

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie

2003

NOM : GRAN, Aymar

DIRECTEUR DE LA THESE : Yves PEGON professeur de Chimie Analytique

TITRE DE LA THESE :

Validation de systèmes informatisés : cas appliqué à EXASCAN

RESUME DE LA THESE :

La validation de systèmes informatisés est devenue une étape incontournable pour toutes les industries pharmaceutiques qui utilisent des logiciels critiques intervenant dans le cycle de vie du médicament.

Le management de la validation des systèmes les plus complexes se fait au travers d'un projet. La validation débute en même temps que le développement du système. Elle s'articule en plusieurs étapes que sont : le plan de validation, l'analyse de risque, et les différentes étapes de la qualification (QI, QO, QP).

Plusieurs textes réglementaires BPF, FDA et GMP donnent des recommandations sur la validation des systèmes informatisés sans jamais évoquer les méthodologies pratiques de la validation. La validation demeure avant tout, un outil de la qualité.

MOTS CLES :

QUALIFICATION, VALIDATION, INSTALLATION, OPERATION, PERFORMANCE

SOMMAIRE

<u>SOMMAIRE</u>	1
<u>INTRODUCTION</u>	4
<u>I. INTRODUCTION A LA VALIDATION D'UN SYSTEME INFORMATISE</u>	5
<u>1.1 LA VALIDATION D'UN SYSTÈME INFORMATISÉ</u>	5
<u>1.1.1 Définition</u>	5
<u>1.1.2 Historique</u>	7
<u>1.1.3 La classification des systèmes informatisés</u>	8
<u>1.2 POURQUOI VALIDER UN SYSTÈME</u>	12
<u>1.2.1 La validation, un outil de l'Assurance Qualité</u>	12
<u>1.2.2 La validation, un enjeu financier</u>	12
<u>1.2.3 La validation, une exigence réglementaire</u>	14
<u>1.3 LES TROIS TYPES DE VALIDATION</u>	19
<u>1.3.1 La validation prospective</u>	19
<u>1.3.2 La validation rétrospective</u>	19
<u>1.3.3 La validation périodique</u>	20
<u>II. COMMENT VALIDER UN SYSTEME INFORMATIQUE ?</u>	21
<u>2.1 POLITIQUE ET PROGRAMME DE VALIDATION</u>	21
<u>2.2 MÉTHODOLOGIE DE LA VALIDATION</u>	22
<u>2.2.1 Les GAMP (Good Automated Manufacturing Practices)</u>	22
<u>2.2.1.1 Origines</u>	22
<u>2.2.1.2 Intérêts</u>	23
<u>2.2.2 Management : différentes phases du développement et validation d'un système informatique</u>	23
<u>2.2.2.1 Le cycle de vie</u>	25
<u>2.2.2.2 Les étapes de la validation</u>	31
<u>III. CAS PRATIQUE : VALIDATION DU SYSTEME INFORMATISE EXASCAN</u>	41
<u>3.1 PLAN DE VALIDATION EXASCAN v3.0</u>	41
<u>3.1.1 Description du système</u>	41
<u>3.1.1.1 Généralités</u>	41
<u>3.1.1.2 Fonctionnalités principales et interfaces</u>	42
<u>3.1.1.3 Architecture matérielle et localisation</u>	43
<u>3.1.2 Organisation de validation</u>	43
<u>3.1.2.1 Stratégie et niveau de validation</u>	43
<u>3.1.2.2 Programme général de la validation</u>	44
<u>3.1.2.3 Responsabilité vis à vis de la validation</u>	46
<u>3.1.2.4 Critères d'acceptation du système Exascan</u>	47
<u>3.1.3 Niveau de risque du système Exascan</u>	48
<u>3.1.4 Matrice de qualification à l'installation</u>	49
<u>3.1.5 Matrice de qualification opérationnelle</u>	50
<u>3.1.6 Matrice de qualification de performance (systèmes et interfaces)</u>	51

<u>3.2 QUALIFICATION À L'INSTALLATION EXASCAN V3.0</u>	52
<u>3.2.1 Protocole de Qualification à l'installation</u>	52
<u>3.2.1.1 Objectifs</u>	52
<u>3.2.1.2 Codification des éléments, des critères et des cas de tests</u>	52
<u>3.2.1.3 Procédure de qualification à l'installation</u>	53
<u>3.2.1.4 Spécification et conception des vérifications</u>	53
<u>3.2.2 Fiches d'essais</u>	56
<u>3.2.3 Rapport de qualification à l'installation</u>	58
<u>3.2.3.1 Bilan des résultats</u>	58
<u>3.2.3.2 Bilans des anomalies enregistrées</u>	58
<u>3.2.3.3 Conclusion du rapport de QI</u>	59
<u>3.3 QUALIFICATION OPERATIONNELLE EXASCAN V3.0</u>	60
<u>3.3.1 Protocole de qualification opérationnelle</u>	60
<u>3.3.1.1 Objectifs</u>	60
<u>3.3.1.2 Codification des fonctions, des critères, des données de tests, et des fiches d'essais</u>	60
<u>3.3.1.3 Procédure de qualification opérationnelle</u>	61
<u>3.3.1.4 Spécification des tests</u>	61
<u>3.3.1.5 Conception des tests</u>	70
<u>3.3.2 Fiches d'essais</u>	74
<u>3.3.3 Rapport de qualification opérationnelle</u>	74
<u>3.3.3.1 Bilan des résultats des tests</u>	75
<u>3.3.3.2 Bilan des anomalies enregistrées</u>	76
<u>3.3.3.3 Conclusion</u>	77
<u>3.4 QUALIFICATION DE PERFORMANCE EXASCAN V3.0</u>	78
<u>3.4.1 Protocole de qualification de Performance</u>	78
<u>3.4.1.1 Objectifs</u>	78
<u>3.4.1.2 Procédure de Qualification de Performance</u>	78
<u>3.4.1.2 Spécification des tests</u>	79
<u>3.4.2 Fiches d'essais</u>	81
<u>3.4.3 Rapport de qualification de Performance</u>	82
<u>3.4.3.1 Bilans des résultats des tests</u>	82
<u>3.4.3.1 Bilans des anomalies enregistrées</u>	83
<u>3.4.3.2 Conclusion</u>	83
 <u>CONCLUSION</u>	 85
 <u>ANNEXE A</u>	 86
 <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	 87
 <u>DOCUMENT ELECTRONIQUE</u>	 89
 <u>GLOSSAIRE</u>	 90

INTRODUCTION

Depuis une dizaine d'année, avec plus ou moins de clarté, les notions de validation informatique pénètrent le quotidien des entreprises pharmaceutiques. Que doit-on valider ? Comment valider ? Pourquoi valider ? Quand valider ? Voici autant de questions que se posent les industriels, sans vraiment avoir de méthodologie concrète.

