

Evaluation de la conformité du Système de validation Vaisala Veriteq vLog à la norme 21 CFR Part 11

La norme 21 CFR Part 11 traduit l'opinion de la FDA selon laquelle les risques de falsification, mésinterprétation et modification (sans laisser de trace) dans le cadre d'un environnement GMP sont plus élevés avec les enregistrements électroniques qu'avec ceux sur papier et entraînent la nécessité de contrôles spécifiques.

Le système Vaisala est un système hybride utilisant à la fois des enregistrements électroniques et des enregistrements sur papier signés. Les enregistrements électroniques y sont gérés de telle façon qu'une fois créés ils ne peuvent plus être modifiés. Cette inaltérabilité leur permet d'être imprimés puis signés

avec la pleine assurance qu'ils représentent authentiquement les données collectées.

Le présent livre blanc est un examen point par point des exigences de la norme 21 CFR Part 11 et de la façon du système Vaisala d'y répondre et d'aider les utilisateurs à y satisfaire.

Sous-chapitre A - Généralités

Section 11.1 Etendue

No.	Clause 21 CFR Part 11	Commentaire/réponse Vaisala
(a)	La réglementation de cette partie pose les critères de définition par l'Agence des enregistrements électroniques, signatures électroniques et signatures écrites exécutées sur enregistrements électroniques considérées comme fiables et généralement équivalentes aux enregistrements sur papier et aux signatures manuscrites exécutées sur papier.	On notera que, malgré le fait que le système Vaisala est conforme aux exigences de la 21 CFR Part 11 là où elles sont applicables, la responsabilité ultime au regard de la 21 CFR Part 11 revient aux responsables du contenu des enregistrements électroniques, exactement comme la responsabilité de la conformité aux règles applicables aux enregistrements papier incombe généralement aux responsables de leur contenu.

No. Clause 21 CFR Part 11**Commentaire/réponse Vaisala**

(b)	Cette partie s'applique aux enregistrements créés, modifiés, tenus, archivés, recherchés ou transmis sous forme électronique soumis à toutes exigences stipulées dans les règles de l'Agence. Cette partie s'applique aussi aux enregistrements électroniques soumis à l'Agence en vertu des exigences du Federal Food, Drug, and Cosmetic Act et du Public Health Service Act, même si de tels enregistrements ne sont pas spécifiquement identifiés dans les règles de l'Agence. Cependant, elle ne s'applique pas aux enregistrements papier qui sont, ou ont été, transmis par moyens électroniques.	Les enregistrements électroniques créés par le système Vaisala sont utilisés pour créer des enregistrements papier signés. Ils ne sont pas destinés à faire partie d'une soumission FDA mais plutôt à l'archivage de sauvegarde des données soumises.
(c)	Lorsque les signatures électroniques et leurs enregistrements associés satisfont aux exigences de cette partie, l'Agence considère les signatures électroniques équivalentes à des signatures, initiales et autres paraphes manuscrits authentiques tels que requis par ses règles, sauf exclusion spécifique par la règle(mentation) en vigueur le ou après le 20 août 1997.	Sans objet.
(d)	Les enregistrements électroniques satisfaisant aux exigences du présent chapitre peuvent être utilisés en lieu et place d'enregistrements papier, en conformité avec la Section 11.2, sauf si les enregistrements papier sont spécifiquement requis.	Le système Vaisala n'utilise pas de signatures électroniques et par conséquent requiert des enregistrements papier signés.
(e)	Les systèmes informatiques (hardware et logiciels), les dispositifs de contrôle et la documentation de service visés dans ce chapitre doivent être tenus à la disposition et soumis à l'inspection de la FDA.	Les enregistrements électroniques générés par le système Vaisala doivent être sauvegardés et tenus par l'utilisateur. Vaisala maintient la compatibilité rétroactive de son logiciel vLog. Les enregistrements créés par les versions antérieures de vLog sont lisibles par les versions plus récentes. L'utilisateur peut cependant vouloir archiver une copie de la version utilisée pour la création de ses enregistrements électroniques à titre de référence de sauvegarde.

