

Inspections to API manufacturers on data integrity by Authorities

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



Approccio AIFA relativo all'integrità dei dati

- **Ispezioni** comprendono parte dedicata alla **verifica dell'integrità dei dati**.
- Le **stampe** provenienti dai sistemi informatici, in particolare quelle relative alle analisi di controllo qualità non sono più considerate rilevanti, se non **accompagnate dai relativi dati elettronici generati dai sistemi informatici** sottoposti a verifica ispettiva.
- **Non conformità relative a manipolazione dei dati** (anche se non venga accertata la volontà di falsificare i dati), **considerate deviazioni gravi non solo per il CQ ma anche al sistema assicurazione qualità**.



Integrità dei dati e Manipolazione dei dati

- Il mantenimento dell'integrità dei dati crea un terreno su cui è reso possibile attuare la manipolazione dei dati ai fini di frode.
- La maggioranza dei problemi sono correlate ad una cattiva pratica documentale (bad practice), a carenze comportamentali e organizzative e sistemi poco robusti che sono alla base della possibilità di una manipolazione dei dati.

Integrità dei dati

Prevenzione di cambiamenti non intenzionali

Manipolazioni dei dati

Modifiche intenzionali dei dati



Deviazioni (1)

Principali e più ricorrenti deviazioni riscontrate

Sistemi cartacei e elettronici:

- **Non corretta acquisizione dei dati:**
 - Acquisizione dati grezzi non contemporanea
 - Presenza di correzioni non GMP
 - “Delega” alla registrazione
 - Mancanza doppio controllo
 - Deviazioni o fuori specifica non tracciati
- **Mancanza di controllo nella distribuzione dei documenti:**
 - numero di copie stampate non controllato
 - registrazioni su log book non ufficiali da parte degli operatori di produzione o del controllo qualità
 - Non corretto trasferimento dei dati cartacei su file elettronici



Deviazioni (2)



Sistemi elettronici:

- Sistemi informatici **non convalidati per l'intended use**
- **Files non convalidati per la gestione di dati** (Registri reclami, deviazioni, OOS, gestiti mediante file word/excel)
- Utilizzo di credenziali con il profilo di **System Administrator**;
- Possibilità di **modifica data e ora**
- **Livelli di accesso non definiti** per i diversi profili utente e livelli di attività; **unica password di accesso** comune per più operatori
- Mancanza di **log-off temporizzato** per gli utenti
- **Audit Trails** non attivati nei sistemi informatici



Deviazioni (3)

Sistemi elettronici:

- Non corretta **acquisizione dei dati elettronici** (dati statici e dati dinamici)
- Esecuzione di iniezioni cromatografiche non ufficiali (**trial injections**)
- **Cancellazione o sovrascrittura** di analisi cromatografiche
- Mancanza procedura per **integrazione manuale**
- Mancanza di **procedura per la revisione dei dati**
- Mancata **revisione degli audit trails** da parte del personale responsabile
- Mancanza di **back-up** per dati elettronici
- Difficoltà **reperimento veloce dati (grezzi e finali)** archiviati in sistemi dismessi



Deviazioni (4)



- Discrepanza tra il **numero delle piastre incubate** e il **numero stabilito** nella procedura (SOP)
- Discrepanza tra il **numero di punti da campionare** e il **numero dei risultati** (acqua p.p.i, monitoraggi ambientali)
- CFU sottostimate

Deviazioni frequenti nelle analisi microbiologiche considerate come gravi problemi di data integrity

Alcuni suggerimenti per le aziende (1)

- Istituzione di *data governance*
- **Risk assessment** per una mappatura completa di tutti i sistemi informatici a impatto GMP per **verifica stato di convalida**. **VMP dei sistemi informatici non convalidati** sulla base della loro criticità.
- **Procedure** per la **revisione sistematica degli audit trails** al fine di assicurare che i dati informatici registrati non vengano alterati, cancellati o persi.
- Sistemi di **back-up** e **archiviazione** dei dati sicuri e che consentano un veloce recupero.



Alcuni suggerimenti per le aziende (2)

- **Cultura dell'integrità dei dati:**
 - **Formazione e sensibilizzazione** del personale operativo
 - **Formazione specifica** per il personale che lavora direttamente con i sistemi informatici.
 - **Formazione specifica del personale responsabile della revisione** degli audit trails.
- **Autoispezioni** rivolte alla verifica dell'integrità dei dati cartacei e informatici.
- Verifica dei dati elettronici anche negli **audit ai fornitori**.



Data integrity - Cause di non conformità

Le cause che possono portare le aziende a manipolare i dati possono essere dovute a numerosi fattori, fra questi:

- Carenza di personale e/o strumenti/locali;
- Lavoro eccessivo, fretta nell'esecuzione delle operazioni (registrazioni incomplete, non accurate, non contestuali);
- Pressione eccessiva sul personale;
- Assenza di consapevolezza e scarso addestramento (visto come costo) di operatori e manager



Probabili implicazioni in caso di violazioni alle GMP concernenti l'integrità dei dati (1)

Rischio per la salute pubblica

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

Conseguenze: ritiro dei lotti, divieto d'uso o di importazione, sospensione dell'autorizzazione alla fabbricazione e/o dell'AIC.

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;



Probabili implicazioni in caso di violazioni alle GMP concernenti l'integrità dei dati (2)

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.

Diminuzione del fatturato e delle azioni delle società

Svantaggio competitivo



Conclusioni (1)

Agenzie regolatorie:

Consapevolezza del pericolo che i dati informatici non vengano sempre trattati in maniera appropriata dalle Aziende farmaceutiche.

Talvolta i dati informatici sono manipolati e falsificati con conseguenze critiche in termini di sicurezza e disponibilità dei medicinali.

Ispezioni mirate anche alla verifica più accurata delle modalità di gestione dei dati cartacei ed elettronici.

Scambio di informazioni circa l'affidabilità delle aziende ai fini della tutela della salute pubblica.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Conclusioni (2)

Aziende:

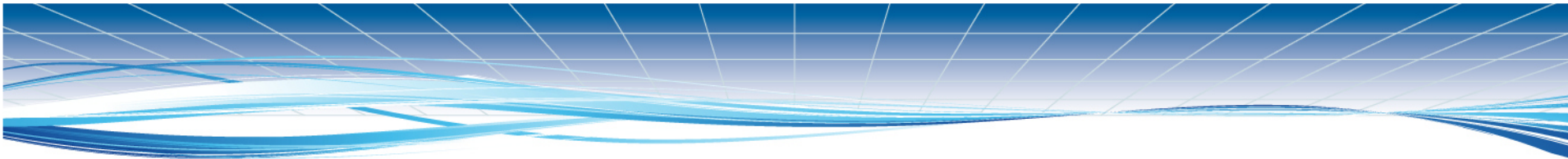
Verifica dell'integrità dei dati (cartacei e informatici) durante tutto il loro ciclo di vita, attraverso istituzione di una politica di **data governance** che comprenda controlli mirati concernenti: produzione, trattamento, registrazione, verifica, loro utilizzo nel processo decisionale, archiviazione, recupero ed eventuale eliminazione alla fine del periodo di archiviazione pre-stabilito.

Valutazione:

- Criticità dei dati per il processo decisionale
- Rischio di manipolazione e possibilità di rilevazione

Al fine di stabilire le misure di controllo più appropriate per la minimizzazione del rischio e delle conseguenze, per eventuali azioni correttive e per prevenire il ripetersi di eventi correlati a cattiva gestione o manipolazione dei dati





CONTATTI

t 06 59784387

e m.delbo@aifa.gov.it

www.agenziafarmaco.gov.it