GAMP E DATA INTEGRITY PER PHARMA 4.0

Pier Luigi Agazzi – GAMP Forum Italia

Roma

03.07.2018

ISPE, the Developers of GAMP®

La convalida secondo FDA

… validation is establishing documented evidence which provides high degree of assurance that a specific process will consistently produce a product meeting its predetermined specifications and quality attributes.

In punto di vista degli ispettori su Pharma 4.0

ISPE, the Developers of GAMP®

- I computer sono un insieme di dispositivi (Hardware) che utilizzano una serie di istruzioni (Software) per effettuare delle funzioni in modo automatico
- Le funzioni possono essere: controllare un processo, gestire ed elaborare dati ed informazioni
- Queste istruzioni possono influire sulla qualità del prodotto o sulle informazioni relative al prodotto

..... pertanto di sicuro interesse per gli ispettori.

- “Reliance on Computer System will grow ... “
- “Validated effective ... systems should provide enhancement in the quality assurance of regulated materials/products ...”

PIC/S 011 Guide on “Good Practices For Computerized Systems in regulated GxP Environments”

Tecnologie : Minaccia o opportunità ?

ISPE, the Developers of GAMP®

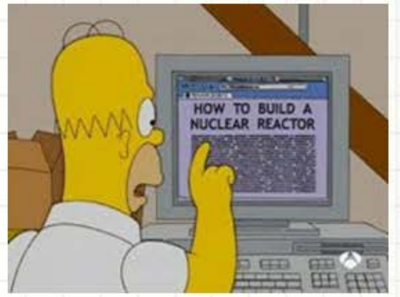
Andrea Luca Rodomonte

Milano,
19 aprile 2016
Auditorium
Federchimica

PERCHÉ OGGI È COSÌ IMPORTANTE LA DATA INTEGRITY?

Tutti ormai usiamo sistemi computerizzati.
La Data Integrity di cui oggi si fa un gran parlare in realtà nulla di nuovo: è la "tracciabilità 2.0".
Non va visto come un nuovo argomento ma come lo stesso di prima coniugato in maniera nuova.

Concepire un sistema cartaceo di gestione dei dati nel 2016 non solo è irreale, ma può essere visto anche come un mancato adeguamento Articolo 23 della Direttiva 2001/83/EC, e dal D.lgs. 219/06 che impone di adeguarsi al progresso scientifico.



Cosa serve fare se introduciamo un nuovo sistema 4.0?

Se il sistema svolge funzioni ad impatto diretto/ indiretto sulla qualità del farmaco (GxP)

Convalida del sistema

> **Assicurare il 'buon funzionamento' di sistema (e persone e procedure)**

Inoltre se il sistema memorizza dati elettronici

Data Integrity

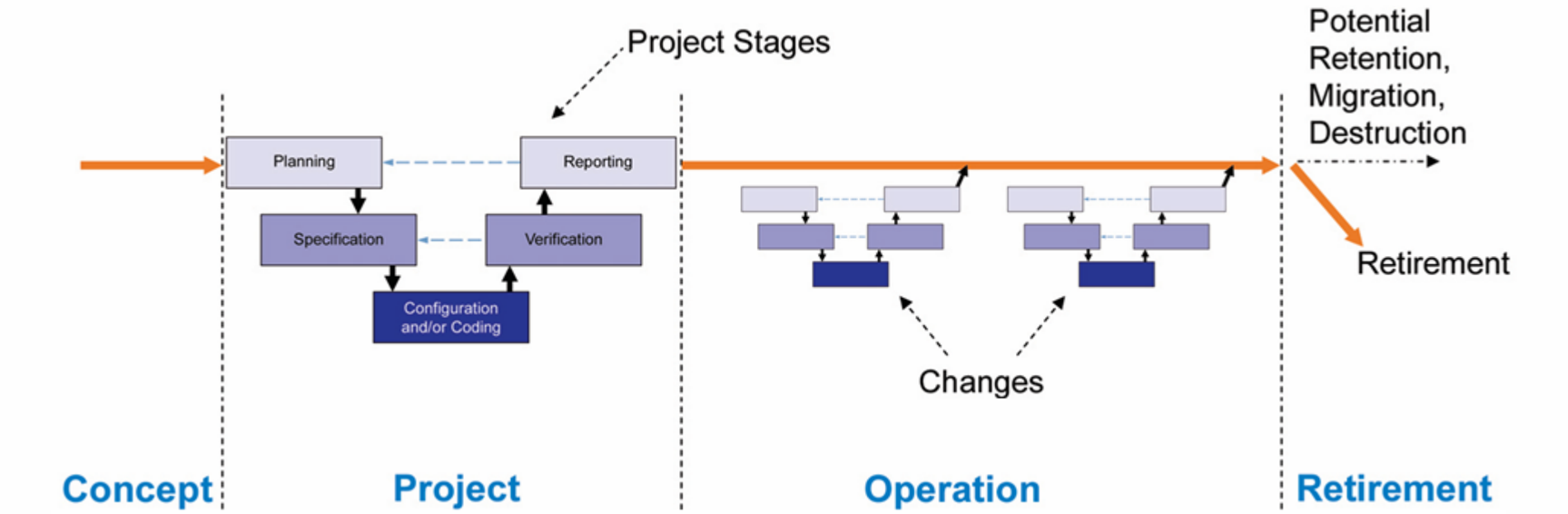
> **Assicurare che i dati elettronici siano sicuri e possano essere usati in sostituzione della carta**

GAMP ® 5

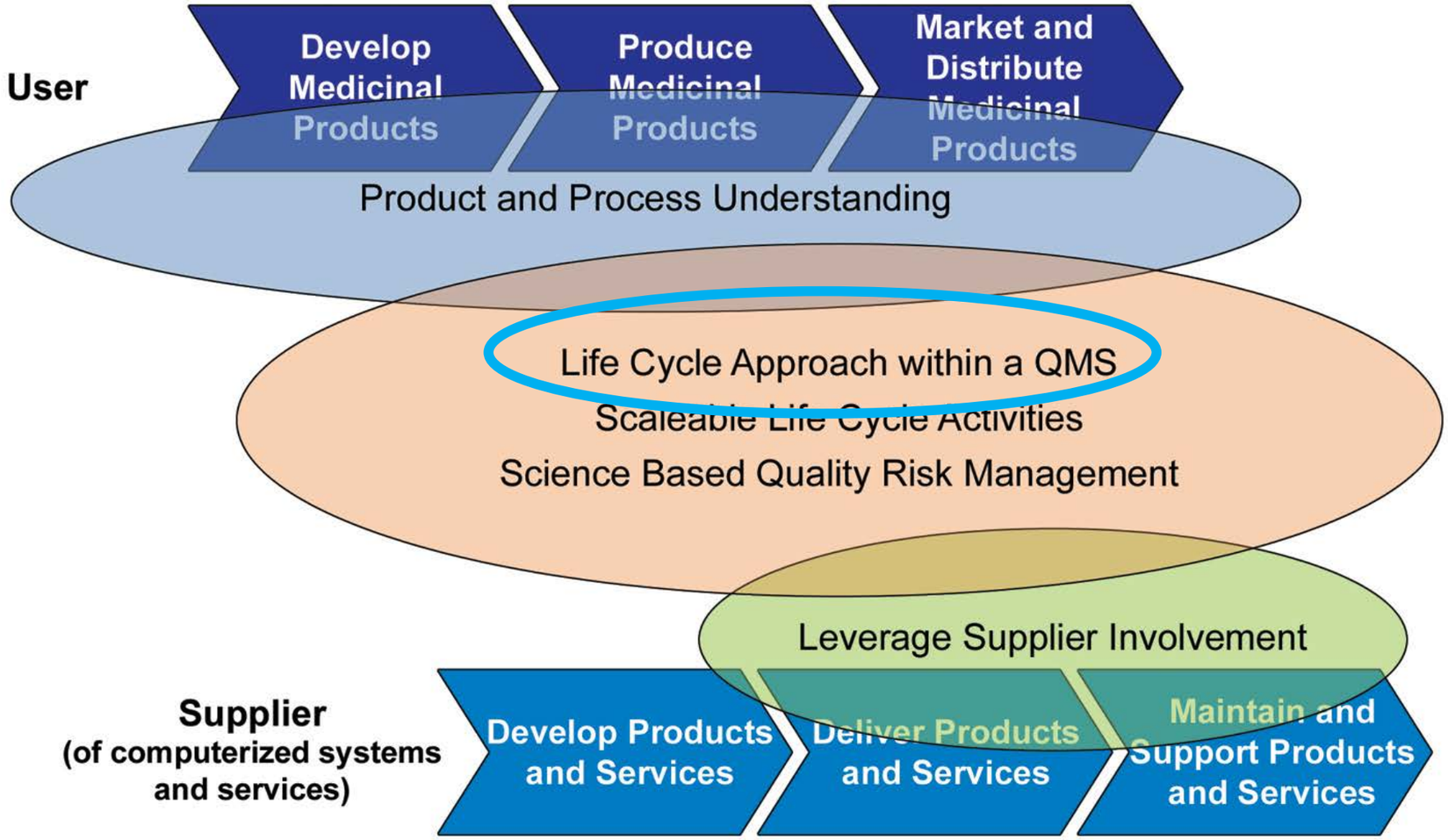
LA CONVALIDA DEI SISTEMI COMPUTERIZZATI

Occorre dimostrare che il sistema «funziona bene»… ma come ?

