

Réglementation américaine dans le domaine de la signature électronique et l'enregistrement électronique



لوائح الولايات المتحدة في مجال التوقيع الإلكتروني والسجل الإلكتروني

Mahieddine Djoudi

Laboratoire TechNE

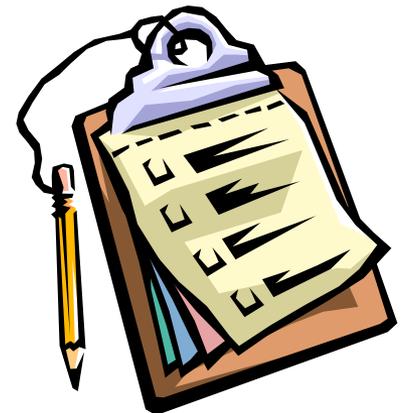
Université de Poitiers, France

mahieddine.djoudi@univ-poitiers.fr

<http://djoudi.online.fr>

Plan

- ❖ **Code of Federal Regulations**
- ❖ **Présentation de la FDA**
- ❖ **Domaines et systèmes soumis au 21 CFR Part 11**
- ❖ **Exigences «21 CFR Part 11» pour les enregistrements électroniques et les signatures électroniques**
- ❖ **Nouvelle Interprétation de la 21 CFR Part 11**
- ❖ **La mise en conformité**
- ❖ **Références**



❖ **CFR : « Code of Federal Regulations »** Code des règlements fédéraux des États-Unis

❖ اللوائح التنظيمية الفيدرالية للولايات المتحدة

❖ Le CFR est le recueil des règles et règlements généraux et permanents (parfois nommé United States administrative law « droit administratif »). القانون الإداري.

❖ Le CFR est publié par « Office of the Federal Register » [\(http://www.ofr.gov/\)](http://www.ofr.gov/), une agence du « National Archives and Records Administration » إدارة الأرشيف والوثائق الوطنية (NARA). <http://www.archives.gov/>

CFR & Title

- ❖ Le CFR est un ouvrage en plusieurs volumes, divisé en **50** titres (*title* عنوان) qui représentent de larges domaines des règlements fédéraux. Exemples :
 - Titre 3: Le Président
 - Titre 7: Agriculture
 - **Titre 21: Aliment et médicament**
 - Titre 47: Télécommunication
- ❖ Chaque volume du CFR est mis à jour **une fois par année** et chacun est imprimé trimestriellement.
 - Titres 1-16 : le 1er janvier,
 - Titres 17-27 : le 1er avril,
 - Titres 28-41 : le 1er juillet,
 - Titres 42-50 : le 1er octobre.

Titres et Parties

- ❖ Le CFR est organisé en titres (*title*), qui eux-même sont découpés en parties (*part* الجزء).
- ❖ La désignation d'une partie se fait sous la forme « *n° titre CFR part n° partie* » par exemple « **21 CFR part 11** », qui peut être citée sans avoir à connaître le numéro de la page sur l'ouvrage papier.
- ❖ Une version Internet version du CFR, connue sous le nom de e-CFR, est également mise à jour par la NARA, et est en principe actuelle sous trois jours.
<http://www.ecfr.gov/>

Présentation de la FDA

- ❖ La FDA établit et impose des règlements raisonnables pour la production des aliments et des médicaments. et donc la protection des patients et des consommateurs
- ❖ La FDA a, entre autres, le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des USA
- ❖ Les produits pharmaceutiques et alimentaires destinés à être vendus sur le marché US **doivent** se conformer à certaines règles définies par la FDA

Présentation de la FDA



❖ **Food and Drug Administration** إدارة الأغذية والأدوية واحدة من الإدارات التنفيذية المسؤولة عن حماية وتعزيز الصحة العامة من خلال التنظيم والإشراف على سلامة الأغذية، ومنتجات التبغ، والمكملات الغذائية، والعقاقير الطبية والأدوية واللقاحات والمستحضرات الصيدلانية البيولوجية، وعمليات نقل الدم والأجهزة الطبية، والمنتجات البيطرية ومستحضرات التجميل.

