

## **Validazione di sistemi computerizzati. Le procedure dell'assicurazione di qualità**

Valentine Anthony SFORZA

*Pharma Quality Europe Srl, Roma*

**Riassunto.** - L'utilizzo di sistemi computerizzati nella gestione di dati derivati da studi preclinici si è molto diffuso negli ultimi dieci anni. Ciò ha rivoluzionato le modalità di gestione di dati usati negli studi. Vari enti regolatori, quindi, hanno richiesto che i sistemi computerizzati utilizzati negli studi preclinici siano validati. L'assicurazione della qualità è stata incaricata di occuparsi di questa nuova problematica. Il processo coinvolge tutte le funzioni aziendali, dalla direzione del Centro di saggio al personale tecnico. Inoltre, si possono incontrare vari sistemi durante il processo, con piattaforme e tecnologie diverse. Altre difficoltà possono trovarsi nella carenza di risorse, in cambiamenti delle richieste degli utenti o in evoluzioni regolatorie. Infine, non è da trascurare il problema dell'archiviazione.

*Parole chiave:* assicurazione di qualità, buona pratica di laboratorio, validazione.

**Summary** (*Validation of computerized systems. The procedures of quality assurance*). - The use of computerized systems in preclinical studies has increased over the last ten years. This fact has caused dramatic changes in the way raw data are used in studies. Regulatory authorities, in fact, now require that computerized systems used during preclinical studies be validated. Quality assurance was given the task of organizing an approach to this challenge. Above all, this process applies to all company functions, from test facility management to technical staff. Moreover, various systems may be encountered during the process where the operating systems and the technologies used may be different. Another difficulty may be the lack of resources, changes requested by users or regulatory updates of legislation. Last but not least, archiving should not be underestimated.

*Key words:* quality assurance, good laboratory practice, validation.

### **Introduzione**

La funzione dell'assicurazione della qualità (AQ) richiede, da chi opera in questo campo, di aggiornarsi continuamente sia sull'evoluzione dei provvedimenti in merito ai principi di buona pratica di laboratorio (BPL) sia sul progresso delle nuove tecnologie [1]. Le tecnologie normalmente precedono di diversi anni la legislazione che mira poi a regolamentarle. Il caso dei sistemi informatici rappresenta forse l'esempio più tangibile di questa realtà. L'utilizzo di sistemi computerizzati nella gestione degli studi preclinici, e soprattutto dei dati generati durante questi studi, è ormai molto diffuso in tutti i Centri di saggio (CdS), dai più grandi ai più piccoli. I principi di BPL, a livello internazionale, indicano chiaramente la necessità di validare i sistemi computerizzati impiegati per la registrazione diretta dei dati prodotti durante gli studi preclinici svolti dai CdS. A fronte di questa esigenza, i responsabili dell'AQ si sono trovati non solo a dover imparare molti nuovi

concetti sulla gestione dei dati e l'uso di sistemi computerizzati, ma anche a dover adottare nuove strategie di audizione rivolte all'uso di sistemi informatici nella gestione degli studi preclinici. Pertanto, questo lavoro ha lo scopo di presentare uno dei possibili percorsi che l'AQ può compiere per assicurare che i sistemi informatici utilizzati negli studi svolti dai CdS siano conformi a quanto richiesto dai principi di BPL.

### **Riferimenti regolatori**

Sia le varie associazioni professionali di AQ sia gli enti regolatori, a livello internazionale, si sono resi conto della necessità di affrontare in modo armonico il problema della convalida dei sistemi computerizzati. L'iniziativa che probabilmente ha dato un contributo più concreto a questa necessità è stata quella dell'Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD).

