

DATA INTEGRITY NEI PROCESSI PRODUTTIVI

a cura di F. Borgia, R. Difi, G. Limatola

INTRODUZIONE

Nel corso degli ultimi 30 anni, la numerosità dei sistemi informatici e la loro complessità ha contestualmente obbligato gli enti regolatori ad analizzare con un approccio globale e strutturato metodologie e strumenti che sembravano già consolidati nell'industria del farmaco concentrandosi dapprima sui sistemi computerizzati in uso e poi sui processi e i dati gestiti dagli stessi sistemi. A partire dal 1983 (anno dell'emissione di Guide to the inspection of Computerized Systems in Pharmaceutical Processing - "Blue Book") ad oggi abbiamo assistito all'evoluzione della più comunemente detta "computer system validation" regolamentata oggi da pilastri normativi e linee guida di settore fra i quali si annoverano: US FDA 21 CFR Part 11, PIC/S PI 011, EU GMP Annex 11 e GAMP Guide vers. 5. Purtroppo le normative nascevano e si evolvevano con il presupposto di regolamentare sistemi con una tecnologia superiore rispetto a quelli

di cui erano dotate le stesse aziende e alla loro capacità reale di aderire alle norme nella vastissima panoramica di sistemi computerizzati considerati e valutati poi irrimediabili. Dopo molti anni di ammodernamento tecnologico obbligato, che prediligeva fornitori di sistemi computerizzati con una progettazione il più possibile aderente alle richieste degli enti regolatori, un dilagante rischio di contraffazione dei dati dirottava l'attenzione degli enti regolatori verso un concetto più esteso del semplice utilizzo di un sistema informatico convalidato; gli enti approdano così dopo anni di svecchiamento dei sistemi denominati legacy alla regolamentazione dei dati sia manoscritti che elettronici introducendo importanti concetti di equivalenza e di integrità, sicurezza e disponibilità dei dati per tutto il loro ciclo di vita. Nasce così il tema dell'integrità dei dati con una chiara raccomandazione alla definizione di un piano per la gestione dei rischi al

fine di assicurare la compliance dei dati e di piani di controllo commisurati al rischio identificato. L'emissione dell'MHRA nel marzo 2015 pur con alcune inesattezze segna una rivoluzione con una aspettativa di controllo dei dati già esistente ma mai così fondata sull'adeguatezza dei processi di qualità delle Aziende Farmaceutiche partendo da una dirigenza che incoraggia la trasparenza e una cultura generale sulla percezione dei rischi di fallire sull'integrità dei dati. Il focus è inevitabilmente su tutto il ciclo di vita del dato, da quando viene generato a come viene conservato. Fornire prova sull'integrità del dato significa garantire l'identità, la sicurezza, l'efficacia, la forza e la purezza del prodotto, in una parola la "qualità dello stesso".

I risultati delle ispezioni non sono confortanti e dimostrano che molte

Aziende Farmaceutiche difettano di sistemi e processi di qualità adeguati e spesso la mancata integrità dei dati è correlata ad una ipotesi di frode da parte degli enti ispettivi, con rischio di una mancata compliance GxP e conseguente rischio di business.

Il grafico presente in Figura 1, rileva negli ambienti di laboratorio e di produzione un aumento crescente negli anni di "Notifiche 483" da parte dell'FDA in ambito di data integrity.

La domanda a cui ogni produttore di farmaci deve dare una risposta concreta è: come devono essere gestiti i dati della mia azienda per *garantirne l'integrità*? Mentre i laboratori QC hanno già dato delle risposte in tal senso i reparti di produzione sono in netto svantaggio sia per cultura che per tecnologie.

