

NOTE D'APPLICATION :

STABICLIM ET LES RECOMMANDATIONS ICH ET FDA CFR21 Part 11

I Introduction

Cette note a pour objectif d'informer les utilisateurs du logiciel *STABICLIM* sur la stratégie mise en oeuvre par Weiss Technik France afin d'être en conformité avec la réglementation ICH et CFR21 Part 11.

Cette note explique brièvement ce que le consortium I.C.H. (International Conference of Harmonisation) et la Food and Drug Administration des Etats-unis (FDA) attend des industriels qui doivent être en conformité avec ces réglementations.

Enfin, fournir des recommandations pour mettre en oeuvre *STABICLIM* dans des environnements soumis à la réglementation FDA et ICH.

II Conformité I.C.H.

Cette norme définit les conditions de stabilité climatique applicables pour la mise sur le marché des produits pharmaceutiques. Elle concerne, la fabrication des produits standards des laboratoires, les services de recherche et développement pour les nouveaux produits, l'industrie chimique productrice de molécules de base pour la pharmacie.

Les conditions de stockage obligatoires définies par la norme sont :

Cas Général

Etude	Condition de stockage	Période minimum de stockage
Long terme	25°C ± 2°C / 60% RH ± 5%RH	12 mois
Moyen terme	30°C ± 2°C / 65% RH ± 5%RH	6 mois
Accélérée	40°C ± 2°C / 75% RH ± 5%RH	6 mois

Produits destinés à être stockés dans un réfrigérateur

Etude	Condition de stockage	Période minimum de stockage
Long terme	5°C ± 3°C	12 mois
Accélérée	25°C ± 2°C / 60% RH ± 5%RH	6 mois

Produits destinés à être stockés dans un congélateur

Etude	Condition de stockage	Période minimum de stockage
Long terme	-20°C ± 5°C	12 mois

STABICLIM surveille pour chaque condition de stockage l'évolution des conditions climatiques en temps réel. *STABICLIM* vérifie que les conditions climatiques restent conformes à la norme (à l'intérieur des fourchettes de température et d'hygrométrie).

La stratégie d'alerte est définie par l'administrateur du système sans programmation ou lignes de script. Elle peut être soit immédiate, soit différée (temps paramétrable) pour prendre en compte les ouvertures de portes qui modifient temporairement les conditions climatiques dans les petits volumes de stockage.

Une alerte est visuelle (sur la supervision graphique et lors des impressions), enregistrée et horodatée dans le journal du système *STABICLIM*, transmise par mail à un ou plusieurs destinataires avec une stratégie horaire possible (semaine ou week-end par exemple). L'objectif est de justifier les sorties ICH et de prévenir les utilisateurs afin de transférer les produits stockés lors d'anomalie prolongée.

Si l'équipement est pourvu d'une colonne lumineuse ou d'une retransmission GTC, *STABICLIM* peut renvoyer l'information de défaut vers d'autres systèmes.

Dans le même esprit, *STABICLIM* peut surveiller d'autres paramètres comme la température ambiante du local, la pression atmosphérique ou la résistivité du système d'eau déminéralisée. Ces points de surveillance peuvent être associés à une maintenance semestrielle ou annuelle informant l'utilisateur par mail des opérations à effectuer.

III Conformité CFR21 Part 11.

Chapitre 1. Introduction: Définition de la réglementation 21 CFR partie 11

Au cours de la dernière décennie, l'industrie pharmaceutique a très rapidement reconnu que la mise en oeuvre de systèmes informatisés au niveau des opérations **des unités de production** offrait un grand nombre d'avantages, notamment :

- * La rapidité accrue des échanges d'informations
- * Une meilleure approche dans l'intégration, l'établissement de tendances et la recherche de données
- * La réduction des erreurs et de la variabilité
- * Et enfin, la réduction des coûts liés au stockage des données.

En réaction à la demande des différents secteurs industriels pour une uniformisation et acceptation des systèmes informatisés, la réglementation finale de la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-unis sur les dossiers et signatures électroniques, connue sous le nom 21 CFR partie 11 a été promulguée en mars 1997.

Définition de la réglementation 21 CFR partie 11

La réglementation 21 CFR partie 11 définit les critères selon lesquels les dossiers et signatures électroniques seront considérés comme équivalents à des dossiers sur support papier et des signatures manuscrites. La réglementation s'applique aux dossiers sous forme électronique, qui sont créés, modifiés, maintenus, archivés, récupérés ou transmis dans le cadre des exigences liées à tout dossier décrit dans la réglementation de la FDA.

Définitions importantes dans la réglementation 21 CFR partie 11

Dossier électronique :

Toute combinaison de texte, de schémas, données, informations audit, graphiques ou toute autre information représentée sous forme numérique créée, modifiée, maintenue, archivée, récupérée ou distribuée par un système informatique.

Signature électronique:

Une compilation de données informatiques de tout symbole ou série de symboles validée, adoptée ou autorisée par un individu constituant un engagement légal équivalent à la signature manuscrite d'un individu.

