



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Целостность данных Data Integrity

Вязьмина Т.М., Директор по качеству АО «Р-Фарм»

*II ВСЕРОССИЙСКАЯ GMP-КОНФЕРЕНЦИЯ
18-20 сентября 2017 года, Геленджик*





Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Целостность данных Data Integrity



Презентация подготовлена при активном участии:

- Шибановой Екатерины, специалиста отдела технического аудита и валидации Дирекции по качеству АО «Р-Фарм»
- Турчанинова Антона, специалиста по GxP документации отдела обеспечения качества Дирекции по качеству АО «Р-Фарм»

Введение



P-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

❖ Под целостностью данных понимается степень полноты, постоянства и правильности данных

❖ Принципы целостности данных в равной степени применимы как к бумажным записям, так и к записям, представленным в электронном виде

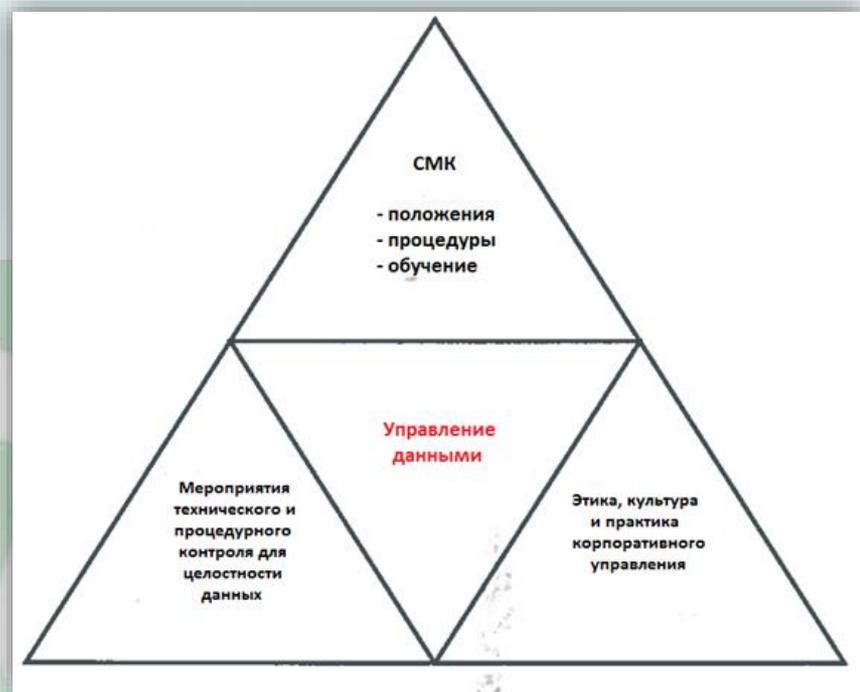


Модель целостности данных



P-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Обзор компонентов управления данными



Regulations
Audit Trail Review
Equipment Training
GxP Data Integrity
Data Management Interfacing
SOP Archive
Backup Awareness Compliance
Data Quality Validation CSV
Culture

Модель целостности данных

- ❖ Важно понимать, что процесс обеспечения целостности данных ставит перед собой более серьёзные цели, нежели простое достижение и обеспечение безопасности правильных цифр. Необходимо рассматривать всю совокупность мероприятий в рамках системы менеджмента качества (СМК) (также обозначается как фармацевтическая система качества (ФСК)), направленных на гарантию регистрации, обработки, хранения и использования данных (независимо от того формата, в котором они созданы) для обеспечения полноты, постоянства и точности записей на протяжении всего жизненного цикла данных.
- ❖ Управление данными (data governance) – это термин, используемый для обозначения общей стратегии контроля, направленной на обеспечение целостности данных в относящихся к GxP (GxP-релевантных) областях.

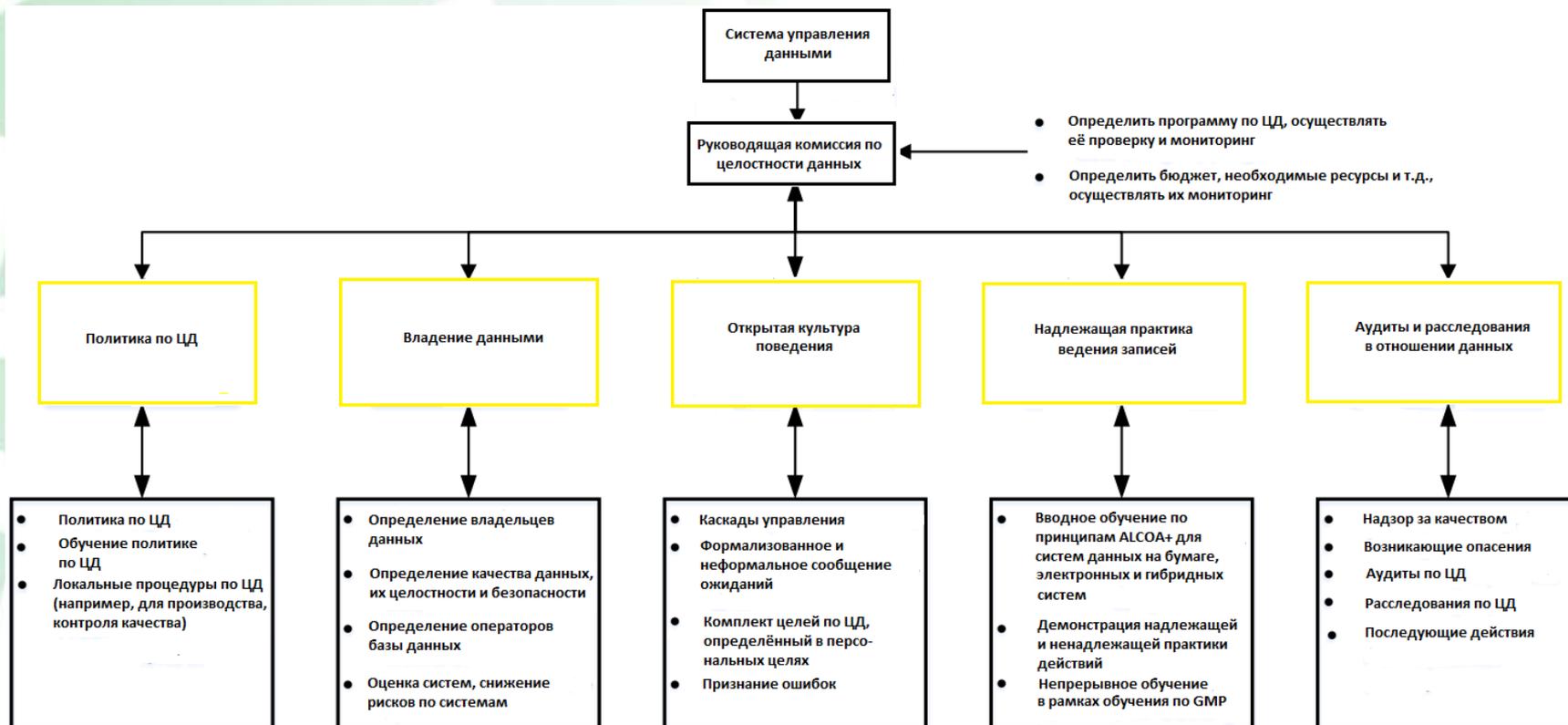
**DATA
GOVERNANCE**



Область системы управления данными



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья



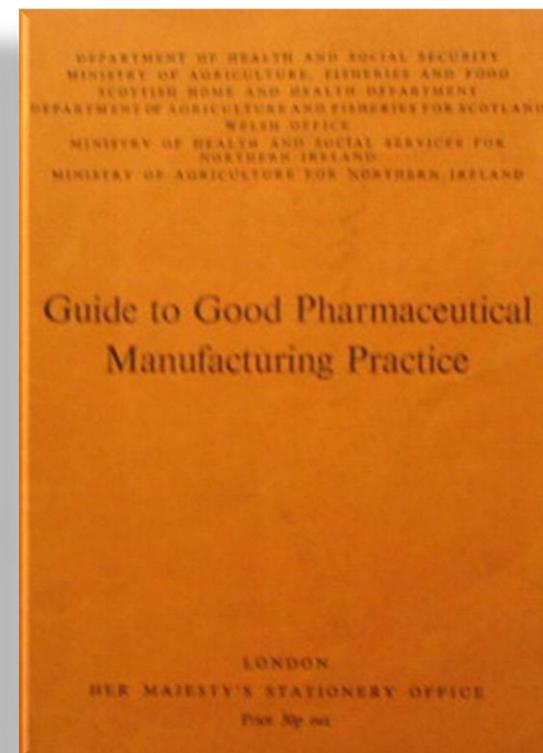
Нормативные документы



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Оранжевый справочник Великобритании «Руководство по надлежащей практике производства лекарственных средств» / UK Orange Book Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice (1971)

- ...копии основополагающих документов...не должны содержать ошибок при записи/регистрации данных
- записи...должны вноситься... в момент выполнения какого-либо действия
- должны указываться инициалы лиц, выполняющих действие и проверяющих действие
- история наработки каждой серии (начиная с сырья и заканчивая готовыми упаковками) должна регистрироваться
- изменения...подписанные и датированные...должны предоставлять возможность считывания оригинальной информации...с указанием причины внесения изменения
- ...правильность записей должна проверяться...
- ...должно указываться имя лица, осуществившего действие...