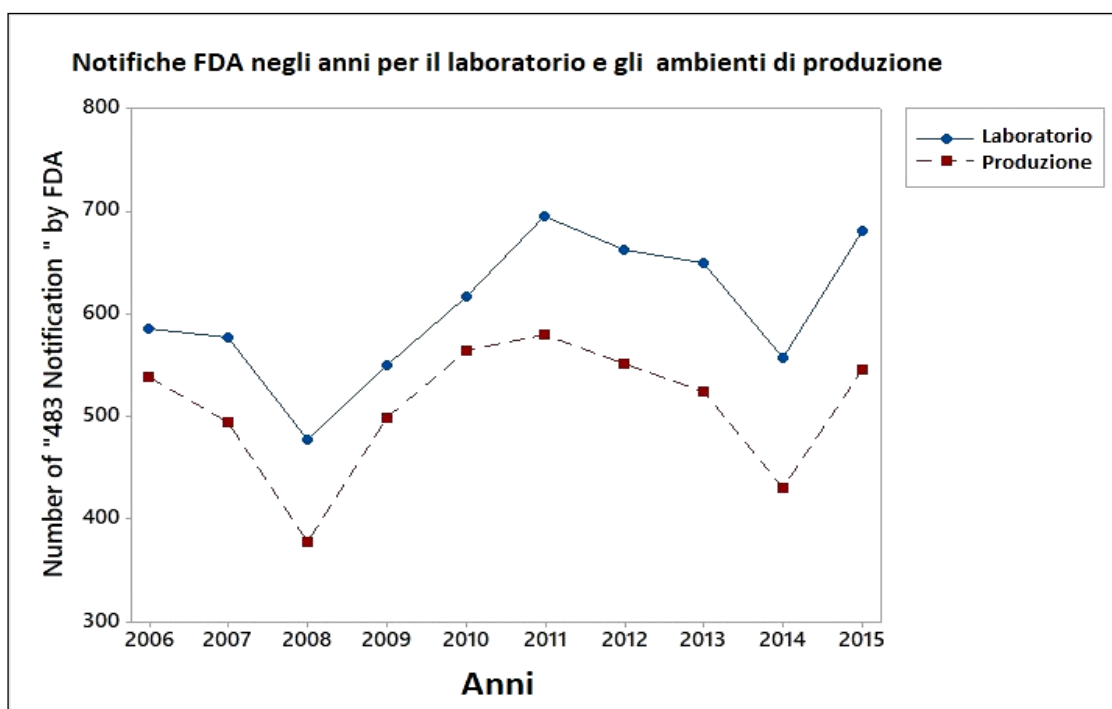


Figura 1 - Andamento delle notifiche FDA negli anni

IL RUOLO DEL DATA INTEGRITY NEL CONTROLLO DEI PROCESSI DI PRODUZIONE

Un controllo robusto e nello stesso tempo flessibile dei processi di produzione, è la chiave per applicare a quest'ultimi i concetti di data integrity. La strategia del controllo dei processi per come viene prospettata dalle relative norme, non è ancora del tutto riflessa correttamente nei sistemi di automazione costituenti i reparti di manifattura delle aziende farmaceutiche. Questo gap comporta di conseguenza una mancata garanzia dell'integrità del dato durante il suo ciclo di vita. Pertanto è necessario che all'interno dell'industria farmaceutica si sviluppi una cultura ed una consapevolezza nelle figure e nei reparti che la costituiscono, sull'applicazione di questi concetti. La progettazione di strategie di controllo focalizzate ed adattate alle caratteristiche di un determinato tipo di produzione è il primo passo nell'assicurare che il processo di manifattura venga condotto in maniera robusta e allo stesso tempo flessibile. Bisogna considerare inoltre l'esigenza di compliance dei parametri critici di processo (CPP) e degli attributi critici di qualità (CQA) verso i requisiti che il data integrity obbliga a raggiungere per assicurare la qualità del prodotto. Le caratteristiche dei processi

devono essere definite; per assicurare l'integrità del dato è necessario mettere in correlazione queste caratteristiche con le istruzioni di lavoro e definire in quali modalità il dato si trasferisce da una fase all'altra durante tutto il suo ciclo di vita. Perciò un ruolo fondamentale lo gioca l'acquisizione delle competenze nel comprendere l'impatto delle linee guida in merito al data integrity, sul pacchetto documentale odierno relativo alla robustezza dei processi e al loro controllo flessibile. La definizione del processo perciò è determinante anche nella gestione e calcolo del rischio associato.

Il motore principale che spinge verso la compliance e verso l'adesione a standard di qualità sempre più elevati è quello di evitare un eventuale "Drug shortage", condizione per la quale l'azienda farmaceutica è costretta ad interrompere la fornitura di farmaco (temporanea o permanente). Secondo i dati FDA, il 65% dei casi nei quali si è verificato un evento di Drug Shortage, è da attribuire a non conformità in produzione e ad eventi di qualità. E' chiaro quindi come la carenza di integrità del dato o la sua totale assenza durante il processo produttivo indebolisce e mina la

certezza nella sicurezza, efficacia e qualità di quel farmaco. Inoltre i problemi legati all'integrità del dato possono severamente impattare il business aziendale e creare un danno d'immagine che porta ad inevitabile danno economico, senza trascurare il fatto che sottoporre agli enti ispettivi e regolatori falsi dati equivale ad una frode.