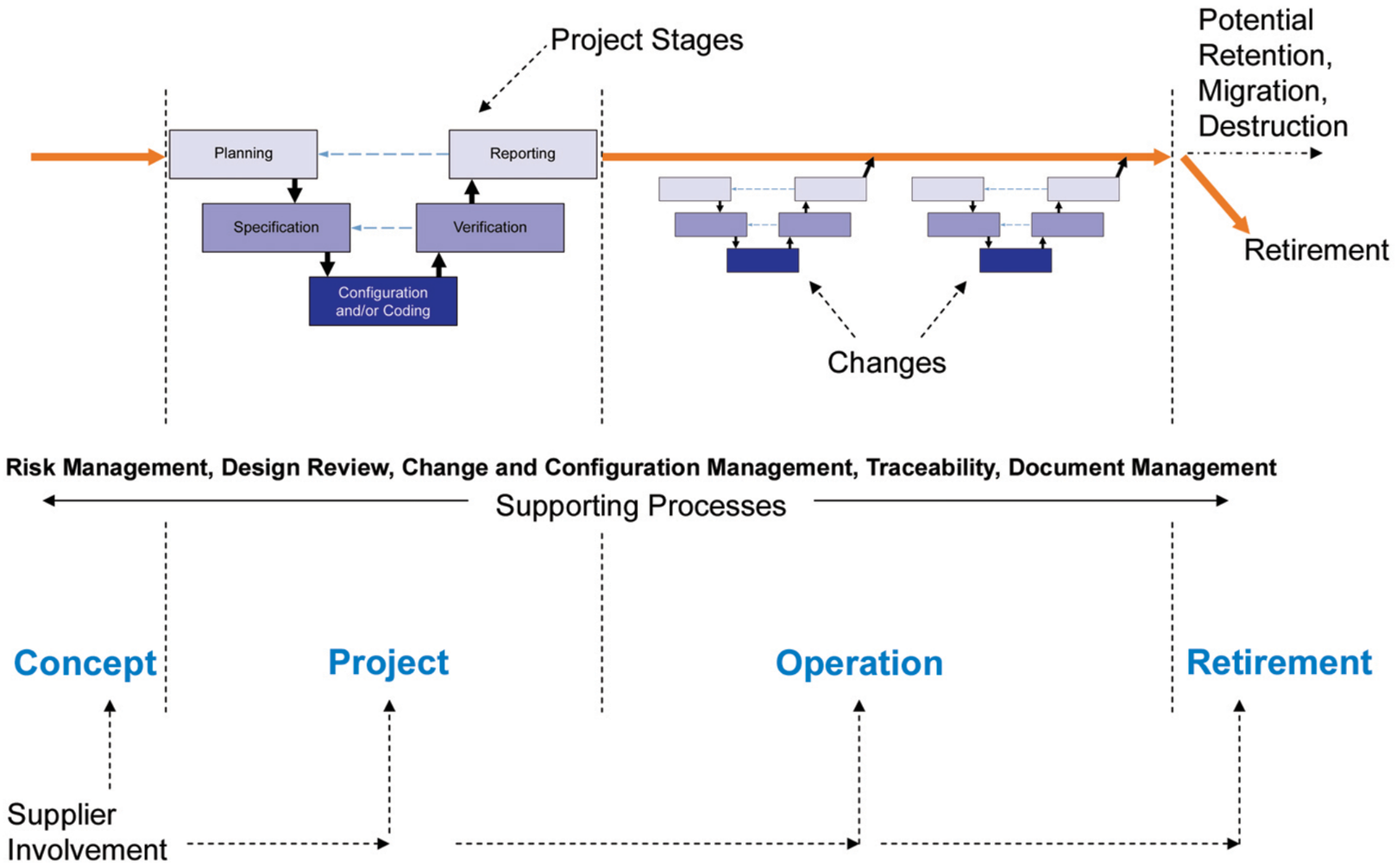
Il software deve essere pensato, analizzato, realizzato, rilasciato e mantenuto secondo un predefinito e documentato Sistema di Qualità