Нормативные документы

Приложение 11 к Руководству ЕС по GMP (1992 год)

- Система должна включать в себя встроенные проверки правильного ввода и обработки данных
- Данные должны вноситься или исправляться лицами, имеющими полномочия на выполнение таких действий
- Должна существовать определённая процедура по предоставлению, отмене и изменению полномочий на ввод и исправление данных...
- Если критические данные вводятся вручную (например, вес или номер серии компонента при взвешивании), должны существовать дополнительные проверки правильности вводимой информации
- Данные должны защищаться от преднамеренного или случайного повреждения с помощью физических или электронных средств
- Данные должны защищаться посредством проведения регулярного резервного копирования
- Должна быть сформирована процедура по регистрации и анализу ошибок, а также по осуществлению корректирующих действий

Примеры ведения записей на бумаге



R-ФАРМ
 Инновационные
 технологии
 здоровья

Журнал эксплуатации электронных весов Sartorius MSA 1203S-1CE-DE Согласно СОП.ЭО.80 СПО.ОКК.029		ОКК	
		ЖР.329.2	Стр.93
НМПВ, мг 100,0	НПВ, г 1200,0	Проверочная гиря, г 1,0	Погрешность гири, мг ± 0,03
Место для чека	Дата	Наименование проводимых работ	Подпись исполнителя
1	2	3	4
2017-08-29 09:06:16 Manuf. Sartorius Model MSA1203S-1CE-DE SerNo. 28304601 BxC: 00-39-18 APC: 01-60-07	29	Возвешивание калибров 100 мг 46817 177 1г 51812 177	<i>[Signature]</i>
Internal calibration Start: manual Internal adjustment Done			<i>[Signature]</i>
2017-08-29 09:06:16 Manuf.			

Проверил _____ / _____ (подпись/дата)
 Проверил _____ / _____ (подпись/дата)

ООО «_____»		Протокол производства
Подготовка сырья		Идент.код: ПП.43-16.ПР.100.ГЛС/
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг		Стр. 16
Серия №	100817	Всего 54

Таблица 10.4 – Место для крепления чеков принтера
 Прикрепить чек

апр

DATE 09/08/2017
 TIME 18:08:59
 WT 4282 g *[Signature]*

цел. масса

DATE 09/08/2017
 TIME 18:09:59
 WT 5133 g *[Signature]*

масса

DATE 09/08/2017
 TIME 18:18:53
 WT 6754 g *[Signature]*

карбонат кальция

DATE 09/08/2017
 TIME 18:06:09
 WT 856 g *[Signature]*

ООО «_____»
 ОРИГИН

Нормативные документы



Аспекты обеспечения целостности данных в существующих нормативных документах:

- ❑ Глава 4 Руководства ЕС по GMP «Документация»
- ❑ Приложение 11 к Руководству ЕС по GMP «Компьютеризированные системы»
- ❑ Приложение 15 к Руководству ЕС по GMP «Валидация и квалификация»
- ❑ Руководство Агентства Великобритании по контролю за лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения (Руководство для промышленности по целостности GMP-релевантных данных и соответствующие определения (март 2015 года))
- ❑ Руководство Управления FDA по инспектированию лабораторий контроля качества лекарственных средств, 1993 год
- ❑ Словарь Управления FDA, содержащий терминологию по разработке программного обеспечения компьютерных систем
- ❑ Руководство FDA 2-ого уровня о том, «Каким образом применяются нормы Части 11 CFR 21 и требования предписывающих правил» (август 2010 года)
- ❑ Проект Руководства FDA для промышленности «Целостность данных и соответствие действующим требованиям надлежащей производственной практики (сGMP)» (апрель 2016 года)
- ❑ Руководство FDA по содержанию подаваемых документов для предпродажного одобрения в отношении управления кибербезопасностью для устройств медицинского назначения (октябрь 2014 года)
- ❑ Руководство ВОЗ по надлежащей практике управления данными и записями (Приложение №5 к серии технических отчётов ВОЗ №996)
- ❑ Руководство ЕМА «Целостность данных» от августа 2016 года (в вопросно-ответной форме)
- ❑ Руководство PIC/S «Руководство PIC/S по надлежащей практике для компьютеризированных систем в регулируемых GxP средах» (сентябрь 2007 года)
- ❑ Проект Руководства PIC/S «Надлежащая практика по управлению данными и целостности данных в регулируемых по GMP/GDP средах» (10 августа 2016 года)

Вопросы и ответы по действующей надлежащей производственной практике, Надлежащие руководящие практики, руководство 2-ого уровня – Записи и отчёты



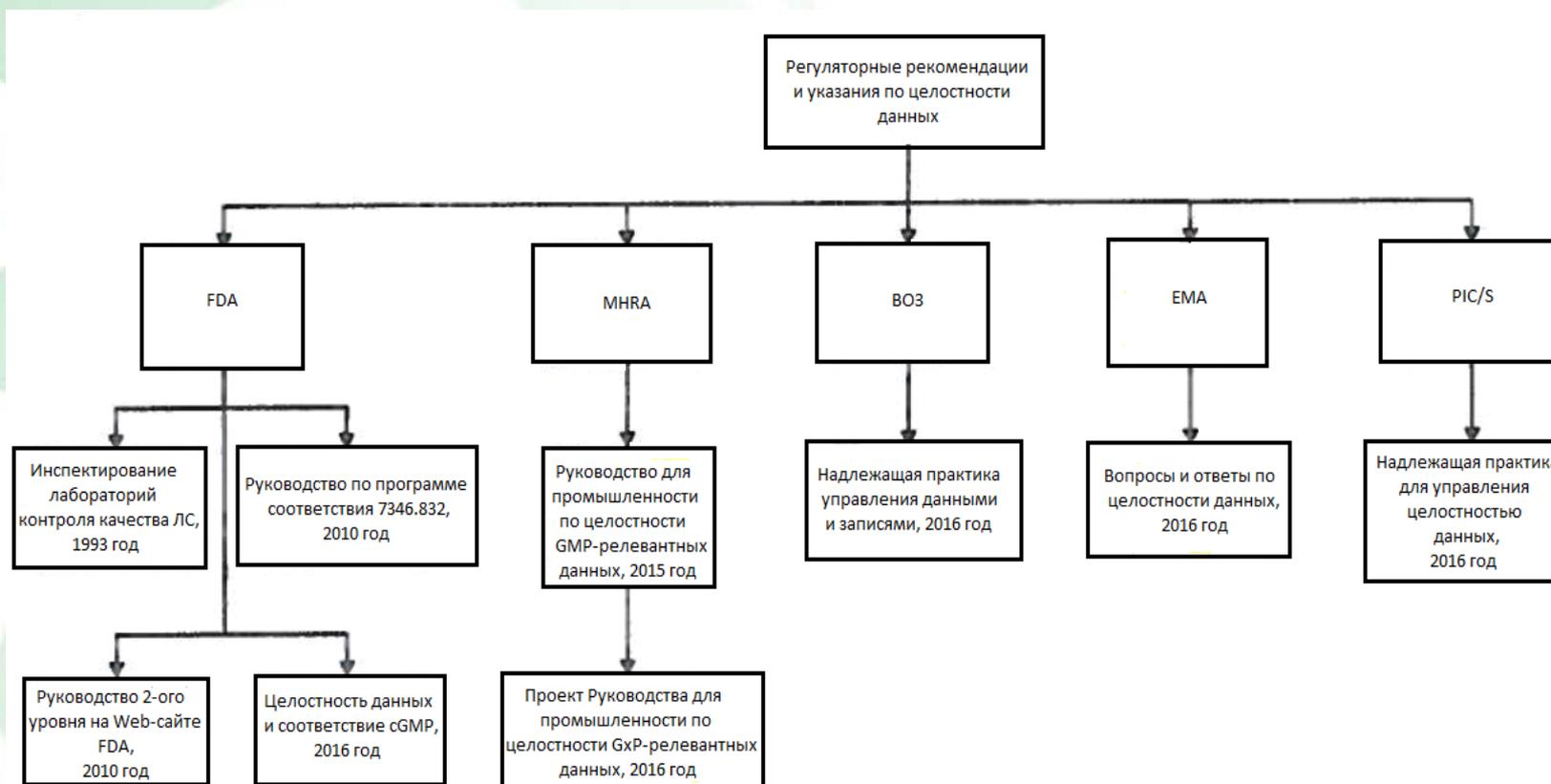
3. Каким образом к электронным записям, создаваемым компьютеризированными лабораторными системами, и к связанным с ними напечатанным хроматограммам, используемым в процессах производства и тестирования лекарственных средств, применяются нормы Части 11 и «требования предписывающих правил» (в CFR 21 Часть 211)?

.....Следовательно, **напечатанные хроматограммы**, используемые в процессах производства и тестирования лекарственных средств, **не удовлетворяют** требованиям предписывающих правил, представленным в 21 CFR Часть 211. Электронные записи, созданные компьютеризированными лабораторными системами, должны вестись в рамках этих требований.....

