

Servitecno



GAMP5 – DATA INTEGRITY NEL MONDO FARMA

DATA INTEGRITY E SISTEMI DI FABBRICA NELLE PRODUZIONI LIFE SCIENCE



Data Integrity e sistemi di fabbrica nelle produzioni Life Science (SCADA, Historian, Batch Record Systems, ecc.)

Background

"L'integrità dei dati (**Data Integrity**) è un requisito fondamentale per il settore regolamentato della Salute, poiché le decisioni e presupposti sulla qualità dei prodotti e il rispetto delle disposizioni normative applicabili sono realizzati proprio sulla base di dati" (Institute of Validation Technology)
A marzo 2015, la **MHRA**, l'Agenzia di regolamentazione dei Medicinali e Sanità inglese, ha pubblicato un documento (**MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry - March 2015**) su quanto si aspetta l'ente regolatorio a livello di Good Manufacturing Practice (GMP) riguardo l'integrità dei dati per l'industria farmaceutica, in modo da assicurare che le medicine prodotte siano sicure per quanto riguarda la Qualità. Questa guida è complementare alle esistenti guide GMP dell'UE e dovrebbe essere letta in combinato disposto con la legislazione nazionale degli stati membri UE per i medicinali e per le norme GMP.

La guida da titolo "MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance" è stata scritta per sottolineare l'importanza della governance in tutto il ciclo di vita dei dati. Considerazioni come corrette procedure organizzative e controlli di accesso ai sistemi devono essere i presupposti.

Cosa si intende per Data Integrity (integrità dei dati)?

Dai documenti possiamo estrarre questa definizione: l'integrità dei dati è l'accuratezza e la coerenza dei dati memorizzati, indicati dall'assenza di qualsiasi alterazione nei dati stessi tra scrittura e lettura dei record. L'integrità dei dati è imposta in un sistema fin dalla fase della sua progettazione attraverso l'uso di regole standard e procedure, ed è mantenuta attraverso il controllo di errori procedurali ed operativi e routine di convalida.

Integrità dei dati: perché è diventato un argomento "caldo"?

Le Agenzie di regolamentazione si aspettano che le aziende farmaceutiche conservino le registrazioni complete e accurate ed anche tutti i dati grezzi che le hanno generate (raw data), e che li mettano a disposizione degli ispettori.

L'integrità dei dati generati dalle aziende farmaceutiche regolamentate sia in produzione che nei laboratori ora conta di più, perché le informazioni registrate correttamente sono le informazioni di base che i produttori hanno per garantire l'identità del prodotto, la forza, la purezza, la sicurezza ed eventuali non conformità. Proprio sull'integrità dei dati si basano molte delle più recenti (e gravi) lettere di avvertimento (Warning Letters) e di interventi normativi dalle Agenzie stesse.

Ecco alcuni esempi di non conformità riscontrate:

- Registrazione non contestuali all'attività: mancata registrazione nel momento in cui è stata eseguita l'attività. Ci sono prove che i record prodotti siano stati firmati dal personale della società quando la persona era in realtà assente in quel giorno.
- retrodatazione dei documenti: risultati dei test di stabilità retrodatati per far fronte agli impegni richiesti.
- Copia di dati già esistenti spacciati come nuove informazioni: risultati di lotti precedenti sono stati utilizzati per sostituire i test per un altro lotto o risultati di test accettabili sono stati creati senza eseguire i test.

- Riesecuzione di test su campioni per ottenere risultati migliori: analisi multiple sono state fatte con lo stesso campione senza un'adeguata giustificazione e in alcuni casi i campioni sono stati testati ufficiosamente o con analisi di prova fino ad ottenere risultati desiderati.
- generazione di dati nuovi e/o eliminazione di dati esistenti: i dati grezzi originali e le registrazioni sono stati modificati ad esempio, utilizzando del fluido correttivo o la manipolazione di una procedura analitica lacunosa e/o dei dati associati all'analisi al fine di ottenere risultati per il passaggio dei test.
- Dati fuori specifica ignorati e/o "corretti"/manipolati
- Dimensioni dei campioni dei test non rispettati o "aggiustati"
- Numerazione del report di test o del protocollo incoerente
- Report del test incoerente o in contrasto con i raw data generati dal processo e/o "correzione"/manipolazione dei risultati
- Durata dei test "accorciata" arbitrariamente, senza seguire le SOP

Come devono essere i dati, secondo i requisiti per la "Data Integrity"?