Signature manuscrite :

Le nom ou la marque légale sous forme de trace manuscrite d'un individu, écrite à la main par cet individu et validée ou adoptée avec l'intention d'authentifier des écrits sous une forme permanente.

Signature numérique :

Une signature électronique basée sur des méthodes cartographiques d'authentification du signataire, calculée à partir d'un ensemble de règles et de paramètres, afin que l'identité du signataire et l'intégrité des données puissent être vérifiées.

Biométrie :

Une méthode permettant de vérifier l'identité d'un individu, en fonction de mesures de caractéristiques physiques de l'individu, dans la mesure où ces caractéristiques et/ou actions sont à la fois propres à cet individu et mesurables.

Système fermé :

Un environnement dans lequel l'accès au système est contrôlé par des personnes responsables du contenu des dossiers électroniques du système.

Système ouvert :

Un environnement dans lequel l'accès au système n'est pas contrôlé par des personnes responsables du contenu des dossiers électroniques du système.

Chapitre 2. Spécifications de la réglementation 21 CFR partie 11

Un certain nombre d'exigences doivent être satisfaites, pour que la conformité des organisations à la partie 11 soit reconnue. Ces exigences concernent, en général, **l'authenticité, l'intégrité et la confidentialité des dossiers** et signatures électroniques. Tout système informatique, qui utilise des dossiers et signatures électroniques doit être validé pour s'assurer de sa **précision, fiabilité, de la constance de ses performances et de sa capacité à discerner des enregistrements erronés ou modifiés**. Plusieurs types de vérifications doivent être intégrés dans les systèmes conformes à la partie 11, y compris des vérifications d'autorité pour déterminer **qui a accès au système et à quel niveau et quelles sont les opérations effectuées** au cours d'une période donnée.

Contrôles pour les systèmes ouverts et fermés

La partie 11 exige qu'un certain nombre de procédures et de contrôles soient mis en place sur les systèmes de dossiers électroniques fermés. La principale de ces exigences est que les systèmes soient validés pour s'assurer de leur précision, fiabilité, de la constance de leurs performances et de leur capacité à discerner des enregistrements erronés ou modifiés. La FDA exige que les systèmes fermés soient également en mesure de générer des copies exactes et complètes sous forme lisible (c'est à dire sous forme de texte en clair) et électronique, afin que la FDA puisse inspecter, examiner et copier ces enregistrements, le cas échéant. Les dossiers électroniques doivent également être protégés pour permettre une récupération précise et facile pendant la période de rétention des dossiers requise soit par la FDA ou un autre organisme fédéral.

Système à accès limité: Filières de vérification précises

Les organisations qui utilisent des dossiers électroniques doivent également limiter l'accès du système aux seules personnes accréditées et prévoir des limites de temps imparti en cas d'inactivité. La génération et l'utilisation de pistes de vérification sont des éléments critiques de la partie 11. Ces filières de vérification doivent être sécurisées, générées par ordinateur et postdatées, afin de consigner indépendamment la date et l'heure des entrées et actions des opérateurs, qui créent, modifient ou suppriment des enregistrements électroniques. Les modifications apportées aux enregistrements dans des systèmes fermés ne doivent pas obscurcir des informations enregistrées précédemment. Toute documentation d'une filière de vérification doit être conservée pendant une période au moins aussi longue que celle requise pour les dossiers électroniques de l'objet en question, et doit être accessible pour être examinée et copiée par la FDA.

Vérifications d'autorité

La réglementation exige également que certaines vérifications soient mises en place sur les systèmes fermés. Il s'agit notamment de l'utilisation de vérifications d'autorité, afin de s'assurer que seules les personnes accréditées peuvent utiliser le système, signer électroniquement un enregistrement, accéder aux unités d'entrée ou de sortie du système d'opérations ou du système informatique, modifier un enregistrement ou exécuter l'opération immédiatement, ainsi que de vérifications des unités pour déterminer la validité de la source d'entrée des données ou des directives opérationnelles.

Personnel spécialisé et qualifié

Comme pour la plupart des réglementations de la FDA, la partie 11 exige que les personnes qui développent, maintiennent ou utilisent des systèmes de dossiers et de signatures électroniques aient le niveau d'étude, les qualifications et l'expérience nécessaires pour effectuer les tâches qui leur incombent.

Les organisations qui utilisent des systèmes de dossiers et signatures électroniques fermés doivent établir et respecter des procédures écrites, qui rendent leurs employés comptables et responsables des actions entreprises sous leur signature électronique, afin de décourager toute falsification de dossiers et de signatures. Ils doivent également exercer des contrôles appropriés sur la documentation des systèmes, dans le domaine de la ventilation, de l'accès à la documentation et de son utilisation pour la maintenance et l'exploitation des systèmes. Des procédures de contrôle des révisions et modifications doivent être mises en place pour maintenir une filière de vérification, qui documente chronologiquement le développement et les modifications de la documentation du système de dossiers électroniques.

