



# Un approccio cooperativo tra utente e fornitore

*Per conseguire efficacemente la convalida delle macchine automatiche per l'industria farmaceutica è opportuno utilizzare un metodo di lavoro che coinvolga attivamente il fornitore. Fattore chiave è il corretto utilizzo dell'analisi dei rischi*

**G**AMP Italia è una *Community of Practice*, cioè un gruppo di lavoro che raccoglie figure professionali diverse e che operano in contesti diversi (in questo caso: aziende farmaceutiche, costruttori di macchine, consulenti, rappresentanti delle autorità regolatorie, docenti e studenti universitari), accomunati dall'interesse verso un tema specifico. I partecipanti desiderano approfondire le proprie conoscenze, arricchire le proprie esperienze e contemporaneamente contribuire alle innovazioni che, nel corso del tempo, si affacciano al mondo dell'industria. Nello specifico, GAMP è l'acronimo di *Good Automated Manufacturing Practice*, il cui significato è familiare, per chi opera nel settore farmaceutico, in relazione alle linee guida omonime, che sono diventate nel tempo il punto di riferimento principale per la realizzazione del processo di convalida. GAMP Italia è nata all'interno di ISPE, opera in accordo con gli obiettivi generali del GAMP internazionale e fa capo al *GAMP Europe Steering Committee*, affiancandosi agli altri gruppi presenti nel continente europeo, che raccolgono, rispettivamente, i paesi scandinavi, i paesi francofoni e i paesi di lingua tedesca. Il gruppo di *Convalida Macchine* è il primo gruppo di lavoro nato in GAMP Italia. Concretamente, ha iniziato la redazione di documenti che servano da modello per la convalida di macchinari standard o speciali. Questa attività specifica è anche funzionale all'obiettivo di fondo di promuovere la collaborazione tra utenti e fornitori, anche alla luce della specificità industriale italiana, che vede la presenza di numerosi costruttori di macchine.

### **Il punto di partenza**

L'approccio descritto in queste pagine nasce da una riflessione sul mercato attuale, nel quale molte delle macchine automati-

che prodotte sono sistemi ormai consolidati, frutto di un lungo processo di miglioramento fondato sull'esperienza di molti anni. La standardizzazione ha portato dei vantaggi industriali (riduzione dei costi di progettazione, economie di scala nella produzione, incremento dell'affidabilità), a cui però spesso non corrisponde un aumento di efficienza nel processo di convalida, che rischia di essere ridondante, impiegando risorse umane e finanziarie per la ripetizione di verifiche già effettuate in precedenza.

Si è osservato anche che aree di inefficienza possono nascere dalla mancanza di standardizzazione nella formulazione dei requisiti da parte dei diversi utenti, con la conseguenza di avere per la stessa macchina di serie, prodotta dallo stesso costruttore, diversi approcci di convalida che comportano un lavoro aggiuntivo di riscrittura della documentazione.

In secondo luogo, si è osservato che le pratiche di buona fabbricazione (*GMP, Good Manufacturing Practice*) e di buona ingegneria (*GEP, Good Engineering Practice*) sono ormai entrate nella cultura e nella pratica industriale, ma si ritiene debbano essere maggiormente valorizzate, considerandole come il migliore strumento per avere prodotti di elevata qualità e non come formalità da rispettare. I prodotti progettati e costruiti secondo tali principi sono sicuri, robusti, affidabili e ben documentati: risultano perciò facili da qualificare o convalidare e ciò è vero sia per i prodotti farmaceutici che per i macchinari utilizzati per produrli. Le attività di commissioning, qualifica e convalida sono solo il passo finale di un lungo processo, e possono essere svolte più facilmente e con maggiori risultati se l'intero ciclo di sviluppo della macchina è stato condotto secondo le migliori pratiche e il concetto di *quality by design*, che significa garantire prestazioni e caratteristiche in modo scientifico, come conseguenza del progetto, anziché tentare di ottenerle a posteriori, empiricamente.

