

Adatintegritás - adatok a minőség szolgálatában

EOQ MNB – Minőségkultúra és néhány eleme a gyógyszeriparban

Bátai-Konczos Attila

Adatintegritási és dokumentációs megfelelőségi osztály
Adatintegritási menedzser, GMP auditor

Miről lesz szó?



Az adat az új olaj?
Nem, az adat az új **talaj!**
/David McCandless/



Adatintegritási alapelvek



Adatintegritás megvalósítása



Adatintegritás kihívásai



| Adatintegritás eredete



Title 21 of the **CFR Part 11 (US)** - Electronic Records; Electronic Signatures (1997, 2003)

Eudralex Volume 4 (EU)

Chapter 4 – Documentation

Annex 11 - Computerised Systems

ICH Quality Guidelines Q10 (Q7) and Q9

MHRA (2016) 'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions

WHO (2016, 2021) Guideline on Data Integrity

PIC/S (2021) Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments

FDA Guidances for Industry (2018):

Guidance for Industry: Data Integrity and Compliance with cGMP (2018)

Guidance for Industry: 21 CFR Part 11; Electronic Records; Electronic Signatures Glossary of Terms

Guidance for Industry: 21 CFR Part 11; Electronic Records; Electronic Signatures Validation

Guidance for Industry: 21 CFR Part 11; Electronic Records; Electronic Signatures Maintenance of Electronic Records

Guidance for Industry: 21 CFR Part 11; Electronic Records; Electronic Signatures Time Stamps

ISPE Guides – GAMP Good Practice Guide:

A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized System (2008, 2022)

Data Integrity – Key Concepts (2018)

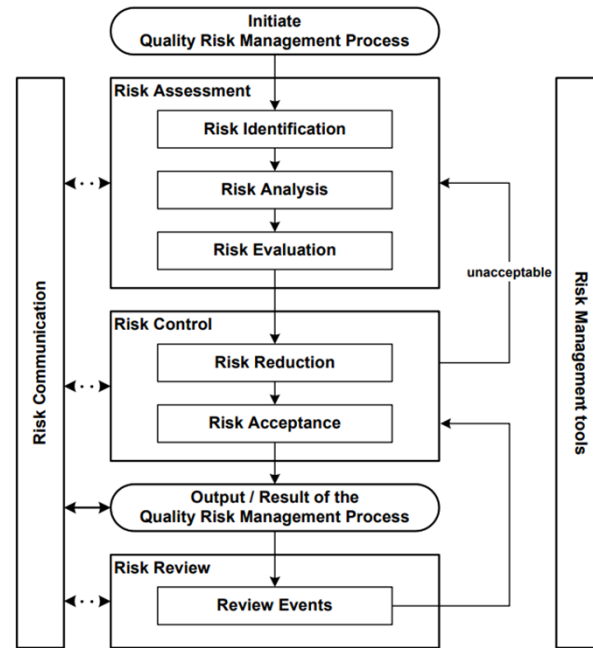
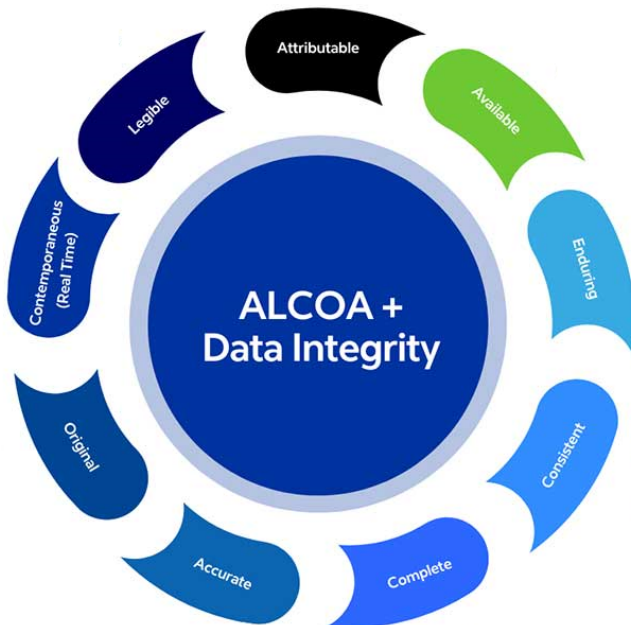
Records and Data Integrity Guide (2019)



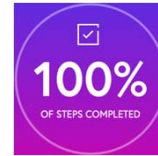
Adatintegritás alappillérei



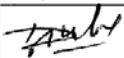
Data integrity is the degree to which data are complete, consistent, accurate, trustworthy, reliable and that these characteristics of the data are maintained throughout the **data life cycle**. The data should be collected and maintained in a secure manner, so that they **are attributable, legible, contemporaneously recorded, original (or a true copy) and accurate**. Assuring data integrity requires appropriate quality and **risk management systems**, including adherence to sound scientific principles and good documentation practices.



