



ADEODATA
Life Science Validation

**GAMP 5 - COME ASSICURARE LA CONFORMITÀ DELLE
SOLUZIONI INDUSTRY 4.0 AI REQUISITI DELLE GMP**

Pier Luigi Agazzi - ADEODATA

Novembre 2018

La nuova versione 2016 delle ISO 13485 sul sistema qualità per la produzione dei dispositivi medici ha aumentato l'enfasi sulla **necessità di convalidare i sistemi software** utilizzati nel sistema di gestione della qualità dei dispositivi medici. Si tratta quindi dei software utilizzati ad esempio in produzione, quindi non inclusi in un dispositivo medico, cui si applicano requisiti più stringenti.

Le linee guida disponibili per queste attività sono la versione 5 delle **GAMP** (del 2008). Questa propone i concetti di base del ciclo di vita del software, delle categorie del software e dell'analisi dei rischi per pianificare ed eseguire le attività di convalida dei sistemi, come richiesto dalle **GMP**.

Tali linee guida hanno una ampia diffusione per il farmaceutico, ma sono applicabili con il dovuto buon senso (o se volete con il *critical thinking*).

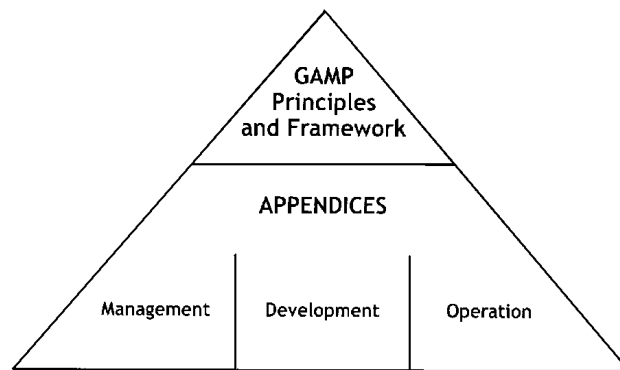


LA CONVALIDA DEI SISTEMI (LE GAMP 5)

Le linee guida GAMP per la convalida dei sistemi computerizzati (Good Automated Manufacturing Practice), dopo la prima versione del lontano 1994 sono arrivate alla versione 5 pubblicata nel 2008 [1].

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

Il documento è strutturato in due parti principali (Figura 1), la prima fornisce una presentazione dei concetti fondamentali per la convalida: il ciclo di vita del software, le categorie del software (e dell'hardware) e la Risk Analysis.



(Figura 1) Struttura delle linee guida GAMP

Nelle appendici (la seconda parte) vengono riportate numerose procedure per la redazione dei documenti che costituiscono un prezioso ausilio nella convalida di questi sistemi.

Le appendici sono molto utili nella pratica perché indicano come metter in pratica i concetti esposti e sono organizzate in 3 gruppi:

- Management
- Development
- Operation

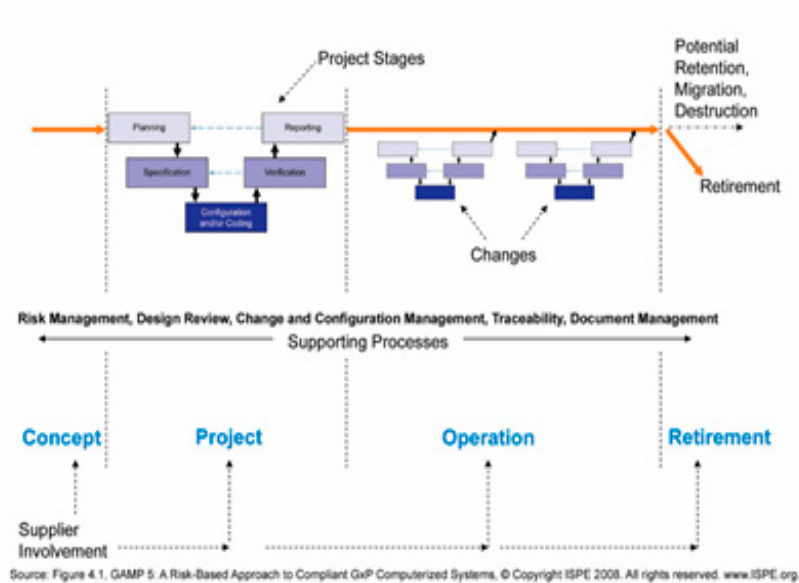
Nella prima parte delle GAMP 5, viene richiamata la definizione della convalida data dalla FDA nel 1987: “dare una evidenza documentata che assicuri con un elevato grado di certezza che uno specifico processo produca un prodotto finale conforme ai requisiti di qualità prestabiliti” [2]. Poi vengono presentati i concetti fondamentali delle GAMP descritti nel seguito.