❖ 1906 : تأسيس إدارة الغذاء والدواء FDA

❖ منذ 1938 : تعمل إدارة الغذاء والدواء وفق بنود القانون الفدرالي للغذاء والدواء ومواد التجميل Federal Food, Drug & Cosmetic Act ووفق قانون خدمات الصحة العامة Public Health Service Act ووفق قوانين أخرى.

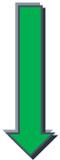
❖ منذ عام 1953: تحت سلطة وزارة الصحة والخدمات الإنسانية

Mécanismes d'actions de la FDA

تفتيش



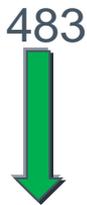
Inspection
FDA



الاستمارة 483



Observation
Formulaire
483



رسالة تحذير



Réponse non
satisfaite =>
Warning Letter



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



Réponse
écrite au 483

الرد على 483



Réponse à la
Warning Letter

الرد على رسالة تحذير



21 CFR

- ❖ Le titre 21 concerne les aliments et les médicaments aux USA;
- ❖ Créé aux USA, le 20 août 1997 et géré par trois agences dont la FDA;
- ❖ Le titre « 21 CFR » est divisé 3 chapitres :
 - **Chapitre I : Food and Drug Administration (FDA)**
إدارة الغذاء والدواء
 - Chapitre II : Drug Enforcement Administration (DEA),
إدارة مكافحة المخدرات
 - Chapitre III : Office of National Drug Control Policy (ONDCP)
مكتب السياسة الوطنية لمكافحة المخدرات



Principales parties du titre 21 CFR

Chapitre 1

➤ **11 Enregistrements électroniques et signatures électroniques**

السجلات الإلكترونية؛ التوقيعات الإلكترونية

- 50 Protection des sujets humains dans les essais cliniques
- 56 Commissions institutionnels d'examen qui supervisent les essais cliniques
- 58 Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) pour les études non cliniques
- ❖ La série 100 sont des règlements relatifs à l'alimentation
- ❖ Les séries 200 et 300 sont des règlements relatifs aux produits pharmaceutiques
- ❖ Les série 500 sont des règlements pour l'alimentation animale et les médicaments pour animaux :
- ❖ La série 600 comprennent les produits biologiques (par exemple les vaccins, le sang)
- ❖ ...

21 CFR Part 11

❖ Le 21 CFR Part 11 est un texte édicté en 1997 par la FDA, sous le nom « *FDA, 21 CFR Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures; Final Rule* ».

❖ السجلات الإلكترونية؛ التوقيعات الإلكترونية

- Législation en vigueur depuis le 20 août 1997
- 38 pages du Federal Register / Vol. 2, No. 54
- Premières 36 pages représentent le « préambule » et
- Une section de commentaires généraux
- Les 2 dernières pages contiennent la règle

21 CFR Part 11 suite

- ❖ Son objet est de spécifier la façon dont doivent être gérés les documents ou données électroniques et les signatures électroniques.
 - ❖ Ce texte n'est pas destiné à exiger l'utilisation des enregistrements et signatures électroniques, mais davantage de préciser les règles conditionnant leur acceptation.
- ➔ 21 CFR part 11 n'est pas une norme c'est une réglementation

Application de la 21 Part 11

- ❖ Ces règles s'appliquent pour tout ce qui touche la recherche et développement, les études cliniques, la fabrication, et la distribution des produits.
- ❖ Le 21 CFR Part 11 s'applique donc à tous les enregistrements électroniques qui sont créés, modifiés, maintenus, archivés, récupérés ou transmis sous couvert de toute règle émise par la FDA.
- ❖ Documents avec ou sans signatures
- ❖ Systèmes achetés ou faits maison
- ❖ La 21 CFR Part 11 ne s'applique pas aux dossiers sur support papier transmis par des moyens électroniques.