Adatintegritás alappillérei

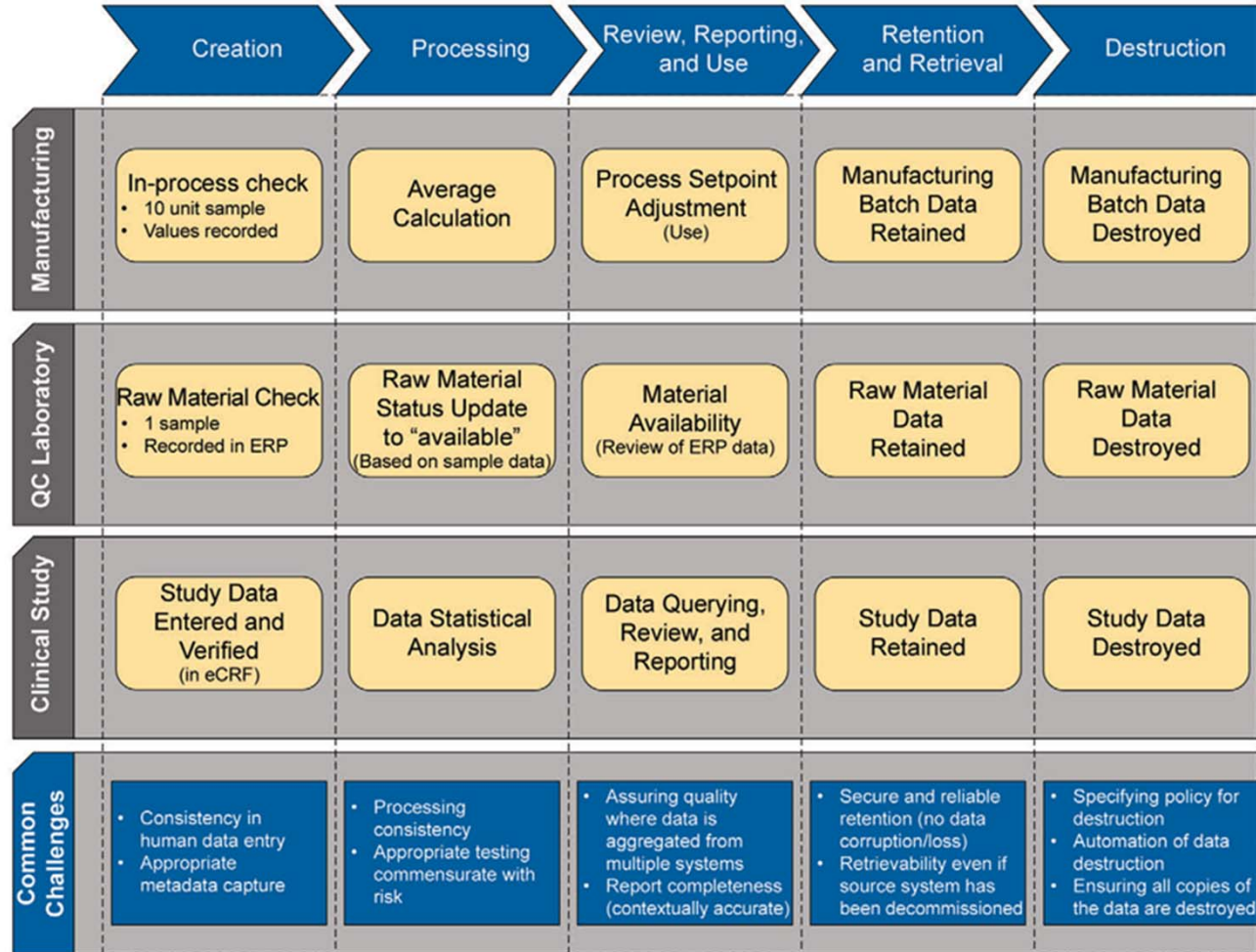


Attributable	Legible	Contemporaneous	Original	Accurate	+ Complete	+ Consistent	+ Enduring	+ Available
Össze- rendelhető	Olvasható	Egyidejű	Eredeti	Pontos	Teljes	Következetes	Tartós	Elérhető

Sign & Date:
 13/11/2021



Adat életútja



ERP: Enterprise Resource Planning

eCRF: electronic Case Report Form

| Adat életútja



- ◆ Az adatokat rögzítő/rögzítést felügyelő kollégák megfelelően oktatottak-e? Ismeri-e a folyamatot, felelősséget?
- ◆ Megvannak a megfelelő biztosítékok, hogy a dolgozó az ÖSSZES releváns adatot és metaadatot rögzítette?
- ◆ Milyen ellenőrzési/hitelesítési megoldások vannak kialakítva adat átadásokkor (pl. interface, riportálás)
- ◆ Ha nyomtatott vagy másolt adatokkal/dokumentumokkal kell dolgozni, miként van biztosítva azok tartóssága, másolás esetén az eredetiség és olvashatóság megfelelősége? (pl. mérlegből kinyomtatott mérési adat)
- ◆ Berendezések és szoftverek esetén azok megfelelően kalibráltak/kvalifikáltak/validáltak,
 - változtatások kezelése megfelelően dokumentáltan elérhető?
 - életciklusuk során az ellenőrzések megtörténtek?
 - csak IQ/OQ készült, vagy PQ is? Validálási/kvalifikálási terv és jelentés megvan, konzisztens?
 - helyi integrációra vonatkozó dokumentumok vagy csak gyártótól kapott dokumentáció érhető el?
 - negatív tesztek is készültek?



- ◆ A számoláshoz használt megoldásokat, módszereket ellenőrizték/hitelesítették – (pl. method, excel)?
- ◆ Papír és elektronikus adatkezelések kapcsolatai egyértelműen lefektetettek?
Mi alapján történik a döntéshozás?
- ◆ Milyen biztosítékok vannak arra, hogy korábban rögzített adatokat nem lehet utólag megváltoztatni, törölni?
- ◆ Milyen ellenőrzési és hitelesítési megoldások vannak a használat során generált adatok megbízhatóságának ellenőrzésére?
- ◆ Milyen ellenőrzési megoldások vannak egy rendszer stabil működésének ellenőrzésére?
(pl. audit trail ellenőrzés, időszakos felülvizsgálat)

| Adat életútja



- ◆ A konkrét adatok mellett a kapcsolódó metaadatok is tárolásra kerülnek?
- ◆ A tárolt adatok tartóssága és olvashatósága biztosított?
- ◆ Tárolt adatok elérésére, lekérdezésére és szükség szerinti közzlésére milyen ellenőrzési/hitelesítési folyamatok vannak; kik végezhetnek ilyen tevékenységet?
- ◆ Tárolt és közölt adatok teljességét is ellenőrzik-e, evidencia elérhető?
- ◆ Adatok hosszútávú tárolása és olvashatósága ellenőrzésre kerül? Milyen gyakran? Evidencia?
- ◆ Archiválás folyamatok és felelősségek megfelelően szabályozottak, ellenőrzöttek?
- ◆ Milyen védelmi megoldások kerültek bevezetésre, hogy illetéktelenek ne férjenek hozzá a tárolt adatokhoz?
- ◆ Milyen adatmegsemmisítési folyamatok, szabályok vannak a rendszereken belül (konfigurációk)





- ◆ Elérhetőek és megfelelően részletezettek az adott folyamatra vonatkozó szabályozások?
- ◆ Milyen evidencia van arra, hogy a szabályokat betartották, a feladatokat elvégezték?
- ◆ A folyamatokban résztvevők megfelelően oktatottak az adott részfolyamatokból és szabályozásokból?
- ◆ Automatizált folyamatoknál milyen ellenőrzések vannak arra vonatkozóan, hogy az megfelelően működik? Milyen evidencia érhető el a működés és ellenőrzés igazolására?
- ◆ Külső partnerek alkalmazása esetén azok kezelésének és tevékenységének felügyelete hogy történik?
- ◆ Beépített szabályozások/ellenőrzések erősebbek, mint egy utasítás általi szabályozás

Adatintegritás fontossága minden lépésben



| Miről lesz szó – II.