I motivi elencati sopra, spingono di conseguenza la cosiddetta "Pharma Industry 4.0" verso una verticalizzazione dell'integrazione della manifattura con l'Information Technology. Nello specifico l'integrazione sta avvenendo tra il reparto di produzione a livello aziendale con i vari sistemi gestionali ERP.

Una strategia di controllo robusta e allo stesso tempo flessibile della manifattura farmaceutica va stabilita approcciando il "data integrity by design". Questo tipo di valutazione implementa un processo tenendo presente l'integrità del dato man mano che esso si genera e percorre

il ciclo di vita. Inoltre, considera l'impatto del dato classificando la sua vulnerabilità e il grado di "detection" bilanciando così il suo rischio. Si definiscono inoltre in questo modo, tutte le fasi del ciclo di vita del dato:

1. generazione;
2. processamento e reporting;
3. conservazione e recupero;
4. distruzione.

Nel valutare e progettare la strategia di controllo entrano in gioco i principi ALCOA. Questi ultimi sono attributi di qualità del dato che devono essere raggiunti e rispettati nelle due principali forme (cartaceo ed elettronico) in cui il dato si rende disponibile all'azienda affinché qualsiasi azione/decisione intrapresa sia frutto di una valutazione coerente e sicura.

La Tabella 1 mette in relazione i principi ALCOA con gli aspetti che ognuno di esso rappresenta sia per il dato in formato cartaceo che elettronico:

Principi ALCOA	Dato in formato cartaceo	Dato in formato elettronico
Attributable	<ul style="list-style-type: none"> – Iniziali, firma del responsabile; – Limiti e setpoint dei processi impostati da personale autorizzato 	<ul style="list-style-type: none"> – Registrazione negli Audit trail; – Metadati che supportano gli ERs
Legible/ Permanent	<ul style="list-style-type: none"> – Correzioni GMP e uso di inchiostro indelebile; – Controllo dei blank forms e formattazione per contenere tutte le informazioni da registrare 	<ul style="list-style-type: none"> – Registrazione negli Audit trail; – Metadati che supportano gli ERs; – Tool utilizzati per annotazione dati
Contemporaneous	<ul style="list-style-type: none"> – Data/ ora dei dati registrati; – Documentazione compilata nel momento della registrazione dei dati 	<ul style="list-style-type: none"> – Sincronizzazione ora/data dei sistemi con il network
Original	<ul style="list-style-type: none"> – Verifica delle “true copy” generate 	<ul style="list-style-type: none"> – Metadati che supportano gli ERs; – Sistemi che preservano i dati originali e preservano il contenuto e il significato dei dati
Accurate	<ul style="list-style-type: none"> – Dati senza errori che riflettono le osservazioni; – Dati controllati e non modificabili senza amendment documentati 	<ul style="list-style-type: none"> – Cattura del dato e verifica dell’accuratezza; – Controllo del data entry manuale tramite range definiti

Tabella 1 - Principi ALCOA in relazione con un dato cartaceo e/o elettronico

Un robusto programma di Data integrity è il risultato di un’applicazione bidirezionale “Top-down” e “Bottom-Up” dei suoi principi, indirizzando correttamente la possibilità di prevenire gli errori e di individuare e rilevare la loro presenza una volta verificati. Prevenire gli errori assicura una qualità del dato “by design” ed è raggiunta utilizzando gli strumenti di

identificazione del rischio associati al ciclo di vita del dato. Conseguentemente a livello aziendale è importante assumere come policy un programma culturale di data governance ben definito. D’altro canto il riscontro degli errori avvenuti, assicura una consapevolezza maggiore per salvaguardare la qualità del dato. Tale obiettivo è raggiunto quando

l'azienda è proceduralmente organizzata e dispone per i propri sistemi dei chiari flussi che facilitano la sorveglianza di questi sistemi e la verifica dei loro dati. Inoltre dal punto di vista tecnico deve esistere un'efficienza operativa dei sistemi computerizzati e di automazione.

