



FEDERCHIMICA
ASSOGASTECNICI
GRUPPO GAS MEDICINALI

Linea Guida
DATA INTEGRITY RISK
ASSESSMENT
PROCESSI DI PRODUZIONE GAS
MEDICINALI

1 EDIZIONE – ottobre 2020

ASSOGASTECNICI

Associazione Nazionale Imprese gas tecnici, speciali e medicinali
20149 **Milano**, Via Giovanni da Procida 11
Tel. +39 02 34565.242
Fax +39 02 34565.458
E-mail: agt@federchimica.it
<http://assogastecnici.federchimica.it>
Codice fiscale 80036210153

Sommario

1. Scopo	3
2. Campo di applicazione.....	3
3. Riferimenti	3
4. Definizioni e sigle	3
5. Quality Risk Management Process	5
5.1. Risk Assessment.....	6
5.1.1. Risk identification	6
5.1.2. Risk analysis & Risk evaluation.....	14
5.2. Risk Control	15
6. Conclusioni (QRM output)	16

1. Scopo

Il presente documento si pone l'obiettivo di fornire alle aziende di settore l'approccio per condurre la valutazione dei rischi sull'integrità dei dati generati nelle produzioni di gas medicinali nell'ambito delle procedure di Data Governance.

2. Campo di applicazione

Si applica al processo di produzione di gas medicinali prodotti in conformità alle GMP. Il documento può, altresì, essere utilizzato anche per altri ambiti normati in cui si richiede una valutazione dell'integrità dei dati.

3. Riferimenti

- cGMP part I: Good Manufacturing Practices for medicinal products
- cGMP part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials
- EMA: Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers
- MHRA: GXP' Data Integrity Guidance and Definitions rev. Mar 2018
- ICH Q9: Quality risk management rev. Set. 2015
- PIC/S: Good Practices For Data Management And Integrity In Regulated GMP/GDP Environments

4. Definizioni e sigle

Gestione del rischio di qualità (Quality risk management): un processo sistematico finalizzato alla valutazione, il controllo, la comunicazione e la revisione dei rischi per la qualità del prodotto farmaceutico, durante il ciclo di vita del prodotto.

Rischio (Risk): la combinazione della probabilità di insorgenza del danno e della gravità di tale danno

Accettazione del rischio (Risk acceptance): la decisione di accettare il rischio

Analisi del rischio (Risk analysis): la stima del rischio associato ai pericoli identificati.

Valutazione del rischio (Risk assessment): un processo sistematico di organizzazione delle informazioni per supportare una decisione da prendere nell'ambito di un processo di gestione del rischio. Consiste nell'identificazione dei pericoli e nell'analisi e valutazione dei rischi associati all'esposizione a tali pericoli.

Controllo del rischio (Risk control): azioni per l'implementazione delle decisioni scaturite dalla gestione del rischio

Valutazione del rischio (Risk evaluation): il confronto tra rischio stimato e criteri di rischio determinati, utilizzando una scala quantitativa o qualitativa per determinare la significatività del rischio.

Identificazione del rischio (Risk identification): l'uso sistematico di informazioni per identificare potenziali fonti di danno (pericoli) in riferimento al rischio o alla descrizione del problema.

Gestione del rischio (Risk Management): L'applicazione sistematica di politiche, procedure e pratiche di gestione della qualità nell'attività di valutazione, controllo, comunicazione e revisione del rischio.

Riduzione del rischio (Risk reduction): Azioni intraprese per ridurre la probabilità che si verifichi un danno e la gravità di tale danno.

Revisione del rischio (Risk review): Revisione o monitoraggio degli output/risultati del processo di gestione del rischio considerando (se del caso) nuove conoscenze ed esperienze sul rischio.

Gravità (Severity): La misura delle possibili conseguenze di un pericolo.

Rilevabilità (Detectability): La capacità di scoprire o determinare l'esistenza, la presenza o il verificarsi di un pericolo.

Danno (Harm): Danni alla salute, compresi i danni che possono derivare dalla perdita di qualità o di disponibilità del prodotto.

Pericolo (Hazard): La potenziale fonte di un danno (ISO/IEC Guide 51).

Ciclo di vita del prodotto (Product lifecycle): Tutte le fasi della vita del prodotto, dallo sviluppo iniziale al marketing fino alla interruzione della sua commercializzazione.