La validation des systèmes informatisés est une étape incontournable à l'ensemble des systèmes intervenant dans le processus de recherche, de développement, de production et de distribution ayant un impact direct ou indirect sur la qualité des produits de l'industrie pharmaceutique. Plusieurs référentiels réglementaires BPF(Bonnes Pratiques de fabrication), GMP (Good Manufacturing Practices), cGMP (current Good Manufacturing Practices) donnent des recommandations sur la validation des systèmes informatisés dans le but d'assurer une meilleure maîtrise des logiciels, progiciels et applications diverses ; il apparaît donc fondamental de valider les systèmes considérés comme critiques et pouvant avoir un impact sur l'intégrité des biens et des personnes.

La validation des systèmes informatisés les plus complexes se réalise à travers un projet, avec différents acteurs ayant une tâche bien précise. Valider, c'est avant tout démontrer la maîtrise d'un système en y prévenant les risques. C'est une démarche précise et structurée basée sur des procédures et des guides, elle doit être documentée et approuvée.

La première partie de cette thèse aborde les points clés de la validation informatique : définitions et analyses. La deuxième partie intègre des éléments méthodologiques de la validation informatique, et pour finir la troisième partie détaille les aspects d'une expérience pratique de validation d'un logiciel de contrôle des articles de conditionnement imprimés dans un laboratoire pharmaceutique.

I. INTRODUCTION A LA VALIDATION D'UN SYSTEME INFORMATISE

1.1 La validation d'un système informatisé

1.1.1 Définition

La validation est l'un des principaux outils de l'assurance qualité. Elle permet d'obtenir des résultats identiques avec les mêmes ingrédients. Plusieurs définitions selon différents organismes existent pour définir le terme de « Validation » qui englobe une vaste notion. Dans le domaine du médicament, un simple contrôle de routine sur les produits finis ne suffit plus à affirmer qu'ils répondent pleinement à des exigences de qualité, d'efficacité, et d'innocuité. La validation des systèmes informatisés est un processus global qui se déroule en plusieurs étapes de qualification. Les systèmes informatisés concourent à la fabrication du médicament et plusieurs textes réglementaires français et internationaux les précisent.

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrications (B.P.F.), la validation est définie comme : « Etablissement de la preuve en conformité avec les principes des Bonnes Pratiques de Fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés » [1]

La Food and Drug Administration (FDA) définit la validation de façon similaire : « Establishing documented evidence which provides a high degree of assurance that have a specific process will consistently produce a product meeting its pre-determined specifications and quality attributes ». Ce qui signifie : « Etablir l'évidence documentée qui assure avec un haut degré de confiance qu'un procédé donné fournit un produit répondant à des spécifications et des critères de qualité prédéfinis ». [2]

La norme iso 8402, 2.18 définit également la validation comme : « la confirmation par examen et apport de preuves tangibles que les exigences particulières pour un usage spécifique prévu sont satisfaisantes »

La validation exige donc la preuve par des documents provenant des différentes phases de développement du projet et des enregistrements, qu'un système :

- Satisfasse aux spécifications prédéterminées.
- Fonctionne et fonctionnera avec fiabilité et justesse.
- Soit à l'abri de modifications non autorisées ou accidentelles.
- Soit contrôlé périodiquement.

Les BPF définissent un système informatisé comme étant : « Système comprenant la saisie de données, le traitement électronique et la sortie d'informations destinées à être utilisées à des fins soit de rapport, soit de contrôle automatique ». [1]

Le message essentiel de la validation se résume à ces deux assertions : « prévenir les erreurs » et « prouver la sécurité du produit ». La Figure 1 illustre un système informatisé et son environnement.

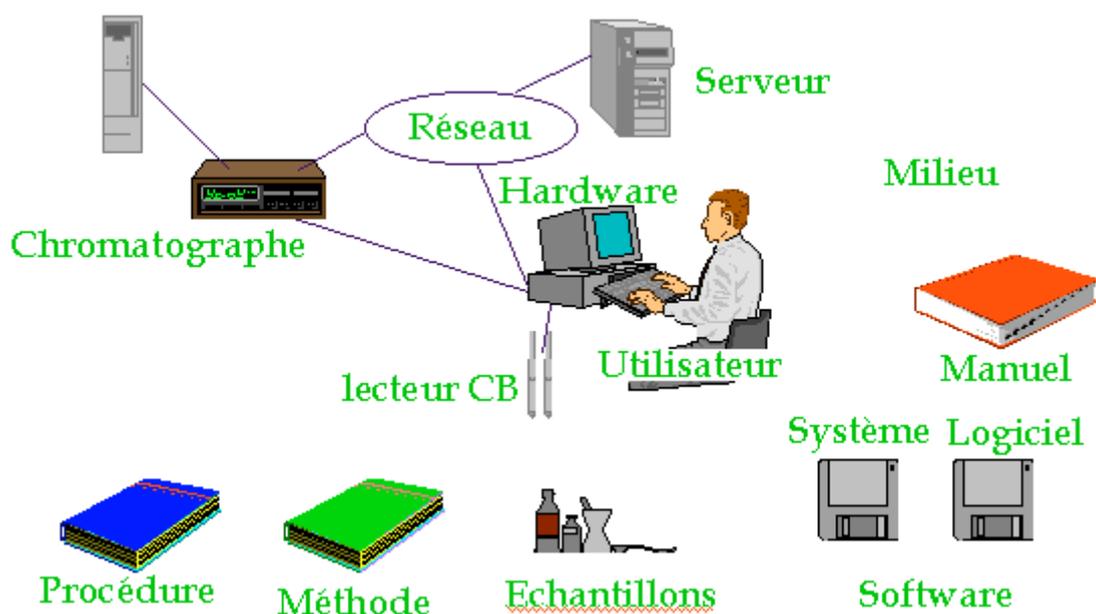


Figure 1 : Exemple de Système Informatisé

1.1.2 Historique

Il n'est pas nécessaire de remonter très loin pour retrouver la trace d'une époque où pharmacie et artisanat se conjuguèrent comme deux arts complémentaires au service d'une mission : le médicament. En tant que document maître, le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) suivait ces bonnes pratiques et était rédigé à la main.

Dans les années 80, avec l'essor de l'informatique, les demandes croissantes des autorités de santé ont pour effet d'augmenter le volume des dossiers. Les industriels envisagèrent dès lors le passage d'une gestion essentiellement papier à une gestion totalement électronique des dossiers. Très vite s'est posé le problème de la traçabilité et ses dérivées, car comment garantir l'enregistrement électronique de ces informations sans que ces derniers ne puissent être falsifiés par la suite. Puis vint le temps de la mini et de la micro informatique, des progiciels standards pilotant la production, les laboratoires de contrôles. La validation de systèmes informatisés devient très vite un sujet sensible pour les industries européennes à partir de 1991, lorsque plusieurs d'entre elles sont bannies du marché américain en raison du manque de fiabilité de leur système. Les autorités de santé saisissent cette opportunité des nouvelles technologies qui leur est offerte pour adapter les référentiels en vigueur. Ainsi sont nés les termes de « validation » et de « conformité », abordés au départ uniquement en tant qu'étape finale avant l'installation. On parle plus tard de « vérification » et de « validation du logiciel ». Le vocabulaire de la validation s'étoffe au fil du temps avec les termes de protocole de qualification, qualification d'installation, qualification opérationnelle, qualification de performance et de conception.

