



La validation des systèmes informatisés en environnement réglementaire



Les raisons de la validation

- Satisfaction des utilisateurs
 - Vérifier l'adéquation du système / besoins utilisateurs exprimés dans le cahier des charges
- Réduction des coûts
 - Réduction du risque d'arrêt d'une activité (inspection, dysfonctionnement...)
 - Réduction du risque de perte ou d'altération de données...



Les raisons de la validation

- Meilleure maîtrise du système
 - Documenter pour empêcher les dérives d'utilisation et une incompréhension des mécanismes détaillés
- Exigence réglementaire



Les instances réglementaires

- **AFFSAPS** (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé)
=> France
- **EMA** (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)
=> Europe
- **FDA** (Food and Drug Administration)
=> Etats Unis

Elles définissent les conditions autorisant la distribution de produits pharmaceutiques, médicaux, alimentaires sur leurs territoire dans des textes de loi.



Le périmètre des textes réglementaires

- "Les bonnes pratiques" : BPx (GxP)

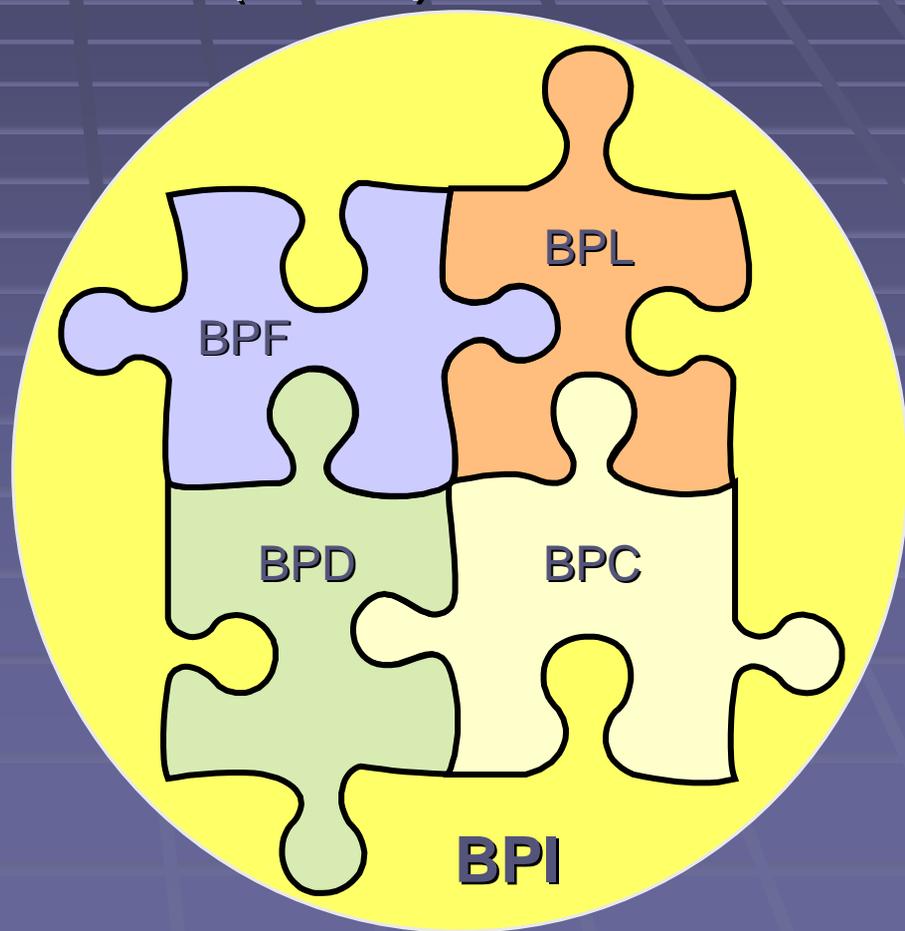
BPF : Bonne Pratique de Fabrication

BPL : Bonne Pratique de Laboratoire

BPC : Bonne Pratique Clinique

BPD : Bonne Pratique de Distribution

BPI : Bonne Pratique Informatique





Extraits d'exigences concernant la validation des systèmes informatisés

- FDA 21 CFR Part 820 (§820.70i)
 - "... the manufacturer shall validate computer software for its intended use according to an established protocol. All software changes shall be validated before approval and issuance. These validation activities and results shall be documented".
- FDA 21 CFR Part 211 (§211.68a/b)
 - "... appropriate controls shall be exercised over computer or related systems... Input to and output from the computer or related system of formulas or other records or data shall be checked for accuracy"