Origines du 21 CFR Part 11

- ❖ Influence de plus en plus importante des Systèmes Informatisés à toutes les étapes des processus dans les domaines soumis à réglementation FDA.
- ❖ 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

Objectifs du 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 et périmètre du 21 CFR Part 11

❖ Garantir

- la sécurité
- l'authenticité
- l'intégrité
- *la confidentialité*

❖ Contrôles sous forme

- Procédures
- Points techniques

❖ Périmètre

- Uniquement les données exigées par la réglementation
- Système 100% électronique ou hybride (électronique + papier)

Domaines soumis au 21 CFR Part 11

- ❖ Ces règles sont essentielles pour les industries pharmaceutiques et médicales, d'une part parce qu'elles sont d'importantes utilisatrices des enregistrements électroniques et d'autre part par la responsabilité de santé publique est engagée.
- ❖ Mais leur application engage l'ensemble des industries
 - Pharmaceutiques
 - Équipementiers Médicaux
 - Cosmétiques
 - Agroalimentaires
- ❖ et leur pertinence peut même s'étendre au delà

Systemes soumis au 21 CFR Part 11

- ❖ **LIMS : Systeme de gestion informatise de laboratoire**
- ❖ **CTMS : Systeme de gestion des essais cliniques**
- ❖ **CDMS : Systeme de gestion des donnees cliniques**
- ❖ **DMS : Gestion Electronique de Document (GED),**
- ❖ **WMS : Systeme de Gestion d'Entrepot**
- ❖ **ERP : Progiciel de gestion integre (PGI)**
- ❖ **MRP : Management des Ressources de Production**
- ❖ **SCM : Systeme de Gestion de la Chaîne Logistique**

LIMS : Laboratory Information Management System

CTMS : Clinical Trial Management Systems

CDMS : Clinical Data Management Systems

DMS : Document Management System

WMS : Warehouse Management System

ERP : Enterprise Resource Planning

MRP : Manufacturing Ressources Planning

SCM : Supply Chain Management

21 CFR Part 11 :

Enregistrements électroniques; signatures électroniques

❖ Sous-parties A : Dispositions Générales

- § Section 11.1 Objectifs
- § Section 11.2: Implémentation
- § Section 11.3: Définitions

❖ Sous-parties B : Enregistrements électroniques

- § Section 11.10: Contrôle pour les systèmes fermés
- § Section 11.30: Contrôle pour les systèmes ouverts
- § Section 11.50: Contenu des signatures électroniques
- § Section 11.70: Lien entre Signature et enregistrement

❖ Sous-parties C : Signatures électroniques

- § Section 11.100 Exigences générales
- § Section 11.200 Contenus et contrôles des signatures
- § Section 11.300 : Contrôle des codes d'identification/mots de passe

الجزء 11 CFR 21 : السجلات الإلكترونية؛ التوقيعات الإلكترونية

- ❖ - أحكام عامة - A الفرعي
 - § 11.1 - النطاق
 - § 11.2 - التنفيذ.
 - § 11.3 - التعاريف
- ❖ السجلات الإلكترونية - B الفرعي
 - § 11.10 - الضوابط للأنظمة المغلقة -
 - § 11.30 - الضوابط للأنظمة المفتوحة -
 - § 11.50 - مكونات التوقيع -
 - § 11.70 - ربط التوقيع / السجل -
- ❖ التوقيعات الإلكترونية - C الفرعي
 - § 11.100 - المتطلبات العامة -
 - § 11.200 - التوقيعات الإلكترونية والضوابط -
 - § 11.300 - ضوابط لرموز الهوية / كلمة السر -

Les exigences «21 CFR Part 11»
pour les enregistrements électroniques

- ❖ 21 CFR Part 11 énumère 4 points clés pour la mise en conformité des enregistrements électroniques:
 1. Validation
 2. Conservation des enregistrements
 3. Sécurité
 4. Trace d'audit

