

## EUDRALEX

### GMP Europee

## La nuova versione dell'Annex 11 sui Sistemi Computerizzati

Gennaio 2011

Dopo la bozza presentata per commenti nel 2008 nel gennaio 2011 è stato emesso il nuovo Annex 11 alle GMP europee per i prodotti farmaceutici [1] relativo ai sistemi computerizzati che entrerà in vigore il 31 Giugno 2011.

Contestualmente è stato aggiornato anche il capitolo 4 delle citate GMP europee [2] relativo alla documentazione. Questo capitolo è stato però aggiornato non solo per renderlo coerente con il nuovo Annex 11, ma anche in altri contenuti.

Questo articolo è dunque focalizzato sul nuovo Annex 11 e pochi dettagli del nuovo cap. 4, per quest'ultimo si rimanda ad articoli più autorevoli dei colleghi dell'AFI.

Nel seguito passeremo in rassegna i contenuti del nuovo Annex 11 evidenziando le differenze rispetto alla versione precedente inclusa la principale novità che è costituita dalla firma elettronica.

Anticipiamo solo che la nuova versione è molto più sostenibile rispetto alla bozza del 2008, in quanto in linea con la tecnologia attualmente disponibile e nella sostanza armonizzata con gli analoghi requisiti dell'FDA Americana [2].

Dunque i benefici dell'impiego anche estensivo delle tecnologie informatiche possono essere pienamente sfruttati per far fronte alle enormi pressioni su entrambi i fronti della conformità normativa e della riduzione di costi e tempi di produzione, si pensi al tempo di approvazione dei batch record che può essere ridotto da alcuni giorni a qualche ora. Anche da questo punto di vista le normative aggiornate forniscono interessanti spunti applicativi.

### ANNEX 11 : SISTEMI COMPUTERIZZATI

#### Principi

Per la prima volta un sistema computerizzato viene definito: "un insieme di componenti Hardware e Software che svolge certe funzionalità". Ineccepibile nella sostanza, avremmo preferito la definizione delle PIC/S 011 e delle GAMP 5 che includono nel sistema la funzione o il processo controllato (ovvero la eventuale apparecchiatura o strumento, gli utilizzatori e le relative procedure). Questo infatti consente una maggiore flessibilità nel rendere il sistema conforme nel suo complesso, ma a questa "carezza" possiamo facilmente sopperire dando la nostra definizione nelle politiche aziendali (anche le politiche sono una novità del cap. 4 sulla documentazione).

Che un sistema computerizzato debba essere convalidato, non è una novità. Ma che "*Le infrastrutture informatiche devono essere qualificate*" costituisce invece una novità (forse la seconda in ordine di importanza dopo la firma elettronica). Si tratta di accertare il buon funzionamento di tutti i componenti che supportano una applicazione: la rete aziendale ed i suoi componenti, le apparecchiature di memorizzazione dove sono custoditi i dati ed i Database, i server che eseguono le applicazioni, le stampanti, i sistemi di back-up e/o archiviazione dei dati, ecc. La qualifica delle infrastrutture informatiche, è sempre stata una buona pratica, ma ora è un requisito esplicito !

#### Requisiti Generali

##### 1 Gestione dei rischi

In linea con gli attuali orientamenti normativi, l'analisi dei rischi è un "nuovo" strumento per



determinare l'entità delle attività di convalida ed i controlli sull'integrità dei dati.

## **2 Personale**

La necessità della collaborazione tra le varie figure coinvolte nella gestione dei sistemi computerizzati (che devono essere competenti e adeguatamente istruite) era già un requisito del precedente Annex 11. Nella nuova versione vengono esplicitate le figure del Process Owner, del System Owner, della Qualified Person e dell'IT.

Una ulteriore novità è la esplicitazione del requisito che devono essere definiti i livelli di accesso ad un sistema computerizzato e le responsabilità delle varie figure professionali.

In coda al documento vengono anche definite le figure del Process owner: responsabile di un processo organizzativo (di Business), di cui può far parte un sistema computerizzato e del System Owner: la persona responsabile della disponibilità e della manutenzione del sistema ed in particolare della sicurezza dei dati che vi risiedono.

Questi ruoli sono sostanzialmente in linea con le GAMP 5 [5].

## **3 Fornitori**

Il concetto di terze parti viene esteso dai fornitori di sistemi anche agli eventuali fornitori di servizi come la manutenzione, la configurazione la convalida ed il supporto, eventualmente da remoto (alcuni siti non hanno più una sala computer).

In questi casi viene mantenuto il requisito di un accordo formale che descriva chiaramente le responsabilità del fornitore, requisito che viene esteso anche al caso di dipartimenti IT interni.