Extraits d'exigences concernant la validation des systèmes informatisés

- GMP Annex 15 (qualification and validation)
- GMP Annex 11 (§2)
 - "... validation should be considered as part of the complete life cycle of a computer system. This cycle includes the stages of planning, specification, programming, testing, commissioning, documentation, operation, monitoring and modifying."
- FDA 21 CFR Part 11 (§11.10a)
 - ... Validation of systems to ensure accuracy, reliability, consistent intended performance, and the ability to discern invalid or altered records.



La FDA

- Bureau américain de contrôle pharmaceutique et alimentaire
 - Protection des patients et des consommateurs
 - Les produits pharmaceutiques et alimentaires destinés à être vendus sur le marché US doivent se conformer à certaines règles définies par la FDA dans le 21 CFR (Code of Federal Regulations)
 - Exemples de textes :
 - 21 CFR Part 11 (Electronic Record, Electronic Signature)
 - 21 CFR Part 58 (Good Laboratory Practice)
 - 21 CFR Part 210/211 (current Good Manufacturing Practice)
 - 21 CFR Part 820 (Quality System Regulation)



Mécanismes d'actions de la FDA





Possibilités d'action de la FDA

- Amendes
- Poursuites judiciaires
- Révocation de licence
- Destruction de lots
- Fermetures d'usines...



Exemples

- Abbott (1999)
 - Amende de 100 millions de dollars
- American Home Products (2000)
 - Amende de 30 millions de dollars
- Schering-Plough (2001)
 - Amende de 30 millions de dollars
 - Baisse de 20% des actions



Exemples de citations liés à un défaut de validation

- Roche Diagnostics Corporation (WL 2003)
 - Failure to validate computer software for its intended use according to an established protocol, when computers or automated data processing systems are used as part of the quality system, as required by 21 CFR 820.70(i)...
- Fresenius Medical Care (WL 2002)
 - ...the new computer software included with the new salt delivery system is not validated for its intended use as required by 21 CFR 820.70(i). The validation of computers or automated data processing systems that are part of production or the quality system must be validated to the extent possible to adequately assure performance)...



Exemples de citations liés à un défaut de validation

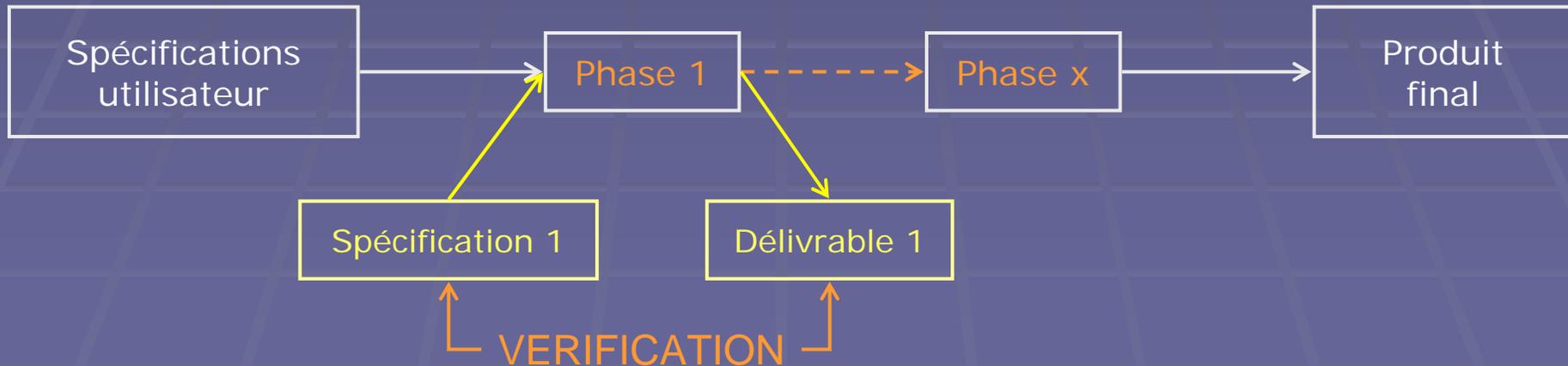
- B. Braun Medical (WL 2002)
 - ...Failure to validate computer software for its intended use according to an established protocol, as required by 21 CFR 820-70(i). For example:
 - software validation has not been completed
 - software validation plan does not address the user requirements of inputting data into the [redacted] spreadsheet used as a tool for trending...
- Merits Health Products (WL 2003)
 - Failure to validate computer software for its intended use according to an established protocol, when computers or automated data processing systems are used as part of the quality system, as required by 21 CFR 820.70(i)...