Signatures en utilisation continue

Afin de répondre aux exigences d'utilisation continue, il est vital de mettre en place des contrôles stricts pour éviter toute usurpation d'identité. Ces contrôles couvrent notamment : l'obligation d'un individu à rester à proximité du poste de travail pendant toute la session de signature. Des mesures de déconnexion automatique de la personne connectée en cas d'inactivité, si aucune saisie ou action n'est effectuée dans un délai imparti.

Chapitre 3. Initiatives de Weiss Technik France pour développer des solutions conformes

1) Authenticité, Précision, Fiabilité

Le système **STABICLIM** rapatrie les informations des procédés par le biais d'une liaison numérique RS422 (transmission double des données) et utilise le protocole MODBUS pour ses transactions avec les équipements contrôlés. Le protocole MODBUS interdit par nature à deux équipements de posséder la même adresse logique, ainsi **STABICLIM** ne peut confondre l'origine des données.

Les trames échangées entre **STABICLIM** et les équipements possèdent une clé de contrôle de type CRC16, ainsi toute modification « parasite » de la trame est détectée. Si un appareil de mesure ne répond plus, **STABICLIM** informe l'utilisateur par message électronique et renseigne le journal et le graphe temps réel de l'application. Dès que l'appareil est de nouveau opérationnel et sans manipulation sur **STABICLIM**, la supervision reprend automatiquement.

2) Sécurité

Pour limiter l'accès au système, **STABICLIM** doit être installé sous les systèmes d'exploitation Windows NT/2000/XP et le système de sécurité utilisateur **STABICLIM** doit être configuré pour assurer la sécurité des données. Les politiques de comptes de NT/2000/XP doivent être basées sur l'expiration des mots de passe, une longueur minimale de mot de passe, le caractère unique du mot de passe pour limiter les accès non autorisés, la suppression ou la modification des fichiers d'alarme et des fichiers de données historiques. Seuls les administrateurs doivent avoir accès au système de fichiers.

STABICLIM possède son propre système de sécurité. Tous les utilisateurs doivent s'authentifier avec login et password avant d'accéder au logiciel. Chaque ouverture de session est inscrite et horodatée dans le journal **STABICLIM**. Tous les utilisateurs possèdent des droits définis par l'administrateur du système. Ces droits vont de la simple consultation à la suppression de données. Toutes les actions (démarrage/arrêt de la supervision, défaut ICH, impression de données...) sur **STABICLIM** sont enregistrées dans le journal.

Chaque compte opérateur est configuré, en utilisant la fonction de déconnexion automatique de l'utilisateur de **STABICLIM**, pour limiter la période de connexion continue au système. Les clients doivent également mettre en oeuvre des modalités et des procédures invitant les utilisateurs à se déconnecter de l'application pendant les périodes d'inactivité.

3) *Dossiers/archivage des données*

Afin de satisfaire aux exigences sur les dossiers électroniques, **STABICLIM** consigne les alarmes et messages opérateur dans les historiques graphiques, ainsi que dans le journal de bord.

Le module d'archivage des historiques de **STABICLIM** sauvegarde les données brutes du procédé tous les n jours, n semaines ou n mois (paramétrable).

Dans la mesure où de nouveaux fichiers sont créés au maximum sur une base journalière, Weiss Technik France conseille à ses clients de mettre en oeuvre un script ou des procédures pour archiver les fichiers par réseaux locaux dans un emplacement sécurisé. Toute modification de ces fichiers doit être empêchée, en utilisant les sécurités du système d'exploitation. Weiss Technik France utilise des systèmes de sauvegarde sur bande, des mécanismes de sauvegarde sur vos serveurs par l'intermédiaire du réseau local d'entreprise et/ou la mise en place de systèmes RAID.

Quelque soit le nombre d'équipement raccordé à **STABICLIM**, Weiss Technik France adapte la taille des disques durs pour une autonomie d'environ 30 ans du système sans purge de données. Passé ce délai, **STABICLIM** supprime les données les plus anciennes au profit des plus récentes.

Les données collectées sur les équipements sont stockées sous forme numérique (binaire) par **STABICLIM**, elles ne sont pas lisibles par un logiciel tiers et ne sont pas modifiables par **STABICLIM** lui-même.

Weiss Technik France préconise à ses clients de mettre en oeuvre un utilitaire de synchronisation de l'heure de Microsoft Windows, pour s'assurer que les horodatages sont enregistrés correctement.

4) *Procédures de contrôle des révisions*

Weiss Technik France assure une politique claire et rigoureuse de ses révisions logiciels. Les utilisateurs du système **STABICLIM** possèdent un accès privilégié au site internet www.weissfr.com rubrique « Supervision » où ils trouveront la date et le numéro de la dernière version validée de **STABICLIM** ainsi que la description exhaustive des modifications apportées par rapport à la version précédente. De plus, sur chaque version de **STABICLIM**, l'historique des révisions/améliorations/corrections est clairement indiqué dans un souci de transparence.