

Požadavky na validaci počítačových systémů

SÚKL

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Jiří Moninec, Jan Veverka



Představení prezentujících

Jiří Moninec Jr., jiri.jr.moninec@gmproject.cz

Ředitel pro robotická řešení a PQS

2006 – 2008 – Programátor analytik

2009 - Dosud G. M. PROJECT, s. r. o.



Počítačové systémy ve farmaceutickém průmyslu a distribuci

- Automatizace procesů
- Řízení výrobních procesů
- Sdílení informací
- Sběr dat
- Řízení dokumentace
- Monitoring
- Business intelligence

Příklady

ERP, WMS, LIMS, MES, DMS, Distribuce
IT infrastruktura
Procesní řídicí systémy
Excel
Aplikace, ...



Důvody pro „regulace“ počítačových systémů



- Chyby v softwaru
- Neautorizované manipulace s daty
- Spolehlivost výsledků
- Opakovatelnost procesu
- Shoda s papírovou dokumentací
- Bezpečnost pacienta
- Kvalita produktu





Definice počítačového systému

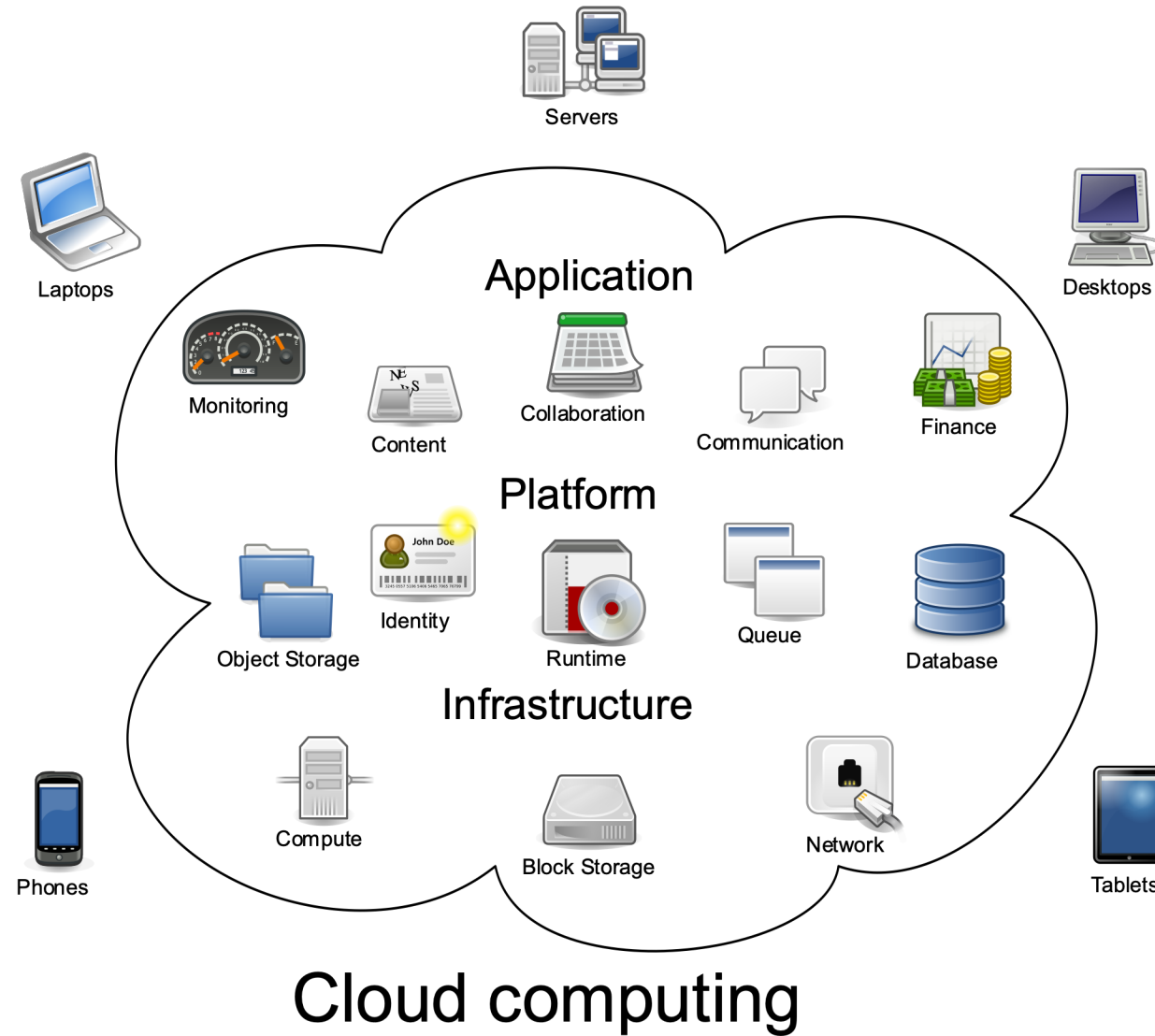
Doplněk 11

- Elektronický systém je sada softwarových a hardwarových komponent, které společně plní určité funkce.