Définitions

- **Vérification :**
 - Confirmation par l'examen et l'apport de preuves objectives que des exigences spécifiques sont remplies

Est-ce que le produit est bon ?

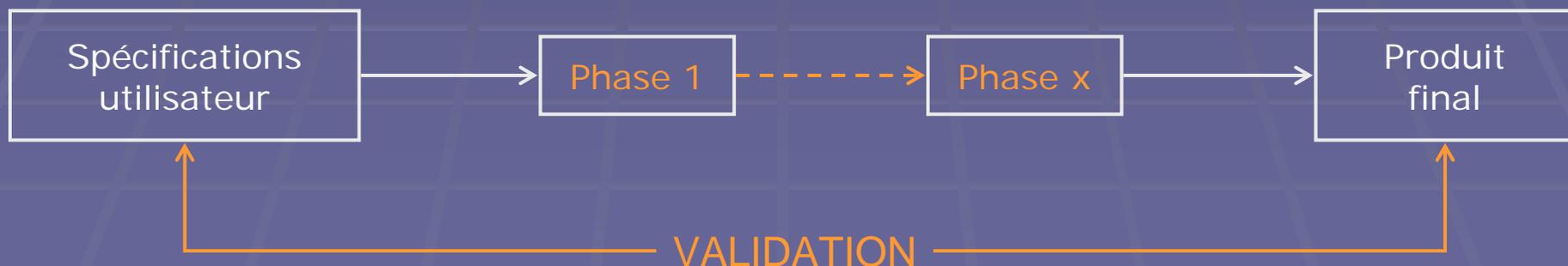




Définitions

- Validation :
 - Confirmation par l'examen et l'apport de preuves objectives que les spécifications d'un système informatisé sont conformes aux besoins et aux attentes des utilisateurs, et que toutes les exigences ont été prises en compte

Est-ce que c'est le bon produit ?





Définitions

- Système informatisé :



Hardware
Périphériques



Logiciel
Système d'exploitation



Réseau

Equipement



Procédures
Modes opératoires



Utilisateurs





Les systèmes informatisés concernés

- Tous les Systèmes Informatisés qui contiennent des données exigées par les autorités réglementaires doivent être validés afin de garantir l'exactitude et la fiabilité des enregistrements

Exemples :

- Gestion de production
- Gestion électronique de documents
- Systèmes de supervision et de pilotage de production

Généralement exclus :

- Comptabilité, finance



Que doit-on valider ?