Nel 1995 l'OECD ha riunito esperti dell'industria farmaceutica e dei vari enti regolatori internazionali per tenere un *workshop* sull'argomento. Come è prassi dell'OECD, dai lavori svolti è scaturito un documento di consenso che poi è entrato a far parte delle varie monografie pubblicate dall'OECD su argomenti attinenti ai principi di BPL. Nasce così la monografia OECD n. 116 *GLP Consensus document, application of the principles of GLP to computerized systems* [2]. Si tratta di un documento estremamente valido che, percorrendo tutti i capitoli dei principi di BPL, identifica come l'utilizzo di sistemi computerizzati possa influenzare ciascuno di essi. In questa monografia, nella sezione che definisce le responsabilità, si fa un preciso riferimento all'AQ e si asserisce che "Il programma di AQ dovrebbe comprendere procedure e pratiche che assicurino che gli standard stabiliti siano rispettati per tutte le fasi di convalida, funzionamento e manutenzione dei sistemi computerizzati".

Pochi anni più tardi, nel 1997, la stessa OECD ha deciso di rivedere completamente il documento generale sui principi di BPL [C(97)186/Final]. Questo è stato necessario per inserire in un solo documento tutti i vari concetti espressi nelle varie monografie che l'OECD aveva emanato sulla BPL. Tale revisione è stata quindi adottata dall'Unione Europea (UE) e conseguentemente recepita nei vari stati membri, compresa l'Italia [3]. Infatti, il Ministero della Sanità (MS) italiano ha recepito la decisione dell'UE con il Decreto del 5 agosto 1999 [4]. Leggendo tale Decreto è facile comprendere che il documento ha raccolto in modo sufficientemente chiaro tutti i concetti che nelle precedenti edizioni erano stati trattati meno dettagliatamente, ivi compresa la convalida di sistemi computerizzati.

Il Decreto cita espressamente in varie parti la convalida di sistemi computerizzati.

*Responsabilità della Direzione* (sezione II: 1.1.2.Q). - La Direzione del CdS deve introdurre procedure atte a garantire che i sistemi informatici siano adeguati agli scopi prefissati, debitamente convalidati, utilizzati e gestiti conformemente ai principi di BPL.

*Responsabilità del Direttore dello studio* (sezione II: 1.2.2.G). - Il Direttore dello studio deve assicurare che i sistemi informatici utilizzati durante lo studio siano stati convalidati.

*Strumentazione* (sezione II: 4.1). - I sistemi computerizzati devono essere convalidati ove utilizzati per la produzione, la conservazione ed il recupero dei dati.

*Procedure operative standard* (sezione II: 7.4.2.B; 7.4.3). - Devono esistere procedure operative standard (POS) relative alla convalida, funzionamento, manutenzione, sicurezza, controllo di eventuali modifiche e salvataggio dei dati. Devono esistere POS per la codifica di studi, rilevamento dei dati, preparazione di relazioni, sistemi di classificazione ed elaborazione dei dati, inclusi quelli dei sistemi informatici.

*Esecuzione dello studio.* - I dati prodotti, per poter essere inseriti direttamente in un calcolatore, devono essere identificati al momento dell'immissione da parte del responsabile dell'archiviazione dei dati stessi. Il sistema informatizzato deve comunque consentire di mantenere sempre l'intero percorso di registrazione dei dati ed indicare ogni successiva modifica senza cancellare i dati precedenti. Deve inoltre consentire di associare tutte le modifiche all'addetto che le ha registrate.

*Archiviazione.* - Deve essere conservata la documentazione di convalida dei sistemi informatici.

Pertanto, risulta più che evidente che l'ente regolatorio non ha voluto lasciare dubbio alcuno sulla necessità di dover convalidare i sistemi computerizzati nella generazione di dati negli studi preclinici.

### **Attività di validazione per l'assicurazione di qualità**

Le direzioni di molti CdS, di fronte all'obbligo di dover convalidare i sistemi informatici, hanno incaricato i responsabili dell'AQ di occuparsi di questa problematica. Tale incarico ha messo molti addetti all'AQ nella situazione di dover affrontare un argomento per molti di loro completamente nuovo o per lo meno poco conosciuto. In questo contesto si possono formulare alcuni suggerimenti pratici sulle procedure più pratiche da adottare nell'affrontare la convalida di sistemi computerizzati.

