Integridad de datos

"Paperless" agiliza y asegura el cumplimento con las normas

Isabel Muñoz-Willery Ph.D
Fundadora NL42 Consulting Services S.L.
Comité organizador del Congreso Europeo "Paperless Lab Academy"

En este artículo se describen algunas incidencias negativas en la integridad de datos con el fin de aconsejar cómo evitarlas, para mantener así la fiabilidad de los datos como garantía de que son exactos, completos, intactos y dentro del contexto original

Palabras clave
Integridad de datos, ALCOA, Calidad

In this article some negative impact on the integrity of data are described in order to advise how to avoid them for to maintain the reliability of the data as a guarantee that is accurate, complete, intact and inside the original context

Keywords
Data Integrity, ALCOA, Quality

Con gran hincapié en los últimos cinco años, la FDA ha estado emitiendo un considerable número de advertencias relacionadas con la integridad de los datos. Desde la división internacional de calidad de fármacos de la OMPQ (*Office of Manufacturing and Product Quality*) de la FDA, reconocen el esfuerzo invertido en formar a los inspectores para que detecten más fácilmente los signos de problemas de gestión de datos y de registros alterados y manipulados.

Puede parecerles a algunos miembros de la industria que los registros incompletos y la documentación defectuosa sean incidencias menos graves que unas instalaciones contaminadas o unos productos inseguros. Aun y así, los requisitos de la FDA sobre la integridad de los datos son unos de los más exigentes porque resulta de extrema importancia que toda la información disponible acerca de un fármaco esté correctamente registrada, asegurando así la identidad del producto, sus características, pureza e inocuidad. Resulta ser la prueba más evidente de cómo la dirección de la empresa monitorea sus instalaciones y asegura el cumplimiento de las normas de forma efectiva y rigurosa.

Para los inspectores de la FDA son una señal de falta de control de la calidad de sus productos finales y, por lo tanto, las instalaciones ya no son dignas de confian-

za. Así lo redacta uno de los asesores senior de la FDA CDER (*Center for Drug Evaluation and Research*): *"las incidencias de integridad de datos rompen la confianza construida. Creemos que usted hace lo correcto entre dos inspecciones. Si al finalizar una inspección esa confianza ha sido minada tendremos que reconstruirla con una series de ejercicios determinados hasta que podamos proceder y confiar de nuevo en usted hasta la próxima inspección"*

Es de notar que la FDA busca idear una aproximación más ágil basada en la gestión de riesgos para supervisar la amplia red de proveedores y fabricantes de farmacéuticos, pero los inspectores se ven obstaculizados por una información de la industria poco fiable.

Ciertamente, muchas de las más flagrantes transgresiones sobre la integridad de los datos han salido a la luz en instalaciones de la India. Desde mediados de 2013 hasta mediados de 2014, siete fabricantes indios recibieron cartas de advertencia que hacen referencia a la integridad de sus registros, procedimientos, encubrimiento de estudios antimicrobianos defectuosos e incompletos, falsificación de protocolos de estabilidad y datos de validaciones de los lotes.

Pero no se trata solo de India. Se han detectado problemas de integridad de datos en prácticamente todas las regiones del mundo.

En este artículo, se procede a la recopilación de las incidencias emitidas hasta la fecha, a su clasificación y agrupación para facilitar una guía inicial de cómo evitar que sucedan también en sus instalaciones.

El caso es que, por su propia definición, el concepto de la integridad de datos permite identificar las diferentes áreas de intervención para asegurar su protección. Por una parte, asegurar la integridad de unos datos es asegurar que sean exactos, consistentes, íntegros e intactos, demostrando que los datos originales están protegidos y libres de cualquier posible modificación, bien sea accidental o intencionada, libres de falsificación o incluso de perdida por eliminación. La FDA identificó un acrónimo para definir los elementos de calidad respecto a los datos: ALCOA, por atribuible, legible, contemporáneo, original y preciso (*Attributable, Legible, Contemporaneous, Original and Accurate*). La medida en que los datos poseen estas cualidades determina su nivel de calidad y, por lo tanto, su aptitud para ser usados con fines de cumplimiento con las regulaciones (Tabla 1).

