



**Nathalie
ROMANET ROBINEAU**
Récipharm

nathalie.romanet-robineau@recipharm.com

Classification des systèmes informatisés selon les besoins 21CFR part 11

Sur l'ensemble des sites de fabrication, le nombre de systèmes informatisés s'accroît chaque jour. Tous ne sont pas pour autant à considérer comme BPF ou plus généralement GMP et ; lorsqu'ils sont BPF ou GMP's, la signature électronique ou l'enregistrement des données n'est pas pour autant obligatoire. A l'opposé, quand il est requis, il n'est pas toujours validé.

L'objectif de ce Cahier Pratique est de proposer une approche de classification selon les catégories GAMP et de donner des exemples de quelques outils (matrices, grilles de quotation, critères de sélection etc) de façon à classer ces systèmes. Il s'agira finalement de vérifier si oui ou non une validation conforme à la 21 CFR part 11 est requise.

Définition

Système Informatisé (SI) : c'est un système comprenant la saisie de données, le traitement électronique, et la sortie d'informations destinées à des fins, soit de rapport, soit de contrôle automatique. On parle également de Systèmes Automatisés.

Propriétaire de système : c'est le responsable des ressources financières et humaines nécessaires à la vie du système. Il est responsable de ce système tout au long de son cycle de vie et il est le contact privilégié auprès des autorités réglementaires ou tierce-parties.

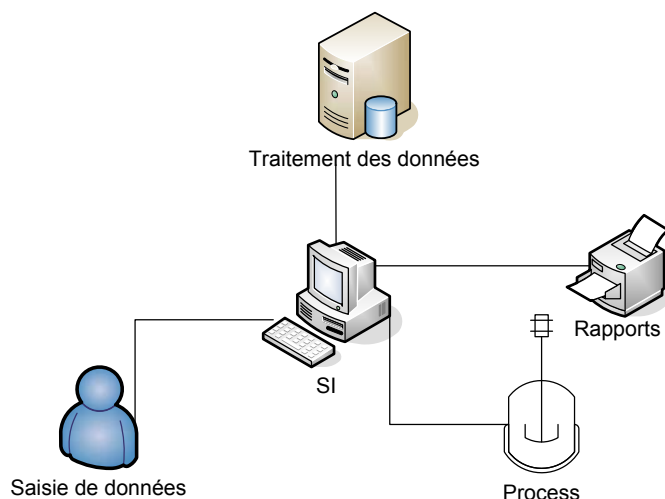
Administrateur du système : il est responsable du bon fonctionnement de l'application et de l'infrastructure du système au cours de son cycle de vie.

Il dispose d'une expertise du système pour des activités demandant une compétence spécifique (sauvegarde ou sécurité des données par exemple) et respecte les procédures générales informatiques.

Il n'est pas un utilisateur en routine du système mais en assure le maintien vis à vis du propriétaire système. Il fait vivre le recueil de documentation du système (= dossier de vie).