La prima cosa da fare è familiarizzarsi con i sistemi computerizzati esistenti all'interno della propria azienda al fine di poter comprendere le modalità e l'estensione dell'utilizzo dei sistemi computerizzati in relazione alla gestione di dati prodotti negli studi preclinici svolti. Questo consente, tra l'altro, di poter formulare commenti obiettivi e pertinenti durante le audizioni al sistema. Un fattore molto importante, al fine del raggiungimento degli scopi stabiliti dagli addetti all'AQ, è la formazione sia all'interno che all'esterno della propria azienda. All'interno si può operare sviluppando una conoscenza più dettagliata del sistema informatico aziendale sia dal punto di vista dell'hardware che del software, nonché delle varie figure professionali che rappresentano le diverse tipologie di utenti. All'esterno dell'azienda, invece, ciò si può ottenere frequentando corsi o gruppi di lavoro professionali che si occupino di convalida di sistemi computerizzati. In alcune aziende di dimensioni medie o medio-grandi si potrebbe presentare la necessità o per lo meno l'utilità che uno, o più di uno, dei componenti dell'AQ si specializzi in modo particolare su attività di convalida di sistemi informatici. Questo consentirebbe all'AQ di avere una visione ed una conoscenza sempre aggiornata sullo stato di convalida

dei vari sistemi esistenti in azienda e di conoscere quelle che sono le politiche aziendali per quanto riguarda l'uso di sistemi informatici.

Tuttavia, sia che l'AQ abbia o no uno specialista nel suo organico, è estremamente importante che l'AQ partecipi a livello aziendale a tutte le attività che in qualche modo influenzano l'uso di sistemi informatici nella raccolta di dati generati nel corso degli studi preclinici. A tal fine, un rappresentante dell'AQ dovrebbe far parte del gruppo aziendale responsabile per la convalida dei sistemi informatici. All'interno del gruppo di convalida aziendale, il rappresentante dell'AQ potrà quindi partecipare alla selezione dei sistemi informatici da utilizzare nel CdS. In questa attività di selezione sarà opportuno che l'AQ esegua audizioni dei relativi fornitori insieme a colleghi aziendali specializzati in informatica. Inoltre, la partecipazione diretta dell'AQ sarà opportuna, per non dire necessaria, per quanto riguarda l'audizione di "pacchetti di validazione" consegnati dai relativi fornitori di programmi o sistemi acquistati dall'azienda. Altra attività importante per l'AQ è l'esecuzione periodica delle audizioni al fine di verificare che lo stato di convalida sia mantenuto e rispettato. Infine, l'AQ dovrà anche accertare la corretta archiviazione sia dei documenti generati dalle varie attività di convalida dei sistemi aziendali sia di tutti gli altri documenti (per esempio, manuali d'uso delle varie versioni) di corredo ai sistemi informatici utilizzati per gestire i dati generati durante gli studi preclinici.

Pertanto, il primo passo da compiere per familiarizzarsi con i sistemi informatici esistenti in azienda è visitare ogni settore del CdS al fine di capire che cosa il sistema si proponga di fare. Questo significa sapere quali aree lavorative sono collegate al sistema e che tipo di dati viene generato da ciascuna area. In questo contesto è importante poter identificare tutte le operazioni e procedure di rilievo, ad esempio, come ciascuna area definisce quale tipo di dato rappresenta il "dato grezzo". Visitare l'azienda serve anche a scoprire eventuali relazioni esistenti con altri sistemi di *information technology* (IT) nell'azienda e quale impatto questi hanno sulla sicurezza del sistema e la gestione dei dati in generale. Inoltre, visitando tutte le varie aree operative in azienda, è possibile conoscere il personale responsabile per le varie attività, i diversi modi che essi hanno per accedere al sistema e soprattutto come il sistema viene utilizzato dai vari utenti.