Por otra parte, la integridad se refiere a todos los datos interrelacionados que aportan contexto al propio dato. Se trata de una trazabilidad compleja de toda la trama de datos e informaciones, datos crudos, registros electrónicos, metadatos relacionados unos con otros, que han de formar el historial del dato y que dependen además del contexto fijado por los propios procesos del laboratorio.

CONTROL DE LA PROTECCIÓN DEL DATO

Empezaremos por el control de la protección del dato en cuanto a su entereza. En este punto se ha ido creando una interminable lista de incidencias cuya solución está ya, curiosamente, en manos de la compañía si esta dispone de procedimientos sobre la privacidad de datos y de sistemas informáticos con capacidades 21CFR/11 habilitadas y validadas. El caso es que la FDA notifica demasiado a menudo la falta de implementación de estas normas y de las herramientas.

LOS USUARIOS COMPARTEN LA MISMA CLAVE DE ACCESO

Se inhabilita la posibilidad de identificar quién ha creado o cambiado el registro del dato, se pierde completamente el control sobre quién hace qué y cuándo.

Tabla 1.

ALCOA	Descripción
Atribuible	Los datos deben indicar quién y cuándo fueron realizados. Cualquier cambio introducido debe ser notificado con las informaciones de quién, cuándo y porqué. Los datos deben indicar su origen
Legible	Los datos deben ser guardados de forma permanente en un formato duradero de forma que puedan ser leídos
Contemporáneo	Los datos deben ser recogidos en el mismo momento de la realización del trabajo, así como la fecha y la hora en este mismo orden
Original	Los datos deben ser identificados como originales o copias exactas certificadas
Preciso	Cualquier cambio introducido debe ser notificado con las informaciones de quién, cuándo y porqué
Íntegro	Los datos deben incluir todos los análisis efectuados en una misma muestra (repetidos, reanálisis)
Consistente	Se espera una secuencia lógica al notificar fecha y hora del dato
Perdurable	Los datos recogidos en hojas de trabajo, cuadernos de laboratorios, en formato electrónico han de ser leíbles a lo largo tiempo
Disponible	Los datos asociados deben estar disponibles y accesibles para su revisión y auditoría

LA DEFINICIÓN DE PRIVILEGIOS DE ACCESO AL SISTEMA INFORMÁTICO NO ES ADECUADA

La configuración del sistema no permite definir o segregar diferentes niveles de usuarios y sus correspondientes privilegios.

LOS REGISTROS NO SON CONTEMPORÁNEOS

Existen evidencias de falta de registro en el preciso momento de que el dato se haya realizado, además de que quien haya certificado el registro se encontraba ausente en este día.

FECHA RETROACTIVA EN LOS DOCUMENTOS

Sobre todo en los relativos a informes de estudios de estabilidad.

COPIA DE UN DATO EXISTENTE COMO NUEVA INFORMACIÓN

Los resultados de lotes previos son utilizados para sustituir los de otro lote o creados como nuevos sin ni siquiera realizar los análisis.

SOLUCIONES

Como se ha mencionado anteriormente, nada que no se pueda solucionar habilitando las capacidades 21CFR/11 que todo sistema informático de laboratorio dispone hoy en día y que permite, en su gran mayoría, alinearse con las necesidades GMP de producto final del 21CFR/211. El impacto del mal uso de estas capacidades es de suma relevancia. Desaparece el control sobre la integridad del dato en cuanto a su exactitud y atribución para su creación; desaparecen los sistemas de protección contra la edición, modificación o eliminación de los registros; desaparece la trazabilidad de todo registro sobre "quién, cuándo, para qué y porqué". Se han evidenciado pruebas de acceso al dato por personas supuestamente ausentes. Para solventar esto basta con disponer de un procedimiento de delegación de responsabilidades temporales e incluso mejor, registrar este cambio en el sistema al editar la asignación de privilegios temporales. Por lo tanto, imperativo es que cada persona disponga de una clave de acceso única e intransferible; que cada persona sea identificada por nombre, hora y fecha de entrada en el sistema y, así mismo, que cada persona disponga de un acceso definido en función de sus responsabilidades y privilegios, para que toda acción de modificación sea limpiamente registrada con las relevantes informaciones, adecuadamente configuradas, previamente en el sistema.