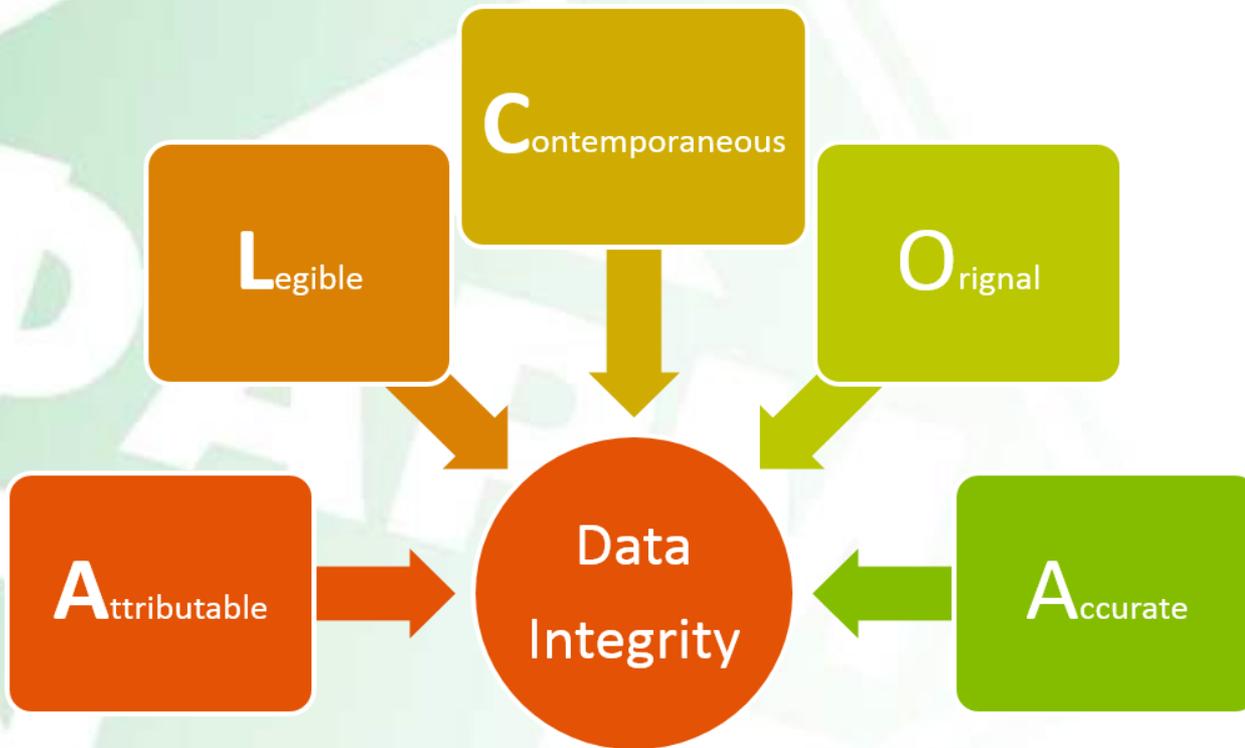
.....Как бы то ни было, электронные записи должны вестись и быть доступными для проверки, например, персоналом ОКК/ООК или инспектором Управления FDA.

Нормативные документы

Схематически обзор основных руководящих нормативных документов компетентных органов зарубежных стран в отношении целостности данных можно представить следующим образом:



Принципы ALCOA



Данные должны быть:

- **Соотносимыми / Attributable**
- **Читаемыми / Legible**
- **Своевременными / Contemporaneous**
- **Оригинальными / Original**
- **Точными / Accurate**

Принципы ALCOA

- **Соотносимыми / Attributable**, т.е. идентифицировать человека, создавшего такие данные или осуществившего определённое действие

Соотносимые данные

Данные должны прослеживаться до уникального субъекта (физ. лица)

Записи на бумаге

- Использование инициалов
СИП
- Использование подписи от руки
Сидоров И.П.



Электронные записи

- Идентификация по учётной записи пользователя
sidorovip
- Электронная подпись
Author: Ivan Sidorov
04Jul2017, 11:15:40 GMT



Принципы ALCOA



Бумажные записи	Электронные записи
<p>В зависимости от обстоятельств соотнесение действий, отражённых в бумажных записях, может осуществляться посредством использования:</p> <ul style="list-style-type: none">• Инициалов;• Полной подписи от руки;• Личной печати;• Даты и (при необходимости) времени.	<p>В зависимости от обстоятельств соотнесение действий, отражённых в электронных записях, может осуществляться посредством использования:</p> <ul style="list-style-type: none">• Уникальной регистрации пользователей в системе, которая связывает пользователя с действиями по созданию, изменению или удалению данных;• Уникальных электронных подписей;• Журнала регистрации событий, который должен включать в себя идентификацию пользователя;• Подписей, которые должны надёжно и на постоянной основе связываться с подписываемой записью.

Принципы ALCOA



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

➤ **Читаемыми / Legible**, т.е. данные должны быть читаемыми и постоянными

Читаемые данные

Читаемые, постоянные данные, прослеживаемость изменений

Записи на бумаге	Электронные записи
<ul style="list-style-type: none">▪ Не использовать карандаш▪ Использовать нестираемые чернила▪ Не использовать корректирующие жидкости▪ Вносить изменения записей с зачеркиванием одной линией▪ Осуществлять архивирование	<ul style="list-style-type: none">▪ Обеспечение сохранения записи▪ Отсутствие перезаписи▪ Отсутствие удаления записей▪ Скрытые поля должны быть видимыми▪ Инструменты, используемые для внесения комментариев, не должны затруднять восприятие данных▪ Сбор информации обо всех изменениях▪ Резервное копирование и архивирование

Принципы ALCOA

➤ **Своевременными / Contemporaneous**, т.е. данные должны совпадать по времени с выполняемым действием (быть одновременными/своевременно

регистрируемыми)
Своевременные данные

Действия должны регистрироваться в момент их осуществления

Бумажные записи

- Отсутствие регистрации задними числами
- Отсутствие предварительного заполнения записей
- Регистрация даты и (если применимо) времени

Электронные записи

- Записи должны сохраняться сразу же после их ввода
- Блокировка доступа к отметкам по дате/времени в системе
 - на рабочих местах (в операционных системах на рабочих местах)
 - в службе серверного времени
- Синхронизация всех отметок по дате/времени



Принципы ALCOA



- **Оригинальными / Original**, т.е. являться оригинальной записью (или её «точной копией»)

Оригинальные данные или их точные копии

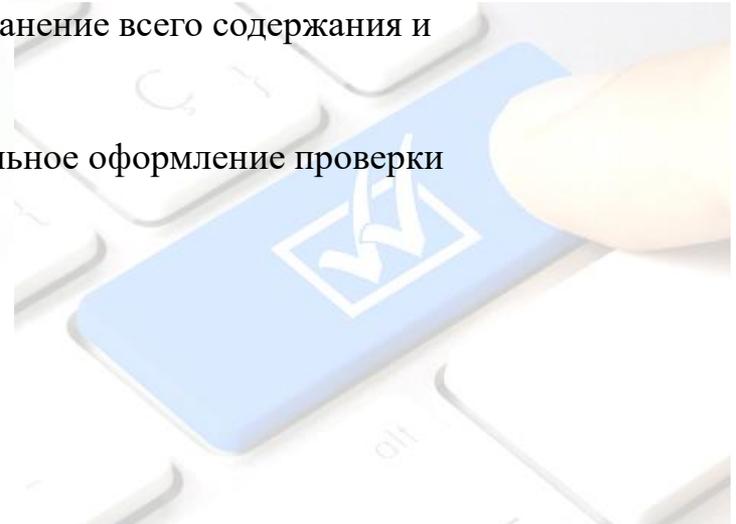
Оригинальные записи

- Факт первого сбора данных, отсутствие переписывания данных
- Должна проводиться проверка оригинальной записи
- Необходимо сохранять оригинальную запись или её точную (сертифицированную) копию

Точные копии

Проверка двумя лицами:

- Сравнение копии с оригинальной записью
- Подтверждение правильности и полноты копии, сохранение всего содержания и значения
- Документальное оформление проверки



Обеспечение принципов ALCOA



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Принцип	Бумажные записи	Электронные записи	Пример замечания
Соотносимость	Подпись или инициалы сотрудника	Имя учётной записи пользователя (идентификация/пароль), электронные подписи	<ul style="list-style-type: none"> - Отсутствие подписей в бумажных записях - Неспособность использовать уникальную идентификацию или уникальные пароли для каждого сотрудника (часто встречаются совместно используемые учётные записи (например, «user» или «analyst») или используются неоригинальные пароли для доступа (например, 1234567 или 1111111))
Читаемость	Использование синих/чёрных чернил	Ведение журнала регистрации событий для охвата всей информации об изменениях. Отсутствие доступа сотрудников к возможности удаления данных	<ul style="list-style-type: none"> - Неспособность предотвращения несанкционированных изменений данных - Ненадлежащее распределение обязанностей в рамках уровней доступа в систему
Своевременность	Заполнение досье о серии в момент осуществления действий	Принудительное сохранение данных для возможности сбора данных	<ul style="list-style-type: none"> - Разделы досье о серии в отношении предыдущих этапов процесса оставались незаполненными в то время, как оператор осуществлял уже последующие этапы производственного процесса
Оригинальность	GMP записи, журналы регистрации	Все данные, журналы регистрации событий	<ul style="list-style-type: none"> - Неконтролируемые журналы используются для регистрации данных, которые впоследствии переносятся в систему LIMS - Перезаписывание данных, получаемых в ходе анализа
Точность	Фактические условия, наблюдаемые в ходе GMP процесса (кто, что, когда, как)	То же, что и в отношении бумажных записей	<ul style="list-style-type: none"> - Самоинспекции показали 186 эпизодов неточного переноса данных в сертификаты анализа, предоставляемые заказчику

