Data integrity a počítačové systémy

Vladislav Roháč
Ředitel systémů kvality
Teva Czech Industries s.r.o.
Opava

Obsah

- ALCOA++ a integrita dat
- Chromatografické a laboratorní záznamy
- Elektronické záznamy a podpisy, audit trail
- Správa uživatelských přístupů
- Data review a druhá kontrola

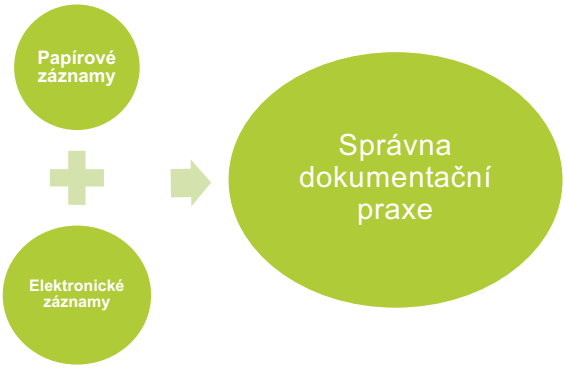
CONFIDENTAL

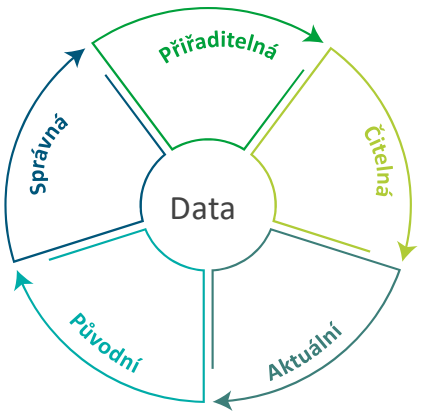
Integrita dat – co to znamená?

Proč je to důležité ve farmaceutickém průmyslu?

Co je integrita dat?

Zajištění **správnosti, úplnosti** a **konzistence** všech dat/záznamů GxP (v papírové nebo elektronické formě) během **životního cyklu dat**





++

úplná, konzistentní, trvalá, dostupná a sledovatelná

CONFIDENTAL

Význam integrity dat

- **Data představují nástroj pro doložení kvality a účinnosti léčivého přípravku**, s ohledem na zdraví a bezpečnost pacienta.
- Regulatorní autority, trh i pacienti spoléhají na jasné informace o výrobě a kontrole léčiv, jimiž **výrobce garantuje kvalitu**.
- V případě pochybností o správnosti a spolehlivosti dat – podezření na narušení integrity dat – dochází k **porušení důvěry**, zejména mezi výrobcem a regulatorní autoritou.
- **Důsledky narušení integrity dat mohou být pro výrobce závažné až fatální** – vyšetřování, stahování přípravků z trhu, pokuty, pozastavení činnosti společnosti, ztráta důvěry, ukončení činnosti.
- **Obnovení důvěry je náročný proces**, který významně konzumuje čas a peníze, a nemusí být vždy úspěšný.

CONFIDENTAL



Předpisy pro integritu dat

- **EU (EMA – European Medicines Agency)**
  - EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines
  - Annex 11: Computerised Systems
  - **EMA: Questions and Answers: Good Manufacturing Practice – Data Integrity (2016)**
- **FDA**
  - 21 CFR Part 210 - CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE IN MANUFACTURING, PROCESSING, PACKING, OR HOLDING OF DRUGS; GENERAL
  - 21 CFR Part 211 - CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS
  - **Guidance for Industry, Data Integrity and Compliance With cGMP Q&A, 2018**
- **MHRA**
  - **GxP Data Integrity Guidance and Definitions, 2018**

CONFIDENTAL

Doporučení pro oblast integrity dat

- **WHO**
  - Technical Report 996 - Annex 5: Guidance on Good Data and Record Management Practices (2016)
- **ISPE**
  - Good Practice Guide - Records and Data Integrity (2017)
  - Good Practice Guide – Data Integrity - Key Concepts (2018)
  - Good Practice Guide – Data Integrity – Manufacturing Records (2019)
- **PDA**
  - **Technical Report No. 80** – Data Integrity Management System for Pharmaceutical Laboratories (2018)
  - **Technical Report No. 84** – Integrating Data Integrity Requirements into Manufacturing&Packaging Operations (2020)
- **PIC/S**
  - **Good Practices for Data Management and Integrity** in Regulated GMP/GDP Environments (2021)

CONFIDENTAL

Požadavky na integritu dat ALCOA++

Data Governance

Soubor opatření pro zajištění Data Integrity

Vytvoření Firemní kultury pro podporu procesů podporující integritu dat.