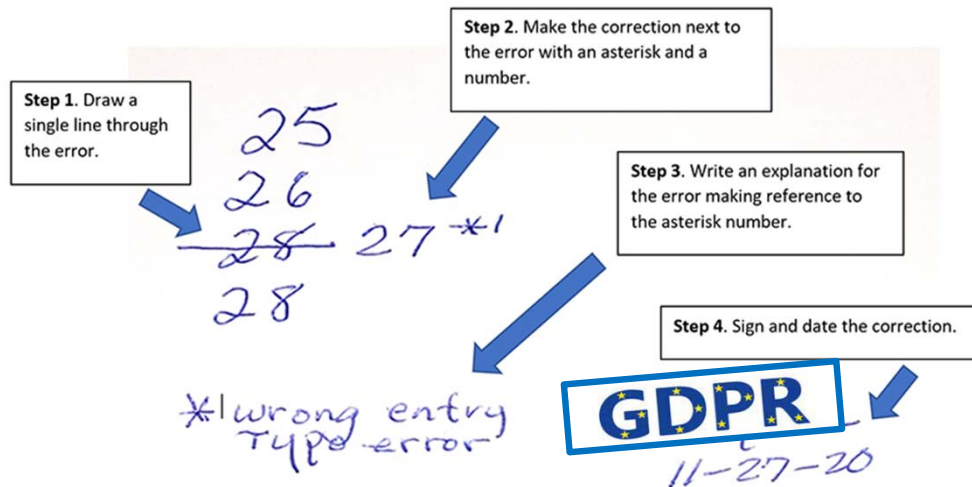
Adatintegritás
gyakorlatban



Adatintegritás a dokumentációban



- ◆ Helyes dokumentációs gyakorlat, GMP Chapter 4 és ALCOA+



Form: REFT100

Refrigerator Temperature I

Date	Temp	Inits	
14Aug12	4.3	LD	
15Aug12	4.0	LD	Calibrated
16/08/12	4.1	TR	
17Aug12	3.43	LD	
18Aug12	4.0	LD	
19Aug12	3.9	LD	
20Aug12	3.12	LD	
21Aug12	4.9	LD	Too high. Set
22Aug14	4.3	LD	
12/08/23	3.8	TR	
22Aug12	3.5	LD	
01Sept12	2.39	LD	
02Sept12	4.1	LD	
03Sept12	4.3	LD	
04Sept12	3.83	LD	
05Sept12	4.2	LD	
06Sept12	2.99	LD	
07Sept12	4.1	LD	

Remarks : Comply /Does not Comply

Sign / Date :

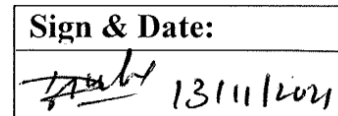
NA



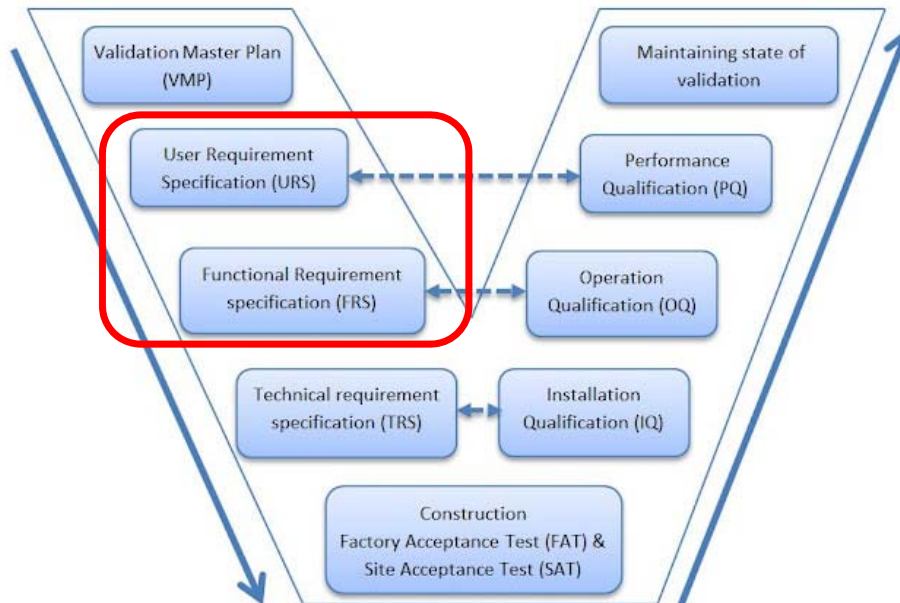
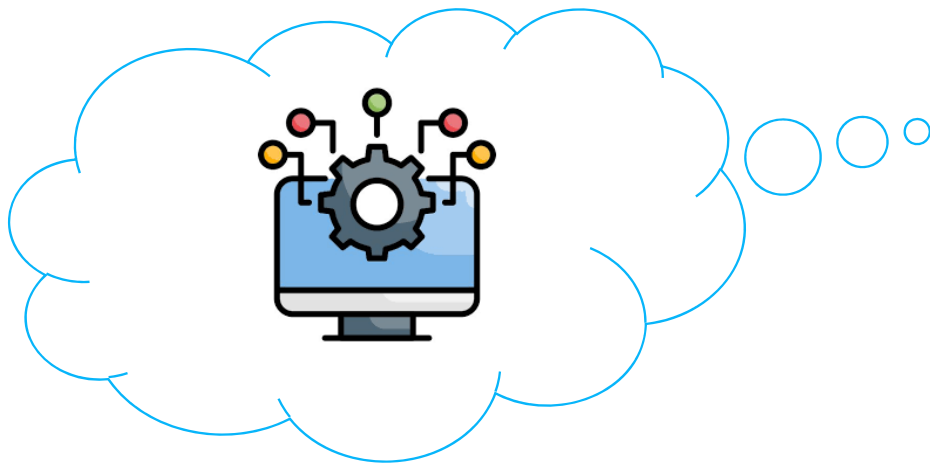
Adatintegritás a dokumentációban