Принципы ALCOA +

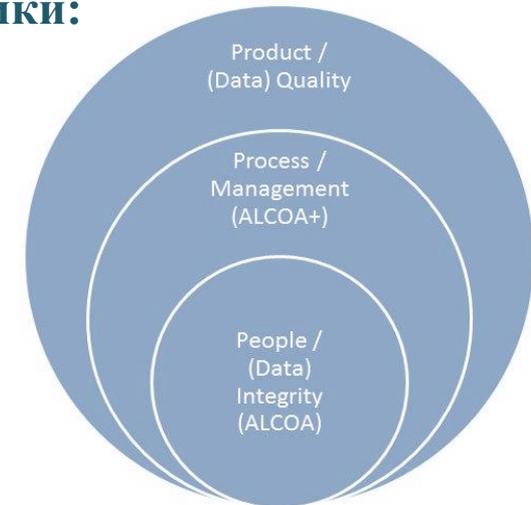


Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

ALCOA +

это принципы ALCOA плюс следующие характеристики:

- ❖ **Complete (полные):** в наличии должны быть все данные (включая записи журнала регистрации событий) и любые повторно выполняемые действия
- ❖ **Consistent (постоянные):** все элементы должны соответствовать последовательности эпизодов, а также иметь отметки по времени и дате, проставляемые в соответствии с ожидаемой последовательностью событий
- ❖ **Enduring (долговечные):** необходимо наличие аппаратного резервирования и эффективных процедур по резервному копированию/восстановлению, гарантирующих надёжное сохранение данных (отсутствие возможности их потери/утраты)
- ❖ **Available (доступные):** необходимо наличие доступа к данным для их обзора, проверки или инспектирования на протяжении всего жизненного цикла записи

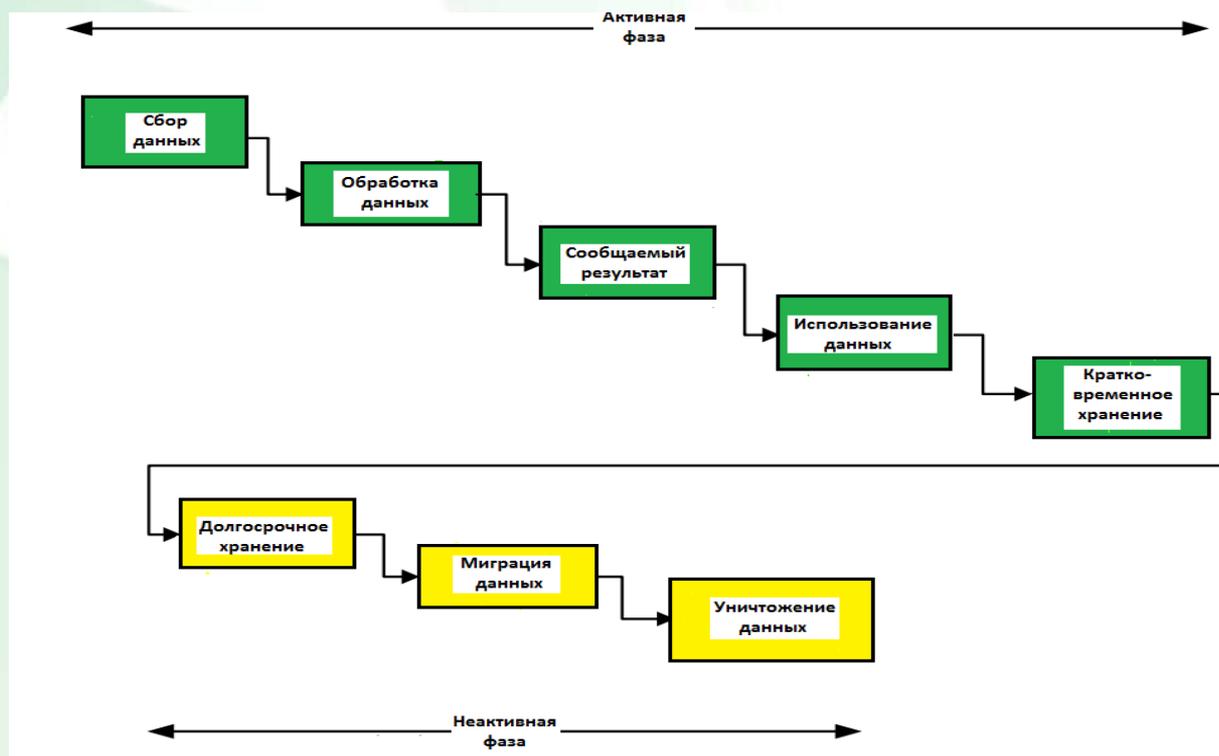


Жизненный цикл данных

- 
- Принципы целостности данных применяются к бумажным записям, электронным записям и записям в гибридных системах
 - Принципы ALCOA+ применяются на протяжении всего жизненного цикла данных
 - Доступ к информации о трендах, по меньшей мере, за 2 года после создания данных
 - В некоторых случаях хранение до 30 лет (например, если данные необходимы для поддержки регистрационного удостоверения)

Жизненный цикл данных

Под жизненным циклом данных понимаются все фазы жизни данных с момента их первоначального создания и регистрации, их последующая обработка (включая преобразование или миграцию), использование, проверка и хранение данных, архивирование/извлечение и вывод данных из использования. Жизненный цикл состоит из активной (обращение с данными/записями) и неактивной (архивация/уничтожение данных) фаз.



Контроль целостности данных

- ❑ **Подход управления рисками для качества** (Quality Risk Management), который эффективным образом обеспечивает безопасность пациента, качество продукции и **действенность данных**, гарантируя, что управление соответствует ожиданиям и фактическим технологическим возможностям (возможностям процесса). Руководство должно брать на себя ответственность за надлежащее управление данными, устанавливая реалистичные и достижимые ожидания для фактических возможностей процесса, метода, среды, персонала или технологий
- ❑ **Мониторинг процессов и выделение необходимых ресурсов со стороны руководства** для обеспечения необходимой инфраструктуры (например, для постоянного совершенствования процессов и методов, для обеспечения соответствующего проектирования и обслуживания зданий, мощностей, оборудования и систем, для обеспечения надёжного энерго- и водоснабжения, для предоставления необходимого обучения персоналу, для выделения необходимых ресурсов для осуществления надзора за контрактными площадками и поставщиками с целью обеспечения соблюдения соответствующих стандартов качества). Подобное активное участие руководства приводит к снижению возможного давления, а также уменьшает количество потенциальных источников ошибок, которые могут повысить степень рисков для целостности данных.

Контроль целостности данных

- ❑ Внедрение культуры качества в компании, которая будет приветствовать **сохранение открытости персонала** в случае возникновения сбоев. Такая открытость персонала необходима для того, чтобы у руководства имелось чёткое понимание в отношении рисков, а также возможность выделять необходимые ресурсы для достижения ожиданий и соответствия стандартам качества в отношении данных. Должен предусматриваться механизм сообщения информации, независимый от управленческой иерархии.
- ❑ Составление карты процессов, связанных с данными, и **применение современных принципов управления рисками для качества**, а также научных принципов на протяжении всего жизненного цикла данных.
- ❑ **Обеспечение осведомлённости всего персонала** площадки о применении надлежащей практики ведения документации (GDocP, Good Documentation Practice) для гарантии чёткого понимания и применения принципов ALCOA как для электронных записей, так и для записей, представленных на бумаге.
- ❑ **Внедрение компьютеризированных систем** и их подтверждение в процессе валидации, а также последующий контроль изменений (управление изменениями); подтверждение наличия всех необходимых контрольных мероприятий по GDocP для электронных данных, а также подтверждение снижения возможностей возникновения ошибок в данных.

Контроль целостности данных

- ❑ **Обучение персонала**, который использует компьютеризированные системы и проводит проверку электронных данных; обучение общему пониманию того, каким образом работает компьютеризированная система, каким образом осуществляется эффективная проверка электронных данных, что включают в себя метаданные и журналы регистрации событий (журналы аудита).
- ❑ **Определение соответствующих функций и обязанностей** и управление ими в рамках соглашений и договоров по качеству. Участие в договорах и соглашениях осуществляется в рамках ролей исполнителя или заказчика (в том числе включая необходимость основанного на рисках мониторинга данных, создание которых и управление которыми осуществляется исполнителем от имени заказчика).
- ❑ **Модернизация методик инспектирования** с целью обеспечения качества и **сбор информации по показателям качества** для эффективного определения рисков и возможностей совершенствования процессов, связанных с данными.

Контроль целостности данных

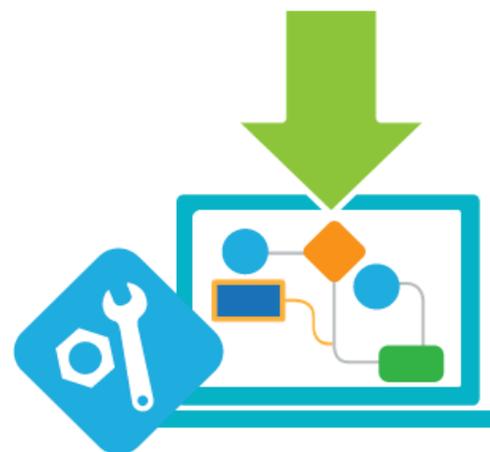
Уровни средств контроля целостности данных:

❑ Технические средства контроля

Реализуемые и используемые контрольные мероприятия в рамках компьютеризированных систем, например, обеспечение безопасности, контроль доступа в КС, управление учётными записями пользователей, ведение и проверка журналов регистрации событий, резервное копирование и т.д.