GAMP 5

- A computerized system consists of the hardware, software, and network components, together with the controlled functions and associated documentation.





EU Regulatorní požadavky

EudraLex – Pravidla pro léčivé přípravky v EU

Obsahuje 10 Volumes (svazků, dílů)

Soubor právních předpisů Evropské unie ve farmaceutickém odvětví je shrnut ve svazku 1 (humánní léčiva) a svazku 5 (veterinární léčiva)

Volume 4 - **Good Manufacturing Practice guidelines** pro léčivé a veterinární přípravky

Part I – Základní požadavky na léčivé přípravky

Part II – Základní požadavky na API jako vstupní suroviny

Part III – GMP související dokumenty

Part IV - GMP requirements for Advanced Therapy Medicinal Products

Part I – Pokyny pro správné výrobní praxe (GMP) pro humánní a veterinární léčivé přípravky

Chapter/ Kapitola 1-9

Kapitola 1 – Farmaceutický systém jakosti

Kapitola 4 – Dokumentace

Annex/Doplněk 1-19

Doplněk 11 – Počítačové systémy

Doplněk 15 – Kvalifikace a validace

<https://ec.europa.eu/>



SUKL

<http://www.sukl.cz/leciva/vyroba-leciv>

VYR 32 – Pokyny pro SVP

VYR-32 kapitola 1 verze 4

Farmaceutický systém jakosti



VYR-32 kapitola 4 verze 3

Dokumentace



VYR-32 doplněk 11 verze 1

Pokyny pro správnou výrobní praxi - počítačové systémy



VYR-32 doplněk 15 verze 1

Kvalifikace a validace



VYR-32 doplněk 20

Řízení rizik pro jakost



EudraLex - EU Legislation



Volume 1 - EU pharmaceutical legislation for medicinal products for human use

Volume 5 - EU pharmaceutical legislation for medicinal products for veterinary use

Volume 2 - Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use

Volume 3 - Scientific guidelines for medicinal products for human use

Volume 4 - Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use

Volume 6 - Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for veterinary use

Volume 7 - Scientific guidelines for medicinal products for veterinary use

Volume 8 - Maximum residue limits

Volume 9 - Guidelines for pharmacovigilance for medicinal products for human and veterinary use

Volume 10 - Guidelines for clinical trial

EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines



Part I - Basic Requirements for Medicinal Products

- **Chapter 1 - Pharmaceutical Quality System**

(into operation since 31 January 2013)

- **Chapter 2 - Personnel** (into operation since 16 February 2014)

- **Chapter 3 - Premise and Equipment** (into operation since 1 March 2015)

- **Chapter 4 – Documentation** (January 2011)

- **Chapter 5 - Production** (into operation since 1 March 2015)

- **Chapter 6 - Quality Control** (into operation since 1 October 2014)

- **Chapter 7 - Outsourced activities** (into operation since 31 January 2013)

- **Chapter 8 - Complaints and Product Recall** (into operation since 1 March 2015)

- **Chapter 9 - Self Inspection**

www.gmpproject.cz

Part II - Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials

• Basic requirements for active substances used as starting materials (August 2014)

Part III - GMP related documents

- Site Master File

- Q9 Quality Risk Management

- Q10 Note for Guidance on Pharmaceutical Quality System

- MRA Batch Certificate

- Template for the "written confirmation" for active substances exported to the European Union for medicinal products for human use

- Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities

- Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use

- Template for IMP batch release (applicable as from the date of entry into application of Regulation (EU) No 536/2014 on Clinical Trials)

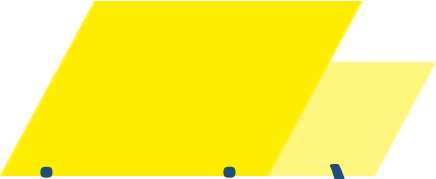
Annex 1	<u>Manufacture of Sterile Medicinal Products</u>
Annex 2	<u>Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use</u>
Annex 3	<u>Manufacture of Radiopharmaceuticals</u>
Annex 4	Manufacture of Veterinary Medicinal Products other than Immunological Veterinary Medicinal Products
Annex 5	<u>Manufacture of Immunological Veterinary Medicinal Products</u>
Annex 6	<u>Manufacture of Medicinal Gases</u>
Annex 7	<u>Manufacture of Herbal Medicinal Products</u>
Annex 8	<u>Sampling of Starting and Packaging Materials</u>
Annex 9	<u>Manufacture of Liquids, Creams and Ointments</u>
Annex 10	<u>Manufacture of Pressurised Metered Dose Aerosol Preparations for Inhalation</u>
Annex 11	<u>Computerised Systems</u>
Annex 12	<u>Use of Ionising Radiation in the Manufacture of Medicinal Products</u>
Annex 13	<u>Manufacture of Investigational Medicinal Products</u>
Annex 14	<u>Manufacture of Products derived from Human Blood or Human Plasma</u>
Annex 15	<u>Qualification and validation</u> (into operation since 1 October 2015)
Annex 16	<u>Certification by a Qualified Person and Batch Release</u>
Annex 17	<u>Parametric Release</u>
Annex 19	<u>Reference and Retention Samples</u>