Za zavedení je zodpovědný vrcholový management farmaceutické společnosti.

- Definování odpovědností – zajištění požadavků není zodpovědnost oddělení kvality, ale **všech pracovníků společnosti**
- **Řízení rizik dat** musí být implementováno do farmaceutického systému jakosti
- Vzdělávání **všech pracovníků** v oblasti integrity dat
- Implementace postupů pro rutinní kontroly dat

Technická opatření pro automatizaci procesu

- **Výběr vhodných laboratorních přístrojů, výrobních zařízení, počítačových systémů** a IT infrastruktury
- **Podpora automatizace** při pořizování, kontrole a správě dat
- Validace, kvalifikace a pravidelné kontroly počítačových systémů

Úsilí a zdroje vynaložené na zajištění datové integrity musí být úměrné kritičnosti dat, tj. jejich dopadu na kvalitu produktu.
Funkčnost jednotlivých opatření v rámci Data Governance by měla být pravidelně revidována, např. v rámci interních auditů.

CONFIDENTAL

Životní cyklus dat



Životní cyklus definuje fáze procesu práce s daty a definuje základní požadavky na jednotlivé fáze:

Sběr dat

- Aktivity musí být popsány a procesy automatického vytváření dat musí být validovány
- Vstupy uživatele musí být ověřeny v rámci validace a musí být dohledatelné v počítačovém systému
- Pro papírový záznam je požadována dokumentována kontrola druhým uživatelem pro kritická data

Procesování dat

- Kritická operace se získanými daty. V rámci procesování může uživatel na základě nastavení vzorců a parametrů procesování ovlivnit výsledek, získaný z počítačového systému (např. v případě analytických dat).
- Aktivity procesování musí být předmětem validace počítačového systému, musí být popsány v předpisové dokumentaci a musí být předmětem následné kontroly.

CONFIDENTAL

Životní cyklus dat



Životní cyklus definuje fáze procesu práce s daty a definuje základní požadavky na jednotlivé fáze:

Kontrola dat

- Musí být zavedeny procesy pro kontrolu dat (elektronických/papírových záznamů).
- V rámci kontroly je nutno zohlednit kritičnost dat a možné ovlivnění finálních dat uživatelem.
- Podle kritičnosti dat musí být zavedena kontinuální, případně periodická kontrola audit trailu.

Reportování dat

- Reportování dat musí být úplné. Např. v případě existence více sad výsledků musí být tyto sady zdůvodněné.

Uložení/archivace dat

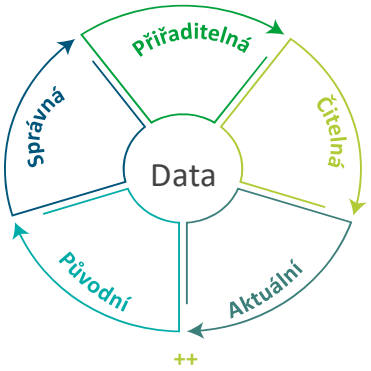
- Data musí být uložena po celou dobu platnosti požadavku na dohledatelnost záznamů.
- Způsob uložení/archivace musí být popsán v předpisové dokumentaci, pro elektronickou formu, musí být zavedeny pravidelné kontroly dostupnosti.
- Po ukončení doby platnosti dat je možno data (papírová/elektronická) řízeným způsobem likvidovat.

CONFIDENTAL

Definice ALCOA++

- **ALCOA**
- **zkratka, symbolizující principy správné dokumentační praxe a současně i požadavky na integritu dat, definovalo FDA.**

Attributable	**Přiřaditelná**
Legible	**Čitelná**
Contemporaneous	**Aktuální**
Original	**Původní**
Accurate	**Správná**



Později byly upřesněny další požadavky (EMA, WHO): **ALCOA++**
úplná, konzistentní, trvalá, dostupná a sledovatelná

ALCOA++: Attributable - **Přiřaditelná**

- Každý pracovník provádějící pracovní úkon či záznam/modifikaci dat musí být **jednoznačně identifikovatelný**.
- Musí být vždy dohledatelné, kdo (a kdy) provedl jakoukoli manipulaci s daty (úpravu, smazání).

Ruční papírové záznamy:
- u každého záznamu musí být **datum** a **čas** a **vlastnoruční podpis** dle požadavku formuláře .