1.1 Il ciclo di vita del software

Il principio alla base 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. I risultati di tali prove sono formalizzati in adeguati documenti di test, una volta denominati protocolli di Installation Qualification (IQ), Operational Qualification (OQ) e Performance Qualification (PQ).

L'iter di sviluppo del sistema computerizzato, originariamente denominato “ciclo di sviluppo” del software (a V o a cascata), è stato ora esteso a coprire anche la fase iniziale di studio di fattibilità e le fasi successive di utilizzo ed eventuale dismissione, fino a formare il “ciclo di vita” del software rappresentato in Figura 2.



(Figura 2) Ciclo di vita del software

Il ciclo di vita dovrebbe essere incluso nel sistema qualità del fornitore, il quale dovrebbe essere oggetto di Audit da parte del cliente finale. Come nel caso di tutte le attività critiche affidate a terzi, l'Audit dovrebbe costituire la base per la scelta del fornitore. Lo scopo è quello di verificare i seguenti punti:

- capacità tecnica del fornitore;
- capacità di soddisfare i requisiti della convalida;
- presenza di sistemi di assicurazione della qualità e di controllo delle attività di sviluppo.



1.2 Strategie di convalida delle diverse tipologie del software

Dato che sul mercato esistono software di diversa complessità, per focalizzare le attività di convalida sulle funzioni più utilizzate e meno collaudate, occorre individuare il *livello* a cui il software viene adattato all'applicazione. Su questi aspetti applicativi si concentra lo sforzo di convalida, come riassunto nella seguente tabella che nella colonna più a sinistra indica le "Categorie del software" e, per ciascuna di esse, nella colonna più a destra indica quali sono le attività di convalida considerate minime richieste.

Categoria	Tipo di software	Esempio	Strategia di convalida
1	Software di infrastruttura	Sistemi operativi, Database, Middleware, compilatori di programmi, software statistici, fogli elettronici, software di sorveglianza della rete, software di controllo delle versioni, ...	Registrazione della versione
2	<i>Firmware</i>	<i>Non più utilizzata</i>	
3	Software non configurati	Applicazioni basate su Firmware, software commerciali, strumenti.	Test dei requisiti
4	Software Configurati (adattati con parametri al processo del cliente)	LIMS, SCADA, DCS, ERP, Clinical Trial Monitoring, ADR Reporting, CDS, EDMS, Building Management Systems, CRM, Fogli elettronici.	Verifica della configurazione + Test dei requisiti
5	Software personalizzati (con codice sviluppato apposta per il cliente)	Applicazioni sviluppate internamente o esternamente: PLC, Custom Software, Fogli elettronici (con macro)	Test dei singoli moduli + test di integrazione + test dei requisiti

(Tabella 1) Categorie software e strategie di convalida

- Software di infrastruttura, come 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.
- Firmware:** con la versione 5 delle GAMP non viene più utilizzata. 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. **Pacchetti software non configurati:** sono i software standard disponibili in commercio che svolgono determinate funzioni e che per operare richiedono solo l'inserimento dei dati specifici dell'utente. In questa categoria sono stati inclusi software che sarebbero configurabili, ma che sono stati installati nella configurazione di default (standard). Oltre alle precauzioni da usare per i sistemi operativi viene richiesta la convalida delle funzioni utilizzate, ovvero quelle indicate nei requisiti utente ed in particolare di:
 - algoritmi e parametri critici;
 - integrità, precisione ed affidabilità dei dati;
 - procedure operative.