Terminato il giro, si dovrebbe avere un'idea abbastanza chiara di come il CdS utilizza i sistemi informatici per la conduzione degli studi. Il passo successivo che è importante compiere è esaminare tutta la documentazione esistente a supporto del sistema. Una parte di questa documentazione viene in genere consegnata dal fornitore nel caso in cui il sistema sia stato acquistato da un venditore esterno. Tuttavia, sia che il sistema sia stato acquistato da un venditore esterno sia che il sistema sia stato sviluppato all'interno della

azienda, la documentazione dovrebbe fornire un diagramma della configurazione del sistema, identificare tutti i relativi programmi e descriverne le modalità operative, indicare la struttura del database in generale e dei singoli file in generale, indicare quali sono le POS utilizzate per lo sviluppo del sistema, definire i diagrammi di flusso disponibili per le varie modalità di cattura dei dati, stabilire la procedura di gestione delle modifiche apportate al sistema ed infine, ma non meno importante, verificare i protocolli e le procedure per la validazione del sistema.

Tra la documentazione che dovrebbe essere a disposizione, quella relativa all'utente è di importanza fondamentale. Tutti gli utenti dovrebbero avere i seguenti documenti a disposizione, in una zona non molto lontano dal posto di lavoro: il manuale per l'utente (in una lingua per essi comprensibile), le POS (aggiornate) pertinenti all'utilizzo dei sistemi informatici, le eventuali procedure di back-up manuale (nel caso di arresto del sistema), i manuali di addestramento aggiornati ed i tipi di assistenza (help) a loro disposizione.

La documentazione che accompagna il sistema deve essere disponibile, completa ed aggiornata. I documenti relativi all'installazione del sistema ed il collaudo di tale installazione (*installation qualification*) debbono essere disponibili con indicazione della data dell'installazione, delle varie prove eseguite e dei risultati ottenuti. Per sistemi acquistati da venditori esterni, normalmente il fornitore collabora in questo lavoro sia tramite assistenza diretta sia fornendo la necessaria documentazione. Le procedure di validazione utilizzate per convalidare il sistema ed i metodi utilizzati per eseguire le verifiche del sistema, nonché la relativa documentazione delle prove e delle varie calibrazioni, rappresentano altra documentazione essenziale per dimostrare che il sistema sia stato adeguatamente convalidato. Inoltre, è necessario esaminare i limiti operativi sia dell'hardware sia del software che compongono il sistema e verificare che tali limiti siano stati rispettati. Le sorgenti (*source codes*) del sistema debbono a loro volta essere disponibili. Talvolta questi documenti, in modo particolare per sistemi acquistati da fornitori esterni, sono depositati presso banche o altri istituti per questioni di sicurezza. In questo caso è sufficiente avere un documento che indichi dove le sorgenti sono depositate.

Una volta esaminata la documentazione esistente a supporto del sistema è opportuno verificare come il sistema viene utilizzato. A tal fine è opportuno fare eseguire da un rappresentante del dipartimento IT una dimostrazione completa del sistema. Tale dimostrazione dovrebbe comprendere le varie apparecchiature che sono gestite direttamente dal sistema con registrazione diretta (online) dei dati, i vari sistemi di allarme di cui dispone il sistema e come questi sono gestiti ed infine come vengono definite le priorità del sistema. Ci dovrebbero essere procedure e documentazione che descrivono come i dati gestiti dal sistema vengono aggiornati dopo una

interruzione del sistema. In caso di fallimento del sistema dovrebbe essere possibile verificare i possibili danni ai dati ed il loro eventuale recupero.