- Helyes dokumentációs gyakorlat, GMP (Chapter 4) és ALCOA+
- Amire érdemes figyelni
 - Bejegyzések legyen összerendelhetőek azzal, aki végezte – aláírás és dátum
 - Egyértelmű könyvelés, hibák helyes javítása
 - Dokumentáció legyen elérhető és kitölthető ott, ahol a tevékenységet végzik
 - Eredeti dokumentumok legyenek megkülönböztetve, kulcs dokumentáció kezelése kiemelt kontroll alatt kell legyen
 - Előzetesen lefektetett specifikációk alapján legyenek az adatok megadva
 - Az elvárt adatok mellett a kapcsolódó információk (metaadat) is legyenek meg
 - A dokumentumok szabályozott keretek között, úgy legyenek kialakítva, hogy a folyamatot tükrözzék, egyértelműen definiálják a dokumentálandó adatokat és a dokumentálás elvárásait
 - Az adatok ne sérüljenek (pl. hőnyomtatott címkék), archiválás esetén is ellenállóak maradjanak (pl. golyós toll használata, színek mellőzése, megfelelő papír)



| Hogy épül fel egy rendszer



Kiválasztás szempontjainál gondolni kell:

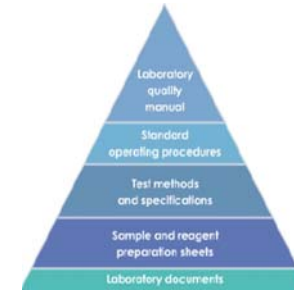
- Felhasználhatóság, igények
- Kezelt folyamat, adatok, kockázatok
- Rendelkezésre álló infrastruktúra, hálózat
- Kompatibilitás (ELN, LIMS, QMS, egyéb rendszerek)
- Szerviz háttér/támogatás
- Adatkezelés
- Felhasználók köre, szintjei
- Jogosultság kezelés



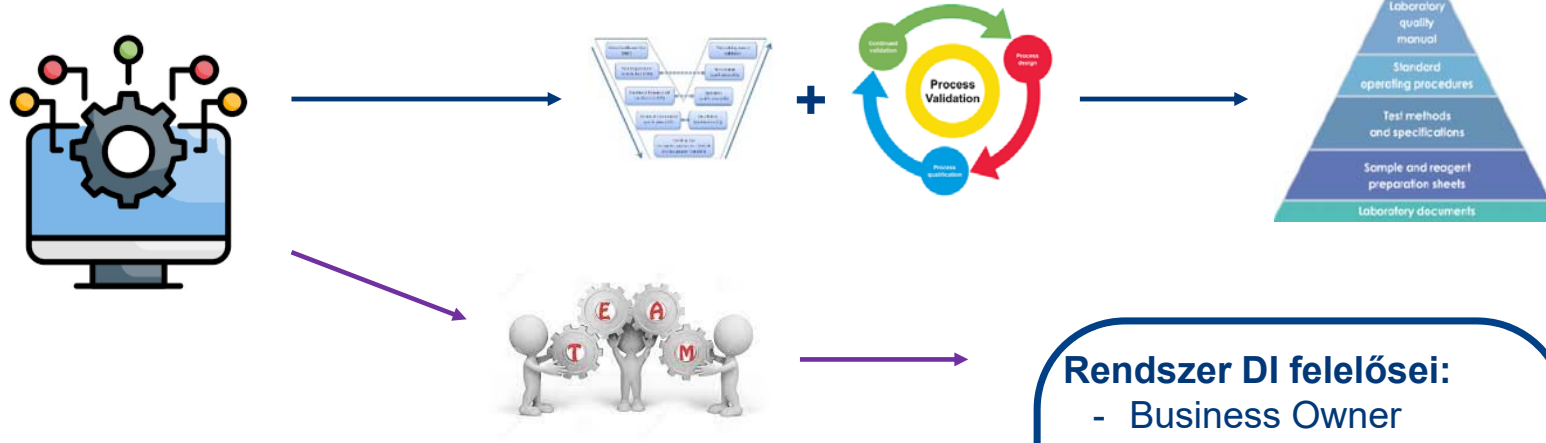
| Hogy épül fel egy rendszer



Változtatás
kezelés



Hogy épül fel egy rendszer

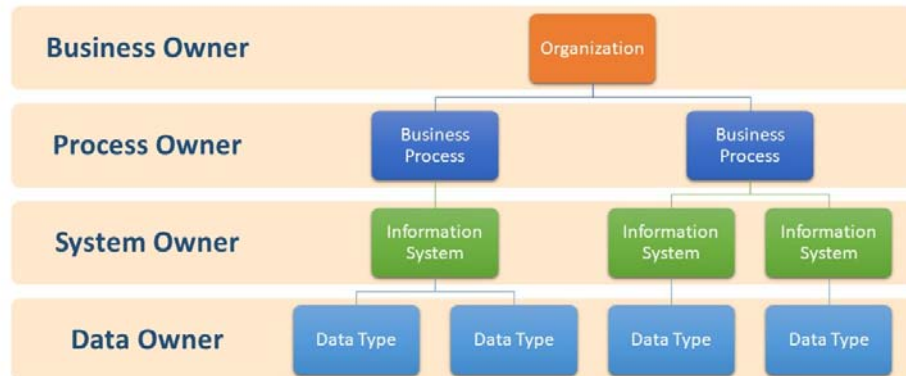


Rendszer DI felelősei:

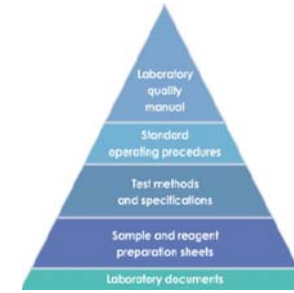
- Business Owner
- Process Owner
- Quality Owner
- Data Steward
- Data Owner
- System Owner
- Technical Owner
- Key User
- IT support
- ENMA
- ...



