

PROCESS PHARMA DREUX 2004

Part 11 New FDA Guidance

PharmaSys
Ingénierie et validation de vos systèmes informatisés



Jérôme LARFI
Directeur Technique

Plan de la présentation

- Introduction
- Problèmes posés par la Part11
- Points clefs de la « New Guidance »
- Applications pratiques
- Conclusions
- Références

Introduction

Depuis sa publication en 1997, la 21 CFR Part 11 a été soumise à de nombreuses interprétations et luttes au sein de l'industrie pharmaceutique pour déterminer comment interpréter et implémenter les exigences de cette réglementation.

Entre autres, l'industrie pharmaceutique s'est beaucoup inquiétée des investissements énormes requis pour la mise en conformité de ses systèmes à la Part 11.

La FDA a été sensible à ces inquiétudes et dans le cadre d'une démarche globale, « cGMPs pour le 21ème siècle », basée sur une approche analyse de risques de la validation des systèmes, a édité un guide Part 11 en Août 2003 actant d'une nouvelle interprétation assouplie de la norme.

Problèmes posés par la Part 11

- Au début de l'application (années 98-2000) les « task force » informatiques étaient trop absorbées par le problème Y2K pour s'approprier la Part 11.
- Sous-estimation par la FDA, lors de l'élaboration de la réglementation, de la complexité, des efforts et des coûts associés importants pour une mise en conformité
- Quasiment tous les développements logiciels sont sous-traités par les industriels pharmaceutiques; les fournisseurs ont mis du temps à se conformer à la Part 11.
- La Part 11 a freiné considérablement les investissements de l'industrie pharmaceutique en terme de solutions informatiques d'analyse de procédés (PAT). Vus par la FDA comme des outils significatifs d'amélioration des procédés pharmaceutiques

Points clefs de la « New Guidance »

- Le texte réglementaire n'est pas modifié. La nouvelle interprétation de la Part 11 par la FDA est décrite au niveau du guide FDA : « Guidance for Industry Part 11, Electronic Records ; Electronic Signatures – Scope and Application. August 2003. »
- La FDA reconnaît que certaines applications trop strictes de la réglementation par certains inspecteurs ont pu faire croire à une rigidité du texte réglementaire. Dorénavant, la FDA annonce qu'elle s'attachera plutôt à l'esprit de la réglementation et pas forcément à la lettre dans la mesure où les industriels peuvent prouver un risque réduit et des moyens appropriés (pas forcément technologiques) pour protéger l'intégrité des données.
Attention ! Cela ne veut absolument pas dire que le texte n'est plus en vigueur comme certains se sont empressés de le penser.

Points clefs de la « New Guidance » (suite)

➤ La FDA annonce une interprétation plus étroite du scope de la Part 11 : un nombre plus restreint d'enregistrements, les plus critiques, seront soumis à une compliance totale à la réglementation. Cela doit être interprété comme la volonté de la FDA de se contenter de preuves apportées de l'intégrité des données même si ces preuves ne sont pas 100% compliantes avec la réglementation. Cet assouplissement concerne notamment les systèmes mis en service avant le texte réglementaire le 20 Août 1997.

↳ *La rétroactivité de la Part 11 n'est plus une exigence immuable pour les systèmes installés avant le 20/08/1997.*

Points clefs de la « New Guidance » (suite)

- Les enregistrements électroniques (et signatures associées) qui sont stockés sous format électronique sur un système stockant des enregistrements Part 11, ne sont pas forcément considérés comme des enregistrements Part 11.

Cela veut dire que les enregistrements électroniques non critiques pour la FDA n'ont pas forcément à se conformer à la 21 CFR Part 11. Ceci met notamment fin à une interprétation « élargie » qui prévalait jusqu'ici et qui considérait que tous les enregistrements et signatures électroniques d'un système soumis à la Part 11 devaient se conformer à la Part 11.

La nouvelle interprétation se concentre donc plus sur les enregistrements et leur criticité que sur les systèmes eux-mêmes.

Application pratique : Audit Trail

La FDA met en place un assouplissement de son interprétation («intends to exercise enforcement discretion») concernant les exigences Part11 relatives aux générations automatiques d'audit trails (§11.10(e), (k)(2), §11.30).

Elle admet la possibilité « d'utiliser des audit trails ou des mesures de sécurité physiques, logicielles ou procédurales pour s'assurer de l'exactitude et la fiabilité des enregistrements ».