Altro aspetto molto critico è la sicurezza del sistema. È di fondamentale importanza che ci sia un accesso controllato sia al sistema stesso che ai vari programmi. Pertanto, ci dovrebbe essere una procedura che descrive sia come vengono gestite le parole chiave di accesso (*password*) al sistema ed ai programmi che i vari livelli consentiti agli utenti. Tali livelli di accesso dovrebbero indicare cosa ciascuno di essi può fare nel sistema, come, per esempio, l'identità della persona autorizzata ad inserire e modificare i dati. E' necessario che ci siano metodi o procedure di controllo delle modifiche (*change control*) per tutti i programmi, sistemi e hardware utilizzati. Tali modifiche debbono essere ben documentate. Per quanto riguarda le varie prove o verifiche che si fanno sul sistema, è importante che tali attività vengano eseguite in un'area separata del sistema e non direttamente nell'area operativa o di produzione. È altresì importante avere un piano anti-disastro che descriva le azioni da intraprendere nella eventualità che si verifichi un danno improvviso al sistema. Altri aspetti relativi alla sicurezza riguardano le modalità di protezione dei mezzi di conservazione dei dati (dischi, nastri, stampe, ecc.). Ci dovrebbe essere, inoltre, una procedura che indichi dove questo materiale è conservato e quali eventuali misure di ripristino o di migrazione di dati da un mezzo all'altro possono essere adottate. Un aspetto di estrema importanza per qualsiasi sistema utilizzato per studi eseguiti secondo i principi di BPL è l'esistenza di un *audit trail* dei dati: in pratica, informazioni su chi autorizza la modifica dei dati, chi può eseguire le modifiche, che cosa è stato cambiato e quando e perché e dove è conservata la documentazione. Altro fattore critico per la sicurezza del sistema è che ci siano una o più copie di sicurezza (back-up) dei dati del sistema. Normalmente, è consigliabile mantenere due copie di sicurezza, una in azienda, in un apposito armadio adatto alla conservazione di mezzi magnetici, ed un'altra copia presso una banca o altro istituto che garantisca una archiviazione sicura della copie di back-up. Per tutti i sistemi in uso ci dovrebbe essere un registro dove sono documentati tutti i periodi di fermo macchina (*downtime*) del sistema, a prescindere dal motivo (manutenzione, installazione programmi nuovi, guasti, ecc.). Tutto il sistema dovrebbe essere protetto contro eventuali interruzioni di corrente elettrica; è quindi è necessario avere a disposizione un sistema di alimentazione elettrica di emergenza (gruppi di continuità).

### Concetti di validazione

Anche se chi lavora in AQ non deve essere necessariamente un esperto di validazione di sistemi informatici, è importante però che abbia chiaro come si svolge un

processo di validazione, che tipo di documentazione viene prodotto da questo processo e cosa debba contenere un piano di validazione. Tutto inizia con una riunione di avvio del processo dove viene costituito un gruppo di validazione. Questo gruppo di persone decide che cosa si vuole validare e si assegnano le varie responsabilità al suo interno. Se il programma è stato sviluppato all'interno dell'azienda si passa direttamente a scrivere il piano di validazione e si stabiliscono i tempi previsti per la validazione. Successivamente, si passa alla esecuzione del piano di validazione; si genera quindi un rapporto di validazione che indica se il sistema validato è stato approvato oppure no. Nel caso di approvazione, il sistema viene rilasciato per l'uso e la relativa documentazione prodotta durante il processo viene opportunamente archiviata nell'archivio dei dati relativi alla BPL. Nel caso in cui il sistema non venga approvato, si effettuano le varie azioni correttive necessarie e si esegue nuovamente il piano di validazione producendo un nuovo rapporto di validazione, fino a quando il sistema non viene approvato. Per quanto riguarda sistemi acquistati da fornitori esterni, il processo è del tutto equivalente, con l'unica eccezione che, prima di scrivere il piano di validazione, è necessario eseguire un'audizione presso la sede del fornitore per verificare la disponibilità di procedure e documenti che attestino che il prodotto acquistato è stato sviluppato secondo un sistema di qualità accettabile.

Un sistema che sia stato correttamente validato genera tutta una serie di documenti che attestano che il processo è stato svolto correttamente ed è riproducibile. Esempi di tale documentazione sono: un documento sulle politiche aziendali riferito al sistema di qualità ed in modo particolare al processo di validazione; le relative POS prodotte; lo schema del progetto di validazione; i requisiti funzionali (cosa il sistema si propone di fare); le specifiche del sistema (definizione globale del sistema); i vari protocolli di qualifica del sistema (*installation qualification*, IQ; *operation qualification*, OQ; *performance qualification*, PQ); le relazioni finali (risultati delle varie prove effettuate); ed un documento di gestione delle modifiche (misure prese per mantenere lo status di validazione).