Data and System Owners



Szerepek és felelősségek



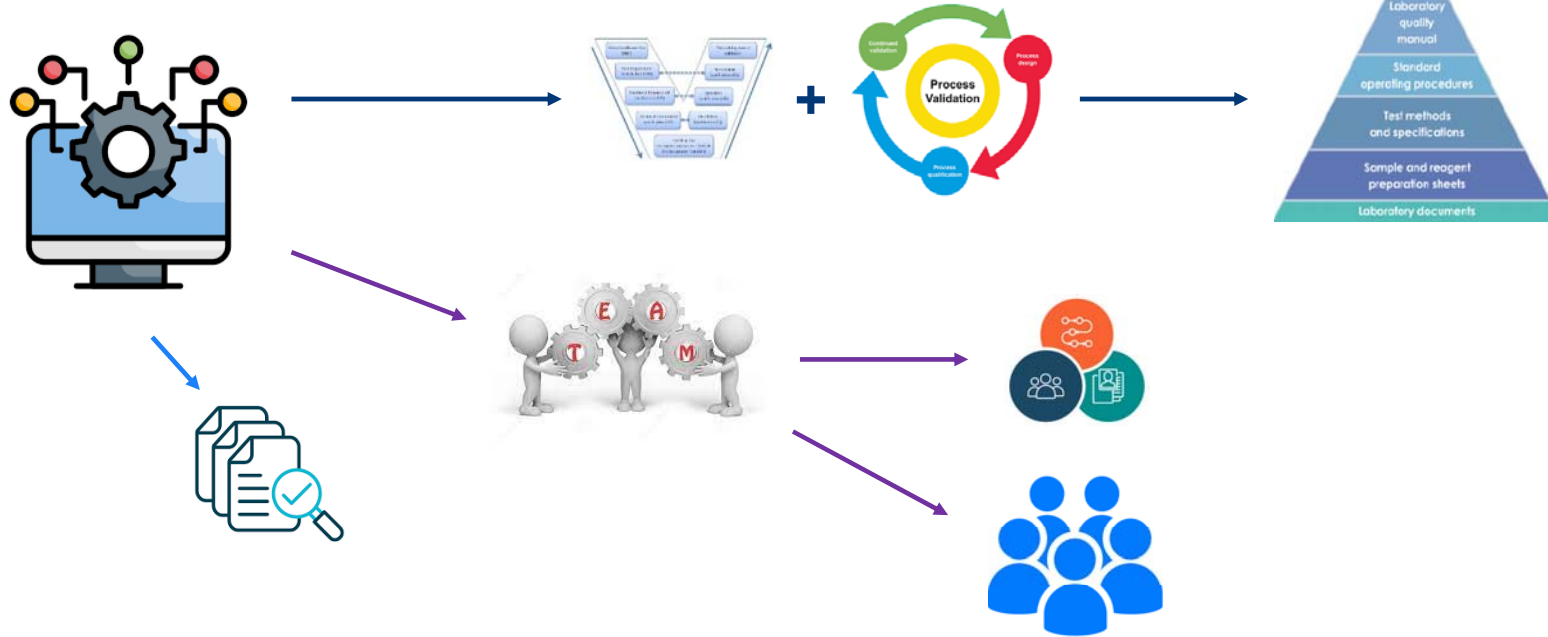
Roles and Permissions Matrix	Role Group 1		...	Role Group 2		...	Role n
	Role 1	Role 2			
Operations Group 1							
Operation 1	X						
Operation 2	X						
Operation 3	X						
Operation 4	X						
....	X						
....							X
....							X
....	X						
....	X	X					
....	X	X					
....	X	X					
Operations Group 2							
....		X				X	X
....		X	X			X	X
....		X	X				
Operation n		X					

Rendszer használói:

- Felhasználók
- Operátorok
- Ellenőrök
- Jóváhagyók
- Betekintők
- Módszer készítők
- Admin
- Szervíz
- ...



Hogyan épül fel egy rendszer



| Hogy épül fel egy rendszer



Jogosultság kezelés

- Jogkezelési folyamat (szabályozás)
 - Jóváhagyók és beállítók definiálása
 - Profilok definiálása
 - Validált profilok kezelése
 - Papíron vagy elektronikusan (hibrid)
 - Felülvizsgálati feladatok
- Kiosztás, módosítás, visszavonás
 - Speciális profilok kezelése – admin, szervíz
 - Személyhez kötés (ALCOA!)
 - Egy személy – több profil
 - Átfutási idő



Audit trail

- Audit trail ellenőrzési folyamat (szabályozás)
 - Rendszer, adat folyam ismerete szükséges
 - Rendszer ellenőrzés vs mérés ellenőrzés
 - Validálás támogatja
- Túl bonyolult / túl egyszerű ellenőrzés
 - Ellenőrzés ellenőrzése
 - QA feladata
 - Rendszerenként változik