I dati sono definiti come "le informazioni derivati o ottenuti dai dati grezzi (raw data), come ad esempio un risultato di una analisi" (o un dato di processo registrato dal sensore, opportunamente calibrato, sull'impianto).

Il dato **deve** essere conforme all'acronimo "**ALCOA**":

- A – Attribuibile: alla persona/attività che ha generato il dato
- L – Leggibile: il dato deve essere leggibile e permanente (per sempre)
- C – Contemporaneo: registrazione contestuale al processo che lo genera (con time stamp)
- O – Originale: il dato deve essere originale o essere una sua "copia vera" (validata)
- A – Accurato: è effettivamente il dato che è stato rilevato?

A questa "**ALCOA**" sono aggiunti anche i seguenti requisiti "**CCEA**":

- C – Complete: tutti i dati raccolti sullo stesso campione
- C – Consistent: consequenzialità nella raccolta secondo quanto indicato dal time stamp
- E - Enduring: che sia controllata la consistenza e salvato su un "media" resistente
- A – Available: accessibile per consultazione durante tutto il ciclo di vita del dato

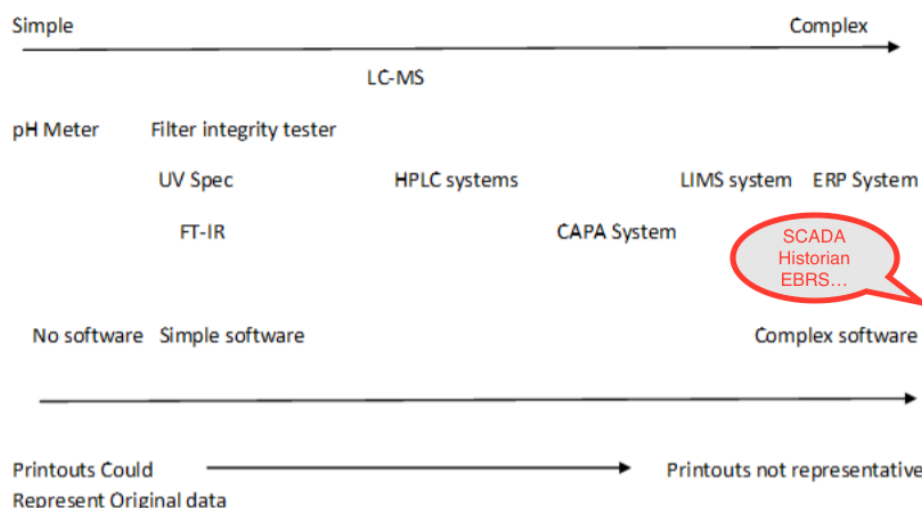
Requisiti fondamentali per la Data Integrity nell'IT nella supply chain Life Science

Nel citato documento MHRA su Data Integrity Definitions and Guidance vengono date alcune prescrizioni da seguire su come progettare sistemi che possano assicurare "data quality and integrity", e vengono fatti alcuni esempi, quali:

- accedere al clock di sistema per la registrazione con orario corretto del dato dell'evento
- accessibilità ai batch record negli stessi luoghi in cui si svolgono le attività, in modo che non siano necessarie la registrazione ad hoc dei dati e trascrizione su documenti ufficiali in momenti successivi
- verifica dei dati sui campi di input manuale dall'operatore, contestuali al data entry
- controllo dei diritti di accesso dell'utente per impedire modifiche di dati (o con audit trail)
- acquisizione automatica dei dati o stampanti collegate direttamente allo strumento (come ad esempio per le bilance) per evitare errori o imprecisioni di trascrizione
- ove necessario, stampanti nelle vicinanze di attività rilevanti
- accesso ai punti di campionamento (ad esempio per sistemi dell'acqua)
- accesso ai dati grezzi (raw data) per il personale che svolge attività di verifica dei dati