4. **Pacchetti software configurati:** sono ad esempio i sistemi di controllo e supervisione (DCS o SCADA) i sistemi di gestione dei laboratori (LIMS) e i sistemi gestionali (ERP). Per questi sistemi l'utente configura alcune funzioni (ad esempio prelevandole da una libreria o modificandone alcuni parametri operativi) per adattarle alle esigenze della sua applicazione, senza però modificarne il codice sorgente. Oltre alle precauzioni indicate per i sistemi di cui al punto precedente è necessaria la verifica della configurazione e si raccomanda una attività di qualifica dei fornitori (Audit).

5. **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, inclusi i test interni del fornitore che possono essere verificati tramite l'Audit al fornitore. Come esempio possiamo considerare i fogli elettronici (cui è dedicata una appendice specifica delle GAMP) che vengono inseriti nella categoria:
 - _ 1 se utilizzati solo per stampare dati;
 - _ 3/4 se usati con formule (secondo la complessità dei calcoli);
 - _ 5 se si utilizzano delle macro.

Una significativa novità delle GAMP 5 è stata l'introduzione di due ulteriori criteri per la determinazione dell'entità delle attività di convalida:

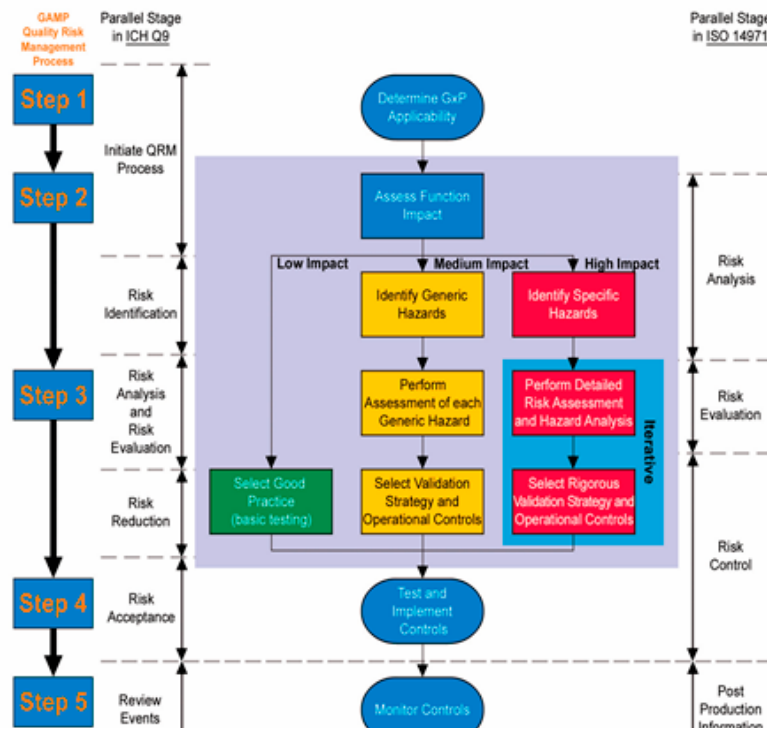
- **Il grado di novità del sistema:** un sistema appena introdotto sul mercato, verosimilmente presenterà un maggior numero di anomalie di un sistema ormai maturo, questo dovrebbe riflettersi in un maggior numero di test.
- **I risultati dell'audit al fornitore:** se si riscontrano delle carenze nel sistema qualità del fornitore ad esempio in termini di test interno o di documentazione, durante la convalida occorrerà sopperire a queste carenze.