A ses origines, le concept de validation est né aux Etats-Unis à la fin des années 70. Le premier document officiel décrivant la notion de validation émane de la FDA en février 1983. Durant ces dernières années, l'utilisation de systèmes informatisés pour contrôler les processus de fabrication n'a cessé de s'étendre. Or, ces systèmes ne sont pas à l'abri d'une défaillance pouvant se répercuter directement sur la qualité des produits fabriqués. La FDA, en réponse à ses interrogations, déclarait comme inquiétante l'utilisation de logiciels non validés et, en 1983, publiait le premier document de référence à l'usage des inspecteurs chargés d'évaluer le niveau de validation des systèmes : il s'agit d'un guide intitulé « Guide to inspection of computerized systems in drug processing » (Guide d'inspection de systèmes informatisés utilisés dans la production des médicaments), également appelé «Blue Book» en raison de la couleur bleue de sa couverture. [4]

En 1991 s'établit au Royaume-Uni un comité chargé de faciliter les échanges de connaissances sur la validation. Il publie la première version d'un document de référence appelé GAMP « Good Automated Manufacturing Practice ». [5] A cette même période, deux inspecteurs de renom : Ron Teztlaff et Tony Trill publient deux guides d'inspection des systèmes informatisés représentant les points de vues américains et anglais [6,7,8,9]. Les principales notions abordées dans ces documents sont les suivantes :

- Le cycle de vie
- L'importance des modes opératoires, d'encadrement et des formations
- L'établissement des protocoles de validation
- La maîtrise des modifications du système

En France, ces notions sur la validation vont faire leur apparition dans le chapitre 4 de l'édition 92 du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication puis complétées dans les paragraphes BPF 5.21 à 5.24 de l'édition de juin 95

1.1.3 La classification des systèmes informatisés

On distingue deux types de classification, d'une part celle des GAMP (Good Automated Manufacturing Practices) et d'autre part la classification de la SFSTP (Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques).

La classification des systèmes informatisés est complexe et dépend d'un certain nombre de facteurs. Les GAMP proposent cinq catégories de systèmes en fonction du degré d'intervention du client dans les phases d'implémentation et de maintenance. On distingue ainsi le système construit « sur mesure » pour une entreprise, du système standard du type Excel ou Word. [20]

➤ **Catégorie 1** : Les systèmes d'exploitations

Les systèmes d'exploitation de référence disponibles sur le marché, et qui sont utilisés par l'industrie pharmaceutique sont considérés comme validés. Dans tout projet, ils font partie du processus de validation. Il convient cependant d'enregistrer leur nom et version lors des tests de Qualification d'Installation (QI). Les nouvelles versions des systèmes d'exploitation doivent être revues avant leur utilisation et l'impact d'une modification de leur fonctionnalité sur l'application doit être étudié.

➤ **Catégorie 2** : L'instrumentation de laboratoire

Les logiciels sont pilotés par des instructions non modifiables par l'utilisateur. Ils sont toutefois configurables et la configuration doit être enregistrée dans la Qualification Opérationnelle (QO) de l'équipement. L'impact de la nouvelle version sur la validité de la documentation doit être étudié et les actions appropriées engagées.

➤ **Catégorie 3** : Les logiciels standards

Ces logiciels sont de types Excel ou Word. Il n'y a pas d'exigences de validation les concernant, toutefois, les nouvelles versions doivent être traitées avec précaution. Comme pour les autres catégories, la maîtrise des modifications doit être appliquée avec rigueur, car les modifications de ces applications sont souvent faciles et peu sécurisées.

➤ **Catégorie 4** : Les logiciels configurables (paramétrables)

Ces systèmes ont comme caractéristique de permettre aux utilisateurs de développer leurs propres applications en configurant ou en modifiant des modules logiciels prédéfinis et aussi en développant de nouveaux modules d'application. On trouve dans cette catégorie, les logiciels de gestion de production et de laboratoire de contrôle qualité (PRODSTAR, LIMS...). Dans ces exemples, le système et la plate forme doivent être bien connus et maîtrisés avant de pouvoir être classés en catégorie 4. Sinon, il convient d'appliquer la catégorie 5. Chaque application devient ainsi spécifique au processus du client. Il convient de spécifier, concevoir, tester et maintenir l'application. Une attention particulière doit être portée aux modules additionnels ou modifiés et à la configuration des modules standards.

➤ **Catégorie 5 : Les logiciels spécifiques**

Pour ces applications ou systèmes spécifiques du type ERP (Entreprise Ressource Planning), le cycle de vie complet doit être étudié et ce, pour tous les éléments des systèmes de cette catégorie. Ces logiciels gèrent toutes les ressources d'une entreprise, ils sont constitués de plusieurs modules (finance, comptabilité, production, achats, planning et approvisionnement, magasins...) connectés entre eux et qui sont parfois interfacés avec d'autres logiciels. Ce sont les composants les plus complexes et donc les plus difficiles à valider. Le Tableau I résume cette classification.

Catégorie	Type de système
Catégorie 1	Système d'exploitation et infrastructure informatique (Windows NT...)
Catégorie 2	Systèmes informatisés connectés à des appareils de mesures, équipements de laboratoires (logiciels de gestion des spectro. IR, UV, HPLC...)
Catégorie 3	Logiciels standards type Word, Excel
Catégorie 4	Logiciels paramétrables/adaptables au mode de fonctionnement de l'entreprise sans qu'il soit nécessaire de développer des programmes spécifiques conséquents (LIMS, ERP...)
Catégorie 5	Logiciels développés en interne ou externe, mais construits sur mesure de manière à répondre aux besoins de l'entreprise (ERP...)

Tableau I Classification des systèmes informatisés selon les GAMP

La commission SFSTP a proposé, une classification des systèmes informatisés basée sur le degré de complexité du système. Le Tableau II résume cette classification.

Catégorie	Type de système
Catégorie 1	Système de calcul (fiche calcul Excel...)
Catégorie 2	Systèmes dédiés (logiciels de gestion des spectro. IR, UV, HPLC...)
Catégorie 3	Système de gestion (LIMS, ERP...)

Tableau II Classification des systèmes informatisés (commission SFSTP)

1.2 Pourquoi valider un système

Trois raisons président à la nécessité de validation d'un système informatisé.