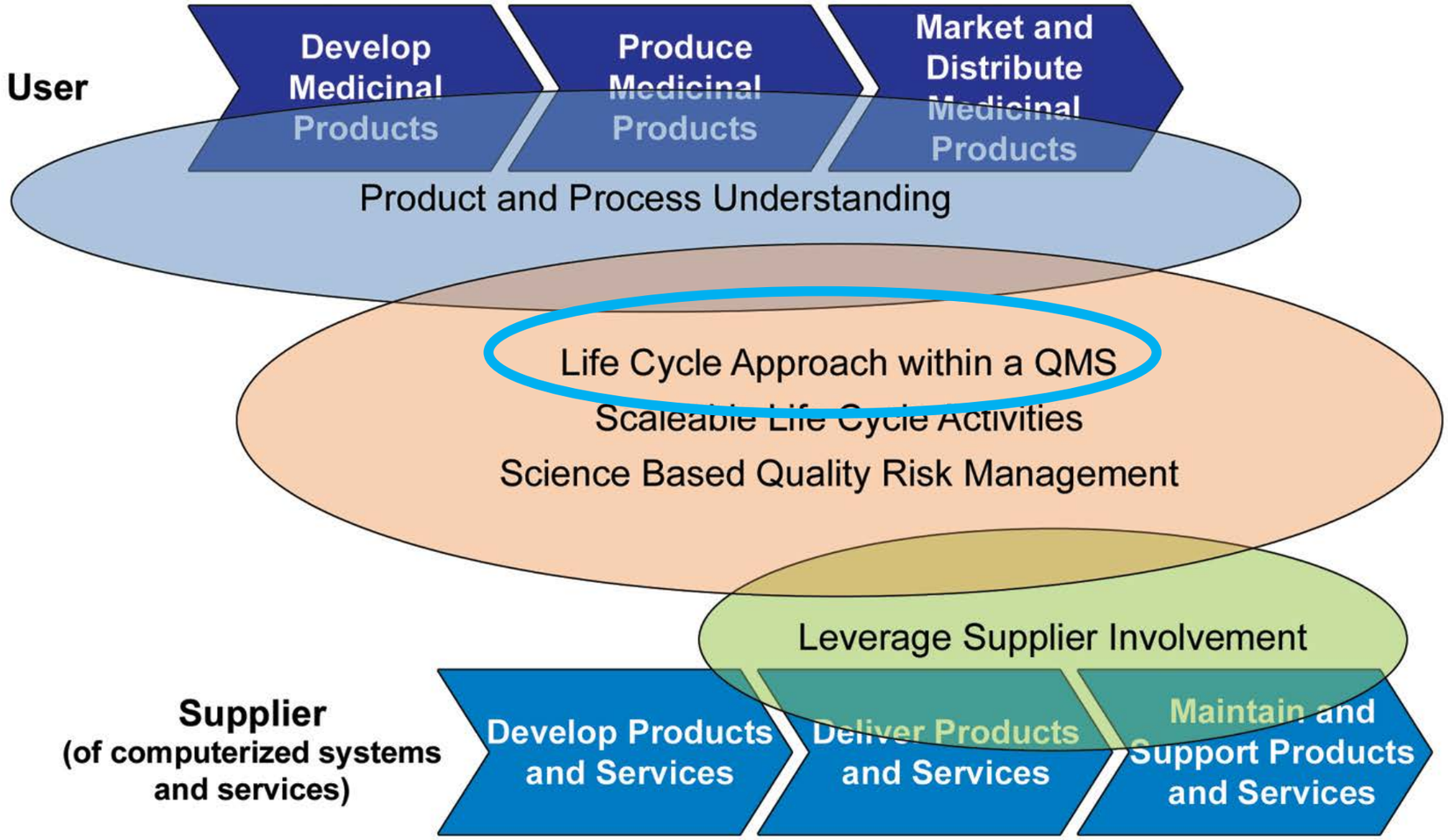
I concetti chiave delle GAMP® 5



Il ciclo di vita dei sistemi computerizzati

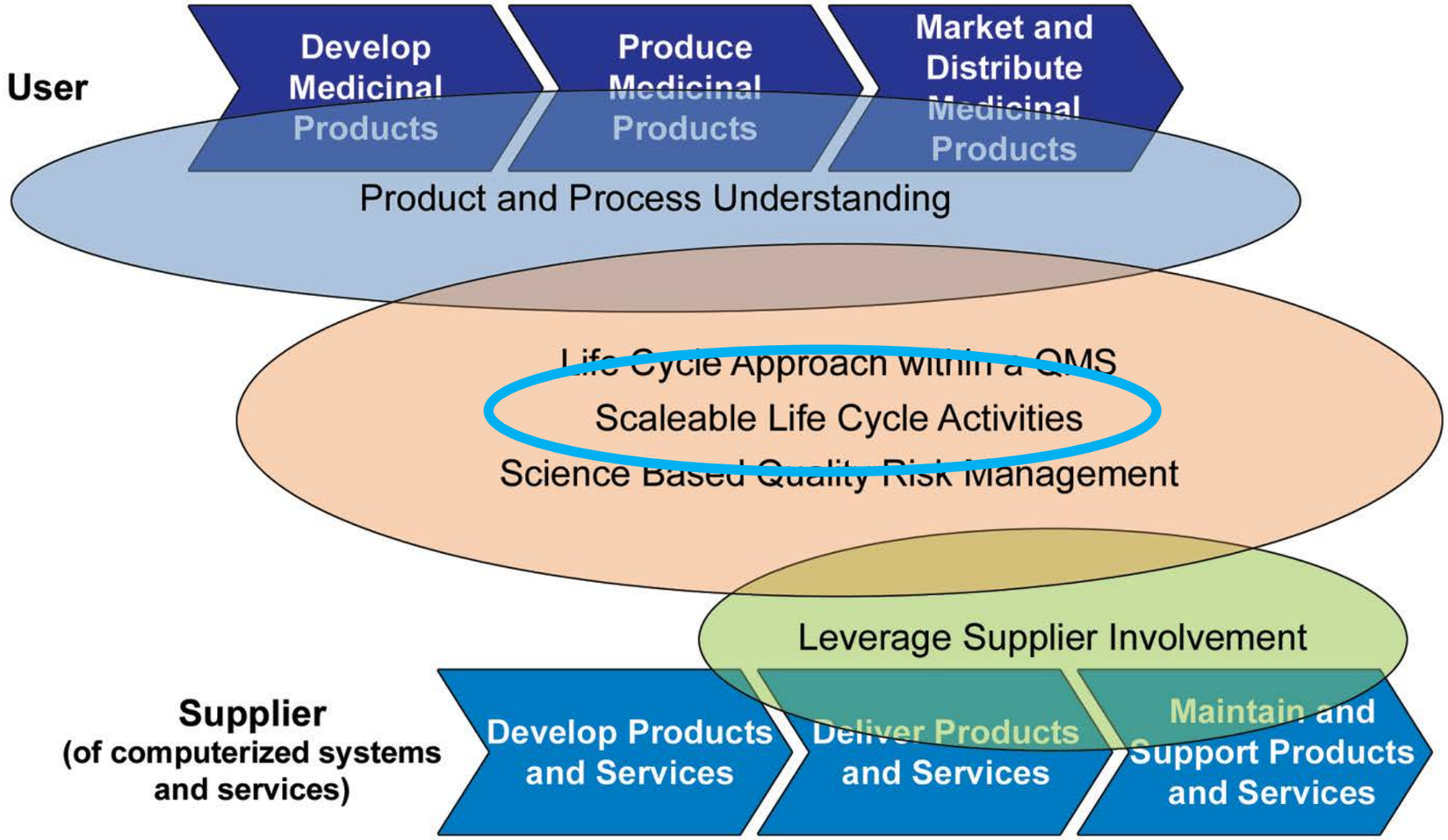


I concetti chiave delle GAMP® 5



I concetti chiave delle GAMP® 5

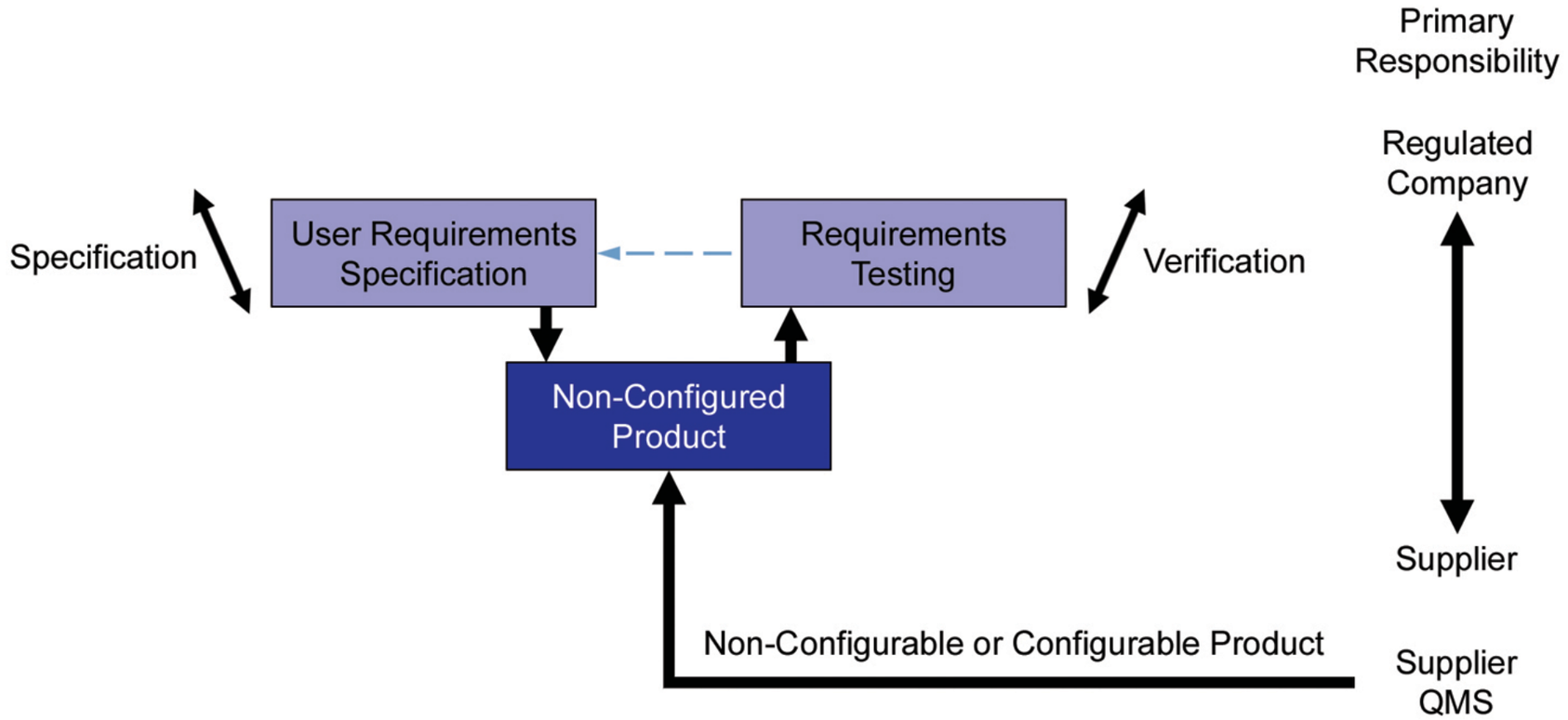
ISPE, the Developers of GAMP®



Categorie dei sistemi *(GAMP® 5 Appendice M4)*

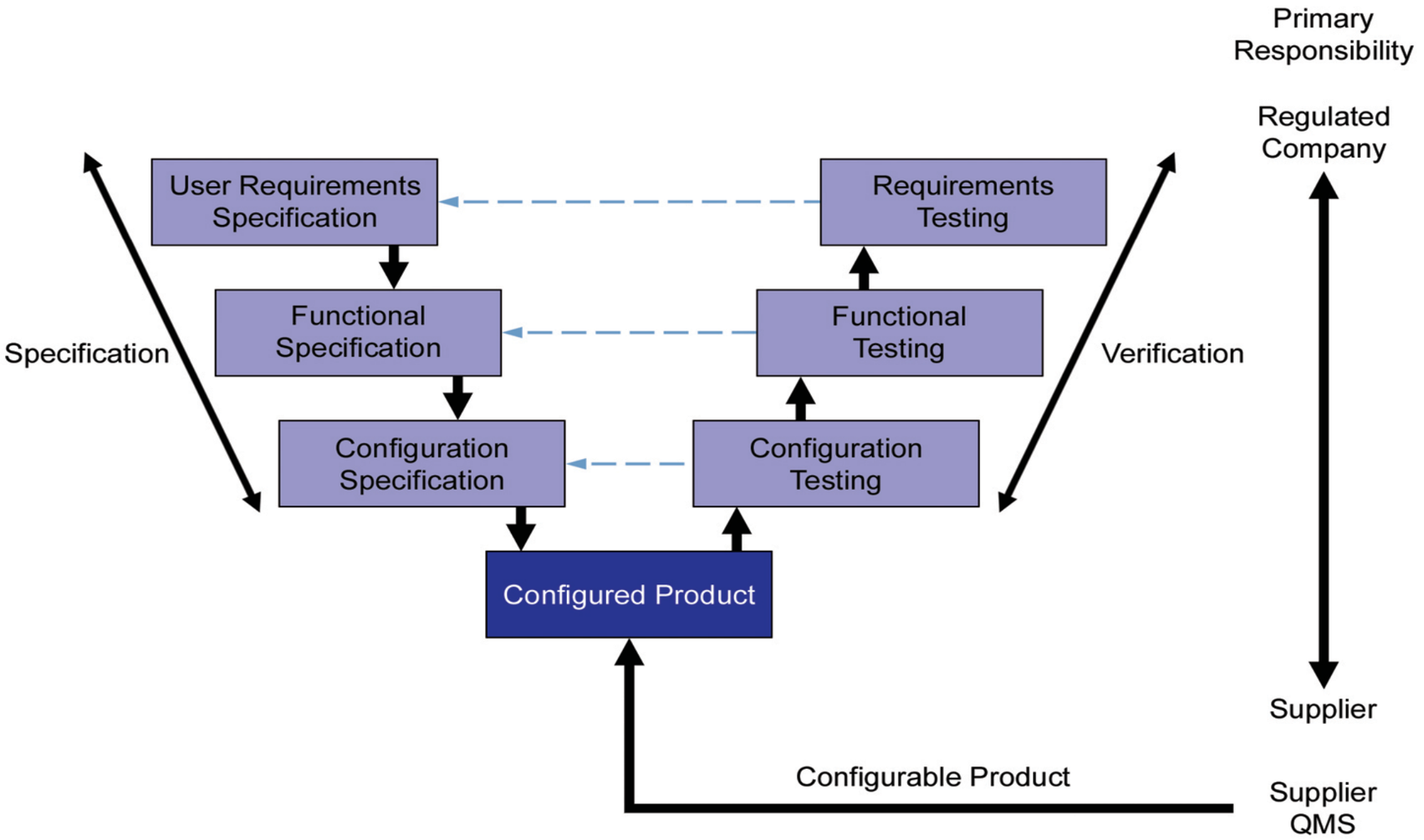
CATEGORIA	TIPO DI SOFTWARE	ESEMPIO	STRATEGIA DI CONVALIDA
1	Software di infrastruttura	Sistemi operativi, Database, Middleware, compilatori di programmi, software statistici, fogli elettronici, software di sorveglianza della rete, software di controllo delle versioni, ...	Registrazione della versione
~~2~~	~~Firmware~~	~~Non più utilizzata~~	