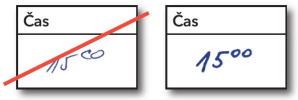
Počítačové systémy:
- **unikátní identifikace uživatele** při přihlášení,
- limitace přístupu na základě oprávnění,
- implementace **elektronického podpisu**.



Padělání podpisu, tj. provedení podpisu (manuálního i elektronického) za jinou osobu je podvod!

ALCOA++: Legible - **Čitelná**

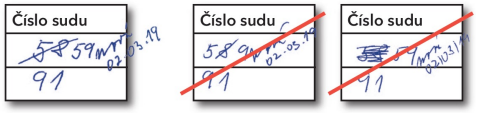
- Data musejí být **srozumitelná** a **čitelná** po celou dobu životního cyklu.
- Data musejí být ukládána trvale na odolná média a archivována bezpečným způsobem.



SPRÁVNĚ

Ruční papírové záznamy:
- použití **permanentních** per resp. nesmazatelných **inkoustů**,
- není povoleno používat **opravné běloby**,
- **změny musí být autorizovány** a **datovány**, vždy musí zůstat dostupná a **čitelná i původní hodnota**,
- záznamy by měly být prováděny na **řízené dokumenty** nebo do k tomu určených deníků, musí být **bezpečně uchovávány**.

Počítačové systémy:
- **ukládání všech dat** v okamžiku zadání,
- **použití audit trailu** pro záznam změn,
- spolehlivé metody pro zálohování dat



SPRÁVNĚ

ALCOA++: Contemporaneous - **Aktuální**

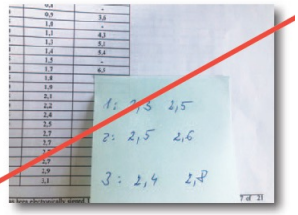
- Data by **musí být zaznamenána v čase svého vzniku** nebo zjištění.
- Není povoleno prodlení se záznamem např. do konce směny/dne.

Ruční papírové záznamy:
- **průběžné** vyplňování záznamů po provedené operaci,
- **Není povolen vytvoření záznamu před jeho vznikem!**
- Všechny záznamy musejí být opatřeny správným **datem a časem**.

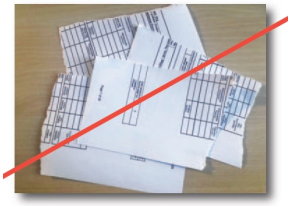
Počítačové systémy:
- **průběžné vyplňování záznamů** po provedené operaci dle požadavku počítačového systému
- **Není povoleno provést několik kroků a následně vše vyplnit do systému (v systému se eviduje datum a čas vložení každého údaje)!**
- automatické přiřazování data a času.

ALCOA++: Original - **Původní**

- **Data musí být zaznamenána a uchovávána v originální podobě, v níž byla vytvořena.**



- **Každý záznam musí** být zaznamenán a **uchován v plném rozsahu**, včetně metadat (nikoliv tedy jen finální výstup/výsledek) tak, aby byla možná **zpětná rekonstrukce procesu**.
- Měření s interakcí uživatele umožňující **ovlivnění výsledku** představuje vznik **metadat** nutných ke stanovení finálního výsledku.



- Záznam musí být proveden na **originální, řízený k tomu určený formulář**
- Musí by být zaznamenána a uchována **všechna opakovaná** měření.
- **Je zakázáno zahazovat/neprezentovat nevyhovující výsledky!**

ALCOA++: Accurate - **Správná**

- Data by měla být správná, tj. přesná, pravdivá, úplná a platná.

Měly by být používány:

- **kalibrované a kvalifikované** zařízení a přístroje,
- **validované** počítačové systémy,
- **validované** čisticí postupy a výrobní procesy.

Musí být prokazatelné, že příslušný **pracovník byl** k danému úkonu **proškolený**.

Kritický je proces záznamu dat:

- Je preferováno **automatické** pořizování dat.
- při **manuálním** záznamu **kritických dat** musí proběhnout **kontrola druhým pracovníkem**, kontrola by měla zahrnovat ověření přímo primárních dat, nikoliv pracovat se sekundárním záznamem.
- Kritické operace musí být potvrzeny podpisem.

ALCOA++

Complete (Úplná)

- Jsou uložena **všechna data**, nic není vynecháno nebo vypuštěno.
- Jsou dokumentovány **vazby mezi daty**.
- Měla by být umožněna **rekonstrukce původních činností** na základě dostupných dat.