1.2.1 La validation, un outil de l'Assurance Qualité

Les contrôles en fin de production, s'ils garantissent la qualité des produits finis, n'améliorent pas la qualité de leur fabrication. Le contrôle des produits finis est souvent limité par la représentativité de l'échantillonnage, et la sensibilité des méthodes d'analyse. La validation permet d'avoir confiance dans la qualité des produits qu'on fabrique, car elle implique un procédé bien connu et sous contrôle. « Valider, c'est construire la qualité dans le produit » [10]. La validation permet d'une part de maîtriser des processus mis en œuvre dans l'industrie et, d'autre part de faire progresser ceux-ci afin d'éviter une éventuelle baisse du niveau de qualité que procurent ces processus. Elle permet de construire la qualité au niveau du développement, des services techniques, de la production, autour d'un seul but : prouver que le procédé est sous contrôle. La validation permet enfin la conservation des standards qualité depuis la conception du produit jusqu'à sa commercialisation.

1.2.2 La validation, un enjeu financier

La validation peut apparaître comme une contrainte dont l'objectif principal est de satisfaire les exigences réglementaires. En réalité, les entreprises s'y soumettent non pas seulement pour les textes réglementaires mais aussi parce qu'il s'agit d'une opération rentable.

La validation permet ; comme l'illustre la figure 2 :

- La réduction des coûts de développement d'un système en permettant une détection rapide des erreurs de conception. Une erreur logiciel coûte 100 lorsqu'elle est découverte à la conception du programme, 2000 à la phase de livraison et 8000 après la livraison. [10]
- D'augmenter les chances d'obtenir un projet performant,
- La réduction du coût des maintenances des systèmes,
- L'obtention des AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en Europe mais surtout aux Etats-Unis, si les informations proviennent des systèmes validés
- La diminution des menaces de suspension ou d'interdiction de produire,
- La diminution des coûts d'échantillonnage et de contrôle,
- La diminution des rejets, des retraitements et des retests du fait de la maîtrise des procédés,
- L'amélioration des flux de production.

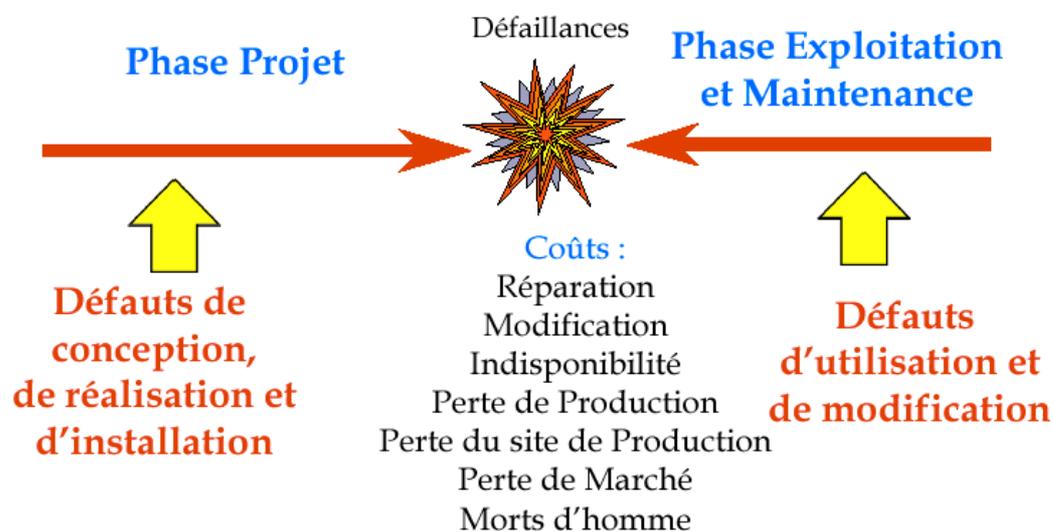


Figure 2 : Avantage d'une validation

Ne pas valider peut coûter très cher, d'une manière générale il faut souligner que le coût d'une prévention est toujours très inférieur au coût d'une réparation. Le budget validation, en terme de ressources alloué à un projet est de l'ordre de 15 à 25%, certains laboratoires l'ont évalué à moins de 5% en tenant compte des bénéfices générés par le système validé. [11].

1.2.3 La validation, une exigence réglementaire

La validation informatique est indispensable pour l'enregistrement des spécialités pharmaceutiques : c'est l'un des critères de recevabilité des dossiers d'AMM. Aujourd'hui ne pas valider un système, c'est se mettre hors la loi. Les référentiels suivants justifient les raisons réglementaires.

★ Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication

Le guide des BPF constitue un guide de gestion de la qualité imposé aux entreprises pharmaceutiques par l'AFSSAPS (Agence Française de la Sécurité Sanitaire des produits de Santé) Les lignes directrices particulières 5 de l'édition 98 est essentiellement consacrée aux systèmes informatisés.

L'idée directrice des BPF est la suivante :

«Lorsqu'un système informatisé remplace une opération manuelle, il ne faut pas que la qualité du produit ou l'assurance qualité en soit affectée» [3]

Les BPF déclinent également les notions suivantes :

- « Le matériel doit être installé dans un cadre approprié... »
- « Une description écrite et détaillée du système doit être établie et mise à jour régulièrement... »
- « Les données ne doivent être introduites ou modifiées que par des personnes autorisées... »
- « Le système doit enregistrer l'identité des opérateurs qui introduisent ou confirment des données importantes... »
- « Toute modification d'un système ou programme informatisé doit être réalisée conformément à une procédure définie... »
- « Les données doivent être protégées par des moyens physiques ou électroniques contre les dommages accidentels ou volontaires... »
- « Il convient de prévoir des mesures de remplacement adéquates permettant le fonctionnement des systèmes qui doivent être mis en œuvre en cas de panne »
- « Les données doivent être protégées par des opérations de sauvegarde effectuées à intervalle régulier... »
- « Les procédures à suivre en cas de défaillances ou d'arrêts doivent être définies et validées... »

** Les recommandations FDA (Food and Drug Administration)*

Il fait référence aux validations dans les paragraphes des parties suivantes :

**** Part 210 :** « current good manufacturing practice in manufacturing processing, packing or holdings of drugs »

**** Part 211:** « current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals »

**** Part 820 :** « current good manufacturing practice for medical devices »

Les exigences de la FDA pour la validation de logiciels sont dans le 21 CFR 211.68 (a) (b) et également dans la partie 820 des Code of Fédéral Régulation (CFR), plus particulièrement les recommandations du paragraphe 21 CFR 820.30 (a,f,g) qui ont pris effet au premier juin 97. Elles concernent tout système développé après cette date : les projets en cours, tout nouveau projet et tout changement de projet existant.

