

Antonella Volpe
Quality Assurance and Regulatory Affairs Manager

 **CHEMO**
Industriale Chimica s.r.l.

Data Integrity nella produzione di API



FEDERCHIMICA

ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

*Milano, 27 aprile 2017
c/o Auditorium Federchimica
Via Giovanni da Procida, 11 - Milano*

L'integrità dei dati è da considerarsi
aspetto intrinseco e fondamentale del Sistema Qualità aziendale,
avendo come obiettivo primario di
garantire che i Principi Attivi immessi sul mercato
siano conformi alle caratteristiche qualitative predeterminate
e a quanto riportato nella documentazione depositata
presso gli Enti regolatori.

Da quanto sopra, se ne evince che il **Sistema Qualità basato sull'integrità dei dati**
è una **condizione imprescindibile nel tema della tutela della Salute Pubblica.**

ma cosa significa letteralmente INTEGRITA' dei DATI ?



con il termine integrità dei dati si intende, nell'ambito della sicurezza informatica e delle telecomunicazioni, **la protezione dei dati e delle informazioni nei confronti delle modifiche del contenuto, accidentali oppure effettuate da una terza parte, essendo compreso nell'alterazione anche il caso limite della generazione ex novo di dati ed informazioni.**

generating, transforming, maintaining and assuring the accuracy, completeness and consistency of data during its entire life cycle.



generare, trasformare, mantenere e assicurare la completezza, accuratezza e la coerenza dei dati durante l'intero ciclo di vita.

L'integrità dei dati è
aspetto intrinseco del processo di
Rilascio sul mercato
di sostanze destinate alla tutela della Salute Pubblica.

l'obiettivo primario del DATA INTEGRITY è garantire
e dare evidenza formale che non vi siano casi di
ALTERAZIONE DEI DATI ovvero che non vi sia
CONTRAFFAZIONE

Si parla di alterazione del dato riferendosi a:

- la sua modifica in termine illecito e non tracciato
- la sua cancellazione
- la sua generazione senza che questo sia parte di quanto previsto dal processo oggetto della registrazione

Rischio per la salute pubblica

In caso di deviazioni con impatto negativo sulla qualità e la sicurezza dei medicinali;

Intensificazione dell'attività regolatoria (Regulatory escalation)

- Ripetizione di ispezioni da parte di altri enti regolatori;
- divieto di importazione di API o medicinali in altri paesi sulla base dei verbali ispettivi e degli Statement di GMP non-compliance;
- Aumento del livello di rischio di GMP compliance del sito produttivo;

Danno di immagine

Perdita di credibilità e affidabilità presso le agenzie regolatorie e presso il pubblico in conseguenza alla pubblicazione delle warning letters e degli statement of GMP non-compliance.

riferimenti normativi specifici:

FDA CFR 21 part 11 - Eudralex Annex 11



Industriale Chimica s.r.l.



MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry (March 2015 and July 2016)

- https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/412735/Data_integrity_definitions_and_guidance_v2.pdf



FDA Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry Draft Guidance (April 2016)

- <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliance/regulatoryinformation/guidances/ucm495891.pdf>



WHO Draft Guidance on Good Data and Record Management Practices (September 2015)

- http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Guidance-on-good-data-management-practices_QAS15-624_16092015.pdf



PIC/S PI 041-1 (Draft) Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments (August 2016)

- https://www.picscheme.org/useruploads/documents/PI_041_1_Draft_2_Guidance_on_Data_Integrity_2.pdf

AIFA ha in più modi invitato tutte le aziende ad aumentare la consapevolezza sull'importanza del **DATA INTEGRITY**, certo oggetto di verifica durante i sopralluoghi ispettivi. AIFA ha ribadito che nell'ultimo anno FDA ha emesso numerose warning letter in merito. E' stato inoltre precisato che gli ispettori italiani hanno seguito corsi specifici sulla gestione dei dati grezzi (elettronici) e che si aspettano una gestione appropriata del dato elettronico rispetto alla sua integrità.

REQUISITI per confermare l'INTEGRITA' DEL DATO:

A - attributable to the person generating the data

L - legible and permanent

C - contemporaneous

O - original record (or 'true copy')

A - accurate

Il dato deve:

- GARANTIRE LA TRACCIABILITA' DELLA PERSONA CHE LO GENERA
- ESSERE LEGGIBILE E PERMANENTE
- ESSERE CONTEMPORANEO
- ESSERE UN RECORD ORIGINALE
- ESSERE «ACCURATO»

ai requisiti “ALCOA” sono aggiunti anche i seguenti requisiti “CCEA”:



-
- C** – **Complete:** completo (tutto quanto generato sul singolo lotto, per esempio)
 - C** – **Consistent:** coerente per tutto quanto raccolto e durante tutto il suo lifecycle
 - E** – **Enduring:** duraturo (salvato su un “supporto” resistente/affidabile/sicuro)
 - A** – **Available:** accessibile per consultazione durante tutto il ciclo di vita del dato

obiettivo

istituire e mantenere aggiornato un
Sistema Qualità
basato sull'integrità dei dati



come?