Section 11.2 Mise en œuvre

No. Clause 21 CFR Part 11**Commentaire/réponse Vaisala**

(a)	Pour les enregistrements dont la tenue est requise mais qui ne sont pas soumis à l'Agence, il peut être utilisé des enregistrements électroniques en lieu et place des enregistrements papier ou signatures électroniques remplaçant les signatures traditionnelles, en tout ou partie, sous condition de la satisfaction aux exigences du présent chapitre.	L'utilisateur peut décider d'archiver les enregistrements imprimés du système Vaisala à l'aide d'un dispositif d'impression PDF (Adobe Acrobat), auquel cas la responsabilité de la tenue du système de signature électronique incombe à l'utilisateur.
(b)	Pour les enregistrements dont la tenue est requise mais qui ne sont pas soumis à l'Agence, il peut être utilisé des enregistrements électroniques en lieu et place des enregistrements papier ou signatures électroniques remplaçant les signatures traditionnelles, en tout ou partie, sous condition que :	Le système Vaisala est un système hybride n'utilisant pas de signatures électroniques et par conséquent reposant sur des enregistrements imprimés à signer manuellement. Il peut cependant imprimer des enregistrements signés électroniquement à l'aide d'une "imprimante PDF", la responsabilité de la mise en place et de la tenue d'un tel dispositif d'impression revenant alors à l'utilisateur.
(1)	- les exigences du présent chapitre soient satisfaites ;	Sans commentaire.

Section 11.2 Mise en œuvre – suite

No. Clause 21 CFR Part 11	Commentaire/réponse Vaisala
(2) - le document ou les parties du document à soumettre aient été identifiés au registre public n° 92S-0251 comme étant du type de soumission accepté par l'Agence sous forme électronique. Ce registre identifie spécifiquement les types de documents ou parties de documents acceptables pour soumission sous forme électronique sans enregistrements papier et la ou les unités réceptrices de l'Agence (p. ex. centre, bureau, division, branche spécifiques) auxquelles les soumissions en question doivent être faites. Les documents adressés à une ou des unités réceptrices de l'Agence non spécifiées dans le registre public ne seront pas considérés comme officiels s'ils sont soumis sous forme électronique ; tout enregistrement électronique devra être suivi de sa version papier, seule considérée comme officielle. Il est attendu des personnes concernées qu'elles s'informent auprès de l'unité réceptrice visée sur la procédure à suivre (méthode de transmission, média, formats de fichier et protocoles techniques) et la possibilité ou non de procéder à une soumission électronique.	Sans commentaire.

Section 11.3 Définitions

No. Clause 21 CFR Part 11	Commentaire/réponse Vaisala
(a) Les définitions et interprétations des termes contenus dans la section 201 de la Loi sont celles applicables aux termes homologues utilisés dans le présent chapitre.	Sans commentaire.
(b) Les définitions des termes ci-après sont aussi applicables au présent chapitre :	Sans commentaire.
(1) Le terme 'Loi' signifie le Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (sections 201-903 (21 U.S.C. 321-393)).	Sans commentaire.
(2) Le terme 'Agence' désigne la Food and Drug Administration (FDA).	Sans commentaire.
(3) Le terme 'Biométrique' signifie une méthode de vérification de l'identité d'un individu sur la base de la mesure d'un ou plusieurs de ses traits caractéristiques physiques ou d'un ou plusieurs actes répétables et mesurables exclusivement caractéristiques de l'individu.	Sans objet.
(4) Un 'Système fermé' est un environnement dont l'accès est contrôlé par les responsables du contenu des enregistrements électroniques figurant dans ce système.	Le système Vaisala est fermé, puisque qu'aucun accès n'est autorisé pour altération des données des enregistrements électroniques.
(5) Par 'Signature numérique' il est entendu une signature électronique basée sur des méthodes cryptographiques d'authentification d'auteur, traitée informatiquement à l'aide d'une série de règles et d'une série de paramètres propres à permettre de vérifier l'identité du signataire et l'intégrité des données.	Le système Vaisala est un système hybride dans lequel il n'est pas employé de signatures électroniques ou numériques. Au contraire, il produit des enregistrements imprimés devant précisément être signés ensuite.
(6) Par 'Enregistrement électronique' il est entendu toute combinaison de texte, graphiques, données, son, image ou autre forme d'information représentés sous forme numérique dont la création, la modification, la tenue, l'archivage, la récupération ou la diffusion sont effectuées par un système informatique.	Le système Vaisala est un système hybride dans lequel il n'est pas employé de signatures électroniques ou numériques. Au contraire, il produit des enregistrements imprimés devant précisément être signés ensuite.

