



Data integrity ve výrobě léčiv

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

Obsah

- **Obecně**
- **Předpisy a doporučení**
- **Požadavky na integritu dat ALCOA+**
- **Nedostatky v oblasti integrity dat**

CONFIDENTAL





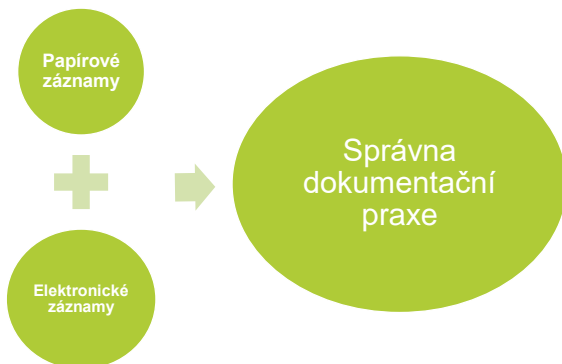
Integrita dat – co to znamená?

Proč je to důležité ve farmaceutickém průmyslu?

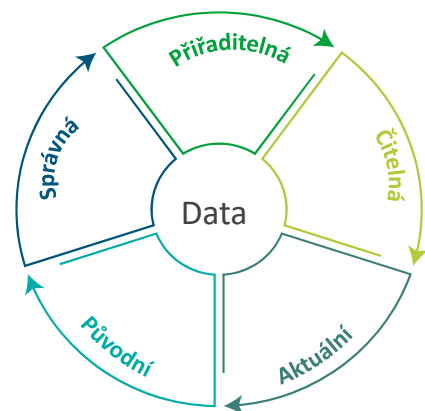


Co je integrita dat?

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



CONFIDENTIAL



Plus

úplná, konzistentní, dostupná a trvalá

teva

Význam integrity dat

- Data představují nástroj pro doložení kvality a účinnosti léčivého přípravku, s ohledem na zdraví a bezpečnost pacienta.
- Regulační 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 regulační autoritou.
- Důsledky **narušení datové integrity** 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

teva

teva

Předpisy a doporučení

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

CONFIDENTIAL



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)

CONFIDENTIAL





Požadavky na integritu dat ALCOA+

Data Governance

Soubor opatření pro zajištění Data Integrity

Za zavedení je zodpovědný vrcholový management farmaceutické společnosti.

Vytvoření Firemní kultury pro podporu procesů podporující integritu dat.

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

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 jednotlivé 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. Pokud jsou v rámci těchto procesů vstupy uživatele, tyto musí být také ověřeny v rámci validace a musí být dohledatelné v počítačovém systému. Pro papírový záznam je požadována dokumentovaná 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 i následné kontroly, před konečným rozhodnutím o platnosti výsledků. Veškeré zásahy uživatelů do vzniklých dat musí být dohledatelné v rámci audit trailu příslušného elektronického záznamu.

CONFIDENTAL

teva

Životní cyklus dat



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

- **Kontrola dat** – musí být zavedeny procesy pro kontrolu dat. V rámci kontroly je nutno zohlednit kritičnost dat a možné ovlivnění finálních dat uživatelem (procesování). Podle kritičnosti dat musí být zavedena kontinuální nebo periodická kontrola audit trailu.
- **Reportování dat** – reportování dat musí být úplné. Např. v případě existence více sad výsledků musí být tyto sady zdůvodněné.
- **Uložení dat** – data musí být uložena po celou dobu platnosti požadavku na dohledatelnost záznamů (tzn. minimálně doba expirace šarže finálního produktu a jeden rok, pozor na záznamy pro validační aktivity!). Způsob uložení musí být popsán v předpisové dokumentaci. V případě, že jsou uchovávána data v elektronické formě, musí být zavedeny pravidelné kontroly dostupnosti (ověření zálohování, ověření archivace). Po ukončení doby platnosti dat je možno data (papírová/elektronická) řízeným způsobem likvidovat.

CONFIDENTAL

teva

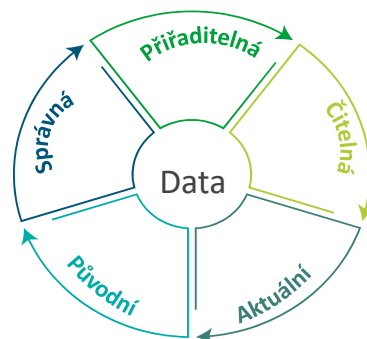
Definice ALCOA

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



CONFIDENTAL

teva

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.



Počítačové systémy:

- unikátní identifikace uživatele při přihlášení do systému,
- limitace přístupu na základě oprávnění (uživatelské role),
- implementace elektronického podpisu.

Padělání podpisu, tj. provedení podpisu (manuálního i elektronického) jiné osoby je podvod!

CONFIDENTAL

teva

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.



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 backup/restore a archivaci.

CONFIDENTAL

teva

ALCOA+: Contemporaneous - Aktuální

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



Ruční papírové záznamy:

- průběžné vyplňování záznamů po provedené operaci,
- **Není povolen záznam data před jeho vznikem!**
- Všechny záznamy musejí být opatřeny správným **datem a časem**.



Počítačové systémy:

- neměly by umožňovat ex post záznam dat mimo povolené časové „okno“ bez odůvodnění,
- automatické přiřazování data a času.

CONFIDENTAL

teva

ALCOA+: Original - Původní

- **Data by měla být zaznamenána a uchována v originální podobě, v níž byla vytvořena.**
- **Každý záznam** by mělo být zaznamenán a uchován v plném rozsahu, včetně metadat (nikoliv tedy jen finální výstup/výsledek).
- Statický záznam, výstup ze zařízení, které měří bez interakce s uživatelem, je originální záznam.
- Měření s interakcí uživatele umožňující **ovlivnění výsledku**. Toto představuje vznik metadat nutných ke stanovení finálního výsledku.
- Problematické jsou textové soubory, které nemusí obsahovat úplné originální informace, jako **např. PDF soubory**.
- Záznam musí být proveden na originální **řízený k tomu určený formulář**
- Měla by být zaznamenána a uchována **všechna opakovaná měření**:
Je zakázáno zahazovat/neprezentovat nevyhovující výsledky!



CONFIDENTIAL

teva

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 je **automatické** pořizování dat.
- při **manuálním** záznamu dat by měla proběhnout kontrola druhým pracovníkem, kontrola by měla zahrnovat ověření přímo primárních dat, nikoliv pracovat se sekundárním záznamem.

Změny dat musejí být autorizovány, datovány a jasně vysvětleny. Vždy musí zůstat dostupná a čitelná i původní hodnota.

CONFIDENTIAL

teva

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.

CONFIDENTIAL

Nedostatky v oblasti integrity dat

Závažné porušení data integrity

- Zásah do nastavení času na zařízení
- Chybějící nebo neúplné záznamy
- Nezaznamenávání činností v reálném čase
- Antidatování
- Práce v počítačovém systému pod cizím účtem
- Porušení správné dokumentační praxe (ztráta, zničení nebo změna dat)
- Reportování pouze vyhovujících výsledků (opakované zkoušení do dosažení vyhovujících výsledků)
- Reportování výsledků bez podpory primárních dat



CONFIDENTAL

teva

Nálezy státních autorit v oblasti DI

- 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
- 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!
- **Laboratoře:**
 - Analytici a vedoucí mají k dispozici **administrátorské oprávnění** v aplikaci
 - 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

teva



Děkuji za pozornost

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