- avere chiaro l'oggetto dell'analisi
- predisporre un metodo di lavoro
- dare evidenza documentale dello stato dell'arte
- definire una risk analysis
- definire una GAP analysis
- porre in atto le azioni necessarie per il soddisfacimento dei requisiti

I requisiti di integrità dei dati valgono sia per i dati manuali (cartacei) che per i dati elettronici (ed intrinsecamente per i sistemi ibridi – elettronico/cartacei)

Data integrity requirements apply equally to manual (paper) and electronic data.



Manufacturers and analytical laboratories should be aware that reverting from automated / computerised to manual / paper-based systems will not in itself remove the need for data integrity controls.

Concepire un sistema cartaceo di gestione dei dati nel 2017 non solo è irrealistico, ma può essere visto anche come un mancato adeguamento all'articolo 23 della Direttiva 2001/83/CE, e dal D.lgs. 219/06 che impone di adeguarsi al progresso scientifico.

Il tema Data Integrity non va visto come un «argomento nuovo», ma come lo stesso di prima, coniugato in maniera nuova.

Come si è passati dall'industria tradizionale all'industria 4.0, non ci si deve limitare al concetto di dato fine a se stesso, ma si deve parlare di **GOVERNANCE dei DATI**.

Proprio l'obiettivo di Governance dei dati è l'evoluzione delle aspettative già esistenti: **la governance dei dati riguarda l'intero ciclo di vita dei dati**, dalla loro generazione e registrazione all'elaborazione (compresa la trasformazione o migrazione), uso, conservazione, archiviazione/recupero e distruzione.

Parlare di Governance significa affrontare il tema **“tracciabilità 2.0”**: dati che determinano la qualità di un sistema/prodotto.

Il patrimonio informativo di una qualsiasi organizzazione è, insieme alle persone e ai mezzi finanziari, l'asset di maggior valore di cui si possa disporre. E anche, dei tre, il più difficile da creare e gestire.

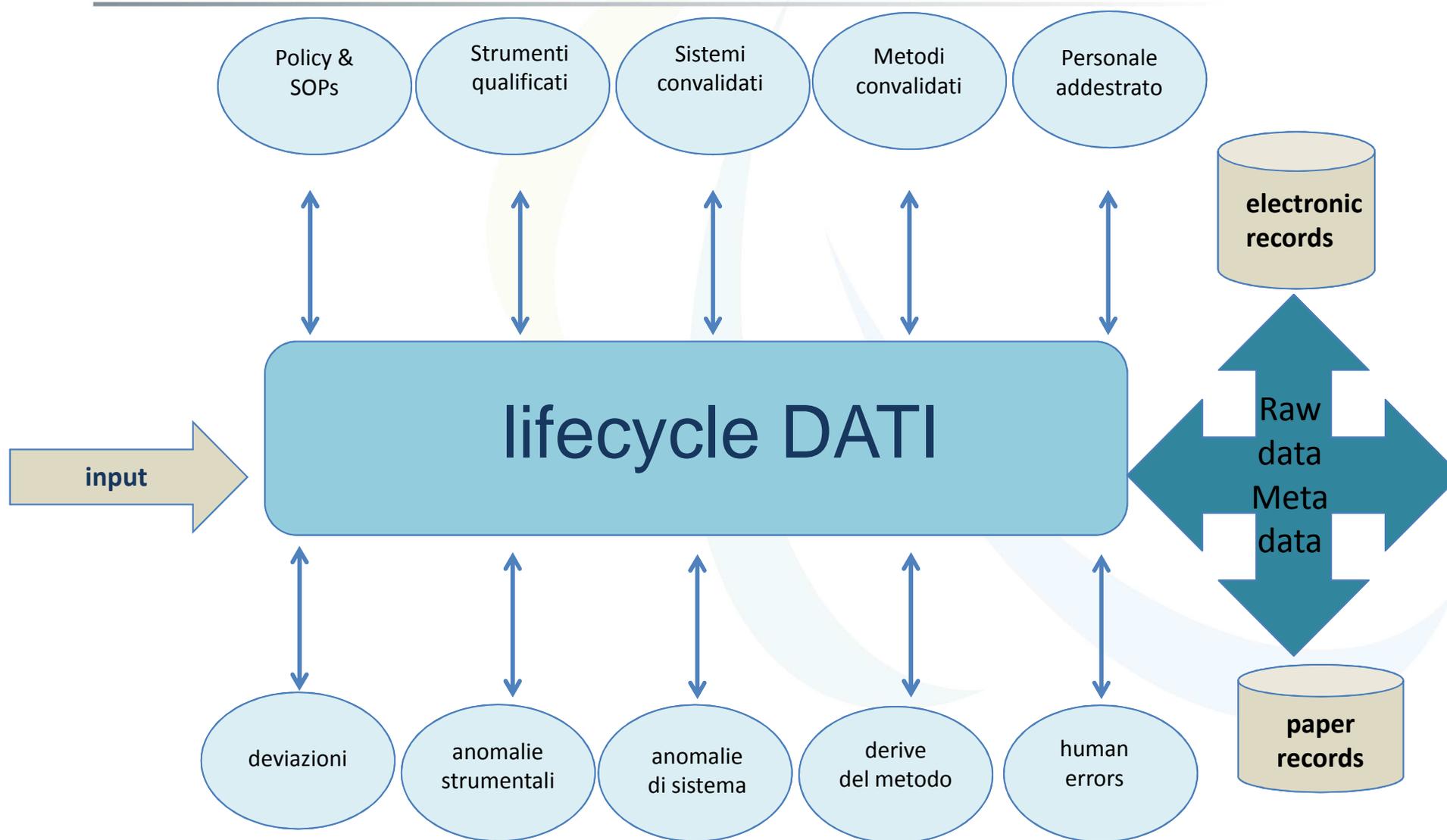
Trasformare la massa di dati che con flusso praticamente continuo confluisce nei Sistemi Informativi in modo d'avere la conoscenza 'unica e vera' di ciò che è avvenuto ed avviene in un'impresa è un processo che assorbe importanti risorse umane, economiche e tecnologiche ed è tanto più complesso e oneroso quanto più i dati di partenza provengono da fonti diverse, con diversa struttura.