❑ Организационные средства контроля

Лидирующая позиция руководства, мероприятия процедурного контроля, связанное с ними обучение пользователей системы (включая службу ИТ (как службу внутри организации, так и службу, обеспечивающую хранение в облаке)) процессам сбора, обработки и хранения данных, формирование соответствующей культуры поведения.



Обучение персонала

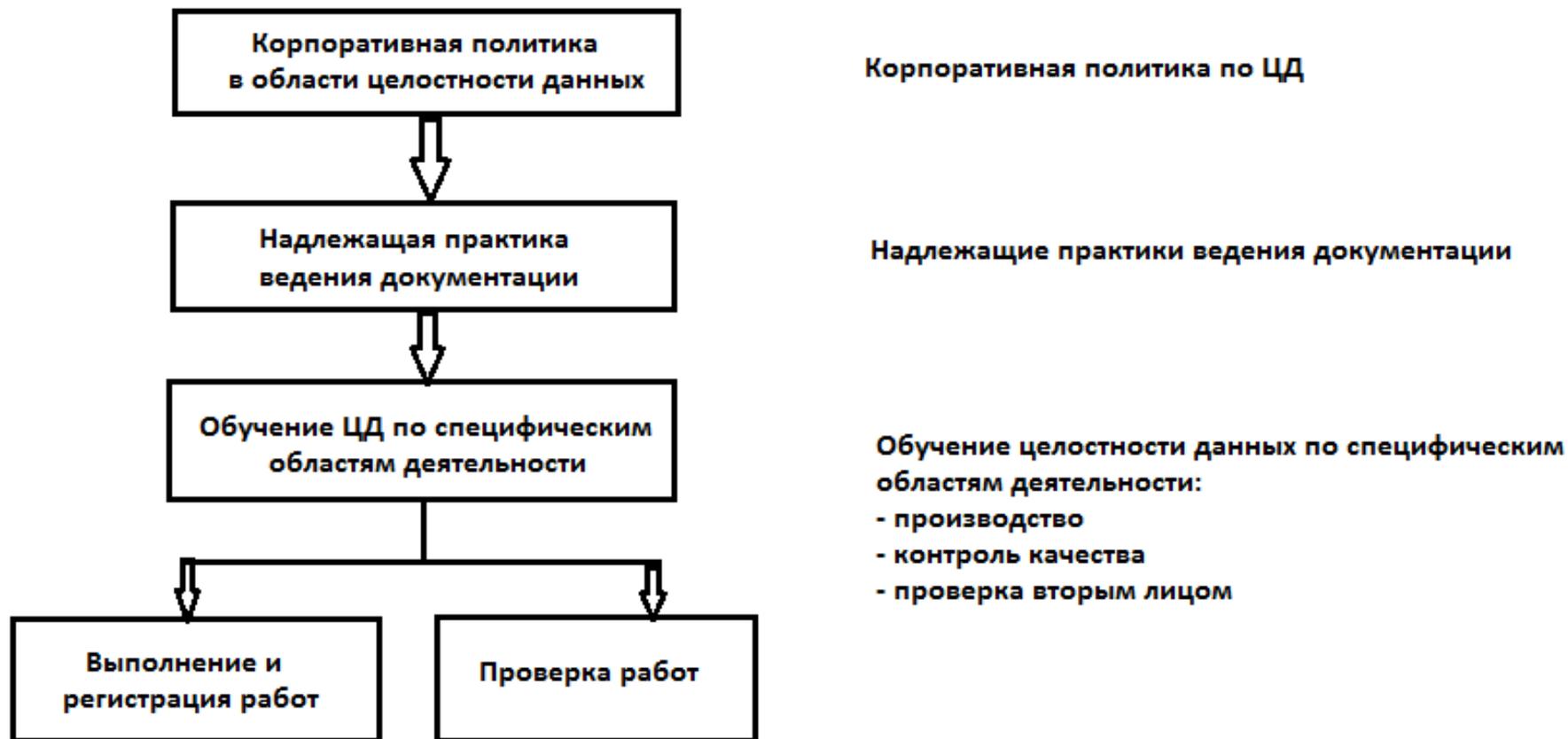
Обучение персонала аспектам целостности данных

- ❖ Высшее руководство должно подчёркивать важность обучения ЦД и информировать о том, каким образом такое обучение влияет на успешность деловой деятельности, осуществляемой организацией
- ❖ Обучение ЦД должны проходить не только исполнители работ, но и лица, осуществляющие проверку работ и данных, представители службы качества, осуществляющие надзор за работами, а также их непосредственные (линейные) руководители
- ❖ Обучение ЦД должно включаться в программу периодического обучения по GMP. Материалы обучения требуют постоянного пересмотра в свете любых изменений или актуализации норм по ЦД, так как это быстро развивающаяся и в то же время быстроменяющаяся тема
- ❖ Обучение должно осуществляться в рамках исполняемых обязанностей. При этом проведение обучения посредством чтения и понимания документов по целостности данных не является предпочтительной формой обучения, так как данная тема слишком сложна для понимания через простое прочтение документов. Предпочтительнее проводить обучение в очной форме (непосредственное взаимодействие тренера и обучаемых)



Обучение персонала

Обучение целостности данных в рамках организации должно осуществляться в соответствии со следующим каскадом документации



Обучение персонала



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Результаты обучения

После проведения обучения необходимо оценивать компетентность персонала для подтверждения понимания курса обучения. Для проверки рекомендуется использовать опросники, состоящие из 15-20 вопросов, предусматривающих открытые ответы на них.

При проведении и планировании обучения ЦД необходимо делать акцент на процессе (т.е. сбор, обработка, проверка данных, их сообщение и хранение), а не на конкретной системе. При этом необходимо разделение тем обучения в соответствии с функциями, выполняемыми в ходе процесса (например, для исполнителей работ, проверяющих, специалистов, осуществляющих архивирование).

Критерий прохождения обучения – 100%-ное усвоение материала.

Если сотруднику не удастся пройти обучение, он должен пройти весь курс обучения и проверить свои знания повторно.

Пройти тест

Целостность данных



- Использование хранящихся цифровых изображений письменной подписи лица для подписания документов не является приемлемым
- Не приветствуется использование универсальных паролей
- Не приветствуется использование гибридных систем
- Если существующие системы ожидают своей замены, должны существовать контрольные мероприятия, направленные на снижение рисков. Замена гибридных систем должна являться первостепенной задачей (задачей первого приоритета)
- Гибридный подход может использоваться для подписания электронных записей, если система не имеет возможности применения электронной подписи

Сравнение бумажных, электронных и гибридных систем

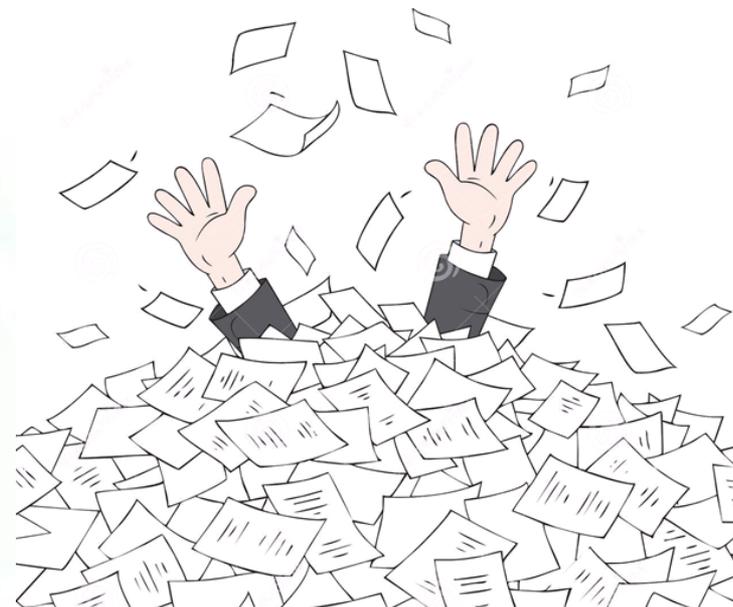


Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Аспекты, вызывающие опасение:

Бумажные записи

- Качество записей на бумажном носителе существенным образом зависит от уровня обучения персонала (включая обучение стандартным операционным процедурам)
- Процесс обращения с записями на бумаге должен быть чётко определён и проверяться для гарантии полноты и доступности записей



Сравнение бумажных, электронных и гибридных систем

Аспекты, вызывающие опасение:

Электронные записи

- Качество электронных записей существенным образом зависит от правильности проектирования систем и действий по их квалификации
- Валидационные мероприятия – включая проверку – должны рассматривать полноту электронных записей
- Среднесрочное и долгосрочное хранение требует реализации специальных мероприятий, направленных на обеспечение доступности (извлекаемости) и читаемости данных



Сравнение бумажных, электронных и гибридных систем

Аспекты, вызывающие опасение:

Записи гибридных систем

- Сочетают в себе недостатки как бумажных, так и электронных систем ведения записей. Следует избегать их использования или, по меньшей мере, ограничивать количество таких систем. Обычно примерами гибридных систем являются отдельно стоящие (автономные) системы (например, системы ВЭЖХ анализа).