Per quanto riguarda lo schema di validazione, normalmente esso dovrebbe contenere i seguenti documenti: una descrizione generale del sistema; una definizione del sistema (fisica e funzionale); la composizione del gruppo di validazione con le relative responsabilità; la pianificazione dei tempi di realizzazione del processo; la gestione della documentazione; le misure di sicurezza (controllo dell'accesso, virus, back-up, trasmissione dei dati); la gestione delle modifiche (hardware, software, documenti); ed il recupero dei dati (prove periodiche, gestione di imprevisti e misure anti-disastro).

Può accadere che un *auditor* possa trovarsi in una situazione in cui non si ha a disposizione un tempo sufficiente per svolgere un'audizione del sistema computerizzato nel modo descritto finora. In questo caso, per poter sfruttare al massimo il tempo a disposizione ed ottenere ugualmente una valutazione sufficiente del grado di conformità del sistema con i principi di BPL, l'*auditor* dovrebbe fare alcune domande prioritarie per rendersi conto della situazione. Alcuni esempi di domande sono: chi gestisce il sistema; chi lo usa; come vengono forniti i permessi di accesso e come sono controllati; qual'è la configurazione attuale del sistema; se esistano diagrammi di flusso; quali sono le versioni di hardware e software in uso; che tipo di manutenzione viene fatta e da chi; quali sono le procedure di back-up ed anti-disastro; quali sono le procedure di sicurezza; qual'è il ruolo degli utenti principali (Direttore dello studio, tecnici); che tipo di addestramento viene fatto e come è documentato; quale documentazione esiste a supporto del sistema (POS, manuali d'uso, validazione); quali eventuali accordi esistono con il fornitore del software (manutenzione, programmi *ad hoc*); e se il sistema sia soggetto ad audizioni periodiche da parte dell'AQ o da enti regolatori. Se l'*auditor* riesce ad ottenere risposte appropriate a queste domande, può farsi un'idea sufficientemente affidabile del grado di conformità del sistema.

### Conclusioni

Chi opera nell'AQ, attualmente non può fare a meno di tenersi aggiornato sulle nuove tecnologie che influenzano il lavoro svolto nel CdS e conseguentemente

con le normative pertinenti. Per quanto riguarda in particolare la validazione di sistemi informatici, l'esperto di AQ deve familiarizzarsi con il sistema informatico aziendale e le relative attività di validazione. L'AQ dovrebbe avere un rappresentante attivamente inserito nel gruppo di validazione aziendale con il compito di accertare che vengano rispettati i requisiti della BPL. Infine, la conformità del sistema nel tempo viene verificata dall'AQ tramite audizioni periodiche del sistema.

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 13 novembre 2001.

### BIBLIOGRAFIA

1. Italia. Decreto Legislativo 27 gennaio 1992, n. 120. Attuazione delle Direttive n. 88/320/CEE e n. 90/18/CEE in materia di ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio. *Gazzetta Ufficiale* n. 40, 18 febbraio 1992.
2. The application of the principles of GLP to computerized systems. *OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, No. 10*. Paris: OECD; 1995 (OCDE/GD(95)115).
3. Italia. Ministero della Sanità. Decreto ministeriale 5 agosto 1999. Disposizioni relative all'ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio in recepimento delle direttive 1999/11/CE e 1999/12/CE. *Gazzetta Ufficiale* n. 241, 13 ottobre 1999.
4. Italia. Decreto ministeriale 5 agosto 1999. Disposizioni relative all'ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio in recepimento delle Direttive 1999/11/CE e 1999/12/CE. *Gazzetta Ufficiale* n. 241, 13 ottobre 1999.