Hardware
Périphériques



Logiciel
Système d'exploitation



Equipement



Procédures
Modes opératoires



Utilisateurs



→ Formations

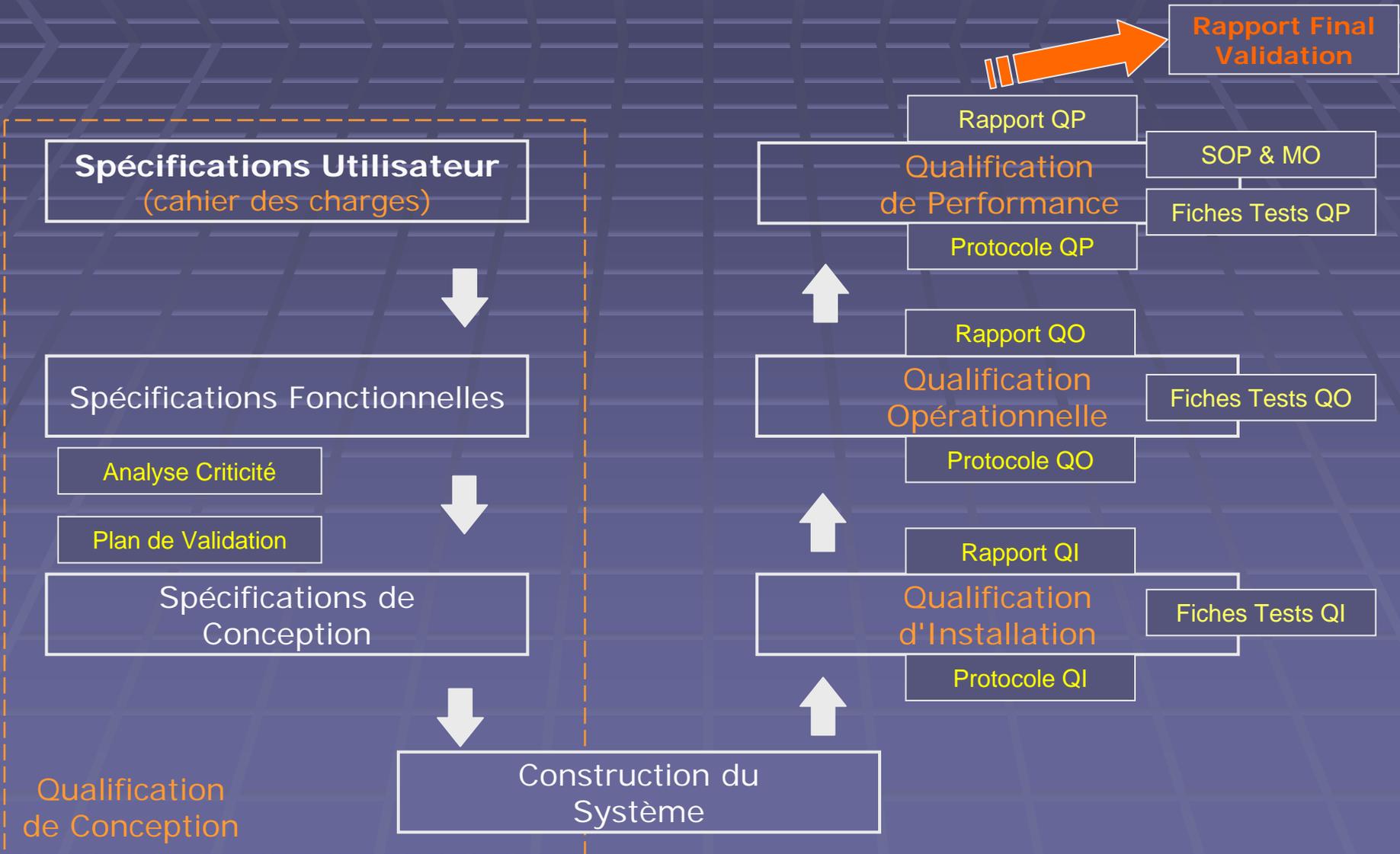


Type de validation

- Validation prospective
 - Intégrée au projet (réalisée avant la mise en exploitation)
 - Permet la prise en main du système par les utilisateurs
 - Anticipe les erreurs, déviations et les dysfonctionnements
- Validation rétrospective (tout juste tolérée)
 - Réalisée après la mise en exploitation
 - Moins efficace et plus coûteuse
 - découverte trop tardive des erreurs, dysfonctionnement et déviations
 - disponibilité du système et des équipes plus problématique en exploitation



Processus de validation





Qualification de Conception

- Phase de revue et de vérification des pré requis et des livrables de la phase de conception :
 - Cahier des charges
 - Spécifications fonctionnelles
 - Spécifications de conception
- Tous les besoins utilisateurs et les exigences réglementaires ont-ils été pris en compte dans les spécifications ?
 - => matrice de traçabilité



Qualification d'Installation

- Vérification documentée que le système informatisé est installé conformément aux recommandations du fournisseur (et par extension en accord avec les spécifications de conception écrites et préalablement approuvées)

Vérification de :

- Configuration Hardware
 - mémoire, disques, processeurs
 - périphériques
 - paramétrage
- Réseau
- Configuration Software (logiciel et OS)
 - paramétrage système et interfaces
- Lancement des applications...



