

Data Integrity: a logical outcome of Good documentation rules

Marisa Delbò

Pavia, 10 novembre 2017



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Precedenti 2 anni	Da oltre 2 a 5 anni precedenti	Oltre 5 anni precedenti (facoltativo)
Interessi diretti:					
Impiego in una società	X				
Consulenza per una società	X				
Consulente strategico per una società	X				
Interessi finanziari	X				
Titolarità di un brevetto	X				
Interessi indiretti:					
Sperimentatore principale	X				
Sperimentatore	X				
Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X				

* **Marisa Delbò**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso



Introduzione (1)

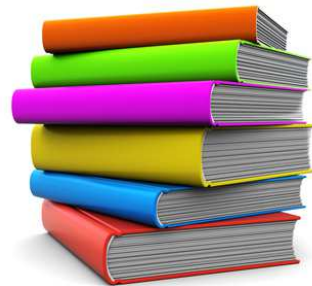


EUROPEAN COMMISSION
HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE-
GENERAL

Public Health and Risk Assessment
Pharmaceuticals

EU GMP

Fanno riferimento all'integrità dei dati (data integrity) nel capitolo 4 e nell'allegato 11



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

EU GMP Capitolo 4

Principle

Suitable controls should be implemented to **ensure the accuracy, integrity, availability and legibility of documents**. Instruction documents should be free from errors and available in writing. The term 'written' means recorded, or documented on media from which data may be rendered in a human readable form.

EU GMP Part II

- 6.11 The issuance, revision, superseding and withdrawal of all documents should be **controlled with maintenance** of revision histories.
- 6.16 Specifications, instructions, procedures, and records **can be retained either as originals or as true copies such as photocopies, microfilm, microfiche, or other accurate reproductions of the original records**. Where reduction techniques such as microfilming or electronic records are used, suitable retrieval equipment and a means to produce a hard copy should be readily available.



EU GMP Capitolo 4

Generation and Control of Documentation

4.1.

Appropriate controls for electronic documents such as templates, forms, and master documents should be implemented. Appropriate controls should be in place to ensure the integrity of the record throughout the retention period.

EU GMP Part II

5.43 Computerized systems should have sufficient controls to prevent unauthorized access or changes to data. There should be controls to prevent omissions in data (e.g. system turned off and data not captured). There should be a record of any data change made, the previous entry, who made the change, and when the change was made.

5.48 A means of ensuring data protection should be established for all computerized systems.

5.46 Incidents related to computerized systems should be recorded and investigated.

6.12 A procedure should be established for retaining all appropriate documents



EU GMP Capitolo 4

Retention of Documents

4.10 It should be clearly defined which record is related to each manufacturing activity and where this record is located.

Secure controls must be in place to ensure the integrity of the record throughout the retention period and validated where appropriate.



EU GMP Part II

6.11 The issuance, revision, superseding and withdrawal of all documents should be **controlled with maintenance** of revision histories.

6.12 A procedure should be established for **retaining all appropriate documents**

6.15 During the retention period, **originals or copies of records** should be readily available at the establishment where the activities described in such records occurred.



EU GMP Annex 11

1. Risk Management

Risk management should be applied throughout the lifecycle of the computerised system taking into account patient safety, **data integrity** and product quality. As part of a risk management system, decisions on the extent of validation and **data integrity controls** should be based on a justified and documented risk assessment of the computerised system.

7.2 Regular back-ups of all relevant data should be done. **Integrity and accuracy of backup data** and the ability to restore the data should be checked during validation and monitored periodically.

17. Archiving

Data may be archived. This **data should be checked for accessibility, readability and integrity**. If relevant changes are to be made to the system (e.g. computer equipment or programs), then the ability to retrieve the data should be ensured and tested.



Introduzione (2)

FDA

Secondo la normative FDA le Aziende devono essere in conformità al

Title 21 of the *Code of Federal Regulations (CFR)* – Part 11, commonly known as "21 CFR 11". 21 CFR Part 11:e-records,e-signatures (Agosto 2003)

Concetto fondamentale: tutti i dati elettronici e le firme elettroniche devono essere conservati e considerati equivalenti e affidabili quanto quelli registrati su carta.

- *draft* Guidance for Industry on Data Integrity and Compliance with cGMP - Aprile 2016



Introduzione (3)

MHRA

Gennaio 2015: Pubblicazione linea guida su “Data Integrity”

Marzo 2015: pubblicazione revisione Guida linea guida su “Data Integrity” con maggiori e più rigorosi dettagli sulle aspettative dell’autorità regolatoria.

WHO

Ottobre 2015: pubblica consultazione linea guida per eventuali commenti (entro 30 Novembre 2015).

31 maggio 2016: Approvazione TRS966 “Guidance on good data and record management practices” (Annex 5)



Linea Guida WHO



Appendix 1: aspettative ed esempi di considerazioni specifiche di gestione del rischio per l'attuazione dei principi di ALCOA 8-plus nei sistemi cartacei ed elettronici

Attributable	
Expectations for paper records	Expectations for electronic records
<p>Attribution of actions in paper records should occur, as appropriate, through the use of:</p> <ul style="list-style-type: none">• initials;• full handwritten signature;• personal seal;• date and, when necessary, time.	<p>Attribution of actions in electronic records should occur, as appropriate, through the use of:</p> <ul style="list-style-type: none">• unique user logons that link the user to actions that create, modify or delete data;• unique electronic signatures (can be either biometric or non-biometric);• an audit trail that should capture user identification (ID) and date and time stamps;• signatures, which must be securely and permanently linked to the record being signed.