En paralelo, se debería pensar en revisar la política corporativa de privacidad de datos con las siguientes normas como mínimo: cambio de clave de acceso cada equis tiempo, bloqueo de la pantalla al equis tiempo de no-uso -norma obligatoria para cada usuario de cualquier departamento: bloquear la pantalla al alejarse de ella-, control de impresión de datos y generación de copias, normas de uso de copias impresas, su archivo y reciclado.

Los laboratorios informatizados disponen de herramientas para asegurar la protección y aplicar con rigor las exigencias normativas y regulatorias. Hablamos de implementar y validar las capacidades de control de seguridad, firma electrónica, registro de auditoría, por una parte, y de disponer de procedimientos de copias de seguridad, por otra parte, así como de un control de archivo del dato en las bases de datos facilitando un acceso lógico y rápido al dato.

COMPILACIÓN COMPLETA DE TODOS LOS REGISTROS Y DATOS INTERRELACIONADOS

Seguimos con la segunda parte de la definición de integridad de datos que se refiere a la compilación completa de todos los registros y datos interrelacionados. En este caso, ya no se trata tan solo de activar habilidades disponibles en una herramienta informática, sino de definir una estrategia tecnológica que permita implementar soluciones que aseguren la recopilación de informaciones varias a lo largo de todo el ciclo de vida del dato.

LOS MÉTODOS DE PROCESAMIENTO DE DATOS NO ESTÁN CONTROLADOS

No existe procedimiento que defina los detalles de integración de cromatogramas. Los resultados de test HPLC no parecen calculados de forma consistente.

LOS MÉTODOS DE CAPTURA DE INFORMACIÓN NO ASEGURAN LA COMPLETA RECOPILACIÓN DE DATOS QUE DERIVEN DE TODOS LOS TESTS

No existe trazabilidad de los datos generados en el laboratorio desde el dato crudo, gráficas, tablas, pesadas, preparación de la muestra, diluciones realizadas, cálculos y parámetros utilizados, método analítico seguido, etc.

LOS DATOS CRUDOS DE LOS EQUIPOS HPLC, GC, FTIR PUEDEN SER ELIMINADOS

El disco duro del instrumento es asequible por todos los analistas y tampoco existe un informe de auditoría sobre los archivos que se hayan eliminado previamente.

LOS INSTRUMENTOS DEBEN SER CALIBRADOS Y OPERATIVOS EN EL MOMENTO DEL ANÁLISIS

La información sobre el estado operativo de los instrumentos es incompleta o ausente.

LAS FÓRMULAS Y CÁLCULOS HAN DE SER REVISADOS POR UNA SEGUNDA PERSONA

No existe control y registro que supervise los cálculos efectuados en el laboratorio.

LOS DATOS GENERADOS DEBEN SER ARCHIVADOS PARA EVITAR CUALQUIER TIPO DE ALTERACIÓN

No existe un procedimiento de copia de seguridad del dato original que permita el control a su acceso, registre las ediciones de copias y recoja las justificaciones de los cambios.

LOS REACTIVOS, ESTÁNDARES Y SOLUCIONES DE REFERENCIA DEBEN SER PREPARADOS CORRECTAMENTE, IDENTIFICADOS Y ETIQUETADOS CON TODA LA INFORMACIÓN RELEVANTE

No existe control y registro que supervise la preparación de soluciones y estándares, y que recoja los datos de cada uno de los reactivos (número de lote, caducidad, diluciones, cantidad remanente).

CONCLUSIONES

Un robusto programa de informática de laboratorio es esencial para gestionar una gran cantidad de datos experimentales que faciliten a nivel corporativo informaciones para realizar control de gastos, para acelerar la innovación y lanzar productos nuevos al mercado con tomas de decisión rápidas basadas en hechos.