Ответственность и обязательства руководства

Ответственность и обязательства руководства в обеспечении целостности данных

- ❖ Руководство ICH Q10, а также Глава 1 Руководства ЕС по GMP определяют руководство в качестве стороны, несущей ответственность за реализацию ФСК и выполнение её требований, включая требования по обеспечению целостности данных
- ❖ **Высшее руководство несёт исключительную ответственность за гарантию наличия эффективной фармацевтической системы качества, наличие в ней необходимых ресурсов, определение функций, обязанностей и полномочий в рамках ФСК, а также за их сообщение и реализацию в пределах организации. Крайне важным является лидирующая позиция и активное участие высшего руководства в фармацевтической системе качества. *Такая лидирующая позиция должна гарантировать поддержку и обязательства персонала на всех уровнях и площадках внутри организации в отношении фармацевтической системы качества.* (GMP ЕС 1.5)**
- ❖ Руководство должно назначать руководителя по аспектам соответствия в области электронной среды и компьютеризированных систем, который должен являться представителем службы качества

Роли и обязанности

В рамках обеспечения целостности данных выделяют следующие роли и обязанности

- ❖ Владелец системы (лицо, несущее ответственность за доступность, поддержку и техническое обслуживание системы, а также за безопасность данных, хранящихся в такой системе)
- ❖ Владелец данных (лицо, несущее исключительную ответственность за доступность, ведение и безопасность данных; обычно владелец системы является владельцем данных). Примечание: для систем, используемых несколькими бизнес-подразделениями на нескольких площадках, рекомендуется назначать владельца данных для каждой группы пользователей (бизнес-подразделение, отдел, площадка)
- ❖ Владелец процесса (лицо, ответственное за бизнес-процесс или управляемые процессы)
- ❖ Служба качества (группа, организованная в структуре организации для продвижения аспектов качества)



Функции и обязанности



Служба качества

- Определяет применимые регуляторные требования
- Приводит политику в области качества в соответствие с применимыми регуляторными требованиями
- Проводит проверку того, что применимые регуляторные требования рассматриваются в:
 - спецификации требований пользователя (URS спецификации) на систему
 - работах по квалификации (например, в квалификационных испытаниях)
 - стандартных операционных процедурах
- Осуществляет мониторинг и проверку:
 - необходимых действий по проверке и результатов проверки
 - действий по периодической оценке и результатов оценки
- Одобрять вносимые изменения

Владелец системы

- Гарантирует, что спецификации с требованиями пользователя отражают применимые регуляторные требования
- Гарантирует соответствующую проверку (тестирование) регуляторных требований
- Гарантирует, что процесс обращения с данными осуществляется в соответствии с определёнными потоками данных
- Гарантирует, что применимые СОПы соответствуют регуляторным требованиям
- Проводит проверку соответствующего и точного исполнения СОПов
- Осуществляет периодическую оценку и сообщает результаты такой оценки
- Проводит точную проверку данных

Владелец данных

- Соответствующим образом определяет потоки движения принадлежащих ему данных
- Гарантирует, что процесс обращения с данными осуществляется в соответствии с определёнными потоками данных
- Гарантирует хранение данных в течение необходимого периода времени
- Гарантирует соответствие условий хранения данных необходимым требованиям
- Принимает решение о возможности удаления данных (в том числе гарантируя, что удаление данных осуществляется после принятия соответствующего решения)
- Принимает участие в работах по периодической оценке

Владелец процесса

- Гарантирует, что данные, подкрепляющие принадлежащие ему процессы, являются точными и имеют уникальную идентификацию
- Проверяет правильность проверки данных
- Участствует в работах по периодической оценке

Функции подразделения по информационным технологиям (ИТ)

Целостность данных не является областью ответственности ИТ подразделения. Службе ИТ отводится роль службы, осуществляющей поддержку используемых КС. Персонал ИТ должен иметь понимание аспектов GxP и проходить соответствующее обучение, так как компьютеризированные системы осуществляют поддержку критических по GxP операций.

ИТ поддержка для обеспечения целостности данных включает в себя:

- Управление и администрирование системы
- Резервное копирование и восстановление данных в системе
- Восстановление после аварий
- Внесение изменений в КС, если они требуют изменения конфигурации системы, её апгрейда или изменения функциональных возможностей



Целостность данных



P-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Топ-10 ключевых вопросов, связанных с аспектами целостности данных и задаваемых аудиторам

- Имеются ли у Вас электронные данные?
- Проводите ли Вы проверку электронных данных?
- Охватывает ли проверка электронных данных любые важные метаданные (например, журналы регистрации событий), и как это отражено в процедуре?
- Имеется ли перечень всех систем, осуществляющих сбор и обработку GxP-релевантных данных?
- Используются ли Вами гибридные системы?
- Как распределяются функции и обязанности между физическими лицами в Ваших компьютеризированных системах, какими правами доступа они наделяются в соответствии со своими обязанностями?
- Прошли ли Ваши компьютеризированные системы валидацию на соответствие предназначенному характеру их использования?
- Насколько внутренние инспекции охватывают аспекты компьютеризированных систем и целостности данных?
- Каким образом архивируются данные?
- Как проверяется целостность данных при их передаче из одной системы в другую?





Почему целостность данных важна?

В настоящее время целостность данных является существенным вопросом, вызывающим опасение у всех нормативных агентств во всех GxP областях. Несмотря на то, что фальсификация и обман являются основными категориями, они имели место лишь в небольшом количестве эпизодов. Основные проблемы по целостности данных связаны с:

- несоответствующей лидирующей позицией руководства
- плохой практикой управления данными (например, опора на бумажные записи в качестве исходных данных, что не является достаточным)
- недостаточным обучением (в особенности, аспектам целостности данных)
- неспособностью правильно конфигурировать систему для обеспечения соответствующей защиты записей
- неспособностью провести валидацию системы согласно предназначенному характеру её использования
- неспособностью осуществления резервного копирования записей
- проведением неэффективных внутренних аудитов (самоинспекций)



Почему целостность данных важна?

В случае неспособности обеспечить поддержание целостности данных, прежде всего, страдает аспект доверия к производителю со стороны компетентных органов, партнёров, потребителей...

Целями успешного устранения проблем, связанных с аспектами целостности данных, являются:

- Предоставление представителям регуляторных органов и/или аудиторам возможностей по реконструкции (восстановлению) производственного процесса по имеющимся в наличии записям
- Обеспечение уверенности в отсутствии:
 - ❖ ложных данных
 - ❖ пропуска данных
 - ❖ сокрытия данных
 - ❖ подмены (фальсификации) данных



- Дисциплинарные меры
- Утрата доверия

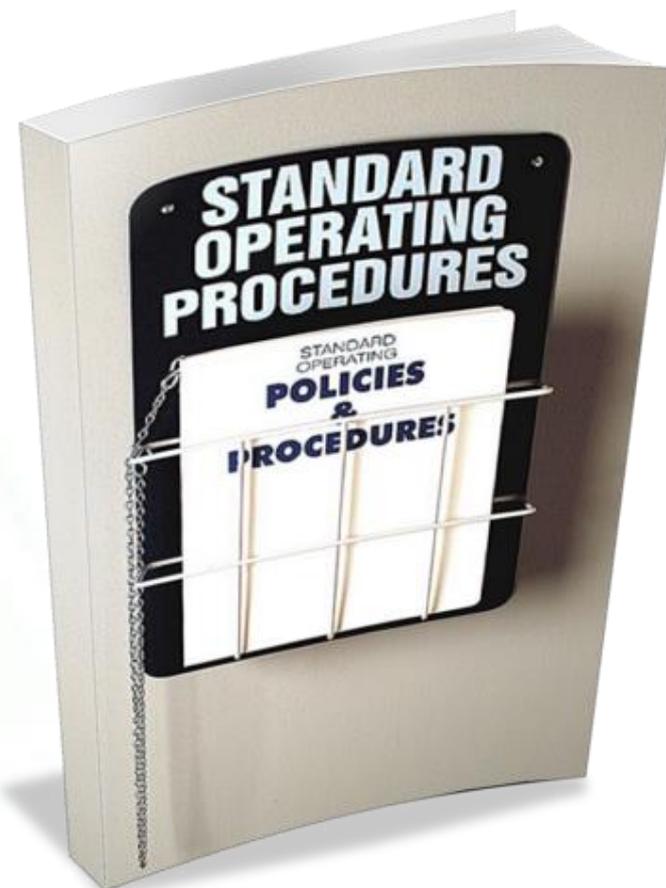
Примеры несоответствий



R-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Подход Компании к обеспечению целостности данных

- ❑ Несоответствия при разработке/внедрении/функционировании системы управления данными
 - ❑ Отсутствие политики и руководства по целостности данных
 - ❑ Отсутствие периодической оценки системы целостности данных
 - ❑ Отсутствие системы обучения персонала по целостности данных
 - ❑ Отсутствие требований к целостности данных в СОП на процессы с критическими данными
 - ❑ Не предъявление требований к целостности данных для компьютеризированных систем
 - ❑ Не предъявление требований к физической/программной безопасности данных



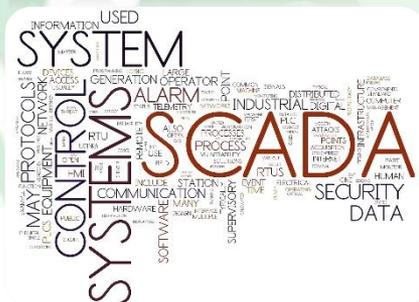
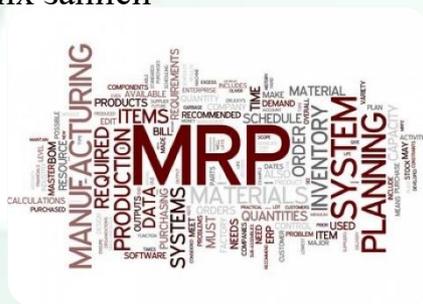
Система управления данными должна быть интегрирована в фармацевтическую систему качества