- **21 CFR 820.30 (a) :** « (1) Toute entreprise utilisant des procédés de classe III, de classe II et de classe I listée dans le paragraphe (a)(2) de cette section doit établir et maintenir des procédures permettant de contrôler le projet afin de certifier que toutes les exigences spécifiées sont réellement rencontrées. »
- **21 CFR 820.30 (a) :** « (2) Les procédés de classe I suivants sont soumis à ces contrôles : i) les appareils automatisés utilisant un logiciel informatique. ii) les dispositifs listés ci-dessous : cathéter, radionucléotide, téléthérapie...) [12]
- **21 CFR 820.30 (f) :** « Chaque entreprise doit établir et maintenir à jour des procédures pour vérifier la conformité du projet. Cette vérification doit confirmer que le logiciel utilisé est conforme aux exigences de départ. Les résultats de ces tests (incluant l'identification du projet, les méthodes utilisées, la date, les personnes ayant effectué cette vérification) doivent être documentés ».
- **21 CFR 820.70 (i) :** « Quand des ordinateurs ou les systèmes de données automatisés sont utilisés dans une étape de production ou du système qualité, l'entreprise doit valider le logiciel informatique pour l'utilisation qui en sera faite selon un protocole établi. Tous les changements devront être revalidés avant approbation et utilisation. Ces activités de validation et les résultats obtenus doivent être documentés ».

- **21 CFR 211.68 (a)** *Automatic, mechanical, and electronic equipment* décline que les systèmes informatisés doivent être régulièrement calibrés, inspectés ou vérifiés selon un programme prédéfini afin de s'assurer de leurs performances. Des comptes rendus écrits des tests réalisés doivent être effectués et toute modification du système doit être préalablement approuvée. L'exactitude des données enregistrées et restituées par le système doit être vérifiée. Des copies d'écran ou un historique des opérations réalisées par le système doivent être disponibles pour constituer autant de preuves de la bonne réalisation des tests.

** Le 21 CFR part 11 : Enregistrement et signature électronique*

Le 21 CFR part 11 est l'un des textes réglementaires les plus discutés dans l'industrie pharmaceutique. Il est applicable depuis 1997 à toutes les entreprises susceptibles d'être inspectées par la FDA [13,14]. A travers ce texte, la FDA entend tout d'abord définir les conditions permettant l'utilisation de la signature électronique dans l'industrie pharmaceutique tout en préservant la sécurité des patients. Cela passe par la maîtrise de l'intégrité des données électroniques en :

- minimisant la possibilité de les falsifier,
- maximisant la possibilité de détecter les falsifications

Le 21 CFR part 11 expose les conditions dans lesquelles la FDA accepte la soumission des dossiers au format électronique ; ces conditions concernent de nombreux aspects tels que :

- l'enregistrement des données au format électronique
- la reconnaissance de la signature électronique

Un audit « trail », c'est à dire un enregistrement de traçabilité, doit prendre acte de toutes les modifications apportées pour chacune des données électroniques. Il doit contenir la date, l'heure, le nom du créateur, modificateur ou supprimeur, un statut spécifiant le motif de la création, modification ou suppression de l'information. L'audit trail doit permettre la conservation du traitement de l'historique du traitement des données.

Une signature électronique des personnes habilitées et qualifiées avec date et heure précise, pour toute saisie de données électroniques pouvant être soumises aux autorités de santé (dossiers de lots, rapports, bulletin d'analyses...)

La mise en conformité des entreprises pharmaceutiques aux règles du 21 CFR part 11 est d'autant plus contraignante qu'elle ne concerne pas que la mise en conformité des systèmes, mais également plusieurs autres points comme ceux cités ci-dessous :

- L'engagement de la direction de l'entreprise
- La formation des utilisateurs, informaticien et fournisseur
- La responsabilisation des propriétaires de signatures électroniques
- La validation des systèmes informatisés concernés
- La mise en place des procédures d'utilisations de ces systèmes

Ces règles ne remplacent pas les règles des cGMP (current Good Manufacturing Practices) mais les précisent et les complètent. Les projets informatiques démarrés aujourd'hui dans les sociétés pharmaceutiques doivent prendre en compte ces exigences.

1.3 Les trois types de validation

Il existe 3 approches possibles de la validation, la validation prospective la plus connue, la validation rétrospective, et enfin la validation périodique.

1.3.1 La validation prospective

La validation prospective est mise en oeuvre dès le début du projet avant la mise en exploitation du système, et suit tout le processus de conception du système. Dans ce cas la qualité se construit en même temps que le système et se mesure à chacune des phases du développement, depuis l'étape de spécification jusqu'à sa mise en exploitation.

La validation prospective est le type de validation recommandé par la FDA, car elle permet d'anticiper les « bug » et de mettre en oeuvre tout au long de la conception des actions correctives.

1.3.2 La validation rétrospective

La validation rétrospective s'applique à un système déjà opérationnel, pour lequel on entreprend à posteriori une démarche de validation, afin de le mettre en conformité avec les exigences réglementaires. C'est une validation difficile, car souvent les systèmes à mettre à jour ne possèdent ni cahier des charges ni spécifications détaillées permettant de corriger les manquements dus à l'absence de validation.

En pratique, ce type de validation ne doit plus exister.

1.3.3 La validation périodique

La validation périodique consiste à s'assurer que les risques liés à l'utilisation (sécurité, formation des utilisateurs, procédure d'utilisation, maintenance des matériels...) ainsi que ceux liés à l'évolution du système (programme, documentation, procédures de gestions des anomalies...) sont maîtrisés.

Tout système informatisé doit se trouver à tout moment dans un état valide. Ainsi, la validation est un processus continu, elle doit être effectuée à chaque modification directe ou indirecte du système, ou bien réévaluée tous les 2 à 3 ans en l'absence de modification apparente

II. COMMENT VALIDER UN SYSTEME INFORMATIQUE ?

2.1 Politique et programme de validation

Avant de se lancer dans la validation du parc logiciels d'une entreprise il convient d'établir une politique et un programme de validation, qui peuvent être les suivantes :

Toutes les installations et opérations qui peuvent affecter la qualité du produit doivent être validées.

Tous les systèmes informatisés qui influent directement ou indirectement sur la qualité d'un produit, doivent également être validés [15]

La politique de validation est applicable à toutes les nouvelles installations et opérations. Les installations et opérations existantes sont validées rétrospectivement au fur et à mesure. Il convient par la suite de définir la méthodologie de validation (prospective, rétrospective, contrôle des changements, contenu et approbation des différents documents de validation).

Il faut ensuite définir un programme de validation annuel, et établir alors une liste des projets (nouvel atelier, équipement...). La validation est définie comme une des étapes d'un projet et une personne chargée de la validation fait partie de l'équipe du projet dès son initialisation. Ceci permet d'anticiper le travail de validation. Il est important de rappeler que tous les domaines ou fonctionnalités d'une application ne sont pas obligatoirement soumis à validation. Les domaines comme la comptabilité et la finance ne nécessitent pas forcément d'être validés. En revanche les fonctions de distribution, production, contrôle sont impliquées par les référentiels réglementaires et doivent être validées.