La competenza e l'affidabilità del fornitore va verificata, eventualmente tramite un Audit, se giustificato da una valutazione dei rischi.

Nel caso di sviluppatori o fornitori di sistemi, le informazioni relative al sistema di qualità impiegato (quindi di Audit del fornitore), devono essere rese disponibili agli ispettori su richiesta.

Nel caso di sistemi disponibili in commercio, dovrà essere verificato il soddisfacimento dei Requisiti Utente sulla base della documentazione del fornitore. Quindi, in linea con le GAMP 5, i

requisiti utente vanno redatti anche per i software standard.

## **Fase di progetto**

### **4 Convalida**

Oltre a mantenere il requisito che la convalida debba coprire le fasi del ciclo di vita del sistema, ora viene richiesto che gli sviluppatori utilizzino l'analisi dei rischi per giustificare il loro approccio allo sviluppo in termini di standard, protocolli, criteri di accettazione, procedure e registrazioni.

Deve essere anche disponibile un elenco dei sistemi, ma questo era già previsto dalle PIC/S 011 e veniva richiesto tra la documentazione da inviare prima di ogni ispezione.

Rispetto alla precedente versione, nel nuovo Annex 11 vengono esplicitati i contenuti attesi per la descrizione (aggiornata) del sistema; in particolare l'organizzazione fisica e logica (architettura hardware e software); il flusso delle informazioni e le eventuali interfacce con altri sistemi o processi; gli eventuali prerequisiti hardware e software e le misure per la sicurezza.

Per la prima volta vengono citati esplicitamente gli User Requirements, che diventano quindi obbligatori per qualsiasi tipologia di sistema, come previsto dalle GAMP 5. Tali requisiti dovrebbero essere oggetto di analisi dei rischi per l'impatto GMP e rintracciabili lungo il ciclo di vita (ad esempio con una matrice di tracciabilità tra requisiti, analisi dei rischi, specifiche del fornitore e test di convalida).

Per assicurare che il sistema sia stato sviluppato secondo un adeguato sistema di gestione della qualità, viene suggerita una adeguata valutazione del fornitore. Ma per i sistemi sviluppati appositamente (bespoke) o configurati viene richiesta anche una verifica della qualità in tutte le sue fasi di sviluppo e la misura della prestazioni del sistema. Questa verifica deve essere formalizzata e documentata.

Per i test viene esplicitata la richiesta che venga data evidenza delle metodologie impiegate e delle condizioni, il contesto, in cui viene effettuato il test. Inoltre devono essere previsti dei test sui limiti dei parametri di sistema (o di processo), sui limiti dei dati e sulla gestione degli errori.

In caso di utilizzo di strumenti di test automatico, deve esserne verificata e documentata l'adeguatezza.

In caso di trasferimento dei dati in un altro formato o in un altro sistema, la convalida deve prevedere dei controlli che i dati non vengano alterati nel significato o nel contenuto durante la migrazione.

Inoltre non è più richiesto il funzionamento in parallelo nel caso di passaggio da sistema manuale a sistema informatizzato.

Infine anche il riferimento alla convalida retrospettiva è stato eliminato ... vale la pena interrogarsi sui motivi di questa cancellazione.

## ***Fase operativa***

### **5 Dati**

Forse avrebbero potuto chiamare questo paragrafo "interfacce", perché richiede che in caso di dati scambiati elettronicamente tra sistemi diversi, ci siano dei controlli automatici della correttezza e della sicurezza dell'inserimento ed elaborazione dei dati.

Questi controlli sono essenziali, tanto che sono solitamente presenti nei sistemi, ma non erano stati esplicitamente richiesti neppure dal 21 CFR Part 11 dell'FDA.

### **6 Controlli di correttezza**

Non ci sono sostanziali novità sulla verifica dei dati inseriti: si richiede che per i dati inseriti manualmente ci sia un ulteriore controllo relativo alla precisione della registrazione, effettuata da un secondo operatore, o da un sistema automatico (purché validato) e della relativa analisi dei rischi.

### **7. Conservazione dei dati**

Rimane il requisito che i dati debbano essere preservati da danneggiamenti effettuandone delle copie di Backup o stampandoli, ma ora viene esplicitamente richiesto che vengano effettuate delle verifiche sulla possibilità di ripristino e quindi sulla leggibilità e sulla integrità di questi dati, sia durante la convalida iniziale che periodicamente negli anni prescritti per la loro conservazione. Come è stato ben dettagliato nel nuovo cap. 4 sulla documentazione.

Nella nuova versione dell'Annex 11 si è però stranamente perso il requisito che i dati debbano essere conservati in una sede separata e sicura.