È da questa constatazione che nasce il concetto di Data Governance, che si può definire come **l'insieme delle attività volte a gestire persone, processi, metodologie e tecnologie dell'informazione al fine di realizzare un costante e corretto trattamento di tutti i dati che abbiano importanza per un'organizzazione.**

Non è una tecnologia, ma un insieme di strategie, processi e regole da definire a monte dell'utilizzo dei dati, allo scopo appunto di esercitare un fattivo controllo sui processi e sui metodi usati prevenirne gli errori e per suggerire gli interventi necessari a risolvere i problemi creati da dati di scarsa qualità.

Governance dei dati: insieme degli accorgimenti adottati per assicurare che i dati, a prescindere dal formato in cui siano stati generati, registrati, processati, conservati ed usati rispettino i principi del “Data Integrity”:

1. che sia chiaro chi è il responsabile di ciascun dato per tutto il suo ciclo di vita
2. che processi e sistemi siano progettati, usati e verificati sulla base dei principi del Data Integrity, includendo il controllo di modifiche intenzionali o involontarie al dato.
3. che ci sia personale ben addestrato circa l'importanza dei principi del Data Integrity così da creare una cultura della trasparenza, in modo che ciascuno riporti pubblicamente errori, omissioni o risultati anomali.
4. che venga effettuata un'analisi del rischio per individuare quali siano i possibili problemi per l'integrità dei dati e porre in essere tutte le azioni per minimizzare tali non conformità.



siamo di fronte ad un obiettivo talmente importante per cui non possiamo pensare di poter premere un tasto «on / off»

E' un percorso, in cui dobbiamo avere ben chiaro

- il punto di partenza
- le tappe
- la destinazione

road map

PUNTO DI PARTENZA = FOTOGRAFIA della SITUAZIONE

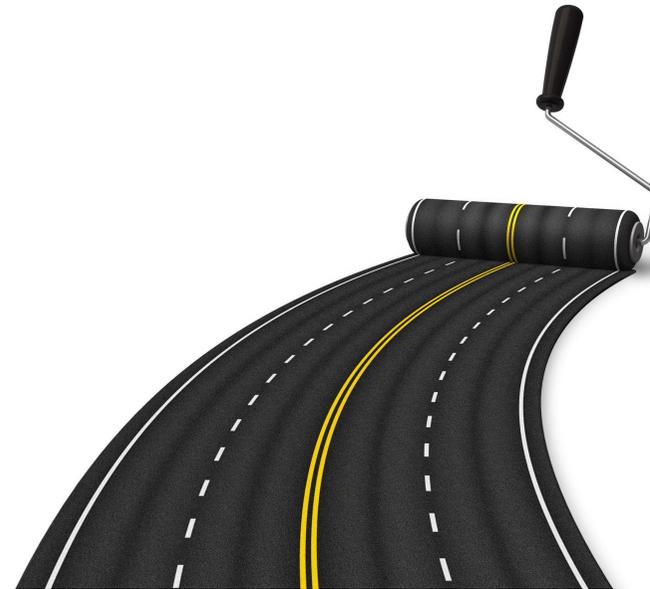


Industriale Chimica s.r.l.