La direction de l'entreprise approuve le projet, désigne les responsables pour chaque système, apporte son soutien.

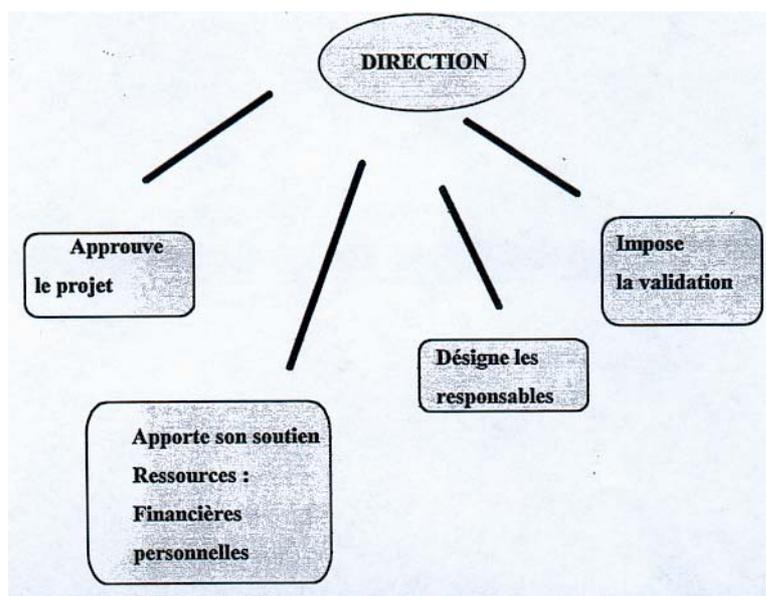


Figure 3 : Responsabilités des différents acteurs d'un projet de validation

2.2 Méthodologie de la validation

2.2.1 Les GAMP (Good Automated Manufacturing Practices)

2.2.1.1 Origines

Face à une réglementation pharmaceutique restée très générale dans le domaine de la validation des systèmes informatisés, un certain nombre d'industriels se sont regroupés et ont créé les GAMP. Leur objectif était d'améliorer la compréhension et l'interprétation de la réglementation en établissant un guide à l'attention des fournisseurs et des utilisateurs des systèmes informatisés. Aujourd'hui, ce guide est devenu un référentiel pour la validation de systèmes informatisés.

2.2.1.2 Intérêts

Le développeur doit aujourd'hui non seulement connaître le métier de l'industriel pour lui apporter des solutions adaptées, mais également les normes et exigences en vigueur relatives à cette industrie, afin que ces mêmes solutions soient élaborées en adéquation avec ces contraintes.

En mettant en avant des concepts de validation dédiés aux systèmes informatisés, un cycle de projet adapté, mais également en précisant les responsabilités des différents intervenants, les GAMP offrent aux industriels une démarche et des outils communs permettant de mettre en œuvre la stratégie de validation la plus appropriée [16]

2.2.2 Management : différentes phases du développement et validation d'un système informatique.

La validation d'un système commence par l'expression des besoins et des fonctionnalités écrites dans un cahier des charges. Elle se poursuit par le contrôle d'exécution des phases de conception et réalisation et se termine par la vérification de la conformité aux critères d'acceptation prédéterminés, ou réception du système. Pour maintenir cet état pendant la durée d'utilisation du système, il faut appliquer des principes de maîtrise des anomalies et des modifications. La validation s'apparente donc à une partie du cycle de vie d'un système informatique. Pour mener un projet de validation, il faut au préalable former une équipe projet dans laquelle s'intègre une équipe validation.

► *L'équipe projet*

Le travail de validation est organisé par l'équipe projet dès la phase de définition du projet. Les équipes projets rassemblent :

- Un coordinateur généraliste rattaché si possible au département qualité et qui est le chef de projet.
- Un responsable validation garant des méthodologies et de la bonne mise en œuvre des exigences de la validation comme les préconisent les référentiels réglementaires.
- Des spécialistes dans leur domaine de compétence, spécialistes appartenant aux différentes fonctions impliquées dans le projet. (Exemple : responsable des infrastructures techniques)
- Des responsables fonctionnels de chantiers pour les gros systèmes de classe V.

► *L'équipe validation*

Cette équipe a comme tâche de rédiger la documentation relative à la validation et de suivre le déroulement des tests sur le terrain. Elle est constituée de spécialistes dans le domaine pratiqué. Pour être crédible les membres du groupe de validation doivent posséder outre leur expérience pharmaceutique, une qualification et une expérience suffisante des systèmes informatisés (Technique, réseaux, fonctionnalité du système, automatisme) des tests et des méthodes (développement logiciel, ingénierie etc. ...).

La validation étant un concept relativement nouveau, les entreprises s'aident souvent de consultants extérieurs à l'entreprise pour constituer cette équipe, quand elles ne possèdent pas les compétences adéquates.

L'objectivité et l'indépendance de décision de la cellule de validation doivent être reconnues, de même que celle de l'assurance qualité et des chefs de projets. Ces décisions sont complémentaires et concourent toutes au même but :

- Equipe projet → Coûts et délais
- Equipe validation → Validation du système
- Assurance Qualité → Produit de qualité

2.2.2.1 Le cycle de vie

Les BPF indiquent : « Le degré de validation nécessaire dépend d'un certain nombre de facteurs et notamment de l'usage auquel le système va être destiné, de sa nature prospective ou rétrospective et de l'introduction ou non de nouveaux éléments. La validation doit être considérée comme une partie de l'ensemble du cycle de vie d'un système informatique ».

Les phases du cycle de vie d'un système sont toujours, et quel que soit le modèle de représentation adopté, les suivantes :

- Définition des besoins
- Conception
- Réalisation
- Installation
- Réception
- Utilisation
- Retrait

La modélisation la plus aisément transposable à l'ensemble des techniques de conception, de développement, de qualification et de maintenance actuellement utilisée est le cycle en V [10]. Il détaille les phases de conception et de réception en étapes qui facilitent les contrôles de bonne exécution et donc la validation du système. Le cycle en V peut s'appliquer non seulement à un système informatisé, un équipement automatisé, un équipement mécanique, mais encore à tout projet d'ingénierie. La Figure 4 illustre un cycle en V traditionnel.