Dati (data): Fatti, risultati, cifre e statistiche raccolti insieme come riferimento o analisi. Tutti i record originali e le copie vere (true copies) dei record originali, inclusi i dati di origine e i metadati e tutte le successive trasformazioni e relazioni di questi dati, che vengono generati o registrati al momento dell'attività GXP e consentono la piena e completa ricostruzione e valutazione dell'attività GXP.

Metadati (metadata): I metadati sono dati che descrivono gli attributi di altri dati e forniscono contesto e significato. In genere, si tratta di dati che descrivono la struttura, gli elementi, le interrelazioni e altre caratteristiche dei dati, ad es. gli audit trail. I metadati consentono inoltre che i dati siano attribuibili a un individuo (o se generati automaticamente, alla sorgente originale dei dati).

I metadati formano parte integrante del record originale. Senza il contesto fornito dai metadati i dati non hanno significato.

Dati grezzi (raw data): Il dato originale che può essere descritto come la prima acquisizione dell'informazione, sia su supporto cartaceo che elettronico.

Data Integrity: La Data Integrity è il grado di completezza, coerenza, accuratezza, affidabilità e attendibilità dei dati, per tutto il loro ciclo di vita.

Ciclo di vita dei dati (Data Lifecycle): Tutte le fasi del processo attraverso il quale i dati vengono creati, registrati, elaborati, modificati, trasmessi, revisionati, utilizzati, approvati, archiviati e ripristinati fino alla loro distruzione.

ALCOA: Un acronimo comunemente usato per "attribuibile, leggibile, contemporaneo, originale ed accurato".

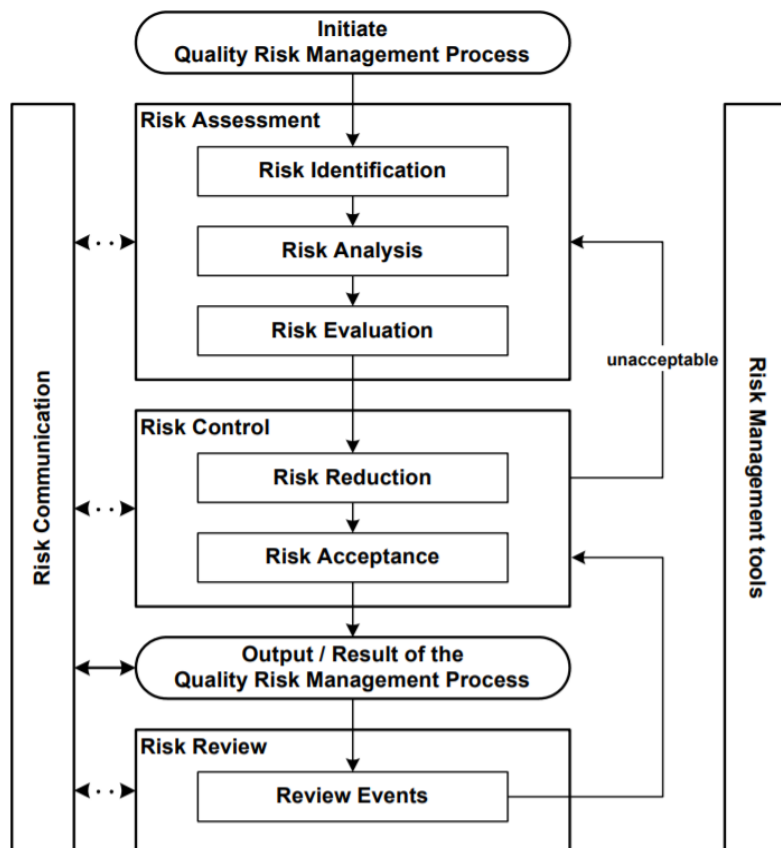
ALCOA+: Un acronimo comunemente usato per "attribuibile, leggibile, contemporaneo, originale ed accurato" che pone enfasi su ulteriori attributi quali completo, coerente, duraturo e disponibile.