Per effettuare una fotografia dello stato dell'arte e disporre di una valutazione dei rischi ad esso correlabili, si consiglia di procedere con una mappatura del sistema, realizzando una **rappresentazione visiva dell'oggetto da analizzare**, con i benefici che questo comporta:

- facilitare la comprensione del sistema
- facilitare la spiegazione del sistema
- consentire un'analisi "organizzata" anche dei sistemi complessi
- identificare i rischi associati al sistema
- facilitare i processi decisionali

Tale mappatura può essere realizzata tramite domande chiave applicabili a ciascuno dei sistemi disponibili ed in uso all'interno dell'azienda (siano essi informatici o meno) che consentano di classificare ai fini dei requisiti del Data Integrity la criticità e tracciabilità del sistema.



Il percorso prosegue avviando la prima fase della mappatura: per ciascun oggetto presente nell' inventario si cercherà di rispondere in modo univoco "si/no" alle domande che sono state definite per **determinare in modo oggettivo la criticità e la tracciabilità del sistema.**

criticità del sistema



Industriale Chimica s.r.l.

il sistema genera un dato utilizzato per l'immissione in commercio della sostanza

Il sistema identifica chi/cosa ha generato il dato

Il sistema produce informazioni leggibili e permanenti

Il sistema registra il dato contemporaneamente alla sua generazione

Il sistema genera un dato originale evitandone la duplicazione

Il sistema produce un dato preciso

tracciabilità del sistema

Il sistema ha la possibilità di accessi controllati e nominativi, protetti

A diverse utenze sono assegnabili diversi livelli di operabilità

I dati sono salvati contestualmente alla generazione nel database e in formato protetto

Il salvataggio dati è automatico

Il sistema ha un audit trail interrogabile e non disattivabile

Il sistema consente verifica e firma elettronica del dato



Una volta condotta la fase di identificazione dell'oggetto, di analisi e valutazione dei rischi potenziali, si prosegue nel percorso con una fase di riduzione del rischio, ovvero

si mettono in campo le azioni necessarie per raggiungere l'obiettivo di integrità.

L'obiettivo dell'attività di riduzione del rischio deve essere quello di

avere un sistema sotto controllo,

in accordo con il grado di rischio che l'azienda intende accettare.

Questa attività è definita come GAP Analysis:

**analizzare la situazione attuale e
governare il processo di evoluzione
verso la condizione desiderata tramite azioni mirate ed efficaci.**

L'esito delle azioni messe in campo deve avere come obiettivo la possibilità di modificare le risposte negative date in fase di mappatura della criticità e complessità del sistema (risk analysis), arrivando a confermare il soddisfacimento dei requisiti di integrità, ovvero dell'ALCOA.

La meta di tale percorso è poter avere di un sistema di governance dei dati: disporre di misure atte a garantire che i dati, indipendentemente dal formato in cui i dati siano generati, vengano registrati, elaborati, memorizzati e utilizzati e conservati in modo da garantire una registrazione completa, coerente e precisa per tutto il ciclo di vita dei dati al fine di rispettare i principi di integrità compreso il controllo su modifiche volontarie e involontarie delle informazioni, ovvero di aver soddisfatto i requisiti ALCOA.

I sistemi di governance dei dati devono comprendere la formazione del personale sull'importanza dei principi di integrità dei dati e la creazione di un ambiente di lavoro che incoraggi una cultura di apertura alla dichiarazione di eventuali errori, omissioni e risultati aberranti.

Oltre ad un sistema di governance dei dati omnicomprensivo, che deve includere policy, procedure e formazione del personale sull'importanza dell'integrità dei dati, occorre tenere in considerazione controlli organizzativi (es. procedure) e tecnici (es. accesso al sistema computerizzato, accessi al sistema cartaceo, etc) applicati alle diverse aree del sistema di qualità. Gli sforzi e le risorse destinati al controllo organizzativo e tecnico degli elementi del ciclo di vita dei dati devono essere commisurati alla loro criticità in termini di impatto sugli attributi di qualità del prodotto



Industriale Chimica s.r.l.



**THANK YOU
FOR YOUR
ATTENTION**

ANY QUESTIONS ?

NO? GREAT! BYE