Примеры несоответствий



Компьютеризированные системы

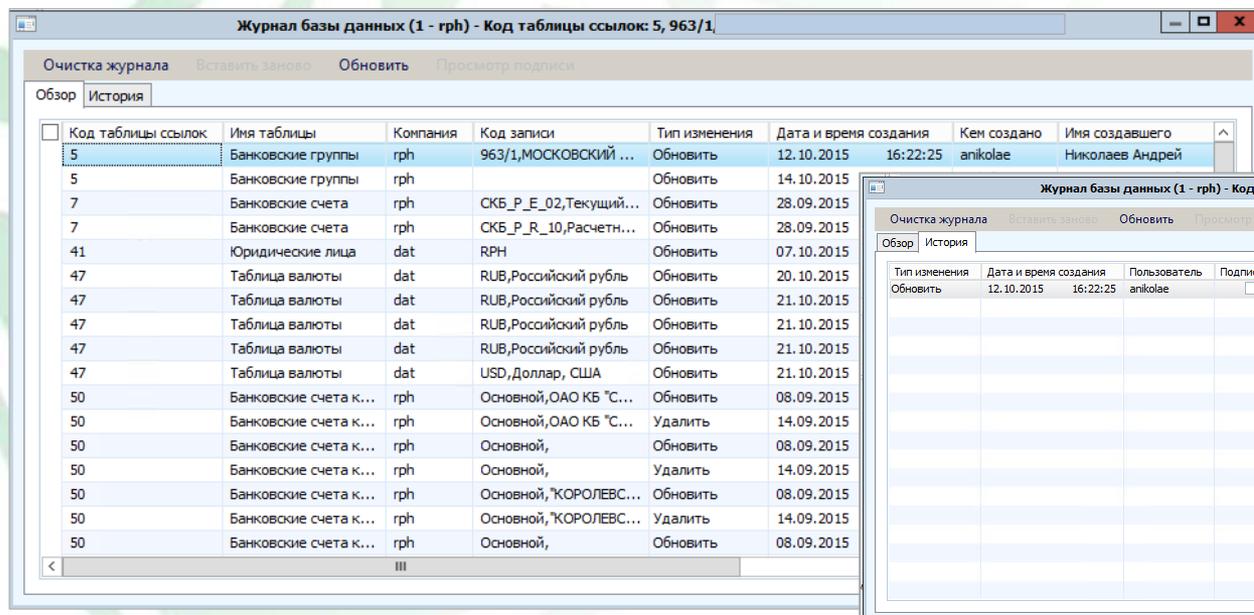
- ❑ Компьютеризированные системы **не валидированы**
 - ❑ Невозможность подтвердить качество электронных записей
 - ❑ Невозможность подтвердить полноту электронных записей
 - ❑ Невозможность подтвердить сохранность и возможность восстановления электронных записей
 - ❑ Несвоевременная регистрация данных в системе; регистрация данных без принудительного сохранения после их записи



Примеры несоответствий

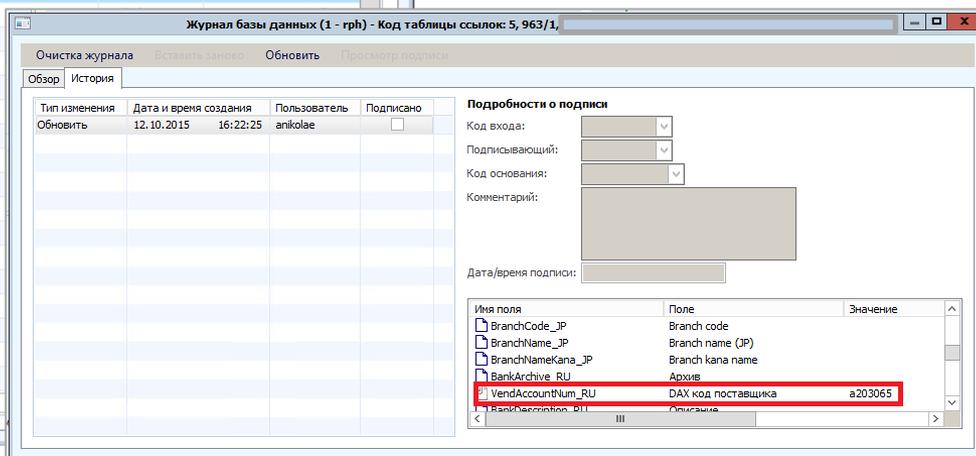
Компьютеризированные системы

- ❑ Отсутствие/ненадлежащее функционирование модуля Журнал регистрации событий **Audit Trail**
- ❑ Несанкционированное внесение/изменение/удаление данных
- ❑ Невозможность восстановления цепочки событий
- ❑ Отсутствие идентификации пользователя в системе
- ❑ Отсутствие информации о выходе параметров процесса за требуемые пределы



Код таблицы/ссылка	Имя таблицы	Компания	Код записи	Тип изменения	Дата и время создания	Кем создано	Имя создавшего
5	Банковские группы	grh	963/1,МОСКОВСКИЙ ...	Обновить	12.10.2015 16:22:25	anikolae	Николаев Андрей
5	Банковские группы	grh		Обновить	14.10.2015		
7	Банковские счета	grh	СКБ_P_E_02,Текущий...	Обновить	28.09.2015		
7	Банковские счета	grh	СКБ_P_R_10,Расчетн...	Обновить	28.09.2015		
41	Юридические лица	dat	RPH	Обновить	07.10.2015		
47	Таблица валюты	dat	RUB,Российский рубль	Обновить	20.10.2015		
47	Таблица валюты	dat	RUB,Российский рубль	Обновить	21.10.2015		
47	Таблица валюты	dat	RUB,Российский рубль	Обновить	21.10.2015		
47	Таблица валюты	dat	RUB,Российский рубль	Обновить	21.10.2015		
47	Таблица валюты	dat	USD,Доллар, США	Обновить	21.10.2015		
50	Банковские счета к...	grh	Основной,ОАО КБ "С...	Обновить	08.09.2015		
50	Банковские счета к...	grh	Основной,ОАО КБ "С...	Удалить	14.09.2015		
50	Банковские счета к...	grh	Основной,	Обновить	08.09.2015		
50	Банковские счета к...	grh	Основной,	Удалить	14.09.2015		
50	Банковские счета к...	grh	Основной,"КОРОЛЕВС...	Обновить	08.09.2015		
50	Банковские счета к...	grh	Основной,"КОРОЛЕВС...	Удалить	14.09.2015		
50	Банковские счета к...	grh	Основной,	Обновить	08.09.2015		

Должна быть обеспечена фиксация полной истории изменений записи в системе



Тип изменения	Дата и время создания	Пользователь	Подписано
Обновить	12.10.2015 16:22:25	anikolae	<input type="checkbox"/>

Подробности о подписи

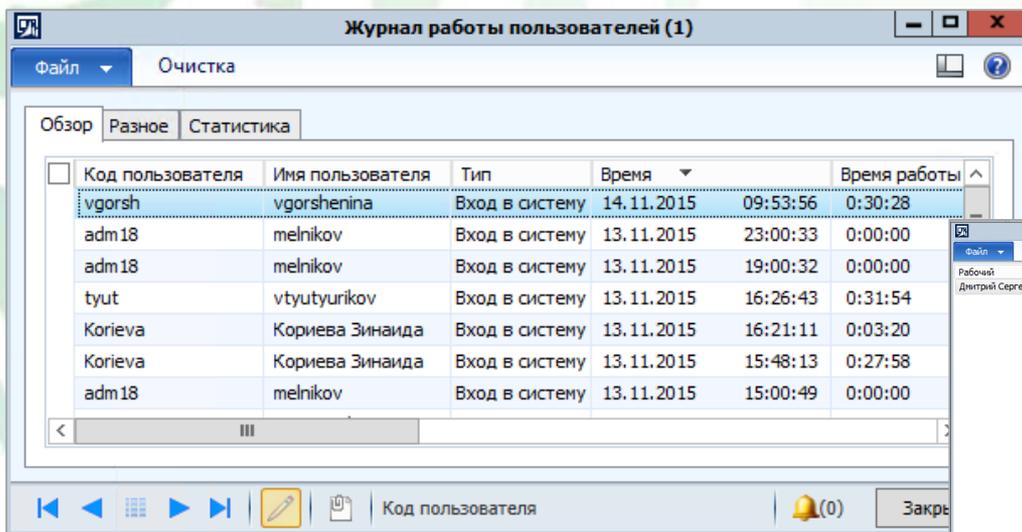
Код входа:
Подписывающий:
Код основания:
Комментарий:
Дата/время подписи:

Имя поля	Поле	Значение
BranchCode_JP	Branch code	
BranchName_JP	Branch name (JP)	
BranchNameKana_JP	Branch kana name	
BankArchive_RU	Архив	
VendAccountNum_RU	DAX код поставщика	а203065
BranchDescription_RU	Описание	