No. Clause 21 CFR Part 11	Commentaire/réponse Vaisala
(7) Une 'Signature électronique' est une combinaison de données informatiques comprenant n'importe quel symbole ou série de symboles exécutée, adoptée ou autorisée par une personne en vue de constituer un équivalent légalement contraignant à sa signature manuscrite.	Le système Vaisala est un système hybride dans lequel il n'est pas employé de signatures électroniques ou numériques. Au contraire, il produit des enregistrements imprimés devant précisément être signés ensuite.
(8) Une 'Signature manuscrite' signifie le nom ou la marque légale autographe d'une personne exécutée ou adoptée par celle-ci avec l'intention expresse d'authentifier un écrit sous une forme permanente. Le fait de signer avec un instrument d'écriture ou de marquage tel qu'un crayon ou un stylo est préservé. Le nom écrit ou la marque légale, tout en continuant de s'appliquer conventionnellement au papier, peuvent également s'appliquer à d'autres dispositifs assurant leur capture.	Le système Vaisala requiert de l'utilisateur sa signature manuscrite sur les graphiques et les documents imprimés.
(9) Un 'Système ouvert' est un environnement dont l'accès n'est pas contrôlé par les responsables du contenu des enregistrements électroniques figurant dans ce système.	Le système Vaisala est un système fermé dans lequel les niveaux de sécurité requis utilisent les modes d'authentification de Windows. Un audit trail documente toutes les interactions avec le système.

Sous-chapitre B – Enregistrements électroniques

Section 11.10 Points à contrôler pour les systèmes fermés

No. Clause 21 CFR Part 11	Commentaire/réponse Vaisala
(a) Validation des systèmes afin de garantir la précision, la fiabilité, la performance visée et sa persistance et la capacité de distinguer les enregistrements non valides ou altérés.	Bien que la responsabilité de la validation incombe au client, Vaisala offre une aide à la validation sous la forme de protocoles de qualification d'installation (IQ) et d'opération (OQ). Les fichiers générés par le système Vaisala sont écrits dans un format déposé (propriété exclusive de Vaisala) à l'aide d'une technique checksum permettant la détection des enregistrements non valides ou altérés.
(b) Capacité de générer des copies précises et complètes des enregistrements aussi bien sous une forme lisible en clair que sous une forme électronique adaptées à l'inspection, à la revue et à la copie par l'Agence. Il convient de contacter l'Agence pour toute question au sujet de la capacité de celle-ci d'exécuter une telle revue et de copier les enregistrements électroniques.	Des copies électroniques précises et complètes des enregistrements peuvent s'obtenir par la copie des fichiers de données brutes ou par l'intermédiaire d'une "imprimante PDF" (exige Adobe Acrobat ou un logiciel similaire) permettant l'exportation de graphiques au format PDF. On se rappellera que le système Vaisala est un système fermé générant des enregistrements électroniques qui doivent être imprimés et signés.

¹ Le système enregistreur de données vLog protège ses fichiers contre les manipulations de quelque sorte que ce soit par cryptage distribué. Les fichiers enregistreurs (.spl) contiennent une clé de cryptage 32 bit (4,3 milliards de combinaisons). Les fichiers graphiques (.spg) contiennent une clé 32 bit séparée (et différente). Le mot de passe de téléchargement est doté d'une clé 160 bit séparée (1.46E+48 combinaisons). Les données d'Etalonnage sont elles-mêmes protégées par une clé 96 bit séparée (7.92E+28 combinaisons) et stockées dans les enregistreurs mêmes. De plus, dans les fichiers enregistreurs et les fichiers graphiques, les données sont stockées sous forme de valeurs binaires brutes – pas sous format lisible en clair. Toutes les clés doivent être correctes avant et pour que viewLinc affiche "VERIFIED" et "SECURE". Cf. www.vaisala.com/veriteq pour plus d'information.