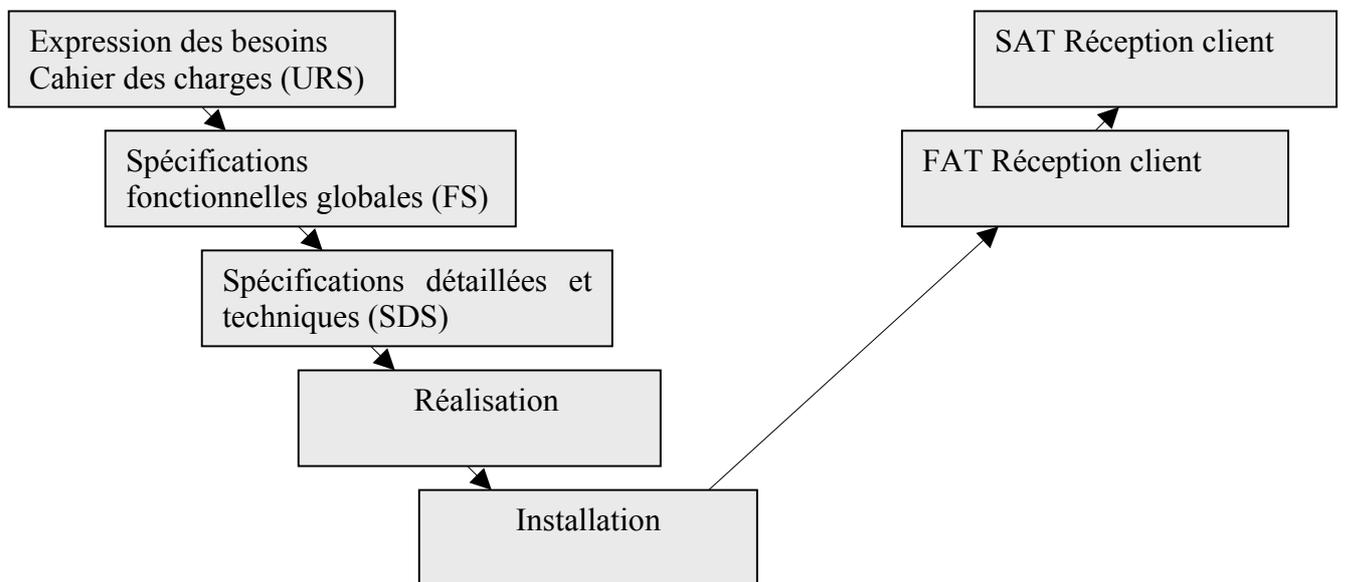


Figure 4 : Cycle en V traditionnel

Pour mener à terme un projet informatique et le valider, il faut débiter par la phase la plus critique : celles de l'expression des besoins, des spécifications et de la conception. C'est la définition explicite de ce que le logiciel doit faire et comment. La validation est un exercice continue qui se poursuit tout le long du cycle de vie du logiciel. Elle fait partie intégrante du cycle de vie du logiciel [17], comme l'illustre le développement suivant :

► ***L'expression des besoins ou cahiers des charges (URS)***

L' URS (User's Requirement Spécification) est un document qui décrit ce que l'utilisateur attend du système, notamment d'un point de vue pharmaceutique, il permet également de dégager les paramètres critiques qui seront à tester dans d'autres phases de la qualification. Il ne doit pas comporter de solutions techniques. L'URS doit être le plus complet et le plus ouvert possible pour tenir compte des exigences précises de l'utilisateur (y compris en matière d'assurance qualité) et pour profiter des facultés créatrices des fournisseurs qui pourront ainsi proposer les solutions les mieux adaptées.

Dans ce document l'utilisateur décrit ce qu'il exige en terme de qualité des points critiques du système. Les exigences de qualité relatives à la construction même de la machine. Les exigences de productivité (vitesse d'exécution, cadence) ainsi que les tolérances admises.

► **La conception** (spécifications fonctionnelles globales et techniques)

La phase de conception permet au fournisseur de garantir :

- à son client, que le produit qu'il souhaite lui vendre correspond à celui qu'il attend
- qu'en interne, ses équipes en charge de la réalisation du produit connaissent le résultat auquel elles doivent parvenir.

➤ **Spécification Fonctionnelle globales (FS)**

Les spécifications fonctionnelles FS (Functional Specification) constituent la réponse du fournisseur à la demande exprimée par le client dans le cahier des charges. Elles doivent décrire comment le fournisseur va procéder pour remplir point par point les fonctionnalités exigibles, pour répondre aux contraintes ergonomiques, techniques, réglementaires ou d'environnement exprimées.

Elles doivent être suffisamment explicites pour permettre au client de décider si les solutions proposées lui conviennent, et devraient accompagner l'offre commerciale définitive après avoir été formellement acceptées par celui-ci. Elles serviront de base à l'élaboration des critères d'acceptation de la réception usine (FAT : Factory Acceptance Test) qui autorisera le fournisseur à effectuer la livraison.

La rédaction de ce document est de la responsabilité du fournisseur ainsi que son approbation (revue de contrat). Une revue pour acceptation est de la responsabilité contractuelle du client.

➤ *Spécification détaillée et technique (SDS)*

Le SDS (Software design Spécification) est un document joint aux spécifications fonctionnelles, les spécifications détaillées précisent pour un type d'opération le traitement décrit dans les spécifications fonctionnelles globales. Pour un logiciel, elles modélisent au plus fin les algorithmes à programmer, elles indiquent le ou les langage(s) de programmation, les structures de données et/ou de fichier. Elles permettent d'élaborer les tests informatiques (TU: tests unitaires et tests d'intégration).

Les SDS (Software Design Specification) ou spécifications techniques décrivent avec précision les composants matériels et/ou mécaniques, le système d'exploitation et les couches logiciel utilisés, les contraintes techniques d'environnement (électriques, raccords fluides si nécessaire, température, humidité, pression ou autres) qui permettront au système de fonctionner comme prévu, avec les performances attendues.

Ces spécifications techniques permettront d'élaborer les procédures d'installation et d'en déduire les critères de conformité.

La rédaction et l'approbation de ces documents sont de l'entière responsabilité du fournisseur. Une revue doit être pratiquée par le client dans le cadre du processus de maîtrise des fournisseurs.

▶ *La réalisation ou codage*

Le codage est effectué par les concepteurs du système qui s'engagent à respecter scrupuleusement les spécifications établies. Cette phase de réalisation matérialise la conception. Elle doit être soumise à des règles préétablies. Elle comprend également la réalisation de la documentation qui permet d'utiliser, d'installer et de maintenir le produit réalisé.

► *L'installation*

La phase d'installation ne peut être pratiquée que sur le site du client, mais il est préférable qu'elle soit d'abord effectuée sur le lieu de réalisation (y compris en simulant des connections particulières inexistantes), afin de pouvoir procéder à la réception usine (FAT).

Lors de l'installation sur le site de l'industriel :

- le client a la responsabilité de fournir un environnement technique qui corresponde aux exigences spécifiées du fournisseur,
- le fournisseur a la responsabilité de l'installation du produit fourni, et doit délivrer à l'entreprise l'ensemble de la documentation relative au système.

La preuve de bonne installation sur le site client appartient donc conjointement au fournisseur et à son client.