- Admin / kiemelt tevékenységek
- Időkezelés
- Adatvesztés
- Rendszer események
- Validáltsági státusz



| Hogy épül fel egy rendszer



Mentés, archiválás

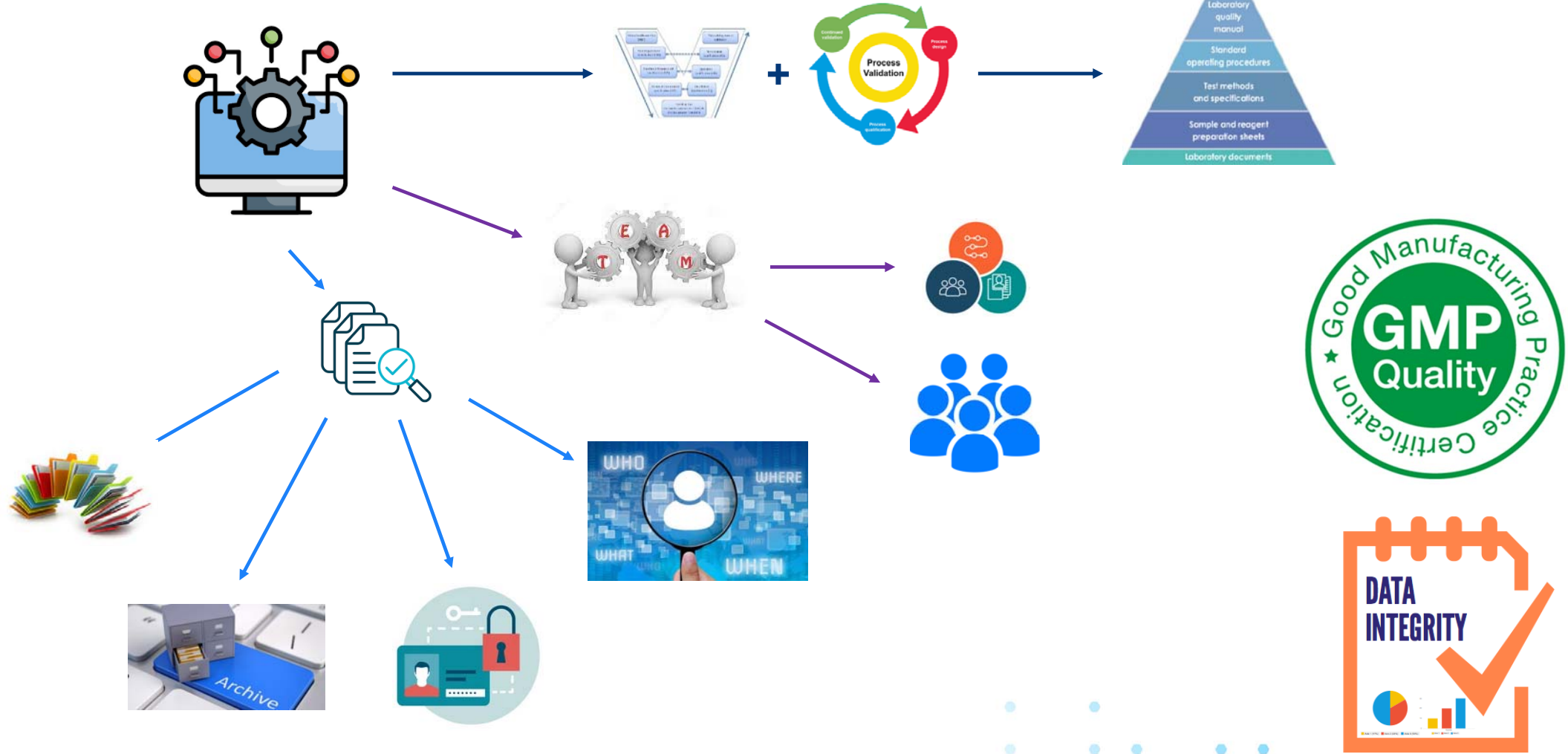
- Mentési folyamat (szabályozás)
- Rendszerenként adatmentés és visszaállítás validálása
- Periodikus mentés definiálása, dokumentálása
- Mentés visszaállítás periodikus ellenőrzése
- Archiválás (adattörlés) pontos dokumentálása
- Háttér adatok ellenőrzése, megőrzése
- Migrálási lehetőségek, kompatibilitás
- Backward compatibility



Egyéb

- Műszernapló / gépnapló
- Esemény napló
- Rendszerek periodikus ellenőrzése
- Oktatások
- Partner kezelése, workflow
- Szervíz tevékenység
- Karbantartások
- Fejlesztések
- QMS – CCR, DEV, INV, ...
- Kivezetés
- Virtuális megőrzés

Hogy épül fel egy rendszer



| Miről lesz szó – III.

Adatintegritás kihívásai



Data Lifecycle



| ALCOA sérülése



Az ALCOA+ elvek sérülése, nem teljesülése mögött több ok lehet, melyeket minden esetben kezelni kell

- **Limitáció** (pl. funkció hiánya) → validálás, kontroll pontok beiktatása
- **Szabályozási hiány** → GAP elemzés, felülvizsgálatok
- **Szabálykövetés hiánya** → oktatás, kultúra, ellenőrzés, szankcionálás
- **Szándékos szabályszegés, szabotázs** → korlátok, keresztellenőrzések



Miért is foglalkozunk az adatintegritással

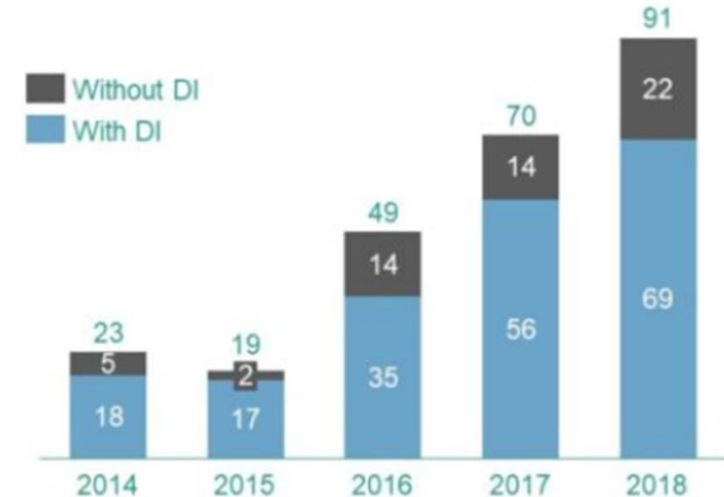


FDA észrevételek (Form 483) ~50%-a adatintegritás érintett
FDA Warning Letter hibák majdnem 80%-a adatintegritás érintett