3	I pacchetti Software non configurati	Applicazioni basate su Firmware, software commerciali, strumenti.	Test dei requisiti
4	I pacchetti Software Configurati (per il processo del cliente)	LIMS, SCADA, DCS, ERP, Clinical Trial Monitoring, ADR Reporting, CDS, EDMS, Building Managements Systems, CRM, Fogli elettronici *Acronimi in appendice*	Verifica della configurazione + Test dei requisiti
5	Software personalizzati (sviluppati apposta per il cliente)	Applicazioni sviluppate internamente o esternamente: PLC, Custom Software, Fogli elettronici (con macro)	Test dei singoli moduli + test di integrazione + test dei requisiti

Ciclo di vita ridotto per software non configurati - Cat. 3



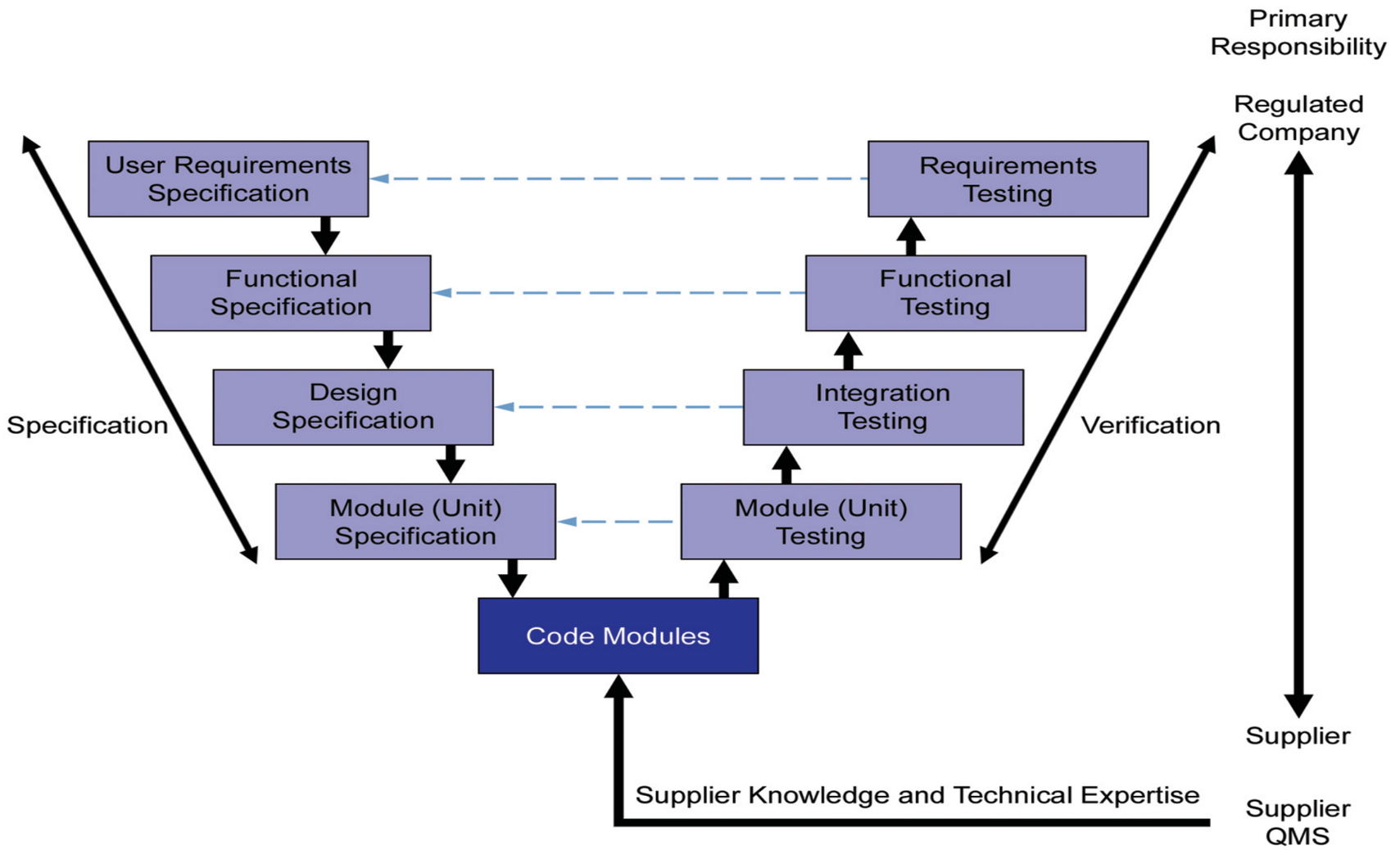
Source: Figure 4.2, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.