Section 11.10 Points à contrôler pour les systèmes fermés – suite

No. Clause 21 CFR Part 11	Commentaire/réponse Vaisala
(c) Protection des enregistrements permettant leur récupération précise et immédiate sur toute la durée de leur période de rétention.	<p>Dans l'enregistreur de données, les données électroniques sont gardées de manière interne dans une mémoire EEPROM non volatile. Lorsqu'elles ont quitté l'enregistreur de données, la responsabilité de leur média support, de la stratégie de leur sauvegarde de secours et des procédures de récupération incombe à l'utilisateur.</p> <p>On notera que les données contenues dans l'enregistreur sont considérées comme étant des "données transitoires" et se trouvent par conséquent exclues de 21 CFR Part 11. En effet, bien qu'il assure l'acquisition initiale des données, l'enregistreur ne fait que les stocker provisoirement avant de les transmettre à un PC et à une imprimante pour l'exécution de la tâche.</p> <p>Cf. "Complying with 21 CFR Part 11, Electronic Records and Electronic Signatures; Appendix 4; Key Areas for Guidance; Section 4.5 Transient Data" (publié par l'ISPE et PDA, 2001).</p>
(d) Limitation de l'accès au système aux personnes dûment autorisées.	<p>Aucune provision ni possibilité d'accès au système n'existe pour quelque utilisateur que ce soit pour modification d'enregistrements électroniques. Le système Vaisala assure le contrôle d'accès à l'aide des fonctions d'identification de Windows.</p>
(e) Utilisation d'audit trails sécurisés, générés par ordinateur et horodatés pour l'enregistrement indépendant de la date et de l'heure des entrées et des actions créant, modifiant ou supprimant des enregistrements électroniques. Les modifications apportées aux enregistrements ne doivent pas occulter l'information précédemment enregistrée. Une telle documentation d'audit trail doit être sauvegardée pour une période au moins aussi longue que celle exigée pour l'enregistrement électronique concerné et doit être tenue à la disposition de l'Agence pour revue et copie.	<p>Le système Vaisala est basé sur la création de fichiers bases de données sécurisées inaltérables (sans rendre la base de données totalement inutilisable). Il suit de l'inaltérabilité des fichiers qu'aucune opération ne peut être effectuée sur l'enregistrement électronique d'un enregistreur de données après ou pendant la création du fichier. Un audit trail complet est disponible avec les fichiers de tout enregistreur de données VL associé à Vaisala Veriteq vLog. Toutes les données liées à l'enregistrement de recueil de données sont captées dans le fichier enregistreur. Ces données comprennent :</p> <ul style="list-style-type: none">• l'heure et la date de la création du fichier• l'identité du créateur du fichier• une description du fichier de recueil de données• les numéros de série et de modèle de l'enregistreur de données• l'état du fichier de recueil de données (sécurisé et vérifié)• la date du dernier réétalonnage de l'enregistreur• l'identité de la personne ayant effectué le réétalonnage• la date à laquelle l'enregistreur devra être réétalonné. <p>Les utilisateurs ne peuvent pas désactiver ou modifier le contenu ou le mode d'écriture des données dans l'enregistrement électronique et l'information ne peut pas non plus être éditée ou supprimée pendant ou après la création de l'enregistrement. De plus, tout changement effectué dans les paramètres de fonctionnement de l'enregistreur de données en milieu de session d'enregistrement résulte dans la création d'un enregistrement électronique totalement nouveau. Les données se trouvant dans l'enregistreur sont effacées.</p>