2017-2021 időszakban top 10 Warning Letter hivatkozás:

- 1. QC laboratórium hiányos folyamat kontrollja (543 db)**
- 2. Gyártási eltérések kivizsgálása (523 db)**
- 3. Laboratóriumi specifikációk hiányosságai (322 db)**
- 4. Egyértelmű termelési szabályozás hiánya (291db)**
- 5. Oktatottsági hiányok (283 db)**
- 6. Gépek által kezelt adatok hibás kezelése (237 db)**
- 7. Stabilitás vizsgálati problémák (233 db)**
- 8. Berendezés/eszköz tisztítás szabályozásának hiányosságai (223 db)**
- 9. Berendezés/eszköz tisztítások elvégzésének hiányosságai (212 db)**
- 10. Mintázás és vizsgálati hibák (191 db)**

Global Drug Manufacturing Warning Letters by Data Integrity count



Mindennapi kihívások



Adatintegritási hibák forrásai

Nyomás

- Stressz
- Anyagi
- Lelki

Lehetőség

- Hozzáférés
- Kontroll hiány
- Felügyeletlen folyamatok

Racionalizálás

- Önigazolás
- Csoportos megindoklás

Mindennapi kihívások



A napi munkaterhelés mellett nincs idő a ilyen dokumentálásra!

A másik laborban sem így csinálják!

Vagy dokumentálok, vagy mérek ...

Ha mindenben a DI-nek megfelelően csináljuk a tevékenységeinket, sokkal kevesebb munkát tudunk elvégezni!

Eddig egy inspekción sem volt észrevétel!

Nincs kapacitás/erőforrás ilyen rendszerek bevezetésére!

Hol van ez leírva a GMP-ben?

Nincs idő ilyen szabályozások olvasgatására

... akkor mondja meg, hogy itt mit kéne csinálni!



Mindennapi kihívások



A napi munkaterhelés mellett nincs idő a

A másik laborban sem így csinálják!

Vagy dokumentálók, vagy mé

Ha min...
csin...
ke... munká...
... megfelelően
... teinket, sokkal
... elvégezni!

Eddig egy inspekción se...
... észrevétel!

... ncs kapacitás...
... rendszerek be...
... ás ilyen
... ere!

Hol van ez leírva a

Ni...
... en szabályozások olvasgatására

... akkor mondja meg, hogy itt mit ke...



Szemléletmód váltás kell



Adatintegritási
vezetés és
szabályozás

ALCOA+

Adatmegbízhatóság

Oktatás/tréning,
biztosítékok,
technikai felügyelet

Informatikai és
kiberbiztonság

Kiválósági kultúra



Dolgozók motivációja a
folyamatok újragondolására

Erős
vezetés

Támogató
léggör

Felszólalási
kultúra

IT infrastruktúra
és biztonság

Okos
labor/üzem

Hibamentes adat
életrciklus

Fejlett
berendezések

Robosztus módszerek
(SOP, ellenőrzés)

Adatigazgatási
eszközök (QMS)

Papírmenteség
(Pharma 4.0)