US Regulatorní požadavky

- FDA 21 CFR Part 11, Electronic Records, Electronic Signatures, Final Rule (1997)
- Guidance for Industry: Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application (2003)
- Title 21 CFR Part 211.63,67,68,180,188,192





ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering)

- Založena v 1980 v US, největší nezisková organizace na světě ve svém oboru
- Hlavní členové jsou farmaceutičtí profesionálové, kteří využívají odborné znalosti k vytváření vysoce kvalitních a nákladově efektivních řešení GMP.
- ISPE poskytuje technická a provozní řešení na podporu jejich členů v globálním farmaceutickém a biofarmaceutickém průmyslu při výrobě kvalitních léčivých přípravků pro pacienty



ISPE GAMP®

- GAMP® 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems
- GAMP Good Practice Guide: A Risk-Based Approach to GxP Process Control Systems
- GAMP Good Practice Guide: A Risk-Based Approach to GxP Compliant Laboratory Computerized Systems
- + na testování, provoz, shoda ER+ES, kalibrace, mobilní aplikace, globální aplikace

<https://ispe.org/>

<https://ispe.org/czech-republic-slovakia-affiliate>





Jiné regulace

- ICH Q9: Quality Risk Management
- ICH Q7: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients
- PIC/S GUIDANCE: GOOD PRACTICES FOR COMPUTERIZED SYSTEMS IN REGULATED “GxP” ENVIRONMENTS

Annex 11 – Počítačové systémy, základní principy

- Validace aplikací, kvalifikace infrastruktury
- Zavedením PS nesmí dojít ke snížení kvality produktu
- Zavádí pojmy – řízení rizika, pracovníci, poskytovatelé služeb, ...
- Definuje fáze projektu, validace PS a provozování



Annex 11 - Obecné

- Řízení rizik
- Personál
- Dodavatelé a poskytovatelé služeb



Annex 11 – Projektová fáze

- Validace
- Protokoly/reporty
- Řízení změn
- Seznam všech počítačových (elektronických) systémů
- Uživatelská specifikace
- Posouzení dodavatele
- Validace transferu dat z jiných systémů



Annex 11 – Operační fáze (1)

- Data
- Kontrola správnosti dat – ruční zadávání
- Uchovávání dat
- Tiskové výstupy
- Dohledatelnost (revizní stopa/audit trail)
- Řízení změn a konfigurací
- Pravidelné hodnocení



Annex 11 – Operační fáze (2)

- Zabezpečení
- Správa incidentů
- Elektronický podpis
- Propouštění šarží
- Kontinuita činnosti
- Archivace



21 CFR Part 11 - A. General provisions

- Electronic records and signatures to be trustworthy, reliable and equivalent to paper records and signatures
- Applied to electronic records created, modified, maintained, archived, retrieved, or transmitted under FDA regulations
- Does not apply to paper records transferred electronically
- Computer systems maintaining such records are subject to FDA inspection



21 CFR Part 11 - B. Electronic Records (1)

- Ensure the authenticity, integrity, and, when appropriate, the confidentiality of electronic records, and to ensure that the signer cannot readily repudiate the signed record as not genuine.
- Validation of systems
- The ability to generate accurate and complete copies of records in both human readable and electronic form
- Protection of records



21 CFR Part 11 - B. Electronic Records (2)

- Authorized individuals access
- Use of secure, computer-generated, time-stamped audit trails to independently record the date and time of operator entries and actions that create, modify, or delete electronic records
- Personnel education
- Change control
- Signature reliability



21 CFR Part 11 - C. Electronic signatures

- Each signature unique to individual
- Necessary to prove system with signatures equivalency to handwritten
- Necessary to prove equivalency of each signature, if requested
- Signatures to have at least two identification components - e.g. id/password
- To prove genuine owner of the signature
- Loss management, password protection



Jakou dokumentaci má mít regulovaná společnost?

- Obecný přehled – kdo je zodpovědný za IT a systémy a jak je organizováno, propojení s PQS, může být zahrnuto v SMF, nebo vlastní dokument
- Přehled všech počítačových/elektronických systémů ve firmě
- SOP pro správu a organizaci systémů
- SOP pro bezpečnost IT
- SOP pro implementace a validace systémů
- SOP pro analýzu rizik počítačových systémů
- SOP pro obnovení po výpadku
- Dokumentaci k jednotlivým systémům – viz dále



Dotazy?

