

НОВЫЕ НОРМАТИВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОБЕСПЕЧЕНИЮ ЦЕЛОСТНОСТИ ДАННЫХ

Подпругжников Ю.В.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Характерной особенностью требований надлежащей производственной практики (GMP) является то, что эти правила достаточно быстро изменяются. При этом изменения в GMP ЕС вносятся практически ежегодно и направлены на увеличение степени защиты пациента, повышение надежности системы качества в фармацевтическом производстве, улучшение эффективности, безопасности и качества лекарственных средств (ЛС).

Изменения требований GMP связаны с развитием научно-технического прогресса в технологии, методах контроля и системах обеспечения производств, а также с разработкой и выводом на рынок ЛС следующих поколений, совершенствованием систем контроля технологического процесса и продукции, введением новых требований в Фармакопее и пр. Ни одна из прочих «надлежащих практик» не изменяется настолько быстро, как GMP. Изменения, вносимые в GMP ЕС, касаются как основных глав GMP, так и приложений, в т.ч. могут изменяться содержание и количество приложений, их нумерация, структура самого документа и его содержание. Сложность поддержания нормативной базы в актуальном состоянии заключается в том, что эти изменения необходимо отслеживать и внедрять в установленные сроки, что важно как для промышленности, так и для регуляторных органов. Чтобы это обеспечить, необходима систематическая работа по отслеживанию и имплементации этих изменений в национальные GMP. Наличие гармонизированной нормативной базы в сфере фармацевтического производства важно для дальнейшего развития украинской фармацевтической промышленности, увеличения экспортного потенциала, расширения географии экспорта.

В Украине с начала 2000-х годов ведется целенаправленная работа по созданию и внедрению гармонизированной с ЕС нормативной базы в сфере фармацевтического производства. Первый украинский гармонизированный документ в сфере GMP был подготовлен, утвержден и введен в действие в 2001 году («Лікарські засоби. Належна виробнича практика: Настанова 42-01-2001»). С тех пор украинское Руководство по GMP пересматривалось 9 раз в связи с изменениями, которые были введены в GMP ЕС, и постоянно находилось и находится в гармонизированном состоянии с европейскими нормативными документами.

Новым современным трендом развития регуляторных требований в сфере GMP является обеспечение целостности данных (data integrity). В последние годы прослеживается явная тенденция в приоритетах проводимых GMP-инспекций, когда усилия инспекторов направляются на выявление проблем с искажением (подделкой, несанкционированным изменением и пр.) данных. Эти данные могут касаться технологического процесса, контроля качества, компьютеризированных систем и прочих аспектов производства ЛС. Данные должны быть актуальными, четкими, своевременными, точными, представлять собой оригинал или достоверную копию.

В современном представлении инспекторов FDA США проверка целостности, т.е. неизменности первичных данных является обязательным этапом инспекции. О важности этого направления инспекционной деятельности говорит тот факт, что в 2015 году из всех «предупреждающих писем», разосланных FDA в адрес предприятий, более, чем в 60% из них были указаны нарушения целостности данных. Эта же тенденция увеличения числа выявляемых нарушений целостности данных наблюдается в практике работы GMP-инспектората Великобритании (MHRA), Канады (Health Canada), Австралии (TGA).

Подробные нормативные требования по обеспечению целостности данных в настоящее время находятся в процессе разработки. На сегодняшний день известны четыре документа в этой сфере:

- Guidance on good data and record management practices WHO TRS 996 (2016) Annex 5.
- Data Integrity and Compliance With cGMP Guidance for Industry (Draft) FDA, April 2016.
- Data Integrity Definitions and Guidance. Revision 1.1 (Draft), MHRA, March 2015.
- Good practices for data management and integrity in regulated GMP/GDP environments (Draft), PIC/S, August 2016.

Как видно, все эти документы создаются разными регуляторными органами (ВОЗ, PIC/S, FDA, MHRA) и 3 из них в настоящее время являются пока проектами. Тем не менее, представляется важным проанализировать основное содержание указанных документов, поскольку они во многом определяют вектор развития регуляторных требований не только в сфере GMP, но также и в сфере надлежащей лабораторной, клинической и дистрибьюторской практик (соответственно, GLP, GCP, GDP).

Под целостностью данных понимают степень полноты, согласованности и точности данных на протяжении всего жизненного цикла данных.

В свою очередь жизненный цикл данных (data lifecycle) представляет собой все фазы, начиная от первоначального получения и регистрации данных, через последующую их обработку (включая преобразование или перенос), использование, сохранение данных, архивирование/извлечение и вплоть до их уничтожения.

Приведенные выше нормативные документы (в т.ч. их проекты) предполагают наличие у производителя ЛС системы управления данными, которая обеспечивает их целостность. Эта система должна быть интегрирована в фармацевтическую систему качества (ФСК) производителя. Таким образом, взамен рутинного подхода к проверке данных на регулярной основе приходит система, которая обеспечивает приемлемое состояние контроля на основе риска целостности данных и которая полностью документирована и научно обоснована.

Основные принципы, которыми должна руководствоваться система обеспечения целостности данных заключаются в том, что данные должны быть:

- A (attributable) - отнесенные к конкретному человеку, получающему данные;
- L (legible and permanent) - четкие и неизменные;
- C (contemporaneous) – своевременные;
- O (original record or «true copy») – оригинальные записи или «истинная копия»;
- A (accurate) – точные.

Свод этих требований в зарубежной литературе получил название «ALCOA».

Кроме приведенных, в документах ВОЗ и PIC/S предусматривается применение расширенных требований (так называемые требования «ALCOA+») к обеспечению целостности данных. Требуется, чтобы данные были:

- Complete – завершенные;
- Consistent – последовательные;
- Enduring – устойчивые при хранении;
- Available – доступные.

Указанные требования распространяются на производителей ЛС, лаборатории, работающие в сфере контроля качества ЛС, дистрибьюторов, на субъекты, проводящие доклинические исследования (согласно требованиям GLP) и клинические исследования (согласно требованиям GCP).

Что касается промышленного производства ЛС, то производителю ЛС согласно новым требованиям необходимо разработать и внедрить систему надлежащего управления данными.

Надлежащая практика управления данными влияет на целостность всех получаемых данных, которые регистрируются производителем. После внедрения системы обеспечения целостности данных; следует ее оценить на предмет потенциальной уязвимости.

Эта система должна быть неотъемлемой частью ФСК в рамках GMP/GDP. Она должна учитывать право владения данными на протяжении всего их жизненного цикла. Система охватывает разработку, осуществление (эксплуатацию) и мониторинг процессов/систем таким образом, чтобы соблюдались принципы целостности данных. В указанную систему необходимо включить контроль над преднамеренными и непреднамеренными изменениями и удалением информации.

Для построения указанной системы рекомендуется использовать следующие организационные средства:

- процедуры, например, инструкции по заполнению записей и сохранению заполненных бумажных документов;
- обучение персонала, документированное разрешение на получение данных и их утверждение;
- разработку системы управления данными, включающую их получение, обработку, хранение и использование, а также эффективный контроль их уязвимости;
- регулярную проверку данных;
- периодическое наблюдение, например, процедуры самоинспекций по проверке эффективности управления данными.

К техническим средствам обеспечения целостности данных относят контроль компьютеризированных систем и внедрение автоматизации. Внедренная система основывается на понимании и приверженности эффективной практике управления данными со стороны руководства, сочетании соответствующей организационной культуры и поведения, а также понимании критичности данных, риска данных, и их жизненного цикла.

В проекте документа PIC/S приведен примерный перечень вопросов, которые должны быть рассмотрены в процессе GMP/GDP инспекции по отношению к «статическим» и «динамическим» данным, а также специфические вопросы компьютеризированных систем, касающиеся обеспечения целостности данных.

В плоскости практического представления требований к обеспечению целостности данных полезно обратиться к практике работы FDA. Например, FDA запрещает выборку и проведение тестирования образцов с целью достижения заранее предопределенного результата, или, наоборот, преодоления полученного негативного результата. Практика так называемого «тестирования вплоть до соответствия» с точки зрения инспекторов FDA противоречит требованиям cGMP. К неприемлемой аналитической практике относится также проведение «пробных» испытаний, записи о которых затем удаляются, отключение функции «контрольных следов» (audit trails) в компьютеризированной системе регистрации и обработки данных, несанкционированное удаление данных и пр. Многочисленные примеры выявленных нарушений целостности данных можно найти на официальном веб-сайте FDA США (www.fda.gov). Полезны в этом плане также публикации специалистов австралийского GMP-инспектората (Stephen Hart, PDA Conference, July 2015 и др.).

Исходя из всего вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что обеспечение целостности данных является новым регуляторным требованием в сфере фармацевтического производства, его полномасштабное внедрение ожидается в ближайшем будущем, поэтому производителю уже сейчас необходимо разработать и внедрить соответствующую систему, являющуюся частью общей фармацевтической системы качества предприятия.