Section 11.10 Points à contrôler pour les systèmes fermés – suite

No. Clause 21 CFR Part 11	Commentaire/réponse Vaisala
(f) Usage d'outils de vérification de système opérationnel pour la réalisation du séquençage des étapes et des événements, le cas échéant.	Le système Vaisala ne permet la modification des enregistrements électroniques en aucune circonstance ni dans le cadre d'aucune séquence procédurale entreprise par l'utilisateur.
(g) Usage d'outils de vérification d'habilitation pour assurer que seules les personnes autorisées peuvent utiliser le système, signer électroniquement un enregistrement, accéder à un appareil d'entrée ou sortie du système opérationnel ou informatique, modifier un enregistrement ou réaliser l'opération manuellement.	Le système Vaisala n'autorise pas la modification d'enregistrements électroniques originaux, que l'utilisateur soit autorisé ou non.
(h) Usage d'outils de vérification d'appareil (p. ex. terminal) pour déterminer, le cas échéant, la validité de la source des données d'entrée ou de l'instruction opérationnelle.	Le système Vaisala communique avec ses enregistreurs de données à l'aide d'un protocole exclusif qui permet d'identifier positivement chaque appareil et de déterminer si les données en provenance de cet appareil sont valides ou non.
(i) Détermination du fait que les personnes assurant le développement, la tenue ou l'utilisation des systèmes d'enregistrement/signature électronique possèdent l'instruction, la formation et l'expérience nécessaires pour les tâches qui leur sont assignées.	La responsabilité des exigences de formation appartient à l'utilisateur.
(j) Etablissement et respect d'une politique écrite rendant les personnes responsables des actions lancées sous leur signature électronique, pour prévenir la falsification d'enregistrement et de signature.	Le système Vaisala est un système hybride n'utilisant pas de signatures électroniques. Il peut cependant imprimer des enregistrements signés électroniquement à l'aide d'une "imprimante PDF", la responsabilité de la mise en place et de la tenue d'un tel système d'impression revenant alors à l'utilisateur.
(k) Usage d'outils de contrôle appropriés sur la documentation des systèmes, dont :	L'utilisateur est responsable des procédures opérationnelles.
(1) - contrôles adéquats pour la distribution, l'accès et l'utilisation de la documentation sur le fonctionnement et l'entretien du système.	
(2) - révision et modification des procédures de contrôle de façon à tenir un audit trail documentant le développement temporellement séquentiel et l'évolution de la documentation des systèmes.	

Section 11.30 Points à contrôler pour les systèmes fermés – suite

No. Clause 21 CFR Part 11

Les personnes qui utilisent des systèmes ouverts pour créer, modifier, tenir ou transmettre des enregistrements électroniques doivent utiliser des procédures et des dispositifs de contrôle conçus pour garantir l'authenticité, l'intégrité et, le cas échéant, la confidentialité de ces enregistrements de leur création à leur réception. Ces procédures et dispositifs de contrôle doivent inclure ceux identifiés à la section 11.10, si applicables, et des mesures additionnelles telles que le cryptage de documents et l'utilisation de normes de signature numérique appropriées pour assurer en tant que de besoin l'authenticité, l'intégrité et la confidentialité des enregistrements.

Commentaire/réponse Vaisala

Le système Vaisala est un système fermé, en raison du fait qu'une fois créés les fichiers de données ne peuvent plus être modifiés, en quelque circonstance que ce soit. L'audit trail capture toutes les interactions avec le système Vaisala, y compris la remise à zéro d'un enregistreur de données.

Section 11.70 Signature / Liens avec les enregistrements

No. Clause 21 CFR Part 11

Les signatures électroniques et les signatures manuscrites exécutées sur des enregistrements électroniques doivent être liées à leurs enregistrements électroniques respectifs, afin de ne pas pouvoir être extraites, copiées ou autrement transférées en vue de la falsification d'un enregistrement électronique par un moyen ordinaire.

Commentaire/réponse Vaisala

Conformément aux bonnes pratiques actuelles, le système Vaisala génère une valeur checksum unique, appelée nombre identificateur de fichier d'enregistreur, chaque fois qu'une donnée temporelle est téléchargée à partir d'un enregistreur. Ce nombre est ensuite inclus et référencé dans :

- les rapports de création de fichier d'enregistreur
- les fichiers d'enregistreur
- les fichiers graphiques contenant des données issues d'un fichier d'enregistreur
- les états tabulaires et les tirages imprimés.

La méthode selon laquelle sont générés les nombre identificateurs de fichier d'enregistreur garantit qu'il est virtuellement impossible (une chance sur 43 milliards¹) que deux fichiers d'enregistreur aient le même. De plus, toute altération de l'enregistrement électronique rend son fichier totalement inutilisable. La combinaison de ces deux caractéristiques fournit le lien irréfutable entre l'enregistrement électronique initial et les rapports imprimés et signés. Toute interaction avec le système Vaisala est dépistée dans l'audit trail.

Sous-chapitre C – Signatures électroniques

Le système Vaisala est un système hybride incorporant à la fois des enregistrements électroniques et des enregistrements papier. Les données de mesure sont enregistrées sous forme électronique puis imprimées sur papier pour constituer l'enregistrement permanent. Les enregistrements électroniques ne peuvent pas être modifiés sans que cela rende les fichiers totalement inutilisables. Une fois généré, l'enregistrement papier doit être soumis aux exigences de l'audit trail pour enregistrements papier analogues.