware and Software", April 1987
- [5] PMA's Computer Systems Validation Committee, "Validation Concepts for Computer Systems Used in the Manufacture of Drug Products", Pharmaceutical Technology, May 1986