

Mise en œuvre de la 21 CFR Part 11 ? C'est moins cher quand le logiciel est "étudié pour"...

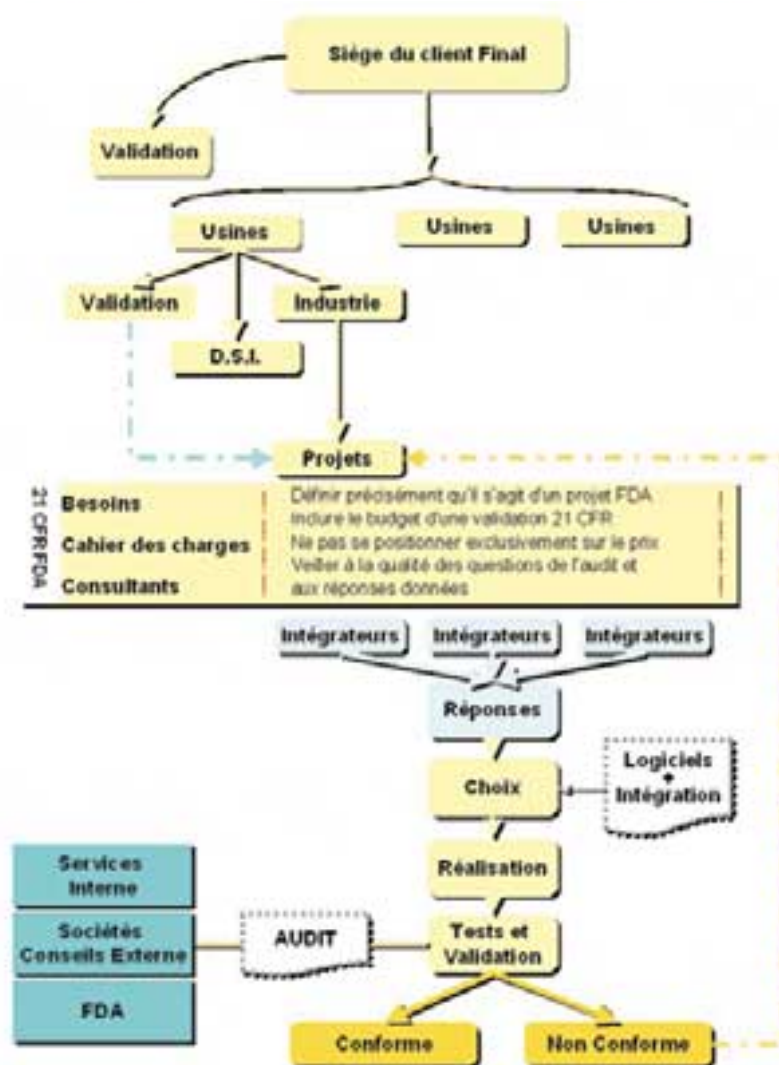
▼
Toute application installée peut être rendue conforme aux prescriptions de la 21 CFR Part 11. "Il suffit" de développer des modules additionnels pour cela. Mais depuis que la réglementation est en vigueur, certains éditeurs de logiciels de supervision et MES (Manufacturing Execution Systems) ont fait un effort pour simplifier le travail des intégrateurs : ils ont intégré sur leurs logiciels, de façon native, des fonctionnalités facilitant les enregistrements électroniques sécurisés. La mise en œuvre des applications se révèle ainsi plus rapide et moins coûteuse...

Dans les domaines de la pharmacie, des cosmétiques et, de plus en plus, de l'agroalimentaire, un même objectif : "Nos applications doivent répondre à notre interprétation de la 21 CFR Part 11 et être validées par la FDA". D'ores et déjà, les enjeux sont de taille. Des études récentes montrent en effet que dans ces industries, le coût de la mise en conformité des applications informatiques (de gestion et industrielle) sera deux fois supérieur au coût du passage à l'an 2000. Mais cet effort est justifié car il faut bien comprendre que l'objectif de cette validation correspond en tout premier lieu à une démarche d'amélioration, pas à une contrainte. La 21 CFR Part 11 porte plus particulièrement sur la signature des enregistrements électroniques et reproduit ce qui existait, de manière manuscrite, dans le passé. Encore faut-il prouver que les données enregistrées sont bonnes et qu'elles n'ont pas été falsifiées. Ceci n'a rien de trivial et le développement de ce type d'application est compliqué et il coûte cher.