### **8. Stampe**

Anche la possibilità di poter stampare i dati conservati in formato elettronico era già presente; la novità difficile da realizzare (per le registrazioni di supporto al rilascio dei lotti), è che queste stampe evidenzino se qualche dato sia stato modificato rispetto al valore originale, e non si tratta dell'Audit Trail che viene richiesto al punto successivo.

Raramente i sistemi dispongono di questa funzione (alcune eccezioni si trovano nei cromatogrammi degli HPLC che evidenziano se ci sono state delle reintegrazioni) pertanto questo requisito dovrà essere meglio interpretato per essere applicato alle varie tipologie di sistema.

### **9. Audit Trail**

Il requisito rimane sostanzialmente inalterato. E' stata eliminata l'applicabilità all'inserimento dei dati (si applica quindi solo a modifiche o cancellazioni di dati). Mentre è stato esplicitato il requisito di poter accedere a queste informazioni. Quindi l'Audit Trail deve essere disponibile e convertibile in qualche formato intellegibile. Ma soprattutto viene richiesto che non venga ignorato, cioè che venga periodicamente rivisto.

### **10. Gestione dei cambiamenti e della configurazione**

Nella gestione dei cambiamenti compare la gestione della configurazione del sistema.

Per il resto il requisito è stato molto semplificato, evidentemente si assume che sia noto come debbano essere gestiti i cambiamenti.

### **11. Valutazione periodica**

Si tratta di una importante novità, anche se costituisce uno strumento per il mantenimento dello stato di convalida già menzionato come Periodic Review nelle GAMP [5] e nelle PIC/S 011 [6]. Consiste nella verifica degli avvenimenti riscontrati durante l'operatività del sistema: utilizzo attuale, deviazioni, incidenti, problemi, aggiornamenti, prestazioni, affidabilità, sicurezza e rapporti di convalida.

### **12. Sicurezza**

Per la sicurezza, oltre alla limitazione degli accessi al sistema alle persone autorizzate, è stata

introdotta la limitazione degli accessi alle aree in cui vengono conservati i dati e la possibilità di adottare misure di gestione degli accessi diverse in funzione della criticità del sistema.

Inoltre viene richiesta esplicitamente la registrazione delle modifiche alle autorizzazioni di accesso.

In compenso abbiamo “perso” il requisito (facoltativo) di registrare i tentativi di accesso falliti.

Infine viene richiesta la registrazione di chi ha inserito, modificato, confermato o cancellato dati e documenti, unitamente alla data e all’ora, cioè “chi ha operato su dati e documenti e quando” e questo, si noti bene, indipendentemente dall’Audit Trail che è oggetto del paragrafo 9.

Il che ha senso specialmente per i sistemi di gestione documentale che si stanno rapidamente diffondendo.

### **13. Gestione degli incidenti**

Viene solo introdotto il nuovo concetto delle azioni preventive.

### **14. Firma Elettronica**

Ecco il pezzo forte del nuovo Annex 11: è possibile utilizzare firme elettroniche per registrazioni elettroniche. I requisiti sono che le firme elettroniche:

- a. siano considerate equivalenti a quelle manoscritte all’interno dell’azienda
- b. siano permanentemente collegate al record firmato,
- c. includano la data e l’ora in cui sono state apposte

Si dà per scontato che debba essere indicato chi ha firmato. Si tratta quindi di requisiti ormai recepiti dai sistemi che ne fanno uso.

### **15. Rilascio dei lotti**

Per il rilascio dei lotti è stata introdotta la firma elettronica, inoltre il requisito della registrazione di chi ha effettuato l’operazione è stato esteso ai certificati relativi al lotto.

### **16. Disponibilità del sistema**

L’adozione di adeguate contromisure per evitare o per sopperire alla indisponibilità dei sistemi è stata limitata ai sistemi che supportano processi critici, ma soprattutto si è passati dalla richiesta di una apposita procedura (richiesta adeguata in caso di procedure alternative di tipo manuale)

alla richiesta di generiche contromisure che devono essere documentate e collaudate. Tali richieste sono in linea con le soluzioni rese disponibili dalla odierna tecnologia per prevenire gli effetti di guasti, come ad esempio le ridondanze e le tecniche di virtualizzazione.

### **17. Archiviazione**

E’ un nuovo punto, da non confondere con le copie di sicurezza del punto 7. Infatti, in caso di archiviazione, i dati vengono solitamente rimossi dal sistema, non vi rimangono come nel caso delle copie di sicurezza.

La archiviazione viene consentita, ma a condizione che i dati non vengano abbandonati a se stessi. Periodicamente deve essere verificato che sia possibile accedervi e leggerli e che siano rimasti integri (siano rimasti gli stessi).