E' importante avere una visione chiara del flusso del dato e su come esso stesso viene trasmesso e trasferito tra i vari elementi e i sistemi che costituiscono l'architettura aziendale. Nella maggior parte dei casi il flusso dei master data è sincronizzato in modo bidirezionale, motivo per il quale è importante l'applicazione di modelli di integrazione dei quattro livelli di

automazione (ISA-95).

Un ambiente totalmente integrato dipenderà al minimo da data entry manuali e di conseguenza sarà ridotto considerevolmente l'errore e/o mancanza di dati. Inoltre i dati generati e collettati da un determinato sistema subiranno una transazione real-time verso gli altri sistemi dell'architettura, rimanendo così informati sugli eventi mentre questi avvengono e permettendo ai diversi reparti di identificare e prevenire potenziali errori o problemi.

La Tabella 2, rappresenta lo schema del flusso bidirezionale tra i vari livelli di automazione:

Flusso dati	Area	Livelli ISA S95	Funzione	Sistemi	Elementi e dati	Flusso dati
↓	Business Management	Level 4	Business Planning & Logistics	ERP	Materials; Orders; Inventory	↑
	Production Management	Level 3	Manufacturing Operations Management	MES	Materials; Orders; Inventory; Equipment; Users	
	Production	Level 2; Level 1	Batch control; Continuous control; Discrete control	SCADA	Recipes; Parameters	
		Level 0		DCS Equipment Controls		
			Actual production process			

Tabella 2 - Schema del flusso bidirezionale del dato attraverso i livelli di automazione

Cos'è importante apprezzare in un "dato" durante le operazioni di manifattura?

1. la tipologia, quando esso viene trasmesso e trasferito dai sistemi di livello superiore a quello di manifattura e viceversa;
2. il modo in cui il dato viene trasmesso e trasferito attraverso le diverse operazioni di manifattura;
3. la qualità del prodotto a prescindere dall'equipment e/o sistema che l'abbia prodotto.

La nostra analisi si concentra su alcune recenti Warning Letters da parte di FDA in merito a violazioni delle norme cGMP in ambito di data integrity.

Di seguito si riportano gli estratti originali di tre delle osservazioni più ricorrenti nell'ultimo anno:

1. "Your firm failed to maintain complete information relating to the production and control of each batch." (21 CFR 211.188);
2. "Failure to document manufacturing operations at the time they are performed. During the inspection, our investigator reviewed 20 executed batch manufacturing records and found that most of them contained similar or identical entries that could not be adequately explained." (21 CFR 211.100 (b));

3. "Your firm failed to exercise appropriate controls over computer or related systems to assure that only authorized personnel institute changes in master production and control records, or other records" (21 CFR 211.68 (b)).

Le osservazioni più ricorrenti dell'FDA quindi riguardano:

- RegISTRAZIONI non contemporanee all'attività: la documentazione necessaria alla chiusura del lotto di produzione non viene compilata contestualmente o subito dopo il completamento delle attività, ma a posteriori.
- Retrodatazione dei documenti dei lotti di produzione.
- Utilizzo di fogli non ufficiali per annotare dati critici della produzione, incongruenze tra i record ufficiali del lotto e queste annotazioni.
- Mancata corrispondenza tra dato riportato ad esempio su un batch record e dato registrato dal sistema e/o equipment.
- Inserimento in diversi batch record di informazioni uguali tra loro.
- Mancato controllo degli accessi a sistemi computerizzati e a sistemi correlati utilizzati nella gestione dei lotti di produzione; non solo il personale autorizzato può accedere e modificare i master di produzione e i batch record.

Per far fronte alle criticità riscontrate, l’FDA suggerisce di ricorrere a consulenti esperti e qualificati:

“Your quality system does not adequately ensure the accuracy and integrity of data to support the safety, effectiveness, and quality of

the drugs you manufacture. We strongly recommend that you retain a qualified consultant to assist in your remediation.”