Ne pas prendre le risque d'une non conformité

Tout projet nécessitant une validation FDA doit être organisé de manière précise. Par exemple, on peut commencer par une approche en "V" basée sur le cycle de vie

Déroulement d'un projet 21CFR Part 11



Le coût du projet dépendra :

- 1 - de l'interprétation faite par le siège du Client Final sur la 21 CFR et du champ d'application de la FDA
- 2 - de la définition du Cahier des Charges qui doit tenir compte dès le départ de l'application de la 21 CFR et des contraintes liées à la FDA
- 3 - de l'implication des équipes de validation du site
- 4 - de l'aptitude des Intégrateurs à choisir les bons outils et à fournir la bonne réponse ainsi qu'à la qualité de la documentation jointe (QI, QO, QP)
- 5 - des tests de validation réalisés chez le client (services internes, cabinets externes) préalablement à l'audit FDA avec les corrections éventuelles et leurs applications.

Exigences de la 21CFR Part 11 et interprétation

Données concernées par les enregistrements électroniques

Il faut distinguer quatre types de données à enregistrer (records) :

1 - Les enregistrements de type "Master batch records" ou données de base comme par exemple les recettes, les consignes et les seuils.

2 - Les commandes, les paramètres... et, d'une façon générale, les données brutes saisies.

3 - Les données provenant des équipements et de l'instrumentation et, d'une façon générale, les données brutes acquises

4 - Les rapports (formulaire et données inscrites).

Exigence 21 CFR Part 11	Explication et commentaires*
B-11.10.a - Validation of systems to ensure accuracy, reliability, consistent intended performance, and the ability to discern invalid or altered records.	La façon la plus simple de répondre aux exigences consiste à utiliser comme stockage une base de données relationnelle considérée nativement comme un "socle" conforme aux exigences de la FDA (par exemple, l'environnement Microsoft SQL Server) dans laquelle on trouvera, outre les données elles-mêmes, l'identification du qui, quand, où, quoi. Le fait de ne pas disposer ce type d'environnement oblige à adopter des palliatifs nécessitant plus de temps de développement et de validation.
B-11.10.b - The ability to generate accurate and complete copies of records in both human readable and electronic form suitable for inspection, review, and copying by the agency...	Concernant l'impression puis la gestion des rapports, il faut penser à la sécurisation des formulaires, à la traçabilité de leur modification puis à la sécurisation et à la fiabilisation de l'incorporation des données issues des processus, ensuite, à la pérennité de l'ensemble (relecture des anciens rapports, sauvegarde,...). L'utilisation d'outils de reporting standard ou de logiciels de supervision incorporant ces fonctionnalités facilite le respect des exigences.
B-11.10.c - Protection of records to enable their accurate and ready retrieval throughout the records retention period.	D'autre part, toutes les données doivent être exportables et lisibles par un auditeur FDA n'ayant sur son ordinateur que des outils bureautiques les plus courants, ce qui bannit les formats de données propriétaires et non pérennes.
B-11.10.d - Limiting system access to authorized individuals	L'accès direct aux données stockées doit être contrôlé ainsi que les interventions directes sur le processus supervisé.
B-11.10.g - Use of authority checks to ensure that only authorized individuals can use the system, electronically sign a record, access the operation or computer system input or output device, alter a record, or perform the operation at hand.	Les interventions de commande ou de saisie de données influençant le processus et tracées auparavant manuellement (au niveau du : qui, quoi, quand, où ?) implique l'identification par profil/mot de passe ou biométrique avant l'exécution. Idem au niveau des données stockées. La FDA admet que la gestion des profils/mots de passe de Microsoft (OS et base de données) est compatible avec ses exigences. S'appuyer sur cette gestion est un gage de fiabilisation de maintenance des profils (évite la double gestion dans l'OS et dans le produit de supervision, en admettant que ce dernier possède un mode de gestion compatible avec les exigences).
B-11.10.e - 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. Record changes shall not obscure previously recorded information	Ce point précise qu'il doit exister un horodatage des données ainsi qu'un audit trail sur toutes les actions faites par les opérateurs influençant les données enregistrées. L'audit trail doit donner le nom de l'opérateur ayant fait l'action, l'action effectuée, le motif (action, vérification, approbation, ...), la date et l'heure. D'autre part, les audit trails doivent être infalsifiables, conservés aussi longtemps que les données sur lesquelles ils portent. Ils doivent être lisibles et exportables sur un PC standard doté d'outils bureautique standard.
B-11.10.f - Use of operational system checks to enforce permitted sequencing of steps and events, as appropriate	Il s'agit de sécuriser les actions de commandes opérateurs étape par étape au cours de la supervision d'un processus (acquiescement d'alarmes, démarrage de processus, correction de paramètres, lancement de rapport de fin de lot,...). Chaque action doit pouvoir être effectuée par le ou les seuls opérateurs habilités à la réaliser (done by). Certaines de ces actions doivent même être vérifiées ou validées par une autre personne elle-même habilitée à le faire (check by), le tout devant être tracé dans un audit trail (voir B-11.10.e).
B-11.10.h - Use of device (e.g., terminal) checks to determine, as appropriate, the validity of the source of data input or operational instruction.	D'autre part, il est nécessaire d'enregistrer les tentatives infructueuses d'accès par un utilisateur non habilité.
B-11.10.i - Determination that persons who develop, maintain, or use electronic record systems have the education, training, and experience to perform their assigned tasks.	Procédures internes à établir pour lesquelles une structure fournisseur de logiciel de supervision auditée et validée FDA peut aider à accélérer le processus de réalisation des procédures.
B-11.10.j - The establishment of, and adherence to, written policies that hold individuals accountable and responsible for actions initiated under their electronic signatures.	Pas d'actions sur le produit ou l'application proprement dite mais uniquement des actions de validation de procédures y compris chez l'éventuel fournisseur de logiciels et l'intégrateur si l'industriel utilise les compétences de ces sociétés, notamment vis-à-vis de la fourniture de formations, du support logiciel et des applications. (S'il s'adresse à des sociétés auditées, les choses vont beaucoup plus vite)
B-11.10.k - Use of appropriate controls over systems documentation	