In particolare la loro reperibilità va accertata nel caso di cambiamenti del sistema o, aggiungiamo noi, nel caso che il sistema venga addirittura dismesso. Di solito ci si ricorda di migrare i dati in linea, ma non sempre di quelli archiviati, che potrebbero essere ancora nel periodo di conservazione.

## **CAPITOLO 4 - DOCUMENTAZIONE**

Il capitolo 4 delle citate GMP europee [2] relativo alla documentazione presenta numerose novità, ma prevalentemente relative alle tipologie, ai contenuti ed alla gestione dei documenti. Qui di seguito focalizziamo solo alcuni requisiti specifici dei sistemi computerizzati, per il resto si rimanda ad articoli più autorevoli dei colleghi dell’AFI.

I sistemi computerizzati eventualmente utilizzati in produzione o per i test devono essere indicati nel Batch Record.

I dati grezzi o originari (Raw Data), ovvero i dati che vengono utilizzati per generare altri dati, devono essere conservati. L’utente deve definire quali sono i Raw Data, cioè (almeno) i dati utilizzati per prendere delle decisioni sulla qualità del prodotto.

Al par. 4.1 si richiede che sui documenti ci siano dei controlli documentati, convalidati e adeguati, indipendentemente dal fatto che si tratti di documenti elettronici, cartacei o misti (ibridi).



I master devono essere controllati, cioè la loro riproduzione non deve introdurre errori.

Le registrazioni devono rimanere integre per l'intero periodo di conservazione e nei paragrafi 4.11 e 4.12 viene bene specificato questo periodo di conservazione dei documenti in funzione della loro tipologia.

Infine, nel paragrafo 4.27 si richiede un sistema (non necessariamente elettronico) che evidenzi alla QP eventuali osservazioni e modifiche ai dati critici, per agevolarne il compito di revisione prima del rilascio dei lotti.

## CONCLUSIONI

Il nuovo Annex 11 alle GMP europee adegua le normative allo stato dell'arte della tecnologia consentendo l'utilizzo della firma elettronica.

Le altre principali novità consistono nella esplicitazione di richieste relative a: qualifica delle infrastrutture, elenco dei sistemi, verifiche sulla migrazione dei dati, verifiche sulle interfacce, verifiche sulla ripristinabilità delle copie dei dati, valutazioni periodiche e archiviazione dei dati.

Anche alcuni requisiti sulla registrazione e sulla evidenziazione delle modifiche apportate ai dati e ai documenti per il rilascio dei lotti costituiscono una novità, ma richiederanno uno sforzo di interpretazione per essere applicati.

Per conformarsi ai nuovi requisiti occorrerà organizzare una verifica dei sistemi esistenti ed i risultati della verifica permetteranno di formalizzare un piano di adeguamento. L'area che probabilmente richiederà i maggiori investimenti è quella delle infrastrutture.

I benefici per giustificare tali investimenti possono risultare solo dal pieno sfruttamento delle possibilità offerte dai vari software applicativi che consentano di migliorare l'efficienza aziendale grazie alla dematerializzazione (paperless) della montagna di documenti che oggi overa i nostri dipartimenti.

Quindi la principale sfida per le industrie farmaceutiche è quella di mettere a frutto le opportunità offerte da tecnologie come le firme elettroniche, che a volte sono già disponibili in azienda, ma vengono ancora utilizzate in modalità sostanzialmente cartacea.

Altrimenti la nuova versione delle normative costituirà solo l'ennesima tegola che contribuirà ad allontanarci dai modelli organizzativi degli stati più avanzati.

## RINGRAZIAMENTI

Un ringraziamento doveroso ai componenti della commissione informatica dell'AFI e del gruppo GAMP ITALIA dell'ISPE, che hanno contribuito ad approfondire l'analisi dei requisiti.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Vol. 4 - GMP Medicinal Products for Human and Veterinary Use – **Annex 11 – Computerized Systems** – 2011 [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/annex11\\_01-2011\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/annex11_01-2011_en.pdf)
- [2] The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Vol. 4 - GMP Medicinal Products for Human and Veterinary Use – **Chapter 4 – Documentation** – 2011 [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/chapter4\\_01-2011\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/chapter4_01-2011_en.pdf)
- [3] FDA, 21 Code of Federal Regulations, Part 11, "Electronic Records; Electronic Signatures ", January 4th, 1998
- [4] FDA, Guidance for Industry – “Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures - Scope and Application”, August 2003
- [5] ISPE (GAMP Forum) GAMP 5 – “A risk Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems”, 2008
- [6] PIC/S, PI 011-3, “Guidance on Good Practices for Computerised Systems in Regulated “GxP” Environments”, September 2007. Disponibile su <http://www.picscheme.org>