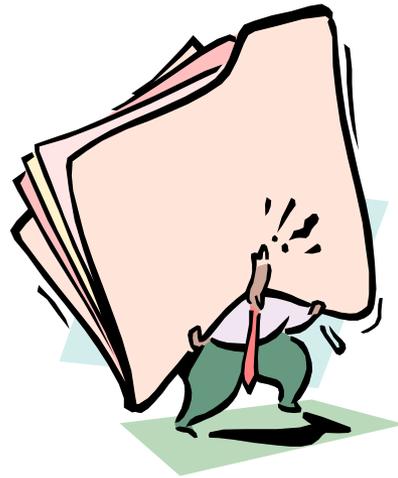
1. Validation des systèmes

- ❖ Les systèmes informatiques et leurs infrastructures concernés par le 21 CFR Part 11 doivent être validés afin de garantir leur fiabilité, et leurs réponses à des spécifications initiales compatibles avec les exigences.



2. Conservation des enregistrements

- ❖ Les enregistrements électroniques doivent être conservés (et extractibles) pendant la même durée que celle appliquée aux enregistrements équivalents sur papier.



3. Sécurité des systèmes

- ❖ Le 21 CFR Part 11 précise un certain nombre de règles pour garantir que les accès aux systèmes d'information (login, transactions, traitement critique, etc.) sont limités aux seules personnes autorisées , qualifiées.
- ❖ Des mesures de sécurité spéciales doivent être assurées au sein des systèmes ouverts, par exemple le cryptage pour des systèmes accessibles depuis l'extérieur.



4. Trace d'audit

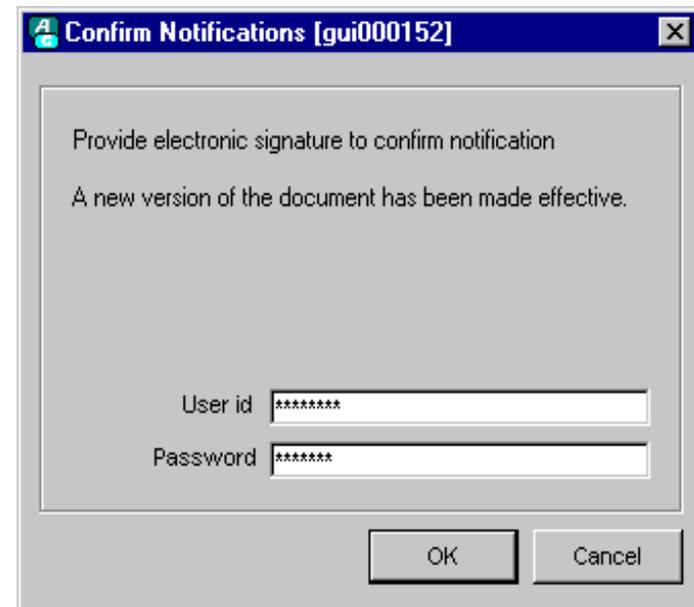
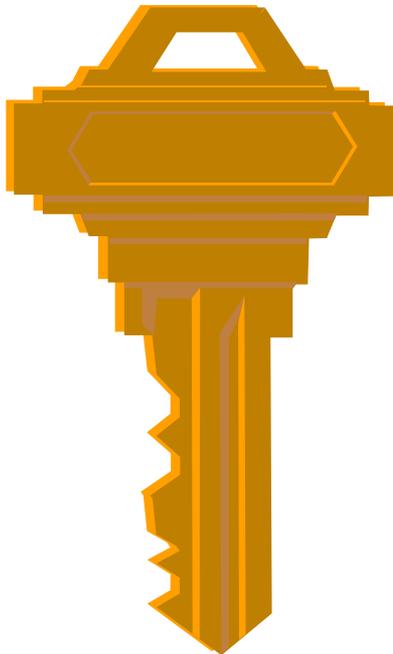
- ❖ Le 21 CFR Part 11 impose l'utilisation des Traces d'audit informatisés afin de tracer les modifications des données critiques et permettre ainsi de confirmer l'intégrité tant des enregistrements que des signatures électroniques des documents ou données soumis à la réglementation.
- ❖ Les Traces d'audit doivent être sûrs, et horodatés, qui consignent des actions créant, modifiant ou supprimant des enregistrements électroniques.