Ciclo di vita ridotto per software configurati - Cat. 4



Source: Figure 4.3, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.

Ciclo di vita ridotto per software personalizzati - Cat. 5



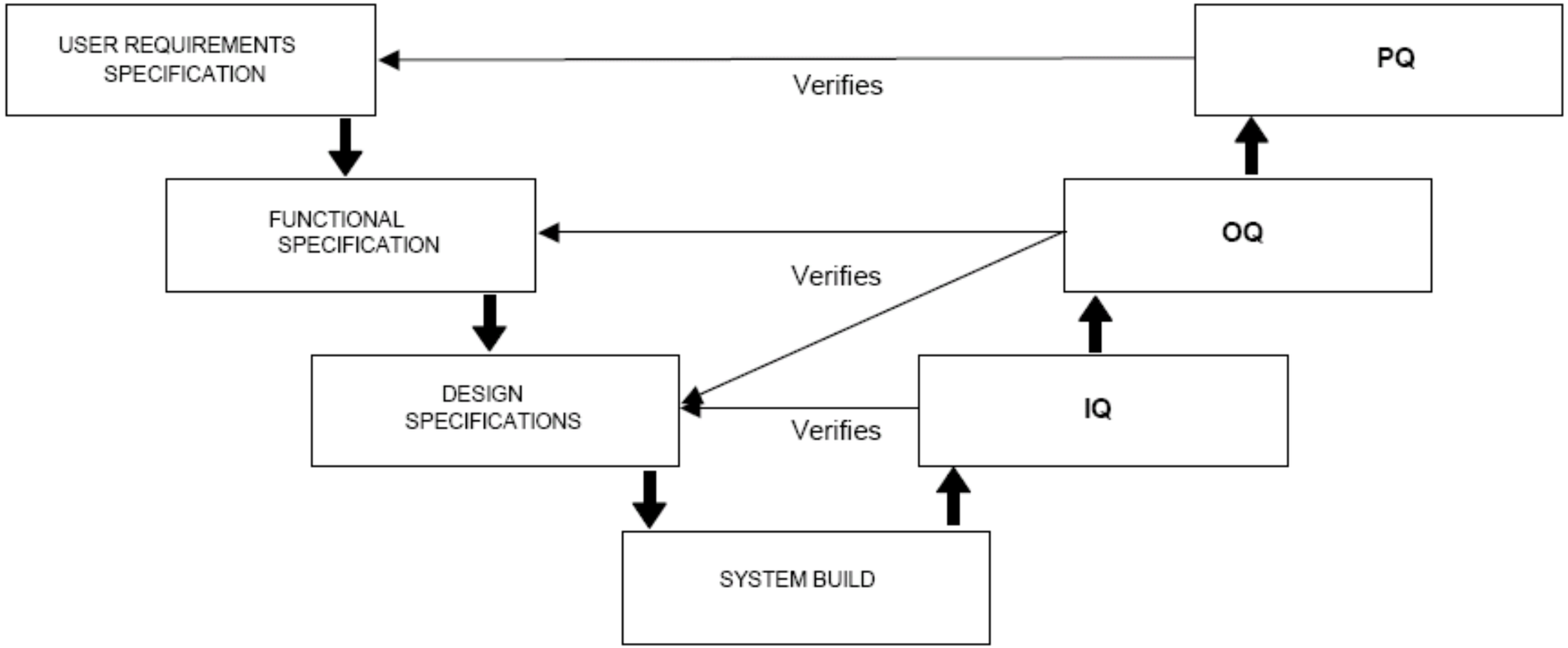
Source: Figure 4.4, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.

Protocolli di test

vedere anche GAMP® Good Practice Guide: Testing GxP Systems

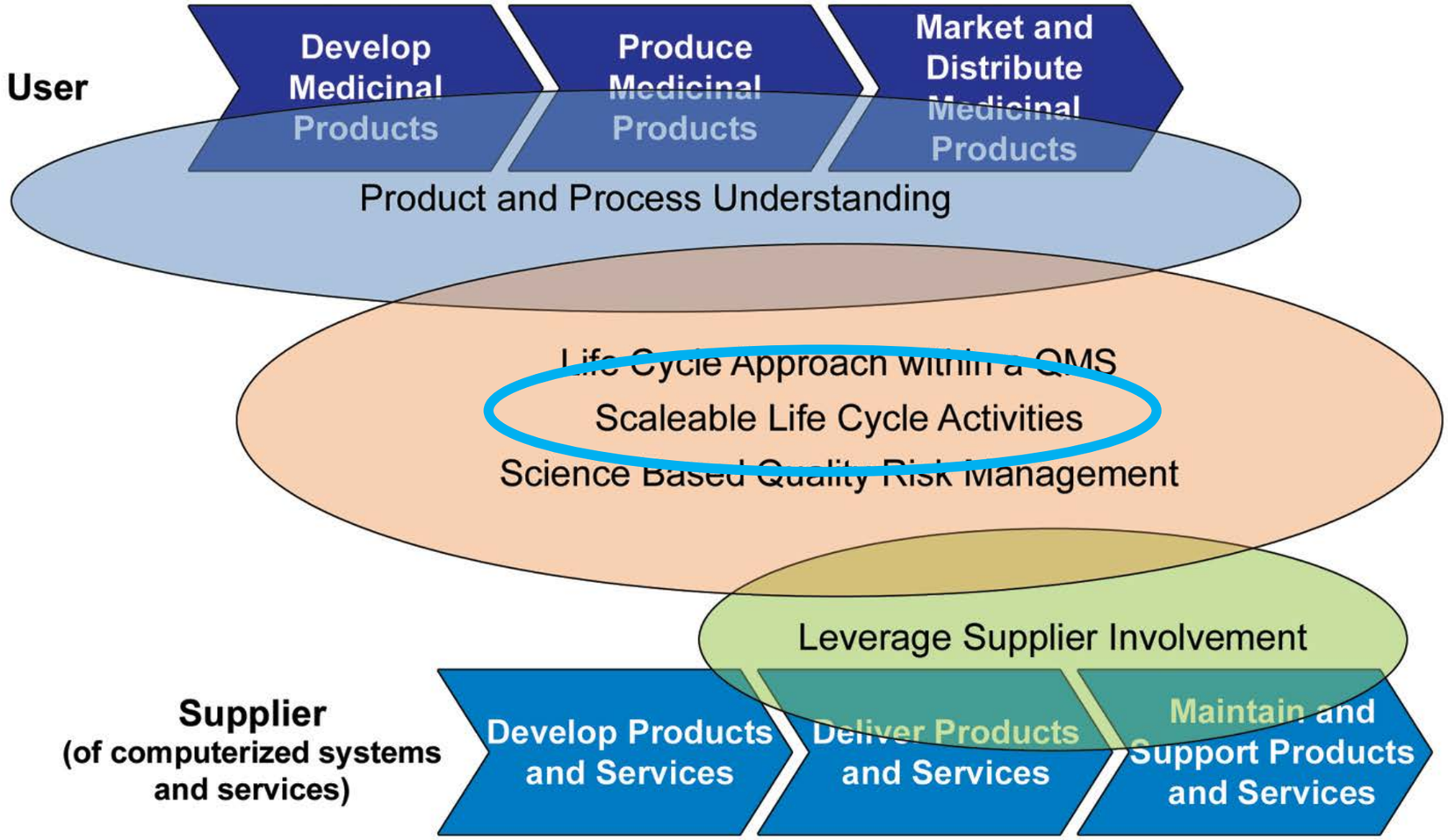
CATEGORIA	GAMP 5	GAMP 4	NOTE
5	Module testing	FAT/SAT	Test dei singoli moduli
5	Integration Testing	FAT/SAT	Test dei moduli tra loro integrati
4 e 5	Configuration testing	**IQ**	Verifica della configurazione (Hw e Sw)
4 e 5	Functional testing	**OQ**	Test delle funzioni del sistema
tutte	Requirement testing	**PQ**	Test dei requisiti