Un approccio basato sull'analisi dei rischi richiede di identificare le parti critiche di un sistema e gestirle in modo diverso dai componenti non critici. Questa analisi deve perciò essere svolta già nelle prime fasi della progettazione (nella formulazione dei requisiti utente), trovare riscontro nel-



l'offerta del fornitore, essere gestita durante il progetto e la costruzione e venire attentamente verificata durante il *commissioning* e la qualifica, in maniera efficiente e consapevole. Allo stesso modo, la collaborazione tra utente e fornitore, se condotta sin dall'inizio del processo di convalida, può comportare un notevole risparmio di tempo e sforzi per tutte le attività successive. Molte attività possono essere sostanzialmente semplificate se si utilizza, attraverso adeguate evidenze documentali, l'esperienza che il fornitore ha maturato nella costruzione dei suoi sistemi.

Nei casi standard, si può semplicemente raccomandare il riutilizzo di documenti prodotti in precedenti processi di convalida, se risultano sufficienti a provare all'utente la conformità ai requisiti di qualità e sicurezza.

In ogni caso, si possono evitare inutili ripetizioni dei test di verifica, purché si possa provare all'utente che non ci sia una ragionevole possibilità che, tra una fase e la successiva, si sia verificato un evento che comporti qualche rischio per il sistema.

### **Approccio olistico alla gestione del rischio**

La migliore definizione di olistismo è probabilmente contenuta nella *Metafisica* di Aristotele: "Il tutto è maggiore della somma delle sue parti" e mette in evidenza che un punto di vista sintetico su un sistema complesso permette di cogliere aspetti che si perderebbero analizzando i singoli sottosistemi separatamente.

In altre parole, un approccio olistico non è solo finalizzato a migliorare l'efficienza del processo eliminando ripetizioni o sovrapposizioni di attività, ma permette di incrementarne l'efficacia. Infatti accade spesso che, considerando separatamente diversi

aspetti o sottosistemi di una stessa macchina, l'analisi possa trascurare le criticità nascoste nei punti di confine o di interfaccia. In particolare, esiste la consuetudine a considerare separatamente i rischi che possono avere impatto sulla qualità, sulla sicurezza o sulla attività di impresa.