Data Governance: l'insieme delle pratiche che assicura la completezza, consistenza e accuratezza del dato per tutto il suo ciclo di vita, indipendentemente dal formato in cui viene generato, registrato, elaborato, conservato e utilizzato

5. Quality Risk Management Process

Al fine di predisporre il documento seguendo un modello di gestione del rischio consolidato ed universalmente accettato in ambito farmaceutico, il presente documento è stato predisposto seguendo il modello indicato in ICH Q9 "on Quality Risk Management", ovvero un processo sistematico di valutazione, controllo, comunicazione e revisione dei rischi per la qualità (intesa come sicurezza ed efficacia) di un farmaco lungo tutta la sua vita, dallo sviluppo alla commercializzazione.

Nella costruzione dei vari elementi del Data Integrity Risk Assessment è stato quindi impiegato lo schema seguente:



5.1. Risk Assessment

5.1.1. Risk identification

Nell'ambito della fase di identificazione dei rischi è necessario predisporre uno specifico documento in cui sono elencate le fonti e le tipologie di dati utilizzati nei processi produttivi - "Data Generation List" –

DATA GENERATION LIST				
1) Processo di produzione	2) Fase	3) Step di processo	4) Strumentazione	5) Tipologia di generazione del dato
<i>Indicare la tipologia di processo di produzione in esame (es. produzione GOX)</i>	<i>Indicare la fase del processo di produzione considerata (es. controlli post riempimento)</i>	<i>Indicare lo specifico controllo/attività all'interno della fase considerata (es. verifica accuratezza flussi)</i>	<i>Indicare la tipologia di strumentazione che fornisce il dato (es. misuratore di portata massica)</i>	<i>Indicare se il dato è generato automaticamente (es. interfaccia con sistemi), manualmente per via cartacea (logbook cartaceo), manualmente per via elettronica (es. inserimento dati su palmare, lettura barcode ecc)</i>
ESEMPIO DGL (A):				
<i>GOX</i>	<i>QC</i>	<i>ANALISI TITOLO O2</i>	<i>AN. PARAMAGNETICO</i>	<i>MANUALMENTE PER VIA ELETTRONICA</i>
ESEMPIO DGL (B):				
<i>LOX</i>	<i>RIEMPIMENTO</i>	<i>VERIFICA PESO</i>	<i>BILANCIA</i>	<i>MANUALMENTE PER VIA CARTACEA</i>

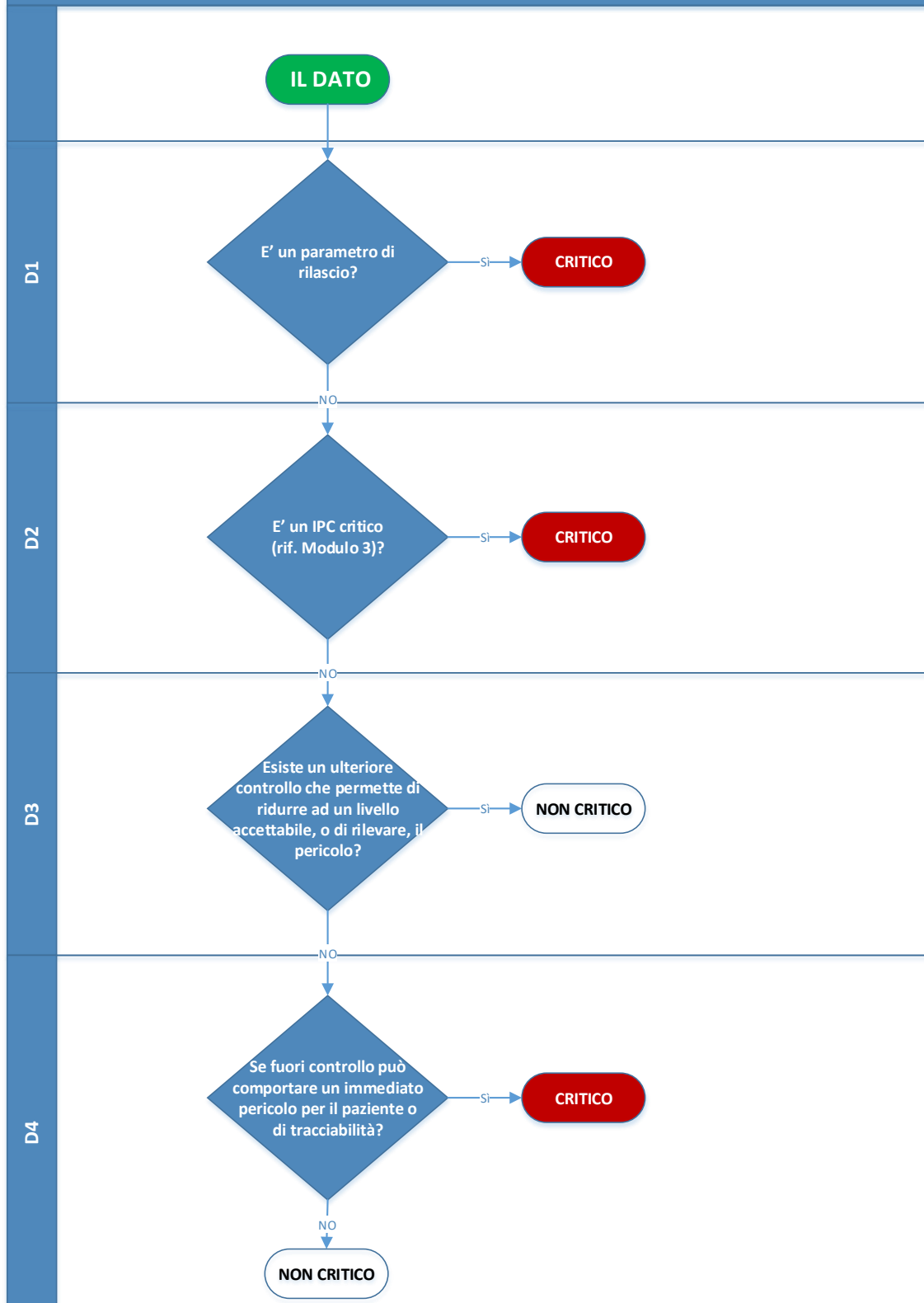
Per ognuno di questi dati sarà necessario distinguere i dati critici da quelli non critici.