In Tabella 3 vengono proposti dei suggerimenti utili alla gestione delle osservazioni sopra riportate:

OSSERVAZIONE	SUGGERIMENTO	AZIONE CORRETTIVA
Mancato controllo degli accessi	Assegnazione delle corrette autorizzazioni in merito a: –utilizzo dei sistemi di automazione; –accesso alle aree dello stabilimento	– Configurazione di profili con privilegi diversi (es. <i>technical, maintenance; operator</i>) – Badge elettronici per l’utilizzo dei sistemi.
Registrazioni di input non contemporanee all’attività e retrodatazione	–Registrazione dei dati in contemporanea all’esecuzione delle attività evitando la trascrizione su fogli proceduralizzati. –Revisione periodica degli Audit Trail.	– Sensibilizzazione del personale tramite training su data integrity; – Supporto alle attività da consulenti esperti e qualificati in materia
Utilizzo di fogli non ufficiali e appunti		
Inserimento di informazioni uguali tra loro in diversi batch record		
Mancata corrispondenza tra dato riportato e dato registrato.	–Integrazione dei diversi sistemi relativi al flusso di un determinato dato. –Verifica periodica degli Audit Trail.	– Acquisizione automatica del dato mediante interfacce e convalida del sistema di comunicazione. – Training del personale. – Creazione di trigger point.

Tabella 3 – Suggerimenti e azioni correttive

RISULTATI E CONCLUSIONI

L'aumentata pressione degli enti regolatori ha determinato il riscontro di numerose non conformità con conseguenti osservazioni alle aziende impattate in fase di ispezione. A seguire, non è da sottovalutare il danno di business e di immagine che tutto ciò comporta non solo per l'azienda stessa ma anche per le terze parti in collaborazione.

Gli enti regolatori pretendono sicuramente l'applicazione in campo di una valutazione delle criticità presenti nello stabilimento e almeno un approccio di action plan dove sono definite le strategie di remediation ai gap riscontrati e valutati. La stesura di questo piano d'azione deve considerare gli aspetti di convalida relativo al ciclo di vita di ogni sistema/elemento valutato come critico ai fini GMP.

A questo, si aggiunge il breve tempo di attuazione che deve essere definito nell'action plan e rispettato.

Il primo punto nell'implementazione di un piano efficace a garanzia dell'integrità del dato è la determinazione dei sistemi che generano dati critici GxP presenti nel proprio stabilimento e/o reparto. Individuare i gap presenti e documentarli in modo corretto dandone evidenza tramite la stesura di un documento di GAP Analysis

aiuta a definire ciò che è necessario implementare per portare il sistema in uno stato di compliance con le normative di riferimento. Inoltre la documentata evidenza dei gap presenti ai fini ispettivi denota la volontà aziendale a migliorare e rendere efficace e di qualità il proprio sistema.

Successivamente alla Gap Analysis è necessario preparare e mettere in piedi la strategia di action plan definendo i task per ciascun sistema (es. documenti di convalida; risk analysis; esecuzione di test; eventuali migliorie da apportare con aggiornamento dei sistemi).

I task dovranno avere tempistiche e modalità di esecuzione ben definite nell'action plan e l'allocazione delle opportune risorse (es. suppliers; consulenti esterni).

Ai punti elencati sopra, bisogna aggiungere l'importanza che la cultura aziendale assume in questo contesto per diffondere a tutti gli operatori, supervisor e manager il senso di qualità e di integrità dei dati. Efficaci training possono aiutare a migliorare questa cultura.

Le tempistiche e il grado di difficoltà nella gestione delle fasi di un progetto di data integrity richiedono l'expertise di una robusta struttura aziendale. Altrimenti per affrontarlo in modo efficace, ben definito e

sostanzialmente in tempi rapidi, bisogna avvalersi del supporto di consulenti esperti e qualificati come l’FDA stessa suggerisce nelle varie warning letters ricevute dalle aziende impattate. In questo modo l’occhio imparziale da parte di un esperto esterno può rilevare ed evidenziare gap che la struttura

interna non è in grado di riconoscere. Inoltre avranno capacità organizzativa sulle strategie ed azioni correttive atte a risolvere le problematiche sollevate limitando così le probabilità di eventuali sospensioni da parte degli enti regolatori.

“Il solo limite alle nostre realizzazioni di domani saranno i nostri dubbi di oggi.”

F. D. Roosevelt

Riferimenti:

- WHO – Annex 5 Guidance on Good Data and Record Management Practises
- MHRA – MHRA GxP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry
- FDA – Draft Data Integrity and Compliance with CGMP. Guidance for Industry
- ISPE – GAMP 5 ISPE GAMP Guide: Records and Data Integrity