*Ce commentaire est le fruit de l'expérience acquise sur le terrain par Wonderware et son représentant en France Factory Systèmes

d'une application électronique ou informatique. Il faut réaliser un document contenant les "Spécifications de l'utilisateur, des fonctionnalités et de l'architecture". A partir de ce document, l'application industrielle est réalisée. En parallèle des différentes spécifications, il faut rédiger les documents de qualification, appelés QI (Installation), QO (Opérations) et QP (Performance). Ces documents seront des guides pour la qualification de l'applica-

tion. Un auditeur FDA déroulera ces documents et testera ou vérifiera tous les points nécessaires. Une bonne réalisation de ces documents facilite la qualification et l'accélération (pas ou moins de points de litige à reprendre).

Cette démarche nécessite un investissement mais les contraintes liées à la validation FDA peuvent être considérées comme des éléments d'amélioration, source d'économie. On va maîtriser les erreurs ou les problèmes

de production. Une erreur d'étiquetage de boîtes de comprimés entraîne la destruction de toute la production. Il faut voir aussi que le coût d'une validation FDA est infime si on le compare aux conséquences d'une "non-conformité" : celle-ci peut en effet conduire à l'arrêt de la production ou à une amende de plusieurs centaines de millions d'euros.

Pour calculer le coût réel d'une application validée, on doit tenir compte de

Comparatif entre une solution non native 21CFR Part 11 et une solution native 21 CFR Part 11