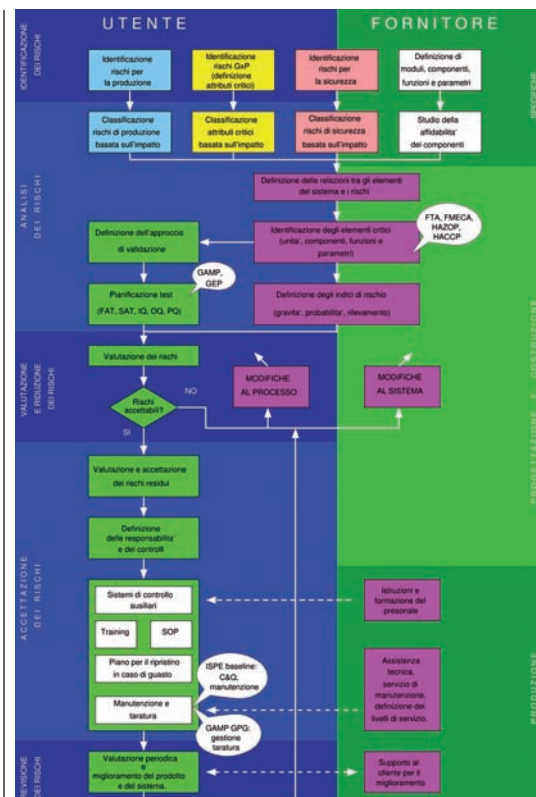
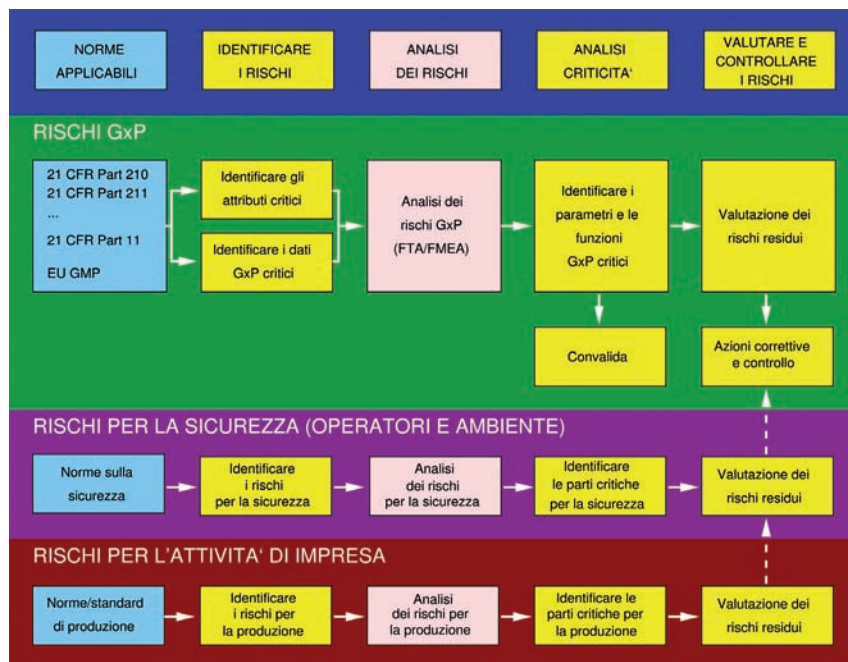
I primi, che per brevità potremmo chiamare rischi GxP, sono quelli che potenzialmente coinvolgono la salute dell'utente finale del prodotto farmaceutico, provocando danni temporanei o permanenti alla salute. In analogia con altri settori industriali, si usa poi indicare come rischi per la sicurezza quelli che possono avere impatto sulla salute del personale che lavora con le macchine o che possono danneggiare l'ambiente (e quindi anche la popolazione nel suo insieme). Entrambe queste categorie di rischio minacciano la salute delle persone e sono quindi, sia pure in modi diversi, regolamentate e oggetto di verifiche della pubblica autorità. L'ultima categoria ha impatto esclusivamente economico, potendo determinare danni diretti (costo dei componenti da riparare o sostituire e della relativa manodopera, scarti generati) o indiretti (mancata produzione). La figura 1 riassume il processo generale di gestione dei rischi e mette in evidenza la distinzione tra *criticità* e *rischio residuo*: per ciascuna area di rischio in una prima fase si mettono in evidenza le parti con impatto potenzialmente elevato (quarta colonna), poi si individua il rischio residuo associato (quinta colonna) e le azioni correttive eventualmente necessarie. Per comprendere in che modo sia possibile avere un basso livello di rischio su aree di grande impatto occorre ricordare che questo dipende anche dalla affidabilità del componente e dalla possibilità che il malfunzionamento sia facilmente diagnosticato (ad esempio, generando immediatamente un allarme nella macchina).

In una prospettiva GxP, l'analisi dei rischi è una delle fasi in cui è più necessaria la collaborazione tra utente e cliente, in primo luogo perché il risultato che si ottiene dipende in modo decisivo dall'impatto che l'utente assegna a ciascuno dei rischi analizzati, ma anche perché, sul fronte opposto, normalmente è il costruttore ad avere una conoscenza più profonda delle criticità che le tecnologie e i componenti utilizzati presentano. Inoltre è sempre il co-



### Figura 2 - Approccio cooperativo basato sull'analisi dei rischi

### Figura 1 - Diagramma di flusso del processo generale di gestione di rischio



struttore che, conoscendo nel dettaglio il comportamento della macchina e il software di automazione può rendersi meglio conto se, al verificarsi dell'anomalia, questa può essere rapidamente rilevata per consentire le azioni opportune (tra cui, in primo luogo, l'eliminazione dei prodotti difettosi).