Il «vecchio» ciclo di vita delle GAMP 4 con i «vecchi» protocolli di testing: IQ, OQ e PQ



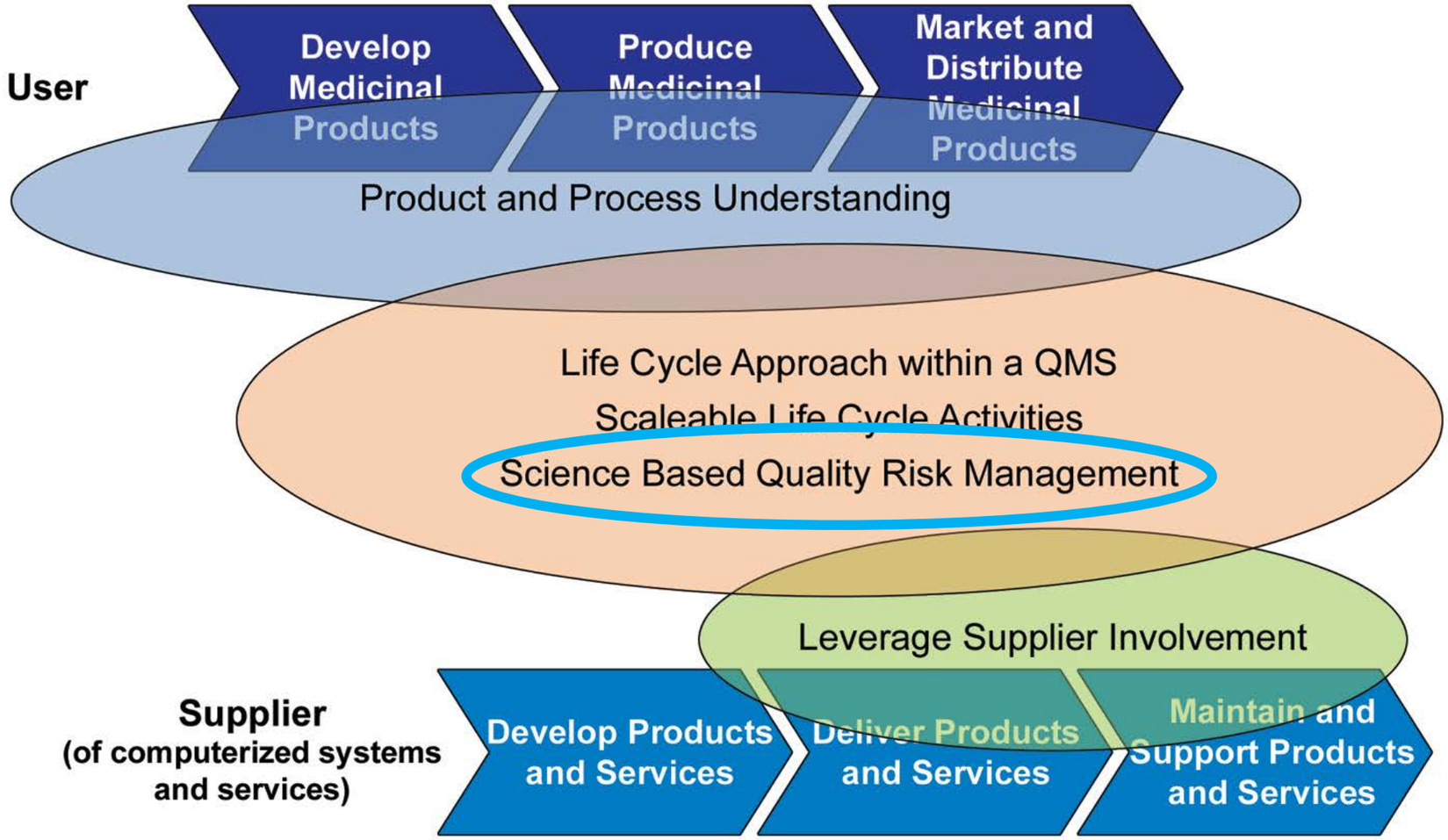
I concetti chiave delle GAMP® 5

ISPE, the Developers of GAMP®

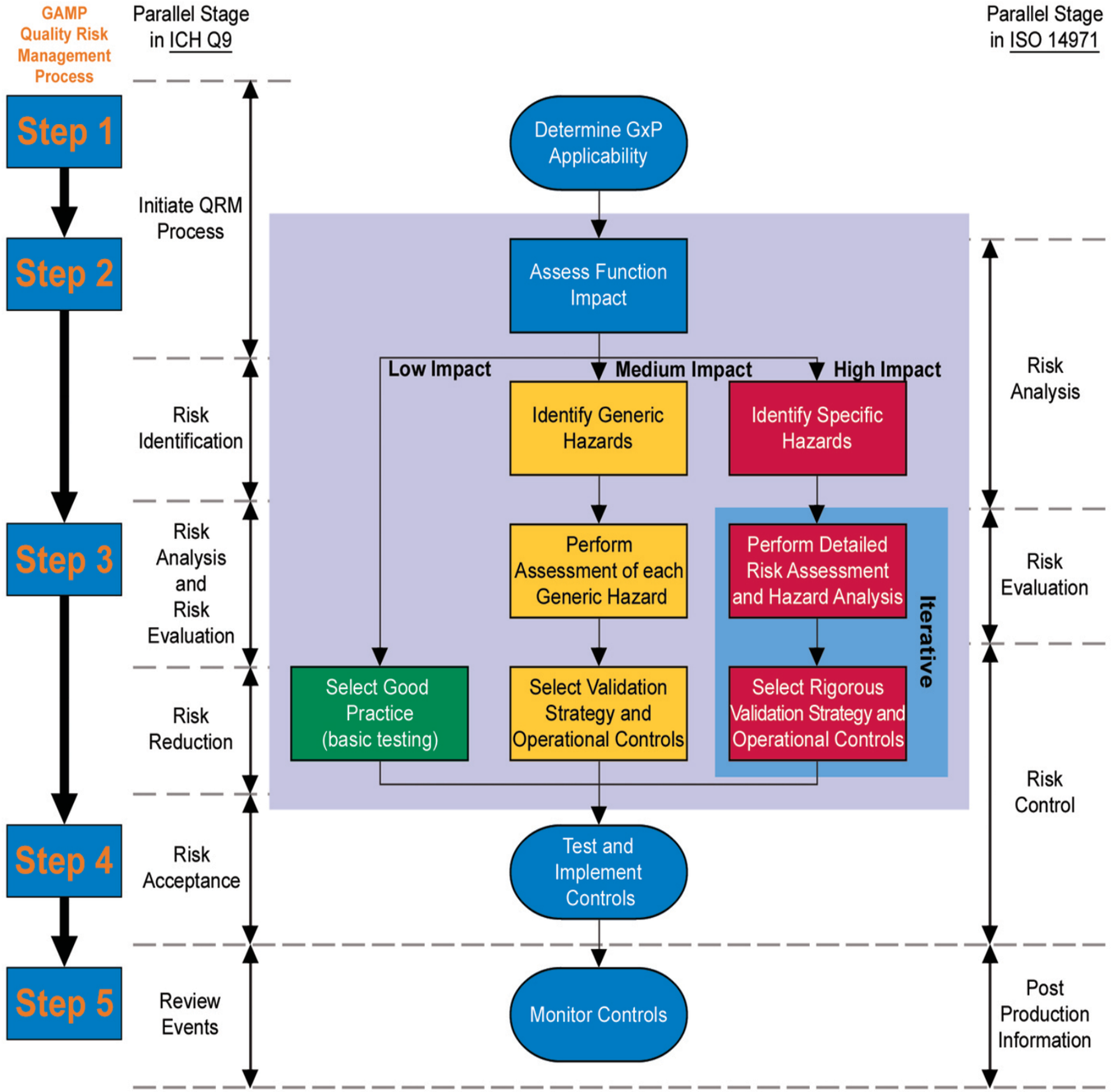


I concetti chiave delle GAMP® 5

ISPE, the Developers of GAMP®



L’analisi dei rischi nelle GAMP®5



Source: Figure M3.10, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.