Dalla figura che segue, sempre tratta dal documento di MHRA su Data Integrity Definitions and Guidance, si evince che il posizionamento dei sistemi **SCADA, Historian, EBRs**, ecc. è da considerare sulla destra dell'asse della complessità (da sistema semplice a più complesso) e dove sono utilizzati sistemi prevalentemente "paperless" (senza esigenze stringenti di produzione di report cartacei: "Printouts not representative")

Figure 1: Diagram to illustrate the spectrum of simple machine (left) to complex computerised system (right), and relevance of printouts as 'original data'



(diagram acknowledgement: Green Mountain QA LLC)

Nel "fumetto" viene indicato dove si potrebbero posizionare queste categorie di software.

Utilizzo di Historian come database dei dati da storicizzare in un ambiente regolamentato

I sistemi utilizzati in produzione dalle Aziende Life Science devono rispettare le norme nei settori regolamentati, sia quelli che devono essere conformi ai dettami della **FDA** che quelli che devono conformarsi ai requisiti di **MHRA, EMA**, ed altre **Agenzie nazionali**. Per alcuni di essi è necessario essere conforme a normative quali la regolamentazione 21CFR Part 11 ed ora della MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry (March 2015).

È allora necessario un software che permetta di sviluppare un'applicazione o un processo conforme a tali requisiti.

Come sappiamo da norme e standard internazionali per la Security delle informazioni (es. **ISO2700x**, ITIL, CoBit, ecc.) i requisiti per la sicurezza dei dati sono dettati dall'acronimo **C-I-A**: Confidentiality, Integrity, Availability (Riservatezza, Integrità e Disponibilità)

La flessibilità e la versatilità di GE Historian consente di creare applicazioni che, seguendo questi requisiti, possano essere compatibili con quanto richiesto dalle norme, come ad esempio:

- Fornire l'accesso al sistema solo alle persone autorizzate all'utilizzo ed all'accesso ai dati.

- Annotare il time-stamp quando viene salvato un dato (sia raw data che dato aggregato), e di conseguenza consentire la visualizzazione di data e ora esistenti nell'archivio storico.
- Richiedere eventualmente le firme elettroniche sulle annotazioni, se l'opzione ER/ES (Electronic Record / Electronic Signature) è abilitata nel Server GE GE Historian.
- Abilitare stampe leggibili (human-readable, utilizzando il comando Stampa) e supporto per audit informatico immediato ed integrato (esportando direttamente tali dati in un file CSV che può essere importato in Excel o un database SQL)
- L'opzione ER/ES (Electronic Record / Electronic Signature) di GE Historian consente di mantenere un accurato e completo Audit Trail delle funzioni sia quelle operative che quelle di configurazione e manutenzione dell'applicazione con GE Historian.

Nota 1.: Anche se questa caratteristica di GE Historian è stata progettata principalmente ai fini della conformità ai dettami delle GMP emesse da FDA ed altre Agenzie per i settori regolamentati, può essere utilizzata in ogni applicazione e contesto ove sia necessaria una completa tracciabilità dell'operatività sull'impianto e del prodotto.

Nota 2.: L'opzione per l'abilitazione dell'Audit Trail di GE Historian può essere abilitata in fase di configurazione dell'applicazione o di suo successivo aggiornamento: quindi se si desidera utilizzare GE Historian in ambiente conforme al 21CFR-Part11 ed alla guida MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry March 2015, è necessario disattivare gli account guest sui computer ove si utilizzano le applicazioni di raccolta e memorizzazione dei dati storici.