Adatintegritási okos
ellenőrző rendszerek



Holisztikus és
hosszú távon
fenntartható
laboratóriumi
körülmények



Hatékonyabb
munkavégzés



Jobb környezet,
kevesebb stressz



Elkötelezett,
elégedett kollégák

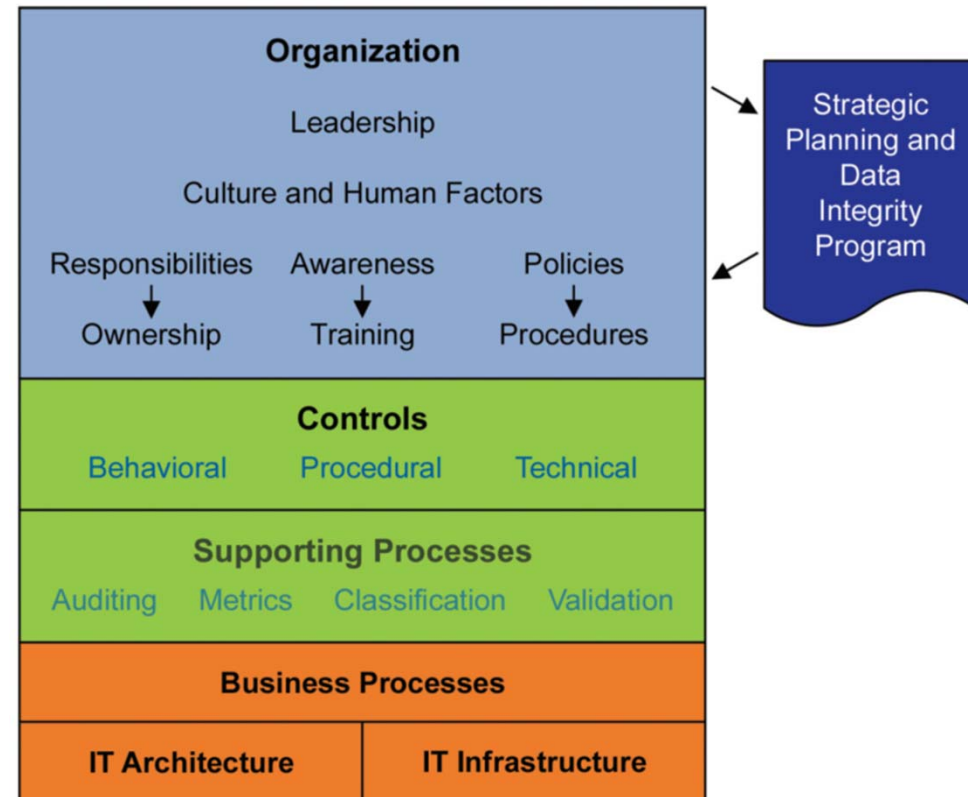
Data Governance



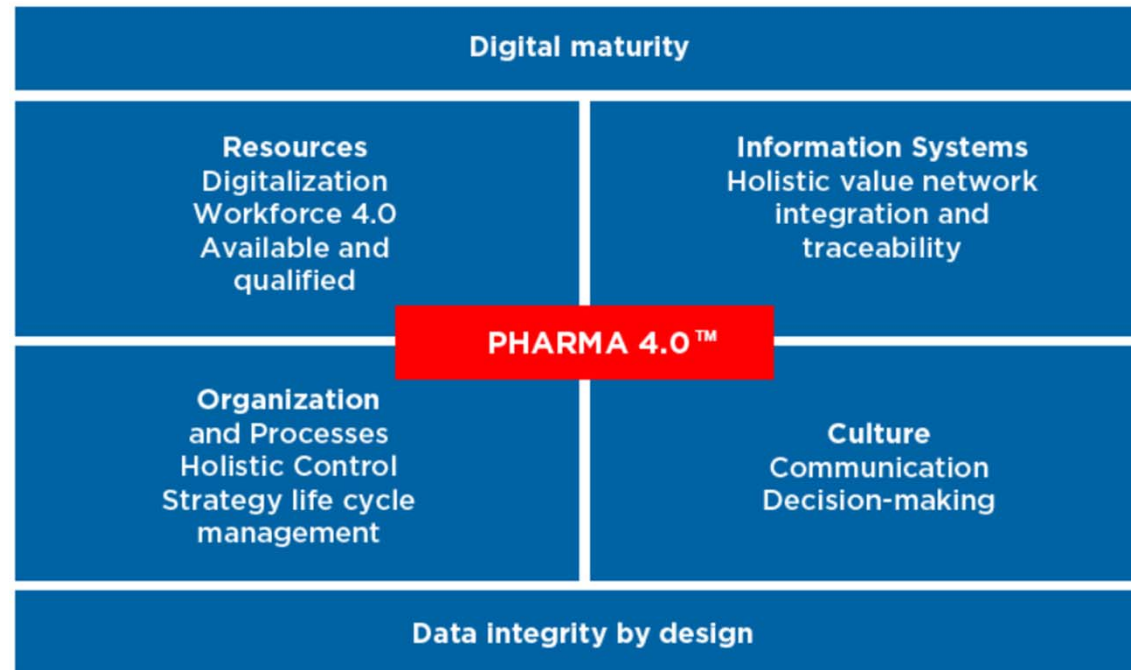
Adat menedzsment / adat igazgatás

Azon intézkedések összessége, melyekkel biztosítható, hogy az adatok (függetlenül attól, hogy milyen formátumban - papír, vagy elektronikus - jöttek létre) rögzítése, feldolgozása, megőrzése és felhasználása az adatintegritási követelményeknek megfelelően történik az adatok teljes életciklusa során.

Level 1	Level 2	Level 3	Level 4	Level 5
<ul style="list-style-type: none"> • Undefined • Uncontrolled • Not monitored • No evidence 	<ul style="list-style-type: none"> • Partially defined • Not formally controlled • Not formally monitored • Person dependent 	<ul style="list-style-type: none"> • Defined policy and established processes • Inconsistent application • Inconsistent monitoring 	<ul style="list-style-type: none"> • Defined policy and established processes • Routine application • Routine monitoring 	<ul style="list-style-type: none"> • Defined policy and established processes • Proactive • Continuous improvement



Mit hoz a jövő?



Technológiai elvárás

- Digitális technológiák térnyerése
- ICH Q10
- Életciklus szemlélet
- Quality by Design

Ipar 4.0 → Pharma 4.0

- Automatizálás
- Real-time testing
- Folyamatos gyártás (ICH Q13)
- Mesterséges Intelligencia

| Mit tehetünk?



◆ Keressük az adatgyűjtés és kezelés javításának lehetőségeit

Keressünk olyan technológiákat, melyek segítségével egyre biztosabb és teljesebb, lehetőleg automatikus adatgyűjtési megoldásokat tudunk bevezetni. Adott célra fejlesztett, letesztelt és adatintegritás szempontjából megfelelő adatgyűjtő rendszerrel elkerülhető az adatvesztés, a rendszerek integrálhatóak, az emberi hiba kiküszöbölhető. Folyamatosan keresni kell azokat a lehetőségeket, rendszereket, melyek az igényinknek megfelelőek.

◆ Folyamatosan vizsgáljuk felül az ellenőrzési és dokumentációs folyamatokat

Szigorú ellenőrzési rendszerrel tudjuk biztosítani, hogy az adatainkban ne legyen emberi hiba. Törekedni kell a praktikus, szükséges, de elégséges ellenőrzési stratégia megtalálására.

◆ Figyeljünk a jelzésekre

Gondosan vizsgáljunk ki minden, különösen adatintegritás érintett hibát, azok létrejöttének okát. Előnyre törekvés vagy negatív hatás elkerülése áll a háttérben? Miért volt rá lehetőség?

◆ Vállalati szintű, minőség központú kultúra megteremtése

Oktatások és tréningek segítségével olyan vállalati minőség és adatintegritás fókuszú kultúrát kell kialakítani, mely tudatában van a veszélyeknek és tisztában van az adatok védelmének, minőségének fontosságával. A minőség nem csak a minőségbiztosítási terület felelőssége, hanem az egész vállalaté (Data Governance). Legyen meg a bizalmi légkör, ahol a kollégák visszajelezhetnek.

◆ Mindennek legyen nyoma

Az adatok kezelése során törekedjünk arra, hogy minden esetben rögzítve legyen adat eredete és hogy keletkezése után milyen módosításokon, feldolgozási lépéseken ment át életútja során – audit trail.

„Az adatok akkor jó minőségűek, ha használhatóak és megfelelnek az adott műveletek elvégzésében, döntések meghozatalában és tervek készítésében ... az adatmennyiség növekedésével az adatok minőségének és az adatok belső konzisztenciájának kérdése kiemelkedő jelentőségűvé válik....„

/FDA/





**Köszönöm
a figyelmet!**

batai-konczos.attila.laszlo@egis.hu