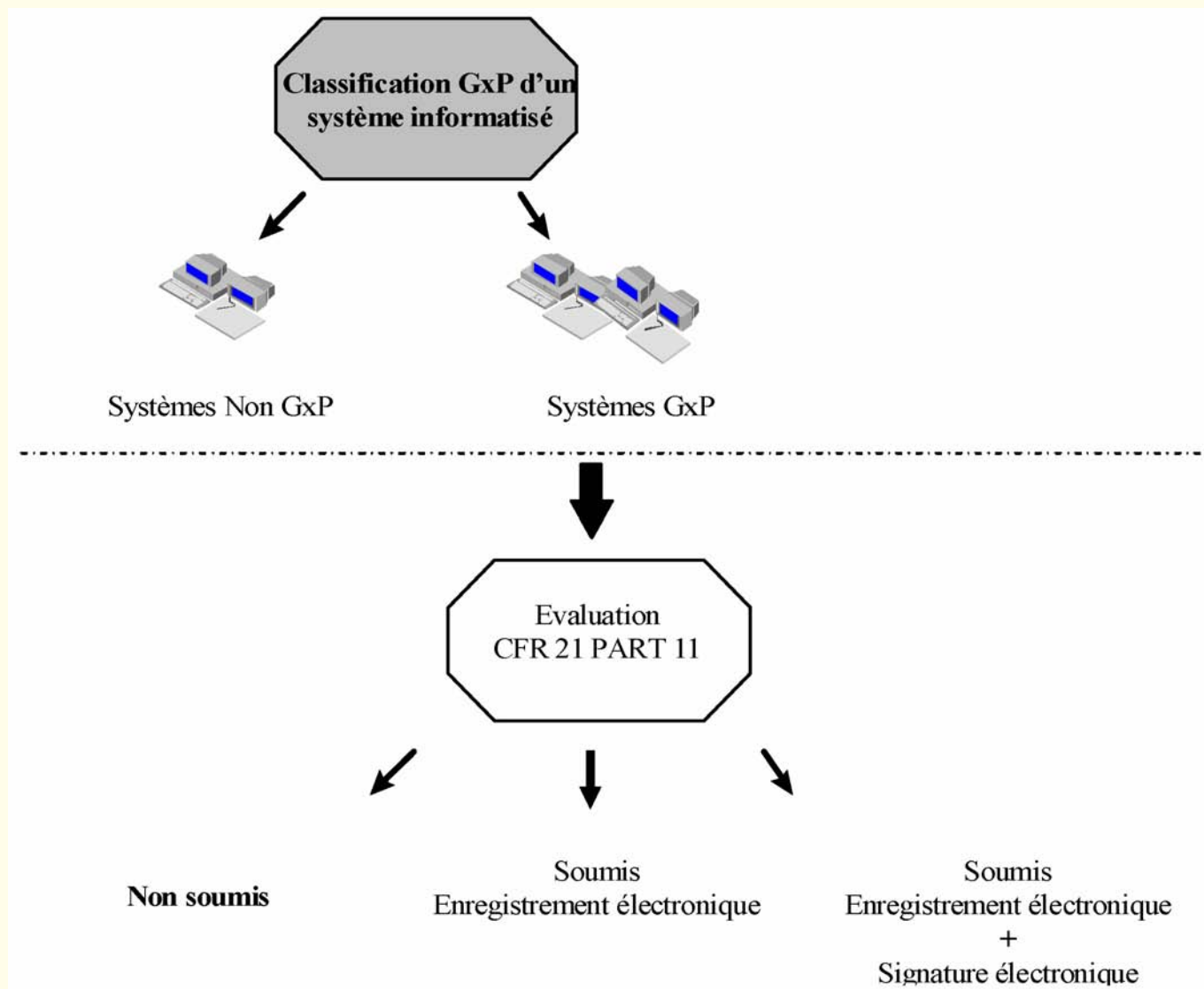
Pré-requis à la mise en place de la classification :

Avant de démarrer l'approche et d'essayer de se lancer dans la classification, il faudra préalablement :



- 1) Avoir listé et identifié l'ensemble des SI du site
- 2) Avoir un groupe responsable de cette classification généralement composé d'un représentant de l'Assurance Qualité, du Responsable Validation Informatique et d'un ou plusieurs membres du Service Informatique (bureautique et informatique industrielle).

Schéma de l'approche :



Classification GxP :

GxP est un terme générique englobant les GLP (laboratoires), GMP (production), GCP (essais cliniques) et GDP (distribution).

Un système sera généralement considéré GxP s'il répond « OUI » à au moins une des questions relatives aux grands thèmes suivants :

- Qualité pharmaceutique du produit : *est-ce que le système effectue un contrôle sur une*

opération de production ou de conditionnement ?

- Sécurité des patients : *est-ce que le système traite des informations de libération ou de stabilité de produit ?*
- Données de soumission réglementaire : *est-ce que le système traite des informations réglementaires exigées ?*
- Support à un système GxP : *est-ce que le système soutient des activités de GxP (ex : formation des opérateurs) ?*

Des exemples de questions à se poser sont donnés dans le tableau 1.

A partir du moment où le système est considéré GxP, il doit faire l'objet d'un effort de validation. Le périmètre de la validation sera fonction de la classification du système selon les catégories du GAMP.