Impostazioni dei parametri per la conformità in GE Historian

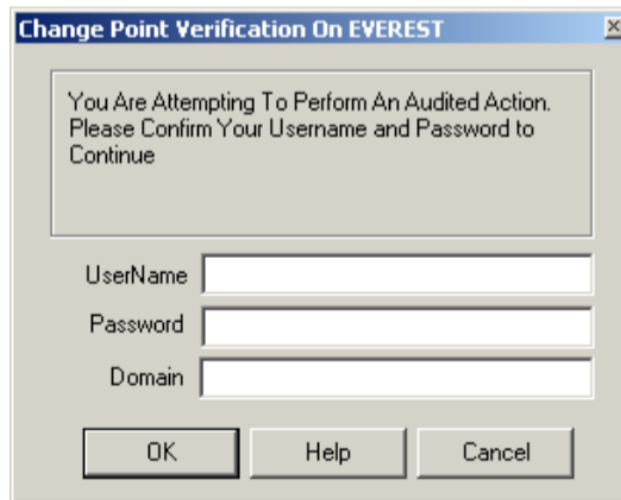
Ecco un breve prospetto per come impostare i parametri in GE Historian per avere la conformità al 21CFR-Part11 ed ai dettami della MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry (March 2015):

Field	Description
Require Point Verification (Enable/Disable)	<p>If you select Enable, GE Historian requires you to enter identifying information whenever you attempt a restricted action.</p> <p>Whenever you attempt to change the system configuration (for the tag, archive, or collector), a tag value, or other record, you must electronically "sign" the action with a username and password. If the user is authorized to make this change, the identity of the person, the action performed, and the time it was performed, are all recorded in the audit trail.</p> <p>NOTE: The audit features are not dependent on this feature being enabled. GE Historian audits all user actions regardless.</p> <p>Enabling Electronic Signatures and Electronic Records also requires you to re-verify your identity when you use the Excel Add-In, to modify or create a tag, or import data or messages.</p> <p>NOTE: This feature is available only if you have purchased the Electronic Signatures and Electronic Records option.</p>
Verification Message	<p>When point verification is enabled, a message request for username and password appears whenever you attempt to perform an action specified as requiring point verification.</p>

Esempio di accesso controllato di GE Historian

Quando si fa clic su Update sul tab Security in fase di tentativo di cambiare lo stato nella funzione "Change Point Verification", o quando si tenta di eseguire un'azione che richiede la verifica di un punto, viene visualizzata la finestra di dialogo mostrata nella figura seguente.

Al che viene richiesto di inserire il nome utente, la password e il dominio nei campi selezionati e quindi fare clic su OK per procedere al all'accesso ed all'aggiornamento.



Point Verification Dialog Box

Ne segue una registrazione sull'Audit Trail di GE Historian secondo quanto richiesto dalle norme.

Riepilogo dei requisiti ALCOA-CCEA e conformità dell'applicazione sviluppata con GE Historian

Come abbiamo detto, i dati devono essere conformi secondo le seguenti requisiti ALCOA-CCEA:

- **A – Attribuibile:** alla persona/attività che ha generato il dato. GE Historian permette di tracciare ogni dato secondo quanto stabilito in fase di configurazione in modo automatico, ed in un ambiente affidabile e "protetto". Se abilitata la funzionalità **ER/ES (Electronic Record / Electronic Signature)** di GE Historian, questo consente di mantenere un accurato e completo **Audit Trail** delle funzioni sia quelle operative che quelle di configurazione e manutenzione dell'applicazione con GE Historian, ed ogni dato risulta quindi attribuibile alla singola persona identificata in fase di log-in e/o per la quale è stata richiesta la firma elettronica.
- **L – Leggibile:** il dato deve essere leggibile e permanente (per sempre). Il dato è accessibile per utilizzo immediato ed in realtime. Viene inoltre memorizzato in un database "protetto" ed accessibile per elaborazioni (in sola lettura), consultazioni, report, ecc. Il dato storicizzato può poi essere "passato" da on-line a off-line, pur continuando ad essere accessibile con strumenti software di utilizzo corrente. I dati possono poi essere anche memorizzati su altri supporti (media) per stoccaggio di lungo periodo a scelta del Cliente.