1.3 Risk Analysis

La assunzione di base delle attuali GMP è che *il rigore delle attività di convalida dovrebbe essere commisurato alla criticità delle funzioni di un sistema.*

In linea con l'ICH Q9 [3] e lo standard ISO 14971 [4], le GAMP 5 propongono l'approccio alla Risk Analysis in 5 step illustrato in figura 3.



(Figura 3) Parallelo tra fasi della Risk Analysis delle GAMP 5, ICH Q9 e ISO 14971

Il punto di partenza è la conoscenza scientifica del prodotto (con i suoi Critical Quality Attributes – CQA), del processo (con i suoi Critical Process Parameters – CPP) e di come questi possono essere influenzati dal sistema computerizzato che li controlla e li gestisce.

Sulla base di questa conoscenza diviene possibile identificare potenziali scenari in cui il fallimento del sistema di soddisfare i requisiti attesi può generare rischi inaccettabili per il prodotto e/o i pazienti.

Il citato Q9 indica il rischio come la combinazione di tre fattori:

- l'**impatto** sulla qualità del prodotto o la salute del paziente;
- la **probabilità** dello scenario di rischio;
- la **rilevabilità** dello scenario di rischio.



Viene dapprima valutata l'applicabilità delle GxP (step 1). Poi (step 2) viene valutato il potenziale impatto di una funzione e (step 3) in caso di impatto:

- basso ci si limita ad applicare delle buone pratiche di ingegneria;
- medio viene valutata la probabilità e la rilevabilità di un malfunzionamento generico della funzione;
- elevato vengono esaminati diversi scenari di rischio e per ciascuno viene valutata la probabilità e la rilevabilità.

Una volta identificati gli scenari di rischio è possibile valutare la possibilità di mitigare il rischio con degli adeguati controlli, come ad esempio individuare condizioni di errore e indicare adeguate misure correttive.

Un altro strumento per la mitigazione del rischio è costituito da un maggiore livello di testing delle funzioni critiche, per aumentare la confidenza nella affidabilità del sistema nelle diverse condizioni operative.

I controlli dovranno poi essere implementati e testati (convalidati) (step 4).

Infine, l'efficacia di questi controlli andrà sorvegliata nel tempo, durante il periodo di utilizzo del sistema (step 5).

Pur proponendo il suo approccio, le GAMP 5 non escludono l'utilizzo di altri standard per la Risk Analysis.



CONCLUSIONI

Abbiamo visto che le linee guida GAMP 5 propongono i concetti di base del ciclo di vita del software, delle categorie del software e della analisi dei rischi per pianificare ed eseguire le attività di convalida dei sistemi che svolgono funzioni ad impatto diretto/indiretto sulla qualità del prodotto. Funzioni delle quali occorre documentare il ‘buon funzionamento’ come richiesto dalle GMP.

Tali linee guida hanno un’ampia diffusione per il farmaceutico, ma se applicate con il dovuto buon senso (o se volete con il *critical thinking*) sono molto utili anche per il sistema di gestione della qualità dei dispositivi medici.

BIBLIOGRAFIA

- [1] GAMP 5 “A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems”, ISPE© 2008
- [2] FDA General Principles of Software Validation, January 2002
- [3] ICH Harmonized Tripartite Guideline “Quality Risk Management Q9”, November 9, 2005
- [4] ISO 14971 “Application of Risk Management to Medical Devices”, December 2000

GLOSSARIO

LIMS	Laboratory Information Management System
SCADA	Supervision Control and Data Acquisition
DCS	Distributed Control System
ERP	Enterprise Resources Planning
ADR	Adverse Events Reporting System
CDS	Chromatographic Data System
EDMS	Electronic Document Management System
CRM	Customer Relationship Management System
CQA	Indicatori critici della qualità del prodotto
CPP	Parametri critici del processo