Vi sono molte buone ragioni per estendere la stessa logica anche alle aree di rischio relative alla sicurezza ed agli aspetti economici: in tutte il costruttore può svolgere un ruolo rilevante e tutte possono essere affrontate con lo stesso metodo, conservando un approccio unitario e mantenendo una visione generale del sistema.

In pratica, si può ad esempio fare riferimento alla linea guida ICH Q9 *Quality Risk Management*, che contiene indicazioni di vasta applicabilità. La figura 2 contiene uno schema dettagliato del ruolo del costruttore e dell'utente per una collaborazione nel processo di gestione del rischio. Vi si possono riconoscere tre fasi principali.

**1. Fase delle specifiche:** l'utente ha la responsabilità di comunicare al fornitore i rischi potenziali e la severità dell'impatto associato, così che i temi rilevanti riceveranno l'attenzione necessaria durante la fase successiva. Il fornitore dovrebbe anche essere portato a conoscenza delle problema-

tiche da evitare per l'impatto che potrebbero avere su qualità, sicurezza e produzione.

**2. Fase del progetto e della costruzione:** il fornitore ha la responsabilità di identificare i componenti critici (parti meccaniche, componenti elettronici, funzionalità del software...) e comunicarli all'utente. L'utente è così in grado di valutare in modo appropriato i rischi e indicare, dove necessario, contromisure o controlli aggiuntivi, giungendo all'accettazione del progetto solo quando i rischi residui sono ridotti al di sotto della soglia di accettabilità.

**3. Fase del funzionamento:** l'utilizzo e la manutenzione del macchinario dovrebbero essere condotti con la collaborazione del costruttore allo scopo di mantenere inalterate le prestazioni nel tempo e di introdurre i miglioramenti che si rendessero necessari. In ciascuna di queste, quindi, il costruttore fornisce un apporto qualificato, che comunque non limita la responsabilità dell'utente, al quale spettano le decisioni inerenti l'accettabilità dei rischi residui, i controlli, le azioni preventive e la manutenzione. Infine, è importante notare che proprio per una analisi dei rischi finalizzata alle aree di interesse della sicurezza e della produzione l'utente ha bisogno di un supporto qualificato del fornitore, in particolare per le problematiche relative all'affidabilità dei componenti (anche

quelli non GxP critici). In caso contrario, il lavoro richiederebbe una quantità di tempo e di risorse eccessiva in relazione ai vantaggi che può portare.

## Conclusioni

L'idea di fondo della proposta maturata all'interno di GAMP Italia è riassumibile in tre punti: focalizzare l'attività di convalida sugli elementi che risultano critici da un'analisi dei rischi; considerare in una visione unitaria i rischi che hanno impatto su qualità, sicurezza e attività d'impresa; operare in collaborazione con i costruttori delle macchine. Questa parte del lavoro, di carattere introduttivo, sarà seguita da una seconda che prenderà in considerazione come l'approccio descritto possa essere applicato alle diverse fasi del ciclo di vita di una macchina automatica.

## Afferenze degli autori

- GAMP Italia – Gruppo di Convalida Macchine
- La lista che segue comprende solo i membri del gruppo che hanno attivamente collaborato alla stesura dell'articolo.
- Sandro De Caris – IT Compliance & Validation consultant
  - Marco Bellentani – Validation Manager – MG2 Srl
  - Bery Fricano – Quality Assurance – IMA SpA
  - Carlo Bestetti – Compliance & Validation consultant
  - Marco Silvestri – Università degli Studi di Parma
  - Barbara Testoni – Executive Consultant – Adeodata
  - Rocco Ferrigno – Validation Supervisor – Etipack SpA