↳ On peut substituer à l'audit trail horodaté généré automatiquement d'autres moyens appropriés

↳ La démarche de se passer d'audit trail, même dans des cas évidents de faible risque, doit être documentée par une analyse de risque.

Application pratique : Audit Trail (suite)

EXEMPLES :

❖ Il est recommandé d'implémenter un audit trail automatique sur un système de monitoring d'un process nécessitant des modifications fréquentes.

Exemple : système de contrôle d'un environnement d'essais cliniques.

❖ Par contre, il pourra être admis pour un système de monitoring où les données sont peu modifiées qu'un audit trail automatique ne soit pas nécessaire. Dans ce cas l'accent sera plutôt mis sur la sécurité des données enregistrées.

Exemple : un Building Management System (BMS) avec contrôle de la T° / H% .

Applications pratiques : copie des enregistrements électroniques

Dans le texte original de la Part 11 (§11.10(b)), l'exigence est que « le système doit être capable de générer des copies fidèles et complètes des enregistrements, à la fois sous forme lisible par l'homme (papier) et sous une forme électronique convenant à une inspection, une revue ou une copie par l'Agence ».

Ceci pouvait poser des problèmes sur des systèmes « propriétaires » qui ne pouvait générer, sans programme de conversion, des copies sous un format lisible pour l'Agence.

Au niveau de la nouvelle guidance, la FDA admet la conformité de produire une copie des enregistrements sous un format libre et auditable par l'Agence sur le site.

↳ Le format électronique des enregistrements n'est plus imposé par les capacités informatiques de la FDA de les lire.

Applications pratiques : conservation des enregistrements électroniques

Dans le texte original de la Part 11 (§11.10(c)), l'exigence est que le système garantisse une « protection des enregistrements pour s'assurer de leur intégrité et de leur disponibilité en lecture pendant toute la durée définie de rétention ».

Ceci pouvait poser d'énormes problèmes pour des utilisateurs gérant des masses énormes de données et dans les cas où des modifications de système engendraient une obsolescence des supports de sauvegarde de données.

Au niveau de la nouvelle guidance, la FDA admet la possibilité d'archiver des enregistrements électroniques vers un format non-électronique ou un format électronique non originel (exemple microfilm, microfiche, papier, fichier pdf), y compris pendant la période légale de rétention.

Applications pratiques : conservation des enregistrements électroniques (suite)

↪ Cette nouvelle flexibilité permet aux entreprises de décider elles-mêmes de la manière dont elles vont gérer la conservation des enregistrements électroniques GxP.

Le choix réalisé devra s'appuyer impérativement sur une analyse des risques.

EXEMPLE :

❖ Pour les rapports de lot électroniques qui changent peu après approbation, une société peut décider de conserver les données sous une forme électronique exploitable tant qu'elle a besoin d'en faire l'analyse en ligne (statistiques, trends, comparaisons...). Par contre quand il n'existe plus de besoin d'accéder à ces enregistrements en exploitation, il est approprié d'archiver ces données de lot sous format pdf par exemple.

Conclusion

- Tous les problèmes ne sont pas réglés mais la FDA a fait un pas significatif vers un assouplissement et une interprétation plus pragmatique de l'application de la 21 CFR Part 11.
- Cet assouplissement donne plus de flexibilité aux industries pharmaceutiques pour interpréter et appliquer les exigences de la Part 11 en s'attachant à l'esprit plutôt qu'à la lettre du texte.
- Attention, le texte réglementaire n'est pas modifié (n'est pas prévu de l'être) et son application reste toujours en vigueur
- La FDA lors de ses audits s'attachera à la démarche « analyse des risques » de l'industriel. L'utilisateur devra argumenter et documenter toute interprétation/application « assouplie » de la 21 CFR Part 11.

Références

- « Guidance for Industry Part 11, Electronic Records ; Electronic Signatures – Scope and Application. August 2003. »

FDA

Website : *<http://www.fda.gov/cder/gdlns/prt11elect.htm>*

- Summary Progress Report, Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century : A Risk-Based Approach on the FDA.

Website : *<http://www.fda.gov/cder/gmp/21stCentury.htm>*

- Pharmaceutical Engineering – Volume 23, Number 3 - ISPE

- Process Analytical Technologies (PAT) Initiatives

Website : *<http://www.fda.gov/cder/OPS/PAT.htm>*

***Merci de
votre attention...***

PharmaSys 

Ingénierie et validation de vos systèmes informatisés

Website : <http://www.pharmasys.fr>

Jérôme LARFI

Directeur Technique

Tél : 01 60 10 73 26

E-Mail : jarfi@pharmasys.fr