Quelques exemples de questions (tableau 1)

N°	Question	Réponse	Commentaire
1	Est ce que le système effectue un contrôle sur une opération de production ou de conditionnement ?		
1,01	Est ce que le système accomplit des calculs à partir de paramètres critiques ou pouvant influencer un paramètre critique utilisés dans le process de fabrication tels que des temps de mélange, de chauffage/refroidissement ou des mesures de débits etc....?		
1,02	Est ce que le système accomplit des calculs qui peuvent affecter la nomenclature (liste des ingrédients d'un composant ou de produit pharmaceutique?		
1,03	Est ce que le système communique avec des entrées/sorties (pouvant être d'autres systèmes) qui permettent de déterminer les paramètres critiques d'un composant ou d'un produit pharmaceutique?		
1,04	Est ce que le système stocke des alarmes, des événements ou des transactions provenant de la fabrication ou du conditionnement de composant ou de produit pharmaceutique?		
1,05	Est ce que le système stocke des données de fabrication ou de conditionnement (type dossier de lot) d'un composant ou d'un produit pharmaceutique? (par exemple la quantité de matière première ajoutée, le temps mélange, les profils de température, les équipements utilisés etc.) ?		
1,06	Est ce que le système peut affecter quelque chose qui permet d'identifier un composant ou un produit pharmaceutique? (ex étiquette imprimée) ?		

Classification GAMP :

Le GAMP, depuis sa version 5, définit 4 catégories de systèmes

- 1: Systèmes d'exploitations (windows, unix)
- 3: Progiciels standards : ces logiciels sont non configurables (logiciel d'analyse statistique, d'instrument de laboratoire).
- 4: Progiciels configurables (LIMS, ERP, SCADA, Spreadsheets)
- 5: Progiciels personnalisés (Process Control, développement informatique)

Note : Le GAMP est un guide, pour la validation des systèmes informatisés dans l'industrie pharmaceutique. Ce n'est pas un référentiel opposable, contrairement aux BPF.

En fonction de la catégorie dans laquelle se trouve le système, l'équipe rédigera un Plan Maître de Validation qui expliquera la

documentation à produire et les tests à réaliser (cycle en « V » selon le GAMP) pour la validation informatique.

Validation informatique* :

Elle est définie dans le GAMP et l'effort de validation est basé sur une analyse de risque. Les facteurs à considérer peuvent être :

- Risque patient : qualité, efficacité et sécurité du produit
- Risque sur l'intégrité des données : authenticité, confidentialité
- Risque Business : risque industriel pour l'entreprise

** Hors périmètre du Cahier Pratique, les détails se trouvent dans le guide*

Au-delà de la validation informatique définie par le GAMP, l'équipe doit ensuite se poser la question de l'applicabilité du 21 CFR part 11.

Applicabilité du 21 CFR :

Lorsque le SI crée, stocke, archive et restaure des données électroniques requises par la réglementation FDA, il est nécessaire de se poser les questions suivantes :

- Est-ce que l'on utilise la donnée électronique à la place de la donnée papier ?

Si oui, le 21CFR 11 s'applique.

- Est-ce que le système contient des enregistrements électroniques qui doivent être signés ou approuvés électroniquement à un moment ou à un autre du traitement ?

Si oui, le 21CFR 11 s'applique.

Exemple de grille de questions permettant de définir si le système est soumis aux enregistrements et/ou signatures électroniques (tableau 2)

Tableau 2 : exemple de questions permettant de définir si le SI est soumis à la 21 CFR part 11