Cosa serve fare se introduciamo un nuovo sistema 4.0?

ISPE, the Developers of GAMP®

Se il sistema svolge funzioni ad impatto diretto/ indiretto sulla qualità del farmaco (GxP)

Convalida del sistema

> **Assicurare il 'buon funzionamento' di sistema, persone e procedure**

Inoltre se il sistema memorizza dati elettronici

Data Integrity

> **Assicurare che i dati elettronici siano sicuri e possano essere usati in sostituzione della carta**

GAMP® GUIDE: RECORDS AND DATA INTEGRITY

DATA INTEGRITY

Alcuni concetti chiave

Risk Management Approach

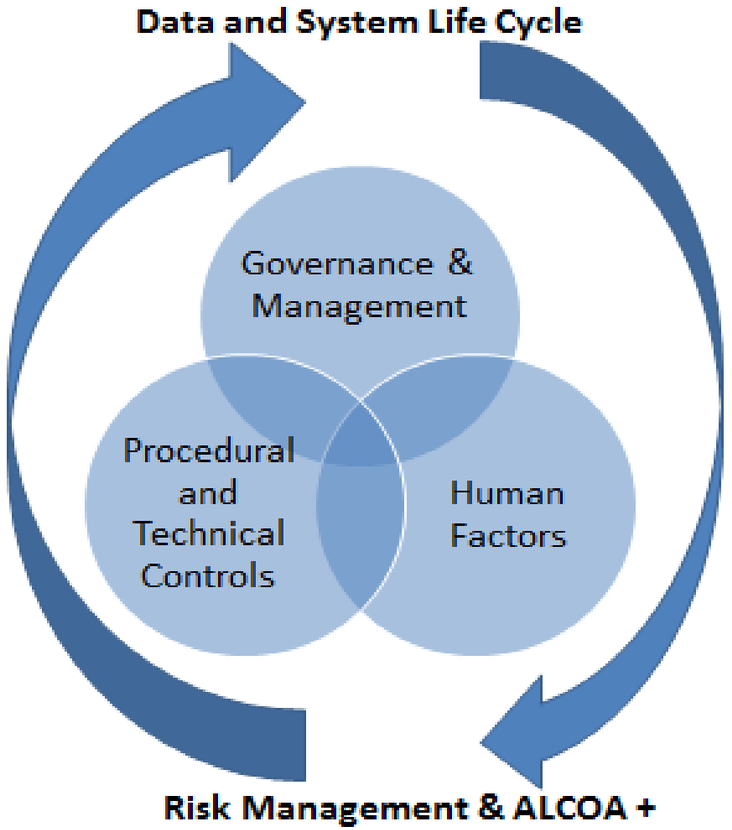
Data Governance

Il ciclo di vita dei dati

I requisiti della Data Integrity : ALCOA+

Critical Thinking

Computerized Systems Life Cycle

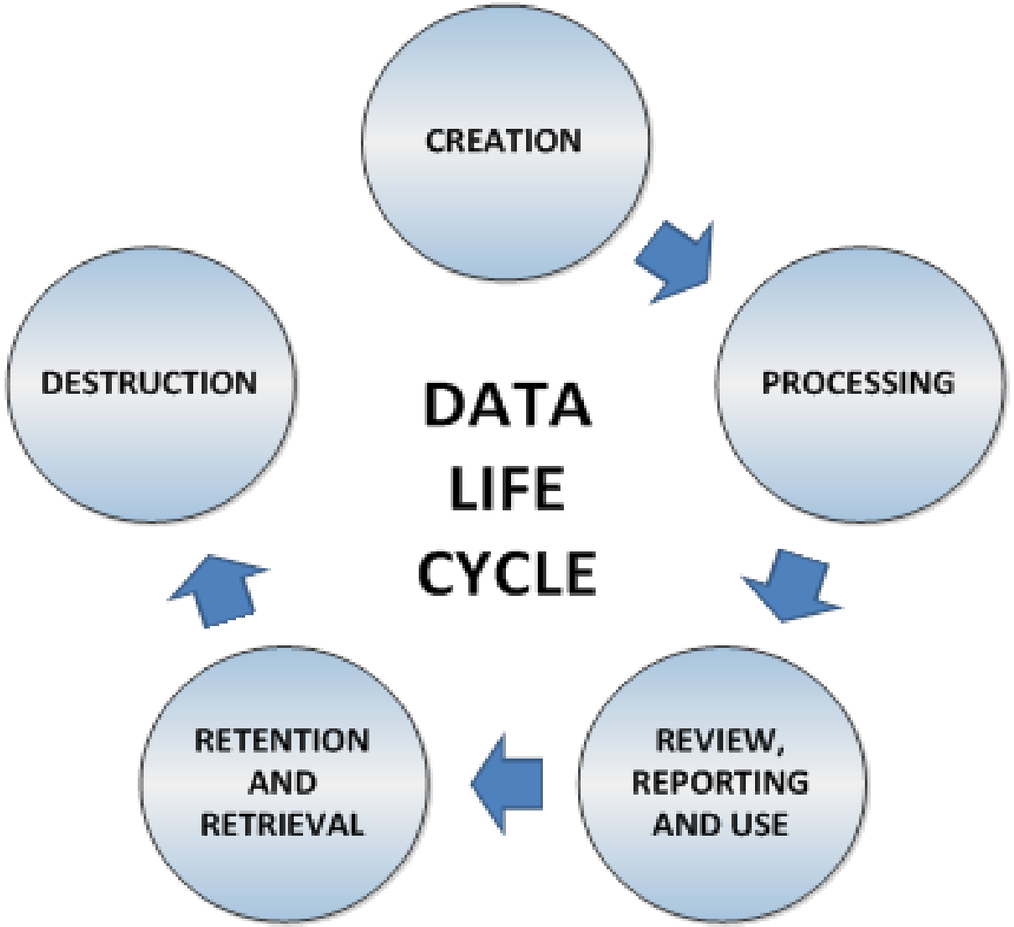


Governance di Documenti/Dati

ISPE, the Developers of GAMP®

Il complesso delle misure messe in atto per assicurare che il dato, indipendentemente dal formato in cui viene generato, venga registrato, elaborato, conservato ed utilizzato in modo da assicurarne la integrità (ovvero la completezza, consistenza e accuratezza) per tutto il suo ciclo di vita.

Il ciclo di vita dei dati



I requisiti della Data Integrity : ALCOA

Attribuibili	• Attribuibili alla persona o al sistema che ha generato il dato • Identificare la persona o il sistema che esegue una attività di creazione o modifica del dato. • Collegati alla origine del dato.
Leggibili	• Leggibili e permanenti. • Accessibili per l'intera durata del ciclo di vita
Contemporanei	• Registrati nel momento in cui l'attività viene effettuata.
Originali	• Registrazione in originale o «copia conforme» • Il contenuto e il significato sono preservati
Accurati	• Senza errori • Con eventuali correzioni tracciabili • Veritieri o conformi a degli standard.

I requisiti della Data Integrity : ALCOA+

Completi	• Con tutti i dati e relativi metadati, incluse eventuali ripetizioni o rielaborazioni effettuate.
Consistenti	• Con una adeguata applicazione delle buone pratiche di documentazione attraverso i vari processi. • Con la indicazione di data e ora nella sequenza attesa.
Durevoli	• Registrati in modo permanente, e manutenibile per il periodo di conservazione.
Disponibili	• Disponibili e accessibili per revisioni o verifiche ispettive per il periodo di conservazione.