Exigence 21 CFR Part 11*	Supervision non native 21 CFR Part 11		Supervision native 21 CFR Part 11 (InTouch 8.0)	
	Actions à entreprendre	Temps estimé	Actions à entreprendre	Temps estimé
B - 11.10a B - 11.10b B - 11.10c (création et protection des enregistrements)	<p>1^{ère} solution. Garder la structure de fichier en rajoutant les informations (qui, quand, où) demandées et en sécurisant l'accès à ces fichiers. Il faut aussi tenir compte des autres exigences de la FDA, notamment en termes de traçabilité de modification des données.</p> <p>2^{ème} solution. Remplacer les fichiers par des tables et donc modifier les moteurs d'enregistrement (nécessité de réécrire l'application mais solution moins risquée que la précédente pour obtenir la certification FDA)</p> <p>Pour les enregistrements de données liées au process (consignes, seuils, données, commandes, données acquises, etc.)</p> <p>Pour les rapports. Il convient de sécuriser l'accès aux données inscrites et au formulaire (changement de tolérances, par exemple) dans chaque rapport.</p>	<p>1^{ère} solution : 10 jours</p> <p>2^{ème} solution : 20 jours</p> <p>1^{ère} solution : 10 jours.</p> <p>2^{ème} solution : 7 jours</p>	Essentiellement un travail de paramétrage : <ol style="list-style-type: none"> 1 - Paramétrage sécurités InTouch / InSQL 2 - Synchronisation des horloges des PCs 3 - Paramétrage des audit trails InTouch (événements, acquittement, ...) et InSQL (notamment audit trail des modifications de données) 4 - Paramétrage et introduction dans les scripts des fonctions de contrôle des séquences d'étapes et de contrôle des entrées de données lors du déroulement du processus. 5 - Paramétrage des signatures électroniques et introduction dans les scripts des demandes de signatures électroniques 6 - Réalisation des rapports "customisés", sécurisation des formulaires, mise en œuvre de l'historisation des rapports 	10 jours
B - 11.10d B - 11.10g (autorisations d'accès)	<p>1^{ère} solution (la plus efficace pour répondre aux exigences en minimisant le temps d'auditing FDA) : développer un outil d'identification des utilisateurs s'appuyant sur celui de Microsoft et permettant la traçabilité des actions d'identification.</p> <p>2^{ème} solution (peut être la plus simple à la base mais qui devra convaincre les auditeurs FDA) : modifier ou développer la gestion des sécurités de la supervision, en ajoutant les fonctionnalités de traçabilité des accès.</p>	<p>1^{ère} solution : 15 jours</p> <p>2^{ème} solution : NC</p>		
B - 11.10e (audit-trails)	Création d'audit trails (fonction de traçabilité des actions) infalsifiables et historisables sur le long terme. Synchronisation des horloges des PC et suppression des accès à la gestion des dates et de l'heure des PC.	Entre 5 et 10 jours, selon qu'une solution base de données ou fichier est choisie		
	Total	Entre 37 jours et plus de 55 jours	Total	10 jours

* Pour plus de détails, voir tableau "Exigences de la 21CFR Part 11 et interprétation"

l'organisation du projet, du coût de la non-conformité et des conséquences dues au manque de maîtrise de sa production.

Réduire les coûts de validation

Face à ces enjeux, Wonderware (représenté par Factory Systèmes) s'est plus particulièrement penché sur le coût de possession des applications validées. Cela comprend le coût de mise en œuvre et d'évolution. Pour limiter ce coût, il est nécessaire d'utiliser des outils qui intègrent de manière native les fonctions répondant aux recommandations de la 21 CFR Part 11. L'expérience montre que

la mise en œuvre d'un logiciel qui répond de manière native à la 21 CFR Part 11 se révèle 3 à 4 fois moins cher (notamment en terme de temps passé) qu'un logiciel qui n'inclut pas nativement ces fonctionnalités. Cela dit, il ne faut pas perdre de vue qu'un produit logiciel n'est pas validé FDA, c'est l'application, l'usine, la méthodologie qui est validée. Ce qu'il faut bien voir, c'est que tous les logiciels ne sont pas égaux face à cette problématique.

En utilisant la bonne méthodologie (services internes ou cabinets externes), les bons outils (ceux qui réduisent le risque et

assurent le meilleur coût de possession) et en s'appuyant sur des intégrateurs compétents, "la conformité" se révélera comme une source d'amélioration de la performance et pas comme une contrainte coûteuse et sans intérêt.

Eric Poupry
Responsable du programme 21 CFR Part 11
Factory Systèmes*

*Factory Systèmes
 22, rue Vladimir Jankélévitch
 Emerainville - 77437 Marne La Vallée
 Tél. : 01 64 61 68 68 - Fax : 01 64 61 67 34
info@factory-syst.fr