Consistent (Konzistentní)

- Data by na sebe měla navazovat v **očekávané časové souslednosti** bez nevysvětlitelných překryvů nebo mezer.
- Data neobsahují rozpory, protimluvy.

Enduring (Trvalá)

- Data by měla být řízená po **celou dobu životního cyklu** včetně specifických situací – migrace, likvidace.

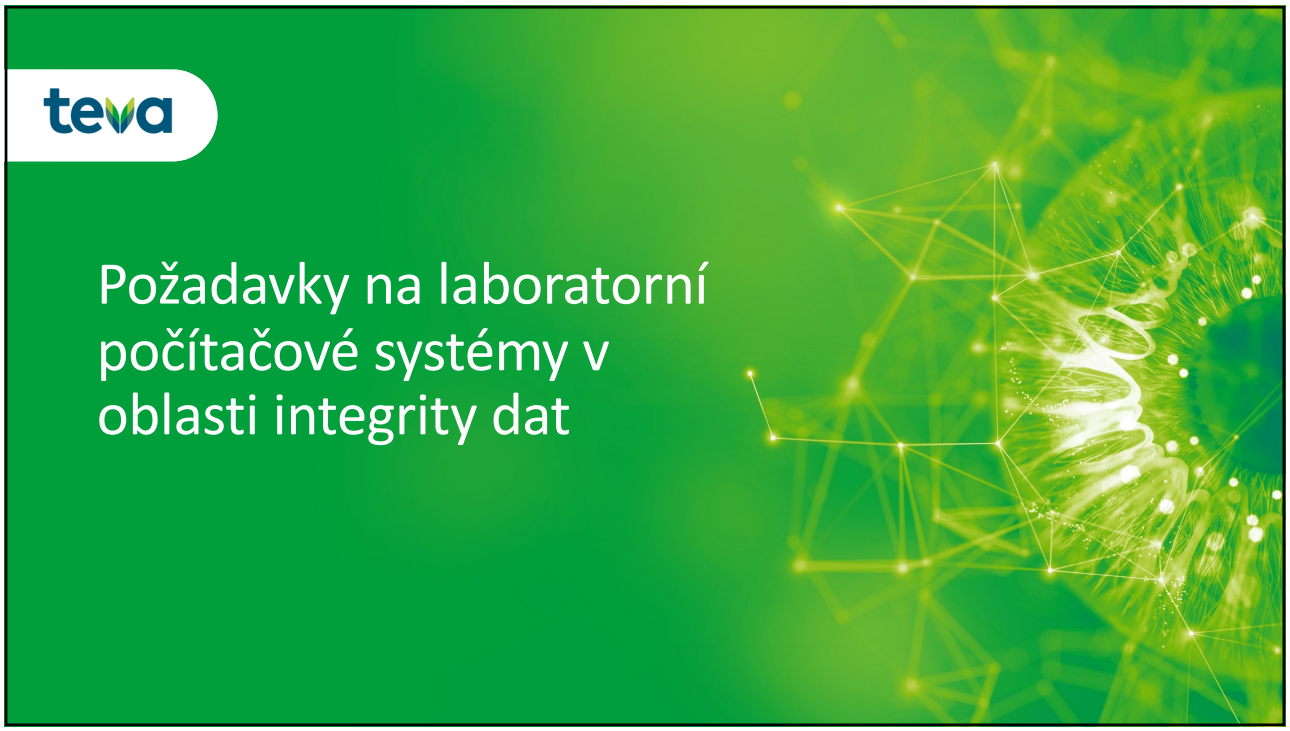
Available (Dostupná)

- Data by měla být dostupná a k dispozici pro případnou kontrolu po celou dobu svého životního cyklu.

Traceable (Sledovatelná)

- Data musí být dohledatelné po celou dobu svého životního cyklu. Jakékoli změny dat, kontextu/metadat musí být dohledatelné, neměly by bránit v přístupu k původním informacím.

CONFIDENTAL



Požadavky na počítačový systém

Návrh

- **Automatizace sběru dat** z přístrojů
- Dostupnost systému v místech, kde činnosti probíhají (záznam v reálném čase)
- Data, metadata a audit trail musí být **bezpečně uloženy**, čitelné a dostupné po celou dobu uchování.
- Nastavení uživatelských profilů a **přístupu na jméno** - zabránění neautorizovaným změnám nebo výmazu dat
- **Audit trail** musí zajistit dohledatelnost změn a uživatel nesmí měnit jeho záznamy.
- **Změna data a času** je omezena na IT nebo technické pracovníky, oddělení rolí technického správce a vlastníka systému a uživatelů.