- **C – Contemporaneo:** registrazione contestuale al processo che lo genera (con time stamp). Il dato in GE Historian viene sempre accompagnato con Time Stamp. Il clock di sistema può essere unico e sincronizzato
- **O– Originale:** il dato deve essere originale o essere una sua “copia vera” (validata). Questo requisito è insito nella gestione “digitale” del dato, ove sia, come in GE Historian, garantita l’integrità del dato (raw data) o dell’informazione conseguentemente ottenuta dall’aggregazione ed elaborazione dei dati ai fini analitici e di reportistica. La convalida della “catena” e dell’applicazione può dimostrare l’effettivo trattamento del dato in modo conforme alle GMP.
- **A – Accurato:** è effettivamente il dato che è stato rilevato? In GE Historian, non avviene manipolazione del dato: viene infatti preso e memorizzato il dato che gli “arriva” dall’applicazione che il dato lo ha raccolto. A tal fine, la convalida della “catena” e dell’applicazione può dimostrare l’effettivo trattamento del dato in modo conforme alle GMP (ed alla Gamp). Se c’è necessità di “manipolare” il dato grezzo ed aggiornarlo, questa attività viene tracciata secondo quanto richiesto da 21CFR-Part11 ed ora MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance: viene richiesto al sistema di identificare e controllare l’autore dell’aggiornamento (mediante ER/ES ed Audit Trail), viene registrato il dato originale, ed il nuovo dato (entrambi con il relativo time-stamp)
- **C – Complete:** tutti i dati raccolti sullo stesso campione. La registrazione dei dati avviene in modo automatico e secondo il “rate” di campionamento deciso in fase di configurazione
- **C – Consistent:** consequenzialità nella raccolta secondo quanto indicato dal time stamp. Anche per questo requisito, la registrazione dei dati avviene in modo automatico e secondo il “rate” di campionamento deciso in fase di configurazione. Il dato in GE Historian viene sempre accompagnato con Time Stamp in modo sequenziale. Il clock di sistema può essere unico e sincronizzato
- **E - Enduring:** che sia controllata la consistenza e salvato su un “media” resistente. Come detto, il dato storicizzato può poi essere “passato” da on-line a off-line, pur continuando ad essere accessibile con strumenti software di utilizzo corrente. I dati possono poi essere anche memorizzati su altri supporti (media) per stoccaggio di lungo periodo a scelta del Cliente.
- **A – Available:** accessibile per consultazione durante tutto il ciclo di vita del dato. Questo è garantito da GE Historian: è possibile infatti avere stampe leggibili (human-readable, utilizzando il comando Stampa) e supporto per audit informatico immediato ed integrato (esportando direttamente tali dati in un file CSV che può essere importato in Excel o un database SQL). Inoltre come detto ai punti “L” e “E”, il dato storicizzato può poi essere “passato” da on-line a off-line, pur continuando ad essere accessibile con strumenti software di utilizzo corrente. I dati possono poi essere anche memorizzati su altri supporti (media) per stoccaggio di lungo periodo a scelta del Cliente.

Conclusioni

In questa Paper abbiamo affrontato il tema della **Data Integrity** seguendo i requisiti della **Agenzie (FDA, MHRA, EMA e quelle nazionali)** che regolamentano il settore del Life Science, utilizzate da tutti i produttori di Farmaci, API, Medical Devices che seguono le **GMP** e le **Gamp** per quanto riguarda la convalida dei sistemi utilizzati nella supply-chain. In particolare, trattando di Data Integrity si sono illustrati i requisiti del cosiddetto “**ALCOA-CCEA**”, evidenziando come un prodotto software come **GE Historian** possa rappresentare una solida base per garantire conformità alle applicazioni di raccolta, memorizzazione e storicizzazione dei dati raccolti durante la produzione e sia compliant alle norme durante tutto il ciclo di vita dell’informazione relativa al prodotto.

Bibliografia e riferimenti

<https://www.gov.uk/government/publications/good-manufacturing-practice-data-integrity-definitions>

<http://www.ispe.org/uk/23-apr-2015/mhra-data-integrity-guidance-expectations.pdf>

<https://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/ireland/pda-data-integrity-seminar-presentations.pdf>

<http://www.geautomation.com/products/proficy-Historian>

Glossario

SCADA: Supervisory Control and Data Acquisition (System)

EBS: Electronic Batch Record System

MHRA: Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency

GMP: Good Manufacturing Practice

IT: Information Technology

EMA: European Medicines Agency

FDA: US Food and Drug Administration

SOP: Standard Operating Procedure

API: Active Pharmaceutical Ingredient

GAMP: Good Automated Manufacturing Practice