Les exigences «21 CFR Part 11» pour les signatures électroniques

- ❖ 21 CFR Part 11 énumère 4 points clés pour la mise en conformité des signatures électroniques:
 1. Forme de signature
 2. Contenu de la signature
 3. Lien signature/enregistrement
 4. Non-reniement des signatures

1. Forme de signature

- ❖ Les signatures biométrique (empreintes digitales, lecture de la rétine, par exemple) et non biométrique (saisie d'un identifiant/mot de passe) sont toutes deux acceptables.



2. Contenu de la signature

- ❖ La signature électronique doit contenir le nom imprimé du signataire, sa signification (acceptation ou retrait, par exemple) ainsi que la date et l'heure de son exécution.



3. Lien signature/enregistrement

- ❖ La signature électronique doit être liée à l'enregistrement électronique auquel elle s'applique.
- ❖ Cette condition est destinée à garantir qu'elle ne peut être frauduleusement détachée ou transférée à d'autres enregistrements.

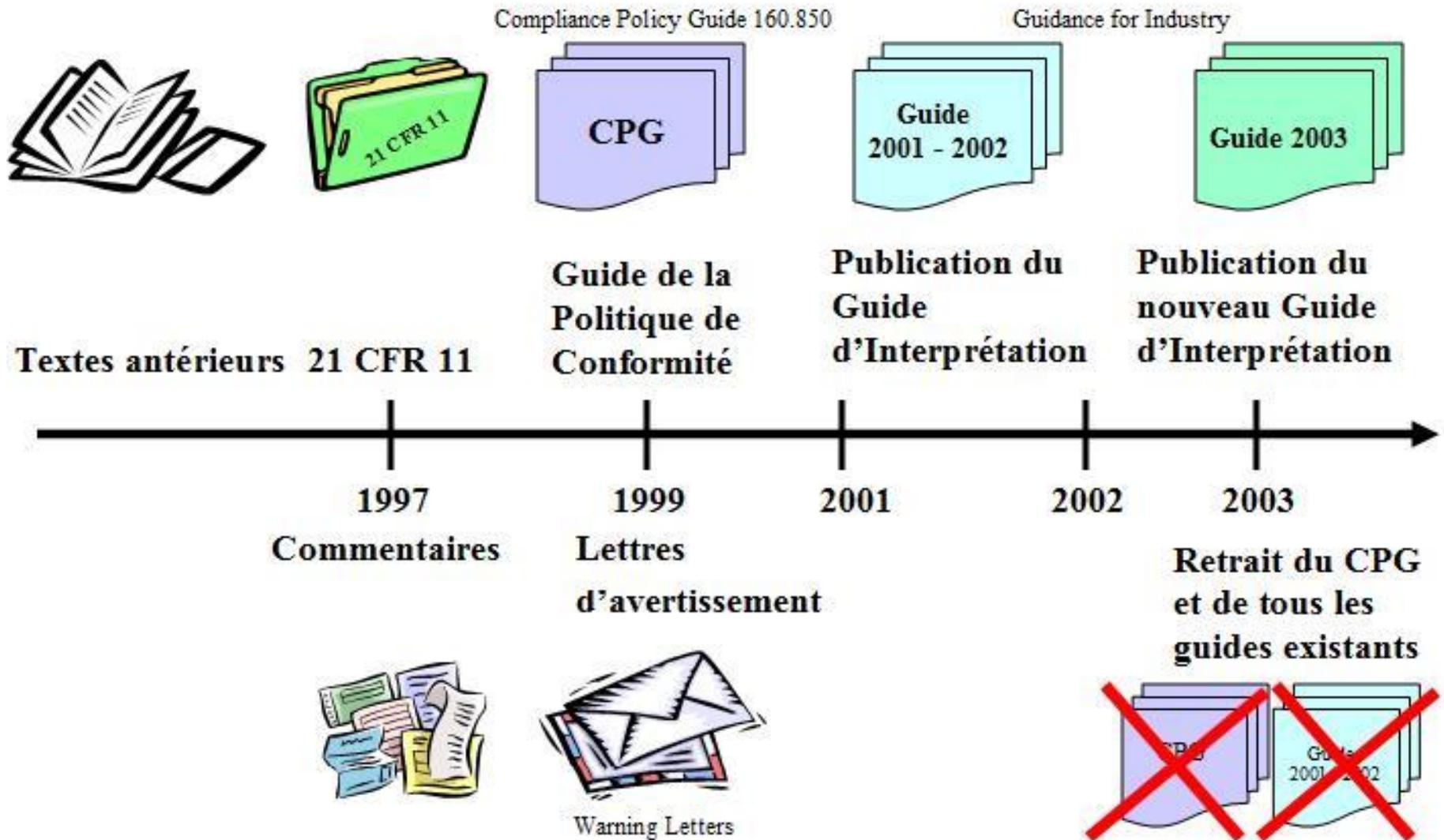


4. Non-reniement des signatures

- ❖ Une condition essentielle des signatures numériques est qu'elles ne puissent être reniées par le signataire.



Évolution de la réglementation



La mise en conformité d'un système

- ❖ La mise en conformité d'un système à la réglementation 21 CFR 11 se fait section par section.
- ❖ Il s'agit de relever les réponses du système à chaque exigence.
- ❖ Pour dire si l'exigence est **satisfaite**, **non satisfaite**, ou **sans objet**.

Exigence satisfaite

Sans objet

Exigence non satisfaite

Phases du projet de mise en conformité

Un projet global se décompose généralement en huit phases :

- ❖ Phase 1: Créer une culture de conformité PART 11.