A tale scopo si dovrà effettuare una valutazione che definiamo "Data Integrity Severity Assessment". La valutazione prevede come approccio generale la risposta alle seguenti domande:

- Quali decisioni influenzano i dati?
- Qual è l'impatto dei dati sulla qualità e sulla sicurezza del prodotto?

Per agevolare l'individuazione di queste caratteristiche ed oggettivare la scelta, si propone uno specifico diagramma di flusso, "Data Integrity Severity Diagram", sottoriportato che adotta una metodologia di tipo HACCP in cui è stato identificato ogni livello del diagramma di flusso (es. D1,D2,D3ecc) e la relativa risposta è stata riportata all'interno del Data Integrity Severity Assessment.

DATA INTEGRITY SEVERITY DIAGRAM



DATA GENERATION LIST					DATA INTEGRITY SEVERITY ASSESSMENT					
1	2	3	4	5	D1	D2	D3	D4	OUTPUT	
<i>ESEMPIO</i>										
<i>DA ESEMPIO DGL (A)</i>					<i>SI</i>	-	-	-	<i>CRITICO</i>	
<i>DA ESEMPIO DGL (B)</i>					<i>NO</i>	<i>NO</i>	<i>SI</i>	-	<i>NON CRITICO</i>	

Sui dati critici, individuati dal *Data Integrity Severity Assessment*, dovrà essere condotta una “*Data Integrity Gap Analysis*” mediante cui, ogni tipologia di dato, sarà verificato per tutti i requisiti ALCOA⁺, declinata secondo le seguenti indicazioni:

ALCOA ⁺	Basic Requirements for <u>Medicinal Products</u> (Part I): Chapt.4 / Chapt.6	Basic Requirements for <u>Active Substances used as Starting Materials</u> (Part II) :Chapter 5 ⁽³⁾ / Chapter 6 ⁽⁴⁾	Annex 11 (Computerised System)	Other Requirements
ATTRIBUIBILI I dati possono essere attribuiti a chi ha effettuato l'attività	[4.20, c & f], [4.21, c & i], [4.29, e]	[6.14], [6.18], [6.52]	[2], [12.4], [15]	Dovrebbe essere possibile identificare l'individuo od il sistema computerizzato, che ha effettuato la registrazione dell'attività La necessità di documentare chi ha effettuato l'attività/funzione, è in parte per dimostrare che la funzione è stata effettuata da personale formato e qualificato. Ciò si applica anche alle modifiche fatte alle registrazioni: correzioni, eliminazioni, modifiche ecc.
LEGGIBILI i dati possono essere letti visivamente o elettronicamente e conservati in un formato permanente	[4.1], [4.2], [4.7], [4.8], [4.9], [4.10]	[5.43] [6.11], [6.14], [6.15], [6.50]	[7.1], [9], [10], [17]	Tutte le registrazioni devono essere leggibili affinché possano essere utilizzabili. Questo si applica alle informazioni che dovrebbero essere complete, incluse le registrazioni e gli inserimenti originali. Le informazioni devono essere registrate in un formato comprensibile da chi le utilizza.

ALCOA ⁺	Basic Requirements for <u>Medicinal Products</u> (Part I): Chapt.4 / Chapt.6	Basic Requirements for <u>Active Substances</u> used as Starting Materials (Part II) :Chapter 5 ⁽³⁾ / Chapter 6 ⁽⁴⁾	Annex 11 (Computerised System)	Other Requirements
CONTEMPORANEI (I dati devono essere registrati contestualmente all'effettuazione dell'attività)	[4.8]	[6.14]	[12.4], [14]	L'evidenze delle azioni, eventi o decisioni dovrebbero essere registrate quando queste attività sono effettuate. Tale documentazione serve come attestazione di cosa è stato fatto, o deciso e perché; per es. cosa ha influenzato la decisione in quel momento.
ORIGINALI (I dati devono avere lo stesso formato di quelli inizialmente generati, o come "copie conformi")	[4.9], [4.27], [Paragraph "Record"]	[6.14], [6.15], [6.16]	[8.2], [9]	Le registrazioni originali possono essere descritte come la prima-acquisizione dell'informazione, sia essa registrata su supporto cartaceo che elettronico
ACCURATI (I dati devono essere veritieri/riflettere l'attività o la misura effettuata)	[4.1], [6.17]	[5.40], [5.45], [6.6]	[Paragraph "Principles"], [5], [6], [10], [11]	Assicurare che I risultati e le registrazioni siano accurate e ottenute attraverso molti elementi di un robusto Sistema di qualità farmaceutico La garanzia che i risultati e le registrazioni siano accurati, si ottiene attraverso diversi elementi di un sistema di qualità farmaceutica. Tra cui: - qualifiche, tarature e manutenzioni delle attrezzature e convalide dei software

ALCOA ⁺	Basic Requirements for <u>Medicinal Products</u> (Part I): Chapt.4 / Chapt.6	Basic Requirements for <u>Active Substances</u> used as Starting Materials (Part II) :Chapter 5 ⁽³⁾ / Chapter 6 ⁽⁴⁾	Annex 11 (Computerised System)	Other Requirements
				<p>- POS che disciplinino le attività e i comportamenti, includendo</p> <p>procedure di revisione dei dati</p> <p>- gestione delle deviazioni che includa analisi “root cause”, valutazioni di impatto e CAPA</p> <p>- Personale formato e qualificato</p> <p>Nell’insieme, questi elementi hanno l’obiettivo di assicurare l’accuratezza delle informazioni tra cui i dati scientifici che sono utilizzati per prendere decisioni critiche sulla qualità del prodotto.</p>
COMPLETI	4.7 4.8 4.9	5.21 6.41 6.50 6.60 6.61	5	Tutte le informazioni sono importanti quando si analizza l'evento. Il livello di dettaglio richiesto affinché un insieme di informazioni sia considerato completo dipende dalla criticità delle informazioni. Un record completo di dati generato elettronicamente include i metada rilevanti.
COERENTI consequenzialità della raccolta dei record e delle registrazioni. per poter ricostruire la coerenza dei dati.		6	4.1, 4.2	GDocP devono essere applicate durante tutto il processo, senza eccezioni, comprese le deviazioni che possono verificarsi durante il processo. Ciò include l'acquisizione di tutte le modifiche apportate ai dati.

ALCOA ⁺	Basic Requirements for <u>Medicinal Products</u> (Part I): Chapt.4 / Chapt.6	Basic Requirements for <u>Active Substances</u> used as Starting Materials (Part II) :Chapter 5 ⁽³⁾ / Chapter 6 ⁽⁴⁾	Annex 11 (Computerised System)	Other Requirements
DURATURE	[4.1], [4.10], [4.11], [4.12]	[6.15]	[7.1]	I dati devono essere mantenuti in modo tale da esistere per l'intero periodo durante il quale potrebbero essere necessari. Ciò significa che devono rimanere intatti e accessibili come record indelebili / durevoli per tutto il periodo di conservazione delle registrazioni.
DISPONIBILI	[4,1], [4,10], [4,12], [4,27], [4,28], [6,8], [6,9], [6,10], [6,16], [6,36],	[5,48], [6,11], [6,12], [6,13], [6,15], [6,61], [6,71], [6,72],	[7,1], [7,2], [8,1], [8,2], [9], [11], [17],	Le registrazioni devono essere disponibili per la consultazione in qualsiasi momento durante il periodo di conservazione richiesto, accessibili in un formato leggibile a tutto il personale che è responsabile della revisione/consultazione per decisioni da prendere relativamente al rilascio dei lotti, per indagini, trend, report annuali, audit o ispezioni.

DATA INTEGRITY GAP ANALISYS									
DGL CRITICI	ATTRIBUIBILE	LEGIBILE	CONTEMPORANEO	ORIGINALE	ACCURATO	Completo	Coerente	Durature	Disponibile
ESEMPIO									
ESEMPIO DGL (A)	Sì	Sì	Sì	Sì	NO	Sì	Sì	Sì	Sì

La Gap analysis ha evidenziato gap nei seguenti casi:

DGL	GAP RILEVATI
ESEMPIO	
ESEMPIO DGL (A)	IL DATO NON E' ACCURATO

Tali dati dovranno quindi essere presi in considerazione nella fase di Risk Analysis

5.1.2. Risk analysis & Risk evaluation

Per analizzare e valutare i rischi identificati è stato scelto di adottare la metodologia FMEA (Failure Mode and Effect Analysis).

I criteri adottati per la definizione del RPN (Risk Priority Number) sono i seguenti:

	Punteggio	Gravità (G)
Alto	3	Maggiore (es. perdita della conformità alle specifiche di qualità del prodotto con possibili lesioni gravi o conseguenze letali per il paziente)
Medio	2	Minore (es. impatto sulla qualità del prodotto/processi GMP che determinano possibilità di lesioni non gravi ed impatto indiretto per la salute del paziente.)
Basso	1	Trascurabile (es. impatto trascurabile sulla salute del paziente)

	Punteggio	Probabilità (P)
Alto	3	Probabile
Medio	2	Possibile
Basso	1	Improbabile

	Punteggio	Rilevabilità (R)
Bassa	3	Nessun sistema o metodo di controllo disponibili
Media	2	Verifica su base statistica
Alta	1	Controllo al 100%

	G x P x R	Priorità (RPN)
Bassa	1-8	3 - Rischio basso (accettabile)
Media	9-17	2 - Rischio medio (non accettabile)
Alta	18-27	1 - Rischio alto (non accettabile)

Nel dettaglio:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Occorrenza	Anomalie potenziali conseguenti	Effetti potenziali dell'anomalia	G	Cause potenziali / Meccanismi di anomalia	P	Controlli di processo in essere	R	GPR	RPN
a Es.: DGL (A)	Dato rilevato non accurato	Rilascio di un lotto fuori specifica	3	Errore nella lettura / registrazioni e del dato da parte dell'operatore	2	Nessuno	3	18	1

Alla luce di ciò, il rischio relativo all'esempio considerato è risultato "non accettabile".

5.2. Risk Control

Per ridurre i rischi fino ad un livello accettabile, sono state quindi previste delle azioni di correttive che agendo sulla rilevabilità del rischio permettono di ottenere un nuovo Risk Priority Number residuo pari a 3 (accettabile) per ognuno dei rischi non accettabili identificati in precedenza.

1	11	12	13	14	15	16	17	18
Occorrenza	Azioni correttive	Responsabile e data completamento azioni correttive	Risultati azioni correttive					RPN
			Azioni effettuate	G	P	R	GPR	
a Es.: DGL (A)	Inserire la verifica dell'accuratezza del dato da parte di un secondo operatore	QP/QA gg/mm/yyyy	Integrazione della verifica dell'accuratezza del dato nei processi (software, registrazioni, SOP, training, ecc...)	3	2	1	6	3

6. Conclusioni (QRM output)

La presente linea guida rappresenta uno strumento utile per effettuare una valutazione dei rischi di integrità dei dati generati nei processi di produzione di gas medicinali anche in linea ai principi definiti nell'ICH Q9.