Introduzione (3)

PIC/S

25 September 2007:

Publicazione linea guida "Good Practices for Computerised Systems in Regulated "GxP" Environments"

Agosto 2016: Good Practice for data management and integrity in regulated GMP/GDP environments (in revisione)



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Linea Guida PIC/S

Capitolo 8: Aspettative nella generazione, distribuzione e controllo delle registrazioni



Expectations	Potential risk of not meeting exp.
<p>Documents should be stored in a manner which ensures appropriate version control.</p> <p>Master copy (in soft copy) should be prevented from unauthorised or inadvertent changes</p> <p>E.g.: For the template records stored electronically, the following precautions should be in place:</p> <ul style="list-style-type: none">-Access to master templates should be controlled- master documents should be stored in a manner which prevents unauthorised changes	<p>Inappropriate storage conditions can allow unauthorised modification, use of expired and/or draft documents or cause the loss of master documents.</p> <p>The processes of implementation and the effective communication are just as important as the document.</p> <p>Master copies should contain distinctive marking so to distinguish the master from a copy, e.g. use of colored papers or inks so as to prevent inadvertent use</p>



L'approccio di FDA

I primi casi di frode furono verificati già negli anni 2005 e 2006 quando FDA ispezionò alcune officine, rilevando che:

le copie cartacee dei cromatogrammi differivano radicalmente dalle copie elettroniche registrate nei sistemi informatici.

Nel 2009, FDA adotta azioni restrittive contro la più grande compagnia produttrice di generici, per falsificazione e manipolazione di dati.

Le Warning Letters su problemi di data integrity pubblicate da FDA negli ultimi anni sono notevolmente aumentate interessando anche officine italiane.



A livello globale

EMA

- valutazione approccio comune per affrontare tale problematica, soprattutto per quanto riguarda gli API.
- Warning Letters emesse da FDA comportano azioni regolatorie delle Agenzie Europee con la supervisione di EMA.

PIC/S

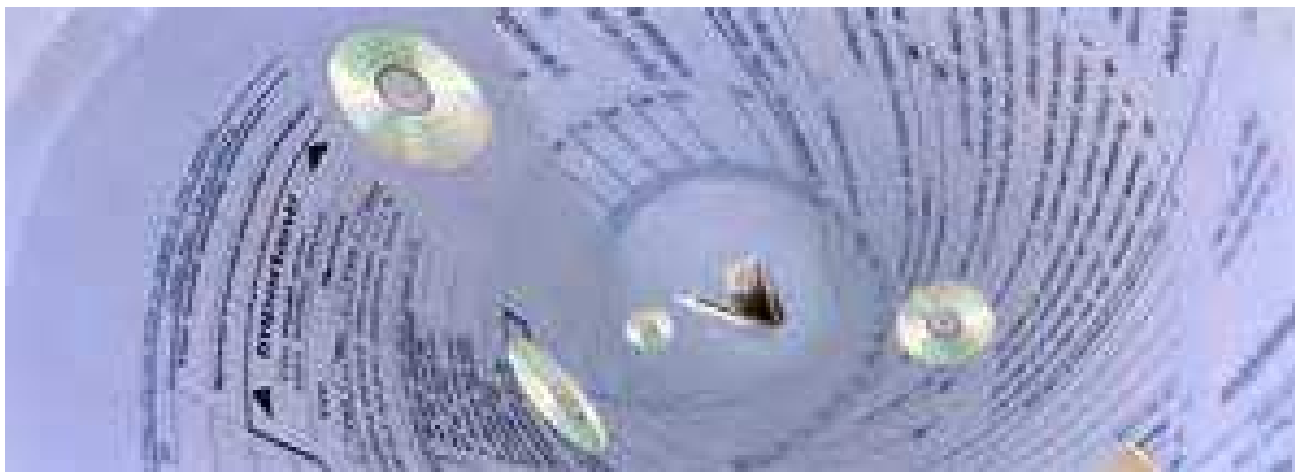
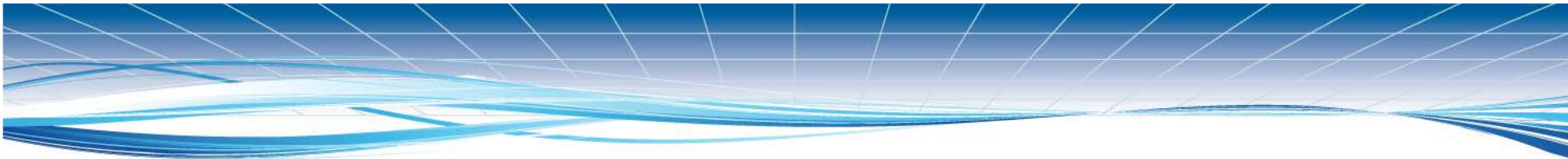
- istituzione gruppo di lavoro su "Data integrity" per redazione linea guida al riguardo.
- Corsi specifici per gli ispettori dei paesi che fanno parte del PIC/S.



Azioni AIFA per la verifica dell'integrità dei dati

- Training specifico di tutti ispettori sulla verifica dell'integrità dei dati da parte di auditor esperti su tale problematica.
- Conduzione di Ispezioni congiunte con FDA e scambio di informazioni (inspection report).
- Ispezioni comprendono parte dedicata alla verifica dell'integrità dei dati.
- Conduzione ispezioni su segnalazione.
- Partecipazione ad eventi internazionali e PIC/S working group on data integrity.





CONTATTI

t 06 59784387

e m.delbo@aifa.gov.it

w www.agenziafarmaco.gov.it