

INTEGRITA DÁT VO FARMACEUTICKOM PRIEMYSLE

ERIKA BOJŇANSKÁ^a a JOSEF JAMPÍLEK^b

^a Saneca Pharmaceuticals a.s., Nitrianska 100, 920 27 Hlohovec, ^b Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava
erika.bojnanska@saneca.com

Došlo 22.9.17, prijaté 11.10.17.

Kľúčové slová: integrita dát, farmaceutický priemysel, kontrola kvality, GMP/cGMP, GAMP

Obsah

1. Úvod
2. Požiadavky legislatívy
3. Integrita dát a životný cyklus
4. Hľadisko správy dátových systémov
5. Prístupy potrebné pre integritu dát vo farmaceutickom priemysle
6. Záver

1. Úvod

Požiadavky na integritu dát vo farmaceutickom priemysle sú dôležitejšie a stále naliehavejšie ako kedykoľvek predtým. Súvisí to s vývojom a neustálymi zmenami pri sprisňovaní legislatívnych požiadaviek na kritické kroky celého životného cyklu farmaceutického prípravku – od výskumu až po komerčnú výrobu. Okrem toho údaje musia byť vo farmaceutickej spoločnosti sledovateľné a navzájom naviazané počas rôznych fáz životného cyklu výrobku. Farmaceutický priemysel musí strategicky zvážiť prístup k úplnosti údajov počítačových systémov, ktoré súvisia so správnou výrobnou praxou (GMP), ako celku – integrite dát elektronických záznamov – z dôvodu naplnenia požiadaviek na integritu dát zo strany regulačných orgánov.

Je dôležité si pripomenúť, že údaje (personál, zariadenia, materiály...) sú základom dodržiavania GMP. Správne a neporušené údaje musia prechádzať farmaceutickou firmou tak, aby sa mohli uskutočňovať správne a spoľahlivé rozhodnutia. Zabezpečenie integrity dát je dôležitou súčasťou zodpovednosti priemyslu za zabezpečenie bezpečnosti, účinnosti a kvality liekov a schopnosti chrániť verejné zdravie.

2. Požiadavky legislatívy

Už niekoľko rokov americký Úrad pre kontrolu potravín a liečiv (FDA) a ďalšie globálne regulačné orgány vrátane Európskej liekovej agentúry (EMA) a jej členských štátov Európskej únie (EÚ) kladú dôraz na dôležitosť presných a spoľahlivých údajov pri zabezpečovaní bezpečnosti a kvality liekov. Prejavuje sa to aj zvýšeným zameraním pozornosti inšpektorov práve na integritu dát počas auditov vo farmaceutických firmách.

Medzinárodná spoločnosť pre farmaceutické inžinierstvo (ISPE) publikovala súbor smerníc pre priemysel v niekoľkých okruhoch, ktoré sa týkajú výroby liekov. Najznámejšou je *The Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) Guide for Validation of Automated Systems in Pharmaceutical Manufacture*¹. Zaoberá sa celým životným cyklom automatizovaného systému a jeho uplatniteľnosťou na širokú škálu informačných systémov, laboratórnych zariadení, integrovaných výrobných systémov a infraštruktúry informačných technológií. Obsahuje aj informácie o zadávaní zákaziek subdodávateľom, aplikáciách pre koncových používateľov (ako sú tabuľkové procesory a malé databázové aplikácie)².

Integrita dát je definovaná ako miera, do akej sú všetky údaje (elektronické, papierové alebo zmiešané) úplné, konzistentné a presné počas celého životného cyklu údajov. Slovné spojenie „integrita dát“ často vyvoláva obraz zamýšľanej a nečestnej manipulácie s údajmi, aby sa dosiahla určitá výhoda, alebo aby sa predišlo negatívnym následkom. Mnohé porušenia integrity údajov nie sú však účelné a sú výsledkom nesprávneho školenia, neúčinných štandardných operačných postupov (SOP), poškodených systémov alebo nedostatku jednoznačnosti v rámci samotných doporučených smerníc a nariadení. V rámci súčasných správnych výrobných postupov (*current Good Manufacturing Practice*, cGMP) sa uznáva, že technológie a prístupy sa časom vyvíjajú, čo je odrazom pokroku v inováciách.

Slovo „current“ bolo pridané, aby signalizovalo spoločnostiam, že potrebujú zostať naďalej aktuálne s najnovšími technológiami a nespoliehať sa na to, čo bolo správnou výrobnou praxou pred desiatimi rokmi³. Preto sú nariadenia a usmernenia vytvorené so zapracovanou flexibilitou na prispôsobenie sa týmto zmenám. Táto flexibilita však často spôsobuje nedostatok jednoznačnosti vo výklade.

Zdroje EMA venujúce sa oblasti integrity údajov elektronických záznamov sú:

- *European Commission (EC): Commission Directives 2003/94/EC⁴ a 91/412/EEC⁵*
- *EC GMP Annex 11 Computerized Systems⁶*
- *Chapter 4 of the EC GMP guide concerning documen-*

- tation⁷
- EMA Questions and Answers: Good Manufacturing Practices – Data Integrity⁸
 - EudraGMDP Database⁹
 - Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) GxP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry¹⁰
 - MHRA GMP Inspection Deficiency Data Trend 2016 (cit.¹¹).

Ako dôsledok dôležitosti tejto problematiky vydal aj FDA v apríli 2016 návrh smernice *Data Integrity and Compliance with cGMP Guidance for Industry*¹².

Elektronické záznamy obsahujú surové elektronické záznamy, odvodené elektronické záznamy a súvisiace metadáta. Integrita elektronických záznamov je základom GMP. Elektronické informácie, riadne zaznamenané a spravované, tvoria pre výrobcov základ podkladov, ktoré predkladajú príslušnému kontrolnému orgánu o svojich prípravkoch. Spoľahlivé elektronické záznamy tiež ukazujú, že výrobný proces regulovaného subjektu a počítačových systémov je v súlade s cGMP, vrátane výrobných pokynov. Ak informácie súvisiace s produktom nie sú presné a spoľahlivé, nie je spôsob, ako by firma mohla následne zaručiť kvalitu a účinnosť produktu pre pacienta.

Problém s integritou dát ovplyvňuje dôveru medzi regulačnými orgánmi a výrobcami. Obnovenie takejto dôvery je náročný proces, ktorý spotrebúva čas i peniaze.

Dôsledky narušenia integrity dát môžu byť závažné až zničujúce: sťahovanie prípravku z trhu, vyšetrovania, súdne príkazy, konfiškácia, ..., poškodenie/smrť pacienta.

3. Integrita dát a životný cyklus

ALCOA je akronym, symbolizujúci princípy správnej dokumentačnej praxe a súčasne aj požiadavky na integritu dát, ktoré zaviedlo FDA v 90. rokoch 20. storočia. ALCOA je norma integrity údajov regulačných orgánov, a preto je potrebná priemyselná norma. Prvky ALCOA sú rovnaké, či sú údaje elektronické, papierové alebo kombinované. Dáta, ktoré sú namerané, musia spĺňať podmienku na úplnosť, konzistenciu a správnosť údajov. Kompletné, konzistentné a presné údaje by mali byť priraditeľné, čitateľné, zaznamenané v aktuálnom čase, pôvodné alebo ako overená kópia, a presné ako popisuje skratka ALCOA+ spájaná s integritou dát (obsahuje dodatočné podmienky na základe koncepčného dokumentu EMA o elektronických dátach v klinických štúdiách). Bližší popis je uvedený v tab. I. Životný cyklus dát zahŕňa všetky fázy existencie dát, od vzniku a zaznamenanie, cez spracovanie a použitie, až po uchovávanie, archiváciu a skartáciu/likvidáciu. Iba autorizované osoby, ktoré majú zadefinované užívateľské oprávnenie, môžu vykonávať definované zásahy a zmeny pod svojim identifikačným menom a heslom na vstup do počítača a systému.

Tabuľka I
Popis a vysvetlenie ALCOA+

ALCOA	Popis / Vysvetlenie	Poznámka
A <i>Attributable</i> – Priraditeľný	Kto vykonal akciu a kedy? Ak sa zmení záznam, kto to urobil a prečo? Odkaz na zdrojové dáta.	Kto to urobil? Zdroj údajov
L <i>Legible</i> – Čitateľný	Údaje musia byť zaznamenané trvalo na trvalom nosiči a musia byť čitateľné.	Je čitateľný? Trvale zaznamenaný
C <i>Contemporaneous</i> – Zaznamenané v aktuálnom čase	Tieto údaje by mali byť zaznamenané v čase, keď je práca vykonávaná dátum / čas nasleduje v chronologickom poradí.	Vykonané v „reálnom čase“?
O <i>Original</i> – Pôvodný	Je informácia pôvodný záznam alebo overená kópia?	Pôvodný záznam alebo overená kópia
A <i>Accurate</i> – Presný	Žiadne chyby alebo úprava vykonávaná bez zdokumentovaných zmien.	Je to presné?
<i>Complete</i> – Úplný	Všetky dáta, vrátane opakovanej analýzy alebo reanalýzy prevedenej na vzorke.	21 CFR 211.194 (cit. ¹³)
<i>Consistent</i> – Konzistentný	Dôsledné uplatňovanie časových údajov v očakávanom poradí.	Časové údaje
<i>Enduring</i> – Trvalý	Zaznamenaný v kontrolovaných laboratórnych pracovných listoch alebo elektronických médiách.	Médium použité pre záznam dát
<i>Available</i> – Dostupný	Dostupný / prístupný pre kontrolu / audit počas životnosti záznamu.	Počas životného cyklu záznamu

4. Hľadisko správy dátových systémov

Pracovníci v oblasti kvality sú zvyčajne zahŕnutí problémami s počítačovými systémami a ich vplyvom na integritu dát. Preto sa často oblasť integrity dát deleguje na odborníkov informačných technológií (IT), ktorí nie sú vždy dostatočne vyškolení na požiadavky súvisiace s farmaceutickými systémami kvality. V skutočnosti, vzhľadom na sofistikované požiadavky na správu dát a požiadavky na kvalitu, je potrebná spolupráca medzi odborníkmi na kvalitu a IT. Systémy riadenia údajov musia brať do úvahy, že správa dátových systémov, ktoré zabezpečujú bezpečnosť a spoľahlivosť dát, musia byť plne začlenené do systému farmaceutickej kvality. Farmaceutické spoločnosti musia spĺňať požiadavky smernice FDA 21 CFR časť 11, kde sa používajú elektronické záznamy a elektronické podpisy v procesoch GMP (cit.¹⁴).

Procesy systému kvality musia náležite odrážať používanie počítačových systémov a elektronických záznamov. Počítačové systémy by mali byť primerane vyvíjané, kvalifikované, testované a pravidelne vyhodnocované, aby sa zabezpečilo, že zostanú v overovanom stave. Akékoľvek zmeny vykonané v počítačových systémoch musia byť testované s cieľom pochopiť ich vplyv na operácie v podmienkach cGMP. Heslá a prihlasovacie informácie by mali byť jedinečné pre každého oprávneného používateľa a nemali by byť zdieľané, pretože vykonané akcie nebudú možné pripísať konkrétnemu jednotlivcovi. Je potrebné dôkladne zdôvodniť procedúry označovania času/dátumu, ktoré nie sú pevné a môžu byť zmenené jednotlivcom.

Laboratórne prístroje súvisiace so zavedeným systémom kvality by mali byť identifikovateľné a hodnotené z hľadiska ich rizika pre operácie v systéme GMP. Tieto prístroje je potrebné pravidelne kontrolovať, aby sa zabezpečilo, že zostanú v overovanom stave¹⁵. Systémy na zálohovanie dát sa musia zabezpečiť tak, že zálohy sa vykonajú včas, sú presné a dáta sa dajú nájsť v prípade potreby. Rovnako ako sú údaje zhromaždené laboratóriom, neoddeliteľnou súčasťou systému kvality, tak musia byť jeho súčasťou aj údaje zhromažďované výrobnými zariadeniami a automatizovanými systémami.

Hodnotenie neporušenosti údajov musí byť súčasťou auditorského programu farmaceutickej spoločnosti. Odborníci na integritu údajov musia byť zahrnutí do procesu prispôbovania programu auditu tak na zabezpečenie účinných procesov integrity údajov, ako aj na zabezpečenie účinného začlenenia do programu auditu. Vedúci pracovníci farmaceutickej firmy musia vytvoriť kultúru, ktorá zabezpečuje vykonávanie postupov a procesov integrity dát a primerané školenia pracovníkov.

Zatiaľ čo regulačné orgány zistia porušenie integrity dát, prevažnú väčšinu prípadov porušenia je možné vysledovať ako nedostatočné popísanie v SOP a následné školenie. Okrem toho, mnohé porušenia integrity dát pochádzajú od zmluvných partnerov. Všetci členovia dodávateľského reťazca nemusia mať rovnakú úroveň GMP a zavedené vhodné systémy na riadne spracovanie údajov. V záujme zabezpečenia integrity dát môže byť potrebná odborná

príprava partnerských zamestnancov a spolupráca pri posilňovaní systémov a postupov správy údajov jednotlivých partnerov.

5. Prístupy potrebné pre integritu dát vo farmaceutickom priemysle

Vzhľadom na faktory, ktoré prinášajú integritu údajov do popredia priority farmaceutického priemyslu, ako by mala farmaceutická spoločnosť pristupovať k riešeniu? Pri stanovovaní regulačných požiadaviek bránia údaje v rámci farmaceutických organizácií dve kritické funkcie: efektívnosť inovácií a zabezpečenie kvality. Neustále zlepšovanie, analýza základných príčin a mnohé ďalšie oblasti farmaceutického vývoja a výroby by mali byť čo najviac automatizované a neustále zlepšované. Pre dosiahnutie týchto cieľov sú potrebné vysoko kvalitné dáta, ktoré nie sú organizačne alebo funkčne pokryté. Zatiaľ čo laboratória kontroly kvality sú najčastejšou oblasťou, v ktorej sú identifikované problémy s integritou dát, v žiadnom prípade nie sú jedinou oblasťou. Manažment dát zahŕňa všetky oblasti v rámci farmaceutickej firmy. Spoločnosti sú vyzývané, aby riešili a poskytovali dôsledné riadenie údajov vo všetkých oblastiach GMP vrátane systémov podnikového plánovania, klinických/zdravotníckych záležitostí ako aj výskumu a vývoja. Z toho vyplýva, že:

- Správa dát a zabezpečenie integrity údajov by sa mali účinne začleniť do systému riadenia kvality a mali by sa zaoberať tak papierovými, ako aj elektronickými záznamami.
- Všetky audity GMP by mali vyhodnotiť správu údajov a integritu údajov.
- Validácia počítačového systému a riadenie životného cyklu by nemali byť izolované v rámci funkcie IT, ale skôr by mali byť zdieľané so zabezpečovaním kvality a ostatnými zainteresovanými oddeleniami.
- Zamestnanci oddelenia kvality môžu potrebovať dodatočnú odbornú prípravu na poskytnutie zmysluplného preskúmania a schvaľovania procesov a postupov súvisiacich s počítačovými systémami.
- Nakoniec by sa malo zaviesť riadenie vo všetkých oblastiach GMP, zapojenie a podpora riadenia by mali byť viditeľné.

6. Záver

Vynaložené zdroje a úsilie na zabezpečenie integrity dát musia byť úmerné kritickosti dát a ich dopadu na kvalitu produktu. Súbor opatrení pre zabezpečenie integrity dát pozostáva z organizačných opatrení, ako sú riadenie rizík a systém kvality, výchova pracovníkov k správnej dokumentačnej praxi (školenia, SOP), vytvorenie organizačnej kultúry a neoddeliteľnou súčasťou sú taktiež technické opatrenia a to vhodné počítačové systémy a infraštruktúra. Za zavedenie opatrení pre zabezpečenie integrity dát zodpovedá vrcholový manažment. Ak je manažérsky prístup

k prijímaniu zlých správ z podnikových procesov negatívny, môže byť dôsledkom, ktoré vedú pracovníkov manipulovať s údajmi s cieľom skryť chybné procesy a vyhnúť sa prípadným represiam. Druhotným dôsledkom je, že problematické procesy nie sú riešené. Dôležitá je motivácia zamestnancov a ich zapojenie do riadiacich procesov. Ide o vytvorenie pracovného prostredia, kde je možné otvorene oznamovať chyby, opomenutia alebo neobvyklé výsledky.

Bez ohľadu na systémy zberu a správy údajov, ktoré sa používajú – od papierových až po najzložitejšie digitálne systémy – musia údaje udržiavať vysokú úroveň integrity na zabezpečenie konzistentnosti. To znamená, že farmaceutický priemysel vstúpil do obdobia, v ktorom musia byť počas celého životného cyklu výrobku použité sofistikované digitálne nástroje na zvýšenie efektívnosti výskumu a vývoja a výroby, ako aj pochopenie výrobných a procesných postupov pri zmiernovaní rizika. Pokrok v týchto oblastiach je rozhodujúci pre pokrok inovácií a riešenie tlakov na tvorbu cien liekov, ktoré sa len zintenzívnia. Farmaceutické spoločnosti budú potrebovať výnimočné systémy s pokročilými dátovými stratégiami, ktoré zabezpečia bezpečnosť pacientov.

LITERATÚRA

1. International Society for Pharmaceutical Engineering, „The Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) Guide for Validation of Automated Systems in Pharmaceutical Manufacture“, version 5, ISPE, 2008.
2. DeSpautz J., Kovacs K. S., Werling G.: *GAMP standards for validation of automated systems – Strategies to validate automated systems while balancing internal and external demands*, (Updated November 03, 2008), <https://www.pharmpro.com/article/2008/03/gamp-standards-validation-automated-systems>, stiahnuté 9. októbra 2017.
3. Murray M.: *Introduction to Current Good manufacturing practices (cGMP)*, (Updated July 17, 2016), <https://www.thebalance.com/introduction-to-current-good-manufacturing-practices-cgmp-2221107>, stiahnuté 10. septembra 2017.
4. EudraLex: *Commission Directive 2003/94/EC laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use* (October 2003), https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_en.pdf, stiahnuté 10. septembra 2017.
5. EudraLex: *Commission Directive 91/412/EEC laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for veterinary medicinal products* (July 1991), https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-5/dir_1991_412/dir_1991_412_en.pdf, stiahnuté 10. septembra 2017.
6. EudraLex: *The rules governing medicinal products in the European Union, volume 4 – Good manufacturing practice: Medicinal products for human and veterinary use: Annex 11 – Computerised systems* (revision January 2011), https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/annex11_01-2011_en.pdf, stiahnuté 10. septembra 2017.
7. EudraLex: *The rules governing medicinal products in the European Union, volume 4 – Good manufacturing practice: Medicinal products for human and veterinary use: Chapter 4 – Documentation* (January 2011), https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter4_01-2011_en.pdf, stiahnuté 10. septembra 2017.
8. European Medicines Agency: *Questions and answers: Good manufacturing practice*, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000027.jsp, stiahnuté 15. septembra 2017.
9. EudraGMDP Database – GMP, <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/index.do>, stiahnuté 15. septembra 2017.
10. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency: *GxP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry* (published 21 July 2016), www.gov.uk/government/news/mhra-gxp-data-integrity-definitions-and-guidance-for-industry, stiahnuté 15. septembra 2017.
11. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency: *MHRA GMP Inspection Deficiency Data Trend 2016*, https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/609030/MHRA_GMP_Inspection_Deficiency_Data_Trend_2016.pdf, stiahnuté 15. septembra 2017.
12. U.S. Food and Drug Administration: *Data integrity and compliance with cGMP guidance for industry*, (published April 2016), www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM495891.pdf, stiahnuté 15. septembra 2017.
13. U.S. Food and Drug Administration: *Current Good Manufacturing Practice, Laboratory Records, 21 CFR 211.194* (2008), <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fi=211.194>, stiahnuté 10. septembra 2017.
14. U.S. Food and Drug Administration: *Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceutical Products, 21 CFR 211.63* (2008), <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211&showFR=1>, stiahnuté 10. septembra 2017.
15. Good Automated Manufacturing Practice (GAMP): *Good Practice Guide, Compliant Part 11 – Electronic Records and Signatures*. ISPE, Tampa, FL, USA, 2005.

E. Bojňanská^a and J. Jampilek^b (^a *Saneca Pharmaceuticals a.s., Hlohovec*, ^b *Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Comenius University in Bratislava*): **Data Integrity in Pharmaceutical Industry**

Data integrity requirements in the pharmaceutical industry are more important and more urgent than ever before. This is due to the development, incessant changes and the tightening of the legislative requirements for the

critical steps throughout the pharmaceutical product life cycle from research to commercial production, and must be accessible for further use. In addition, the data must be traceable and continuous in any pharmaceutical company during various phases of the product life cycle. The pharmaceutical industry should strategically consider the approach to the data integrity of computer systems related to Good Manufacturing Practice in order to meet the respective requirements of regulatory agencies.