- ❖ Phase 2: Définir des lignes directrices et des procédures.
- ❖ Phase 3: Inventorier les systèmes.
- ❖ Phase 4: Identifier les systèmes critiques de l'inventaire.
- ❖ Phase 5: Réaliser les évaluations.
- ❖ Phase 6: Mettre des priorités sur les actions correctrices.
- ❖ Phase 7: Formaliser le plan de mise en conformité.
- ❖ Phase 8: Implémenter les actions correctives.



Programme de mise en conformité

- ❖ La mise en œuvre d'un programme de mise en conformité nécessite une approche méthodologique
- ❖ Doit prendre en compte les points suivants :
 - un support global,
 - une centralisation de la gestion documentaire associé au projet,
 - un suivi de projet, avec notamment des rapports d'avancement,
 - des actions correctrices documentées,
 - des standards d'évaluation des systèmes homogènes,
 - des actions de communications et formations



Références

- ❖ The Code of Federal Regulations (CFR),
https://en.wikipedia.org/wiki/Code_of_Federal_Regulations
- ❖ CFR - Code of Federal Regulations Title 21
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm>
- ❖ U.S. Food and Drug Administration <http://www.fda.gov/>
- ❖ Title 21 CFR Part 11 http://en.wikipedia.org/wiki/Title_21_CFR_Part_11
- ❖ **e-CFR data is current as of May 4, 2016** <http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=9d43ffcab2865063e4707c177cf1adb2&mc=true&node=pt21.1.11&rgn=div5>
- ❖ Pharmaceutical cGMPS for the 21st Century — A Risk-Based Approach: Second Progress Report and Implementation Plan
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnswersonCurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/UCM071836>
- ❖ Warning Letters
<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/default.htm>