► *La réception usine FAT* (Factory Acceptance Test)

La réception usine est menée sur le site de réalisation du produit, elle permet au client de vérifier avant expédition, que ce qui va lui être livré correspond aux spécifications qu'il a acceptées contractuellement. Elle consiste généralement en une série de tests, prédéterminés à partir des critères établis dans l'analyse fonctionnelle. Elle est effectuée en présence du client, et se traduit par une vérification de la documentation fournie avec le produit (manuel opératoire, conditions et procédure d'installation, contrat ou manuel d'entretien et maintenance ou tout autre document pertinent) et également par une revue de résultat des tests opérés par le fournisseur avant installation.

Le fournisseur est responsable de l'élaboration des protocoles de test de FAT; ceux-ci sont signés pour approbation par le client.

La responsabilité du déroulement des tests et de l'enregistrement de leurs résultats est conjointe; les résultats de test doivent être signés par les deux parties.

La signature d'acceptation du FAT est de la responsabilité du client qui autorise par celle-ci la livraison du produit sur son site d'utilisation. Les FAT comme ils sont décrits précédemment, peuvent prendre plusieurs sens selon les systèmes validés. Dans le cadre d'un système de classe 5, les FAT sont tests exécutés pendant la phase de QO (Qualification Opérationnelle).

► ***La réception site SAT*** (Site Acceptance Test)

Après installation sur le site client, la phase de réception définitive consiste à vérifier en présence du fournisseur, que le produit installé fonctionne « tel que construit », dans son environnement d'utilisation, en accord avec les besoins et exigences exprimés dans le cahier des charges.

Le client est responsable de l'élaboration des protocoles de test de SAT, ceux-ci peuvent être soumis au fournisseur pour approbation.

La responsabilité du déroulement des tests et de l'enregistrement de leurs résultats est conjointe; les résultats de test doivent être signés par les deux parties.

La signature d'acceptation du SAT tient lieu de réception définitive et marque le début de la période de garantie si celle-ci est prévue.

► ***Exploitation- maintenance***

Tout au long de la vie du produit, les utilisateurs doivent être formés à son utilisation, respecter les modes opératoires décrits dans les manuels utilisateurs. Le produit doit faire l'objet d'une maintenance corrective et préventive qui soit en accord avec les recommandations du fournisseur, en appliquant les systèmes de maîtrise des anomalies, des modifications, des configurations matérielles, logicielles et documentaires, et ce jusqu'à son retrait.

2.2.2.2 Les étapes de la validation

Le processus de validation exige que, sur le site utilisateur, soit mise en place dès le début du projet la procédure de maîtrise de la documentation du système. En effet, tout au long des étapes de qualification, les documents de conception doivent rester en adéquation avec les éléments réalisés, réceptionnés et installés sur le site utilisateur. Les étapes de la validation s'intègrent facilement dans le cycle en V traditionnel, comme l'illustre la Figure 5

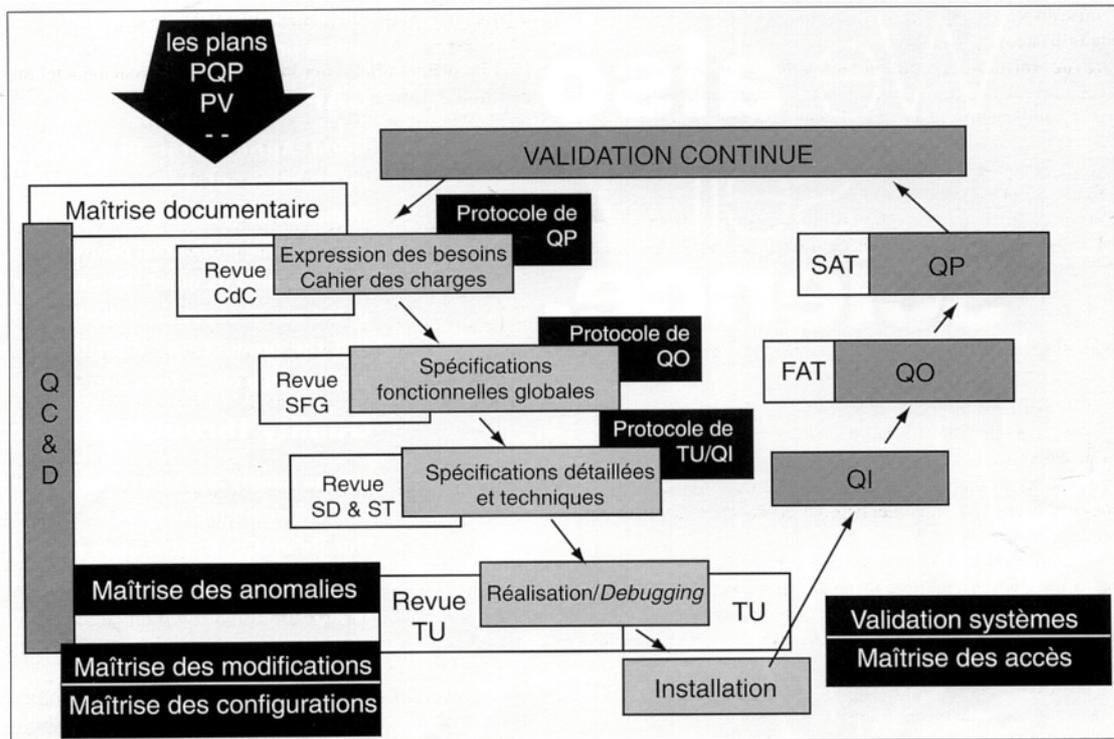


Figure 5 : Cycle en V et validation dans environnement réglementé

La validation des systèmes informatisés démarre par l'élaboration commune du Plan Qualité du Projet (PQP) sous la responsabilité du fournisseur. Ce document décrit les tâches du fournisseur et du client ainsi que la manière dont sera mis en œuvre le niveau de qualité exigée par le client. La validation se poursuit selon les étapes suivantes :

► ***Qualification de conception et de développement (QC&D)***

Cette étape n'est pas réglementairement obligatoire, mais elle est nécessaire au bon déroulement de la validation. Il s'agit dans cette étape de vérifier que le système en cours de préparation satisfait aux exigences préalablement définies (cahiers des charges) et que les éléments critiques sont bien maîtrisés. L'application doit correspondre parfaitement à l'utilisation envisagée. La qualification de conception consiste globalement à effectuer phase par phase, une planification et un suivi documenté des activités de conception et de développement menées par le fournisseur.

Cela passe par :

- L'audit fournisseur

Cet audit permet de vérifier que le fournisseur a placé son organisation sous assurance qualité et vérifier que le produit a été construit suivant cette organisation, le résultat de cet audit doit être satisfaisant. Pour satisfaire aux exigences réglementaires BPF ou 21 CFR part 11, les points à vérifier plus particulièrement au cours de cet audit portent sur la validité et l'application des systèmes de :

- maîtrise documentaire,
- maîtrise des anomalies,
- maