Inpharmatic

Pharma Software Solutions

NON CALA L'ATTENZIONE DELL'FDA ALLA DATA INTEGRITY: EMESSA LA LINEA GUIDA UFFICIALE

Anche se l'**FDA** ha continuato ad emettere delle Warning Letter sulla Data Integrity, ha impiegato più di due anni a pubblicare la versione ufficiale della sua linea guida sull'argomento "Data Integrity and Compliance with Drug CGMP Questions and Answers", finalizzando la bozza emessa nell'Aprile del 2016.

La linea guida è applicabile ai farmaci, farmaci biologici e farmaci per tomografie a emissione di positroni. L'agenzia afferma inoltre che i requisiti sono coerenti con i requisiti dell' ICH Q7, "Guida alle pratiche di buona fabbricazione per gli ingredienti farmaceutici attivi", espandendo così lo scopo del documento alle API e alle sostanze stupefacenti. La l'FDA afferma che è "il ruolo del management con responsabilità esecutiva a creare una cultura della qualità in cui i dipendenti comprendano che l'integrità dei dati è un valore fondamentale dell'organizzazione. ..."

La iniziale introduzione sul contesto riassume i requisisti GMP alla base della Data Integrity presi dal **21 CFR 211** Si tratta di utilissimo ausilio per gli auditor GMP quando citano lo standard associato alle loro osservazioni ed esempi. È molto interessante notare che nessuno degli esempi cita il 21 CFR Parte 11.
Inoltre questa sezione contiene una check list con utili domande da porre per la valutazione delle operazioni GMP.

Il resto della linea guida è costituito da **18 domande**riguardanti l'integrità dei dati e la governance dei dati. I punti salienti di ogni domanda sono riassunti nel seguito:

La **domanda 1** riguarda il significato e le definizioni di base di alcuni termini, tra cui l'integrità dei dati, i metadati e l'Audit Trail. E fornisce utili chiarimenti sul significato di "Backup" per come viene usato in § 211.68; sulla distinzione tra formato di registrazione statica e dinamica: statica è usato per indicare un record di dati fissi come una registrazione su carta o un'immagine elettronica, mentre dinamica significa che il formato di registrazione consente l'interazione tra l'utente e il contenuto del record. Infine viene data la definizione del termine "sistemi" che include anche i processi ed il personale oltre ai computer e dispositivi correlati: periferiche, reti, infrastrutture cloud e relativa documentazione.

La **domanda 2** riguarda l'annullamento dei risultati delle GMP e le condizioni per cui i dati possono essere esclusi dalle valutazioni per il rilascio dei lotti. La risposta è la stessa valida per registrazioni cartacee. Prima dell'annullamento, il risultato deve essere esaminato e un valido motivo scientificamente valido deve giustificare l'esclusione del risultato. Tutti i risultati devono essere sottoposti alla qualità, compresi eventuali risultati annullati. Tutti i risultati devono essere mantenuti per il periodo di conservazione (che è lo stesso indipendentemente dal formato cartaceo o elettronico dei dati).

La **domanda 3** è se sia necessario convalidare ciascun flusso di lavoro GMP su un sistema informatico. La risposta ovviamente è sì. Tutte le attività di convalida devono essere commisurate al rischio sulla qualità del prodotto e alla sicurezza del paziente focalizzandosi sull'uso previsto (intende use) di ciascun sistema.

La **domanda 4** riguarda l'accesso ai sistemi informatici. Per tutti i sistemi GMP, è necessario limitare l'accesso al personale autorizzato. E' quindi necessario sviluppare procedure e processi per garantire che l'accesso dei singoli individui ai sistemi sia corripondente al loro ruolo nell'organizzazione. Inoltre, gli amministratori di sistema dovrebbero essere indipendenti da coloro che sono interessati al contenuto del record.

La **domanda 5**è particolarmente interessate in quanto riguarda gli accessi condivisi che sono sempre stati una criticità per l'FDA. Occorre assicurare la possibilità di attribuire la generazione o la modifica di un record ad un individuo. Le password condivise per i sistemi che generano record non consentono questa identificazione mentre per sistemi che non consentono la generazione o la modifica di dati, come nel caso di account utente in sola lettura, è accettabile utilizzare un account condiviso. Tuttavia occorre documentare durante la convalida che tali sistemi non consentano la generazione o la modifica di record utilizzando una password condivisa.

La **domanda 6** ha come oggetto il controllo dei moduli raccolta dati. L'ideale sarebbero i quaderni rilegati, impaginati e numerati emessi dall'assicurazione qualità. Una volta completati e approvati questi quaderni vengono restituiti all'assicurazione qualità, consentendone la riconciliazione.
I moduli singoli, inclusi i fogli di lavoro di laboratorio, dovrebbero anch'essi essere numerati e rilasciati da un gruppo indipendente (QA) e riconciliati dopo l'uso. I moduli parzialmente completati o danneggiati devono essere conservati con il record associato. Non si dovrebbero utilizzare moduli non numerati.

La **domanda 7** riguarda chi dovrebbe revisionare l'Audit Trail. E la risposta è molto semplice, chi deve ha la responsabilità di rivedere i dati o le registrazioni, dovrà anche rivedere il relativo Audit Trail. Se l'assicurazione qualità dovrebbe esaminare e approvare tutti i record, i requisti GMP consentono flessibilità nell'assegnare alcune di queste responsabilità a un supervisore o a un individuo che controlli il resto del record. La responsabilità della revisione degli Audit Trail dovrebbe essere ben identificata nelle procedure del sistema di qualità.

La **domanda 8** è correlata alla domanda precedente, ma tratta invece la frequenza con cui si dovrebbe rivedere l'Audit Trail. Analogamente alla domanda precedente si afferma che gli Audit Trail dovrebbero essere rivisti con la stessa frequenza dei dati associati. Quando le GMP non specificano la frequenza della revisione dei dati, occorre determinare la frequenza più idonea sulla base di una valutazione del rischio documentata. La valutazione del rischio dovrebbe prendere in considerazione la conoscenza del processo, la criticità dei dati, i meccanismi di controllo in atto e l'impatto sulla qualità del prodotto e sulla sicurezza del paziente.

La **domanda 9** chiede se le copie elettroniche possono essere utilizzate come copie conformi (true copies) di documenti cartacei. La risposta è sì, ma a condizione che le copie preservino il significato e il contenuto del record originale, sia esso di natura statica o dinamica, e questo includa tutti i metadati che sarebbero necessari per ricostruire l'attività. Ma occorre considerare anche la domanda successiva.

La **domanda 10** riguarda la possibilità di conservare la stampa su carta o le registrazioni in formato statico in sostituzione dei documenti elettronici originali generati da strumenti di laboratorio computerizzati stand-alone come uno spettrometro FTIR.
La risposta è che per i misuratori di pH e le bilance che creano un record stampato, tale stampa può essere considerato il dato originale e come tale deve essere mantenuto. Mentre la situazione diventa più complessa per i record elettronici di altri strumenti di laboratorio, come i dati elettronici generati da un FT-IR. Questi sono dinamici e possono essere rielaborati, mentre invece la stampa dei dati è fissa. Pertanto, il documento cartaceo non soddisfa i requisiti GMP. La risposta si conclude affermando che i documenti originali sono soggetti alla revisione di una seconda persona (§ 211.194(a)(8)) per garantire una corretta registrazione dei risultati.

La **domanda 11** riguarda la possibilità di utilizzare le firme elettroniche al posto delle firme autografe per i Master Batch Record ed i Batch Records. Ovviamente la risposta è affermativa, a condizione che siano in atto appropriati controlli che assicurino l'equivalenza legale della firma, secondo il 21 CFR Parte 11.

La **domanda 12** si sofferma su quando i dati elettronici diventano un record GMP e la risposta è che i dati nascono GMP quindi devono essere immediatamente registrati e mantenuti in modo da poter tracciare qualsiasi modifica. Per esempio i dati degli HPLC devono essere salvati in modo permanente al termine di ogni fase, come una iniezione e ogni integrazione come le fasi di elaborazione, piuttosto che attendere la fine di un set di iniezioni. Le modifiche ai parametri o alle sequenze dovrebbero essere registrate in una Audit Trail e giustificate. Iniezioni incomplete o interrotte dovrebbero essere giustificate.
Anche le registrazioni cartacee che vengono poi trascritte su un quaderno di laboratorio non possono essere eliminate.

La **domanda 13** chiede come mai l'FDA abbia citato alcune aziende, per aver usato dei campioni reali per le iniezioni di test preliminari (system suitability). La risposta è che l'FDA vuole prevenire il "testing into compliance" (si veda in proposito la Barr Decision) cioè la pratica di effettuare delle analisi di prova che possono poi essere eliminate in caso di risultati fuori specifica (OOS) che andrebbero invece formalmente investigati. L'effettuazione di iniezioni di test andrebbe quindi effettuate con soluzioni standard (o campioni di un lotto diverso caratterizzati come standard secondari) e gestita secondo una procedura. Tutti i dati dei campioni dovrebbero essere documentati e considerati nelle decisioni di rilascio dei lotti.

La **domanda 14** riguarda i dati cromatografici che sono stati riprocessati, la domanda è se è accettabile salvare solo l'ultimo risultato. La risposta è no. La regolamentazione richiede di considerare, e quindi conservare, tutti i dati, incluse le elaborazioni intermedie. Salvare solo il risultato finale non è in linea con i requisiti. I criteri da utilizzare per l'effettuazione del riprocessamento dei dati devono essere specificati in apposite procedure scritte.

Nella **domanda 15** si chiede se una segnalazione interna relativa alla potenziale falsificazione dei dati può essere gestita in modo informale, al di fuori del sistema qualità. La risposta è no. Questa informazione deve essere documentata e investigata all'interno del sistema qualità. L'FDA inoltre fornisce un indirizzo email per coloro che desiderano comunicare i problemi relativi ai dati direttamente all'FDA.

La **domanda 16** è relativa alla opportunità di formare il personale sulla prevenzione e individuazione di problemi relativi alla data integrity all'interno dei corsi di formazione di base e di routine sulle cGMP. Ovviamente la risposta è sì.

La **domanda 16** è relativa alla opportunità di formare il personale sulla prevenzione e individuazione di problemi relativi alla data integrity all'interno dei corsi di formazione di base e di routine sulle cGMP. Ovviamente la risposta è sì.

La **domanda 17** chiede se l'FDA è autorizzata a visionare i record elettronici. Stando alle GMP, l'FDA deve poter visionare tutti i record, sia cartacei che elettronici. L'impossibilità di permettere la valutazione dei record elettronici potrebbe essere considerata come un tentativo di ritardare, negare, limitare o rifiutare un'ispezione.

La **domanda 18** riguarda come l'FDA raccomanda di gestire i problemi di data integrity. Questa domanda sembra quindi il proseguimento della domanda 15. L'FDA parla dell'importanza delle verifiche per determinare la causa primaria delle lacune (Gap) della data integrity, di un risk assessment per la qualità del prodotto e la sicurezza del paziente, e di un rimedio alle condizioni che hanno permesso a queste lacune di manifestarsi.

In conclusione possiamo affermare che, come da consuetudine, l'FDA ha di fatto confermato i contenuti della versione preliminare, salvo piccoli adattamenti.