Misure di DI : Stratificazioni della Sicurezza Logica

ISPE, the Developers of GAMP®

La sicurezza logica può essere configurata in “strati”:

- Login al sistema operativo (password di Windows)
- Login al SW applicativo
- Profilo utente nel SW applicativo
- Privilegi sulle cartelle di rete e locali
- Antivirus

Ma senza **“consapevolezza”**
la sicurezza logica non sarà mai adeguata

Misure di DI : Consapevolezza

ISPE, the Developers of GAMP®

Gen 2018

Dopo il falso allarme via sms su un possibile attacco missilistico si scopre che una foto dell'Agenzia pubblicata dalla stampa conteneva il codice per accedere al sistema

Misure di DI : Controllo accessi all'applicativo

UR(S) Ref.	Control Description
6.9.1	Following 15 minutes of user inactivity the system must lock the application user account until the user enters a valid username / password combination.
6.9.2	Entry of an incorrect log-in password five times must trigger application lockout.
6.9.3	Password expiry date must be configurable.
6.9.4	Upon expiration of the password, the system must force a password reset
6.9.5	Upon initial (first time) login, the system must prompt the user to change their initial password.
6.9.6	The system must support the use of passwords with at least 8 characters and conform to strong password rules.
6.9.7	The system must support the use of passwords with a password history.
6.9.8	System controls must be implemented to restrict user access to the system clock.
6.9.9	The system must have at least three security levels to prevent unauthorized access to the system: • Operator • Senior • Administrator

Establish standard data integrity requirements for all new systems

Chris Reid – Integrity Solutions
ISPE Europe Annual Conference March 2018 - Rome

Misure di DI : Revisione dei dati

Deve prevedere la revisione di :

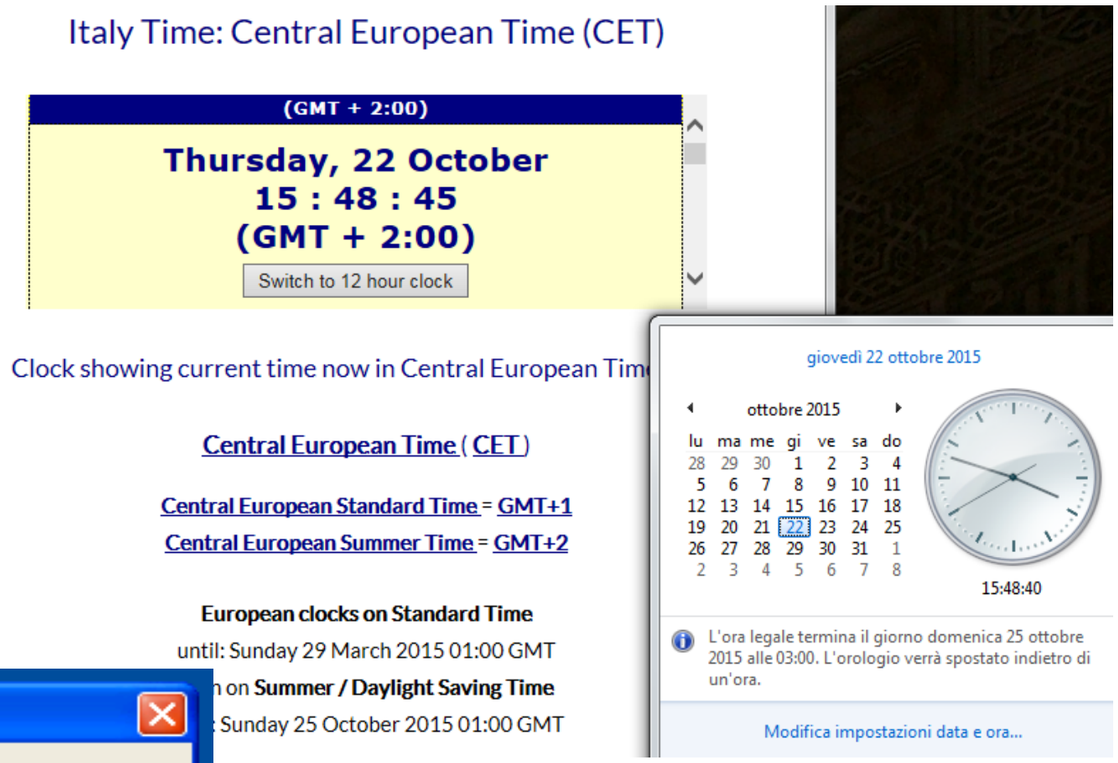
- **risultati prossimi ai limiti di accettazione**
- **modifiche ai metodi ed ai parametri di processo prima dell'esecuzione**
- **riprocessamento dei dati**
- **modifiche manuali**
- **Audit Trail (come parte integrante del processo di revisione delle registrazioni)**
- **Esclusione di risultati dalle elaborazioni**

Chris Reid – Integrity Solutions
ISPE Europe Annual Conference March 2018 - Rome

Misure di DI : Correttezza e inalterabilità della data e ora (per report e Audit Trail)

La data e ora di server e PC devono essere corrette (rispetto a un riferimento ufficiale)

Gli utenti finali non devono avere i privilegi per modificare la data-ora dei PC



Misure di DI : Backup

ISPE, the Developers of GAMP®

Deve esserci una copia di backup del Software ma soprattutto dei dati :

- Almeno dei dati/metadati GxP critici e dei raw data (→ attenzione se sono salvati in “posti” diversi)
- Non è necessario se tutti i dati originali (raw data) sono stampati
- Il media e la modalità dipendono dalla infrastruttura IT e dal sistema

Backup job: fs01_backup — **Success**

Created by \administrator at 16.02.2015 17:17. — 1 of 1 VMs processed

martedì, 31. marzo 2015 22:00:14

Success	1	**Start time**	22:00:14	**Total size**	660,0 GB	**Backup size**	224,4 GB
Warning	0	**End time**	22:16:48	**Data read**	7,3 GB	**Dedupe**	2,5x
Error	0	**Duration**	0:16:34	**Transferred**	3,9 GB	**Compression**	1,2x

Details

Name	Status	Start time	End time	Size	Read	Transferred	Duration	Details
fs01	Success	22:01:21	22:16:30	660,0 GB	7,3 GB	3,9 GB	0:15:08	

Veeam Backup & Replication 8.0.0.917

Cosa serve fare se introduciamo un nuovo sistema 4.0?

Se il sistema svolge funzioni ad impatto diretto/ indiretto sulla qualità del farmaco (GxP)

Convalida del sistema

> **Assicurare il ‘buon funzionamento’ di sistema, persone e procedure**

Inoltre se il sistema memorizza dati elettronici

Data Integrity

> **Assicurare che i dati elettronici siano sicuri e possano essere usati in sostituzione della carta**

Se avrete domande domani:

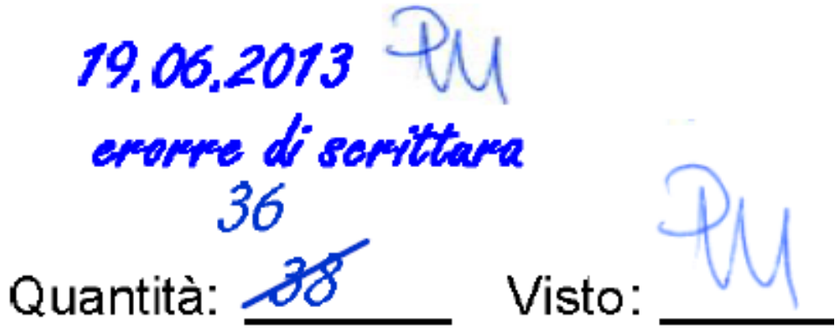
GAMP FORUM ITALIA : PresidenzaGAMP@ispeitaly.it

Pier Luigi Agazzi: pierluigi.agazzi@adeodata.eu

requisiti dell’AUDIT TRAIL

FDA 21 CFR 11.10 (e) uso di un Audit Trail sicuro e generato in automatico dal sistema che deve:

- registrare data e ora di tutti gli input
- evidenziare le azioni di creazione, modifica o cancellazione di un record elettronico
- associare la modifica a chi l’ha eseguita
- conservare l’Audit trail per lo stesso periodo di tempo del record cui si riferisce
- rendere visibile e stampabile l’Audit trail da parte dell’FDA



Le modifiche ai record non devono cancellare le informazioni precedentemente registrate.

Audit Trail

- Vanno attivati (e periodicamente va verificato che che non siano stati disattivati)
- Devono coprire I record critici che possono essere modificati dall'operatore.
- Revisione contestuale (prima del rilascio di lotti) per i dati critici.
- Usato per investigazioni

Record	User Id	Time & Date	Field	Old Value	New Value	Action
DHR 0122454	js90283	12:45:17 13 July 17	Date of Manufacture	12 July 17	13 July 17	Modify
DHR 0122455	rd76252	12:40:03 13 July 17	N/A	-	-	Create
DHR 0122455	rd76252	14:32:45 13 July 17	Date of Manufacture	-	13 July 17	Modify
			Quantity Manufactured	0	3	Modify