PARTIE A			
Critères	O/N	Instructions	Commentaires
Est-ce que le système est soumis aux enregistrements électroniques ?			
Q1 Est-ce que le système stocke des données électroniques GxP ? Note: Des données GxP sont des données qui peuvent être soumises aux autorités réglementaires ou susceptibles d'être utilisées comme preuve de la conformité pharmaceutique.		Si la réponse est 'NON' alors la réglementation 21 CFR part 11 ne s'applique pas. Si 'OUI' passer à la question suivante Q2.	
Q2 Est-ce que le système stocke les données sur un media durable (disque dur, diskette, CD, DVD, etc.) pour une durée prolongée ? Note: On ne doit pas considérer ici les données qui sont automatiquement effacées à la fin du process ou qui sont imprimées au fil de l'eau sur une imprimante avant d'être effacées.		Si la réponse est 'NON' alors la réglementation 21 CFR part 11 ne s'applique pas. Si 'OUI' passer à la question suivante Q3.	
Q3 Est-ce que le système peut créer, modifier, stocker, récupérer, archiver ou transmettre des enregistrements (rapports) électroniques requis par la réglementation de la FDA ?	o	Si la réponse est 'NON' alors la réglementation 21 CFR part 11 ne s'applique pas. Si 'OUI' passer à la question suivante Q4. Si OUI, lister les enregistrements dans la section commentaires avec une brève description de leur contenu.	
Est-ce que le système est soumis aux enregistrements électroniques ?			
Q4 Est-ce que des copies papiers des enregistrements électroniques sont imprimées et conservées pour répondre aux exigences des GxP ? Note1: Toutes les décisions et interprétations GxP doivent être prises avec la copie papier. Note 2: L'accès aux données et rapports créés doit être sécurisé même si la copie officielle est le rapport papier, afin de protéger l'intégrité des données et garantir que les données peuvent être utilisées en situation d'urgence (ex. destruction catastrophique des copies papiers).		Si la réponse est 'OUI' passer à la question Q5. Si 'NON' le système est soumis au 21 CFR part 11 ER.	
Q5 Est-ce que les données imprimées sur papiers contiennent toutes les informations requises pour comprendre le sens des valeurs (unité, durée,...) ? Note: Les calculs et le contenu des rapports doivent être validés.		Si la réponse est 'OUI' le système n'est pas soumis au 21 CFR part 11. Si 'NON' le système est soumis au 21 CFR part 11.ER	
PARTIE B			
Critères	O/N	Instructions	Commentaires
Est-ce que le système est soumis aux signatures électroniques?			
Q6 Est-ce que le système contient des enregistrements électroniques qui doivent être signés ou approuvés, soit de manière manuscrite ou soit de manière électronique à un moment ou un autre du traitement ?		Si la réponse est 'OUI' passer à la question Q7. Si OUI, lister les signatures dans la section commentaires avec une brève description (type, motif, origine de l'exigence, etc.) Si la réponse est 'NON' le système n'est pas soumis au 21 CFR part 11.	
Est-ce que le système est soumis aux enregistrements électroniques ?			
Q7 Est-ce que les signatures sont exclusivement réalisées de manière manuscrite sur papier ?		Si la réponse est 'OUI' le système n'est pas soumis au 21 CFR part 11. Si la réponse est 'NON' le système est soumis au 21CFR part 11.	

CONCLUSION :

Une fois la première liste de SI établie, la classification réalisée et la validation terminée, le groupe doit vivre et faire évoluer en permanence à la fois la liste des SI (ajouter les nouveaux et sortir les systèmes obsolètes) et les listes de questions qui pourront évoluer en fonction des interprétations et sensibilités des participants aux groupes de travail.

De nouvelles approches peuvent également être intégrées : par exemple, l'analyse de risques. En réalité, il n'existe pas une approche de la classification mais des approches qui sont le résultat de la réflexion de l'équipe ; le but étant de justifier d'une approche rationnelle et cohérente, prenant en compte les risques encourus versus l'utilisateur final (le patient). ■

GLOSSAIRE :

CFR : Code of Federal Rules (réglementation US)
GAMP : Good Automated Manufacturing Practices
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
GxP : Good x Practices
avec x = C : clinical
x = D : distribution
x = M : manufacturing
x = L : laboratory
FDA : Food and Drug Administration
PIC/S : Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

GMP Annex 11
PIC/S Guidance PI 011-3
GAMP 5
BPF
US FDA Register
Hardware : 21 CFR 211.63,67,68 et 21 CFR Part 11
Software : 21 CFR 211.68,180,188,192 et 21 CFR Part 11

LabWare

1 Avenue de l'Atlantique
ZA Courtaboeuf
91940 Les Ulis
France

Contact : Julien Alvo / Mehdi Nasreddine

Tél : +33 1 69 18 72 72

Fax : +33 1 69 82 97 26

E-mail : infoFR@labware.com

Web : www.labware.com



LabWare est le leader mondial des fournisseurs de solutions LIMS. Son produit LabWare LIMS est un progiciel de gestion de l'information de laboratoire entièrement paramétrable adapté à tout type de laboratoire : Pharmacie, Clinique / Hôpitaux, Pétrochimie, Agroalimentaire, Environnement ou Laboratoire de Service. LabWare LIMS est utilisé aussi bien dans les petites structures que dans les entreprises à dimension internationales.

LabWare is the world leader in LIMS solutions providers. It's LabWare LIMS product is a highly configurable Laboratory Information Management System that can be used in any kind of industry such as Pharmaceutical, Clinical / Hospital, Petrochemical, Food, Environmental and Contract Laboratories. LabWare LIMS can be used by business of all sizes from small companies to international corporations.