Los sistemas de gestión de datos en laboratorio y los cuadernos de laboratorio juegan un papel crítico en los procesos de investigación y producción. Al implementar estas soluciones, la gran mayoría de las organizaciones notan notables mejoras en la eficacia, eficiencia y calidad de la operatividad del laboratorio analítico en sus funciones de desarrollo y validación de métodos, o de control de calidad de la producción.

Cuando se llegan a combinar sistemas tipo LIMS (sistema de gestión informática de laboratorio) y LES (sistema de ejecución de tareas en el laboratorio) con ELNs (cuadernos de laboratorio electrónicos), se pueden establecer varios niveles de sinergias entre las distintas funciones de una compañía. Con un esquema adecuado, el impacto en la sinergia de la innovación puede llegar a ser extremadamente positivo.

Considerando las incidencias mencionadas arriba, los requisitos básicos de un laboratorio de control de calidad de producción o de I+D+i en entorno GMP son muy similares en lo relativo a la configuración del sistema informático. Ha de disponer de un sistema de gestión de muestras y análisis con accesos regulados a través de firmas electrónicas, alertas y avisos pre-programados, junto con niveles de aprobación definidos. Además, con procesos revisitados y procedimientos adecuados, los siguientes módulos deberían incorporarse en el proyecto de gestión de la implementación de forma que se puedan ejecutar, desde el primer momento, todos los pasos requeridos para una validación sin sorpresas: gestión de reactivos, controles y estándares (conexión directa con el ERP corporativo); gestión de instrumentos (mantenimiento y calibración); gestión de formación del personal del laboratorio; gestión de estudios de estabilidad; gestión de acciones correctivas y preventivas (CAPA); conexión a equipos menores de laboratorio (balanzas, pHmetros, etc.); conexión a instrumentos analíticos (HPLC, GC, etc.); módulos de intercambio de datos con colaboradores externos (CRO, CMO); módulo de generación de informes y hojas de ruta, etc.

Los sistemas de gestión de datos en laboratorio y los cuadernos de laboratorio juegan un papel crítico en los procesos de investigación y producción

No entraremos aquí sobre cómo identificar la mejor estrategia tecnológica, los tiempos, ni tampoco en cómo abordar la implementación de tal proyecto sin verse avasallado por la amplitud de la tarea.

En definitiva, mantener la integridad de los datos es la garantía de que los registros de los datos son exactos, completos, intactos y que se mantienen dentro del contexto original, incluyendo sus relaciones con otros registros de datos. Esta definición se aplica tanto a los datos registrados en formatos electrónicos, como en formato papel, o una mezcla de ambos.

La gobernanza del sistema de gestión de datos debe integrarse al sistema de calidad de la empresa. Los esfuerzos y recursos invertidos deben ser proporcionales al riesgo estimado de calidad del producto y acordes con las peticiones de recursos en garantía de calidad.

El control de la integridad de datos se aplica de igual manera al formato papel que al formato electrónico. No se espera que los fabricantes y los laboratorios de análisis tengan un enfoque forense en la comprobación rutinaria de los datos, pero sí que se diseñe y se opere con un sistema que les proporcione un control aceptable, basado en el riesgo de integridad de datos, apoyado por la documentación que lo justifique.

Nota

Se han obviado las incidencias que hacen referencia a los escasos esfuerzos de una organización en investigar situaciones en las que no se cumple con las especificaciones (OOS), la desaparición de los correspondientes datos crudos, o la evidencia de múltiples análisis de prueba reiterativos hasta obtener el resultado idóneo. No siendo estas un mero problema técnicamente solucionable con herramientas informáticas.

Referencias

[1] http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/

[2] 21 CFR Part 11 - Electronic Records and Electronic Signatures

[3] EU GMP Chapter 4 - Annex 11: Computerised Systems

[4] ISPE GAMP GPG "A Risk-Based Approach to GxP Compliant Laboratory Computerized Systems" focus on Data Integrity (November 2012)

[5] MHRA GMP Data Integrity Guidance (March 2015)

[6] "ELN and LIMS Bundling Poses Efficiency gains, but Has Different Levels of Synergy" Gartner

[7] Congreso 2015 LeanLab, Milán, Italia

[8] Congreso 2015, Paperless Lab Academy, Barcelona, España www.paperlesslabacademy.com