Validace

- Životní cyklus dat a rizika integrity dat musí být zmapovány a požadavky zachyceny v uživatelské specifikaci (URS), funkční analýze rizik (FRA) a validační dokumentaci.

Řízení přístupu

- Nastavení **uživatelských profilů**
- Podrobný popis funkcí jednotlivých profilů
- Nastavení procesu **nastavení** a **odebrání přístupu** uživatelům
  - **evidence** přidělených **přístupů** a jejich **pravidelná revize**.
  - procesy pro **průběžné řízení změn v přístupech uživatelů** (odchody/ změny v rámci firmy)

CONFIDENTAL

Data review

Data review

Kontrola primárních záznamů



- Kontrola musí zahrnout primární data, relevantní metadata, sekundární data, výpočty, přílohy a **všechna generovaná data**, **včetně nepoužitých výsledků**, **opakovaných měření** a **neformálního testování**.
- Kontrola laboratorních analýz produkujících elektronické záznamy musí zahrnovat společně s kontrolou papírových záznamů i **kontrolu elektronických dat**.



- Kontrolor ověřuje úplnost, konzistenci, správnost, chronologii kroků a časová razítka; musí mít přístup k původní dokumentaci nebo systému.
- Kontrolu provádí proškolená **nezávislá osoba**, která data sama nezískala, nezpracovala ani nereportovala.

CONFIDENTAL

Data review

Kontrola primárních záznamů - příklad



- Požadovaný rozsah kontroly záznamu:
  - Data jsou **chronologicky správná** a **podepsána** analytikem.
  - **Parametry** (podmínky měření, test způsobilosti, postupy přípravy roztoků standardů a vzorků) **odpovídají** aktuální **metodě**.
  - **Správnost** a doba platnosti použitých **standardů**.
  - **Přiložené záznamy** (primární data z použitých přístrojů, navážky, pH atd.) jsou správně označené, obsahují správné datum a parafu, a jsou kompletní.



  - Správné **označení šarže** na reportech z použitých přístrojů.
  - **Výpočty** nebo ověření, že byl použit validovaný software.
  - **Výsledky** jsou v předepsaném limitu s požadovanou přesností.
  - **Přípravy použitých roztoků a činidel** (zkoumadel, roztoků standardů, mobilních fází, disolučních medií apod.).

CONFIDENTAL

Kontrola audit trailu

Kontrola audit trailu (data review elektronického záznamu)

- **Metoda, rozsah a frekvence kontroly** by měl být stanoven analýzou rizik na základě kritičnosti systému, jeho dat a prováděných operací.
- Požadavky na kontrolu datového audit trailu se stanoví na základě:
  - Klasifikace **kritičnosti měřených GxP dat**
  - Klasifikace kritičnosti systému z pohledu **zajištění integrity GxP dat**
  - Identifikace **kritických operací**, které **mohou ovlivnit výsledek analýzy** nebo integritu naměřených dat.
- Kritické operace (ovlivnění výsledku) musí být předmětem kontinuální kontroly audit trailu.
- Méně kritické operace mohou být předmětem periodické kontroly (perioda 3, 6 nebo 12 měsíců dle hodnocení rizika).

CONFIDENTAL



Nálezy státních autorit v oblasti integrity dat

- Počítačový systém není validován, excelovská šablona není validována
- Datum a čas na zařízení neodpovídá správnému času
- Neoprávnění pracovníci mají přístup k editaci data a času
- Analytici a vedoucí mají k dispozici administrátorské oprávnění v aplikaci
- **Pracovníci přistupují do aplikace na** cizí účet
- Je používán obecný účet pro přístup do aplikace
- Nekonzistentní záznamy – formulář byl **prokazatelně** vytištěn později, než je datum a podpis na formuláři!
- Elektronická data byla změněna po schválení odpovědným pracovníkem
- Pracovníci laboratoře **mohou** mazat **GxP** naměřená data v prostředí operačního systému
- **Analytici mají** oprávnění mazat data a bylo prokázáno, že **data byla mazána!**
- Není systematicky prováděno periodické hodnocení audit trailu
- Není popsán **proces** manuální integrace (HPLC a GC)





CONFIDENTAL

Děkuji za pozornost

Vladislav Roháč
Ředitel systémů kvality
Teva Czech Industries s.r.o., Opava
Mail: vladislav.Rohac@tevapharm.cz