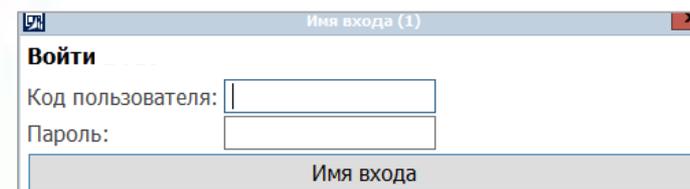
Примеры несоответствий

Компьютеризированные системы

- ❑ Отсутствие/ненадлежащее функционирование системы управления учётными записями пользователей
 - ❑ Не обеспечивается уникальность регистрационных данных пользователя
 - ❑ Отсутствие данных об авторизации пользователя в системе
 - ❑ Доступ в систему обеспечивается посредством общего логина и пароля для нескольких сотрудников
 - ❑ Не обеспечивается выход из системы при бездействии пользователя



Код пользователя	Имя пользователя	Тип	Время	Время работы
vgorsh	vgorshenina	Вход в систему	14.11.2015 09:53:56	0:30:28
adm18	melnikov	Вход в систему	13.11.2015 23:00:33	0:00:00
adm18	melnikov	Вход в систему	13.11.2015 19:00:32	0:00:00
tyut	vtyutyurikov	Вход в систему	13.11.2015 16:26:43	0:31:54
Korieva	Кориева Зинаида	Вход в систему	13.11.2015 16:21:11	0:03:20
Korieva	Кориева Зинаида	Вход в систему	13.11.2015 15:48:13	0:27:58
adm18	melnikov	Вход в систему	13.11.2015 15:00:49	0:00:00

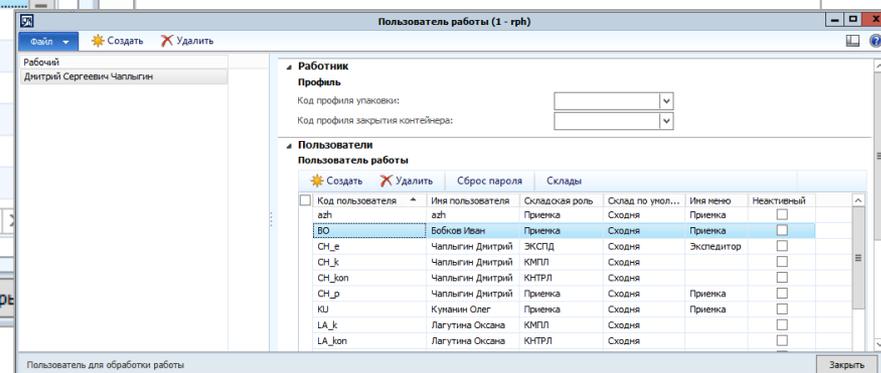


Войти

Код пользователя:

Пароль:

Имя входа



Код пользователя	Имя пользователя	Складская роль	Склад по учёт...	Иная меню	Неактивный
adm	adm	Приемка	Сходня	Приемка	<input type="checkbox"/>
BO	Бибков Иван	Приемка	Сходня	Приемка	<input type="checkbox"/>
CH_e	Чалыгин Дмитрий	ЭКСПД	Сходня	Экспедитор	<input type="checkbox"/>
CH_k	Чалыгин Дмитрий	КМПЛ	Сходня		<input type="checkbox"/>
CH_kop	Чалыгин Дмитрий	КНТЛ	Сходня		<input type="checkbox"/>
CH_p	Чалыгин Дмитрий	Приемка	Сходня	Приемка	<input type="checkbox"/>
KU	Кузнецов Олег	Приемка	Сходня	Приемка	<input type="checkbox"/>
LA_k	Лагутина Оксана	КМПЛ	Сходня		<input type="checkbox"/>
LA_kop	Лагутина Оксана	КНТЛ	Сходня		<input type="checkbox"/>

Примеры несоответствий



Компьютеризированные системы

- ❑ Отсутствие/ненадлежащее функционирование системы разграничения прав доступа пользователей
 - ❑ Изменение критических настроек системы сотрудником, не имеющим соответствующие полномочия
 - ❑ Отсутствие регистрации изменений прав доступа администратором системы
 - ❑ Доступ предоставлен к функциям/модулям, выходящим за рамки области ответственности сотрудника
 - ❑ Несоответствие конфигурируемого уровня доступа фактическому



Примеры несоответствий



Компьютеризированные системы

- Отсутствие/ненадлежащее функционирование системы резервного копирования и восстановления данных
 - Недостаточная частота резервного копирования данных
 - Нарушение целостности данных при формировании резервной копии
 - Невозможность восстановления данных за требуемый период
 - Отсутствие периодического мониторинга целостности и правильности/точности резервных данных, способности извлечения и восстановления данных



Примеры несоответствий



Бумажные записи

- Ненадлежащее управление записями
 - Отсутствие уникального идентификатора записи
 - Ненадлежащее ведение/исправление/копирование записей
 - Отсутствие дублирующего контроля при проведении испытаний, внесении критических данных, проверки достоверности полученных результатов
 - Отсутствие периодических проверок со стороны ООК порядка ведения записей
 - Использование неактуальных форм записей
 - Регистрация/утверждение записи задним числом
 - Дублирование записей (заполнение двух оригиналов записи с различными результатами/ переписывание данных)



**Целостность данных. Практические примеры несоответствий
Able Laboratories, Inc.**



**Наблюдения инспекции, проведённой Управлением США по контролю
за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), по форме 483
(май 2005 года)**

Продукт / номер серии	Отсутствие полноты данных
Продукция и серии, перечисленные в форме 483 Управления FDA, пункт 2	Результаты, выходящие за пределы спецификации (OOS), не документируются в лабораторных записях. Несообщённые результаты OOS обнаружены в электронных файлах с данными.
Таблетки пропоксифена напсилата и АПАП, 100/650 мг Серия 303110А	Изменены заглавия хроматограмм (посредством вырезания и вставки). Поэтому при проверке теста растворения таблеток D1 и D5 все заколы образца казались последовательными
Таблетки пропоксифена напсилата и АПАП, 100/650 мг Серия 104026В Валидационная серия	Оригинальные навески образца не регистрировались в журнале. Навески образца менялись аналитиком до тех пор, пока для количественного определения не был получен удовлетворительный результат (A2)
Таблетки ацетаминофена и кодеин фосфата, 300/30 мг Серия 407148	Метод обработки менялся аналитиками до тех пор, пока он не привёл к получению удовлетворительного результата. Оригинальный метод обработки не регистрировался в лабораторном журнале

Источник:

<http://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofglobalregulatoryoperationsandpolicy/ora/oraelectronicreadingroom/ucm061813.htm>

Примеры несоответствий



Исходные данные

- ❑ Ненадлежащее управление исходными данными
 - ❑ Отсутствие требований в соответствующих СОП о запрете изменения/удаления исходных данных – *например: отсутствие в СОП «Приемка» требования к сохранению исходных данных мониторинга процесса транспортировки (термочек/данные с терморегистратора); отсутствие в СОП по проведению аналитических испытаний требований, запрещающих проведение испытаний до тех пор, пока не будет получен удовлетворяющий требованиям результат (тестирование до достижения соответствия)*
 - ❑ Отсутствие полного комплекта исходных данных – *например: ненадлежащее хранение исходных данных, отсутствие исходных данных в системе мониторинга температуры и влажности за требуемый период, в наличии только распечатки с системы; удаление данных, выходящих за пределы спецификаций, без проведения их расследования и определения их первопричин*
 - ❑ Редактируемый формат исходных данных – *например: выгрузка исходных данных в Excel без сохранения файла в не редактируемом формате, формируемого программным обеспечением средства измерений, отсутствие проверки целостности данных*
 - ❑ Несанкционированное изменение исходных данных – *например: изменение уровней тревоги, действия без соответствующего документирования данного изменения*
 - ❑ Фальсификация исходных данных – *например: исходные данные не соответствуют результатам, включенным в протокол/отчет по валидации, досье на серию*
 - ❑ Несоответствующий процесс сбора исходных данных – *например: отсутствие уверенности в целостности, надежности и точности данных в результате отсутствия подписей выполнявшего испытание и проверяющего лица, отсутствия даты проведения испытания*



Выводы



- Аспекты обеспечения целостности данных являются крайне важными для обеспечения соответствия СМК производителей лекарственных средств требованиям GMP, а также для сохранения доверия регуляторов, аудиторов, потребителей к производителям и их уверенности в производстве лекарственных средств надлежащего качества
- Тема целостности данных не является новой, но в то же время является быстро развивающимся и меняющимся аспектом, заслуживающим пристального внимания со стороны производителей лекарственных средств и лабораторий контроля качества ЛС
- Целостность данных должна обеспечиваться на протяжении всего жизненного цикла данных. Требования к обеспечению целостности данных в равной степени применяются как к бумажным, так и к электронным системам данных
- Не приветствуется использование гибридных систем
- Для обеспечения соответствия в области целостности данных необходимо строго гарантировать соблюдение принципов ALCOA(+) при обращении со всеми генерируемыми в процессе данными
- Для достижения успеха в обеспечении ЦД необходимо активное участие и лидирующая роль высшего руководства, формирование культуры открытости персонала в области целостности данных и сообщения информации о каких-либо сбоях, а также использование соответствующих средств технического и организационного контроля, подкреплённых проведением соответствующего обучения всего вовлечённого в процесс работы с данными персонала (согласно выполняемым обязанностям)



ВОПРОСЫ?



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!