Qualification Opérationnelle

- Vérification documentée que le système informatisé fonctionne conformément à des spécifications écrites et préalablement approuvées

L'importance et la nature des tests dépendent

- du niveau de criticité associées aux différentes fonctionnalités (voir analyse de risques)
- de l'architecture et de la nature du système informatisé
- de la criticité du processus dans lequel il s'intègre
- des textes réglementaires



Qualification de Performance

- Vérification documentée que les performances du système informatisé sont reproductibles dans l'environnement d'exploitation

Période sous surveillance du système en exploitation

- **Stabilité du système**
 - reproductibilité des opérations
 - absence de dégradation des performances
 - système, réseau, base de données...
- **Procédures et modes opératoires**
 - présence et efficacité

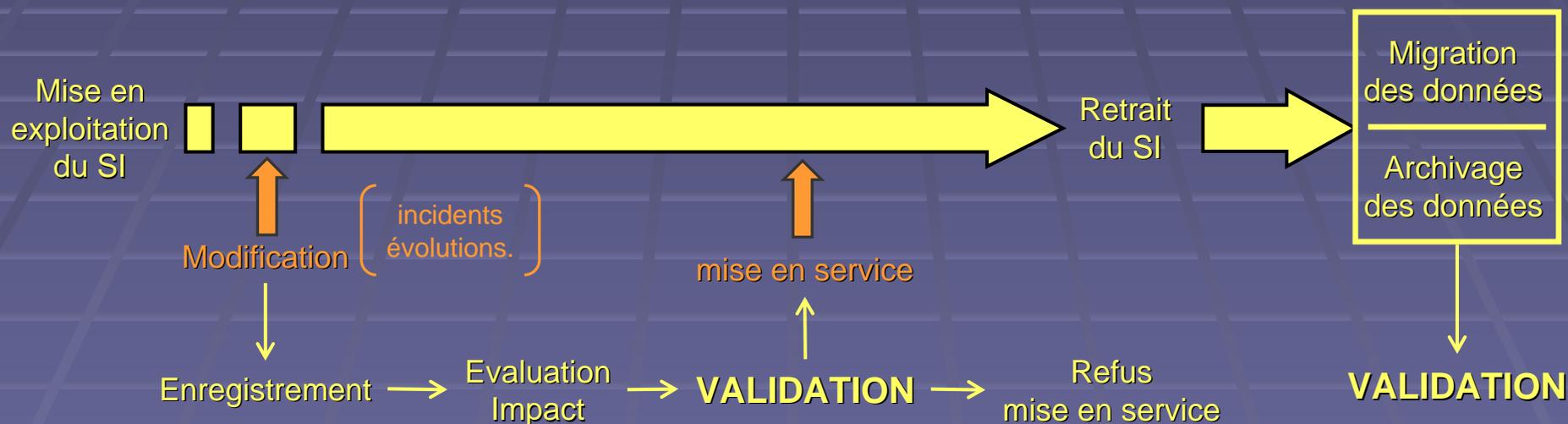
L'autorisation définitive d'exploitation est délivrée à l'issue de la QP



Change Control

- Toute modification (matériel et logiciel) doit être **enregistrée** et **validée** en accord avec des procédures avant d'être implémentée

Traçabilité : historique des versions et des modifications



Conserver la maîtrise du système informatisé



Procédures

- Gestion des modifications
- Gestion de configuration
- Gestion des tests
- Gestion des incidents
- Gestion des accès
- Gestion des sauvegardes et restaurations
- Archivage
- Plan de secours



Qui ?

- Cas le plus favorable :
 - Equipe de validation constituée de :
 - Utilisateurs
 - Service informatique
 - Assurance qualité (service de validation)
 - *Consultant extérieur*



Le texte 21 CFR Part 11

- Texte de loi de la FDA sur les enregistrements et les signatures électroniques
- Origine :
 - Influence de plus en plus importante des Systèmes Informatisés à toutes les étapes des processus
 - Risque de falsification, de mauvaise interprétation ou de modification sans preuve est plus importante sur des enregistrements au format électronique que papier

Le 21 CFR 11 est la réponse de la FDA à une demande de plus en plus croissante des industries pharmaceutiques à utiliser des systèmes sans papier



Objectif du texte 21 CFR Part 11

- Préserver et protéger les enregistrements électroniques exigés par les autorités réglementaires
- Définir les conditions d'équivalence entre **enregistrement électronique** et **papier**
- Définir les conditions d'équivalence entre **signature électronique** et **signature papier**



Principe du texte

- Garantir :
 - la sécurité
 - l'authenticité
 - l'intégrité
 - *la confidentialité*
- Contrôles sous forme :
 - de procédures
 - de points techniques



Le périmètre du texte

- Uniquement les données exigées par les textes réglementaires
- Systèmes 100 % électroniques
- Systèmes hybrides (électronique + papier)
 - Les utilisateurs s'appuient partiellement ou complètement sur les enregistrements électroniques pour effectuer des activités réglementées



Les enregistrements électroniques

- Le système informatisé doit être **validé**
- Possibilité de faire des **copies exactes et complètes** des enregistrements dans un **format lisible et interprétable**
- Contrôle des accès / profils d'accès (physique et logique)
 - Salles / machines / équipements / logiciel / OS
 - Modules fonctionnels
 - Réalisation d'opération
 - **Technique + Procédures de gestion des accès et de profils**



Les enregistrements électroniques

- Protection des enregistrements tout au long de leur durée légale de rétention (même après retrait du système)
 - Restitution en intégralité sans altération
 - Sécurisation du matériel
 - **Technique + Procédures concernant :**
 - sauvegarde / restauration
 - archivage / restitution
 - migration des données



Les enregistrements électroniques

- Toute opération effectuée sur un enregistrement critique doit être tracée de façon indépendante et automatisée

Caractéristique de cet Audit de Traçabilité :

- Nom complet de l'opérateur
- Date et heure exacte de l'opération
- Nature de l'opération (C/M/S)
- Ancienne **et** nouvelle valeur
- *Justification de la modification*



Les enregistrements électroniques

- Contraindre la séquence opératoire lorsque des opérations doivent être réalisées dans un ordre précis
- Contrôle de validité de la source des données ou de l'instruction opérationnelle
- Vérification de la qualification des personnes
 - Compétence, formation, expérience...
 - connaissance adaptée des exigences 21 CFR Part 11
- Maîtrise de la documentation encadrant l'utilisation et la maintenance du système informatisé



Les signatures électroniques

- Certification écrite sur papier auprès de la FDA avant toute utilisation d'une signature électronique
- Affichage (électronique) / Inscription (papier) de la signature en **clair** et **lisible** :
 - Nom et prénom du signataire
 - Date de la signature (et heure si électronique)
 - Raison de la signature (vérification, approbation...)
- Responsabilisation des utilisateurs face aux signatures électroniques
 - Actions entreprises et conséquences d'une falsification



Les signatures électroniques

- Sécurité du lien entre l'enregistrement signé et la signature
 - Inaltérable
 - Impossible à extraire / copier dans le but de falsifier un autre enregistrement
- Unicité de la signature électronique :
 - 1 signature particulière = 1 individu
 - Interdiction de réattribution



Les signatures électroniques

- Composition autorisée d'une signature électronique :
 - Signature non biométrique :
 - code d'identification + mot de passe
 - dispositif électronique + mot de passe
 - Signature biométrique :
 - code d'identification + reconnaissance biométrique
 - dispositif électronique + reconnaissance biométrique



Les signatures électroniques

- Définir des règles de gestion
 - Mots de passe
 - confidentialité
 - composition, longueur
 - révision périodique...
 - Dispositifs électroniques
 - tests initiaux et périodiques
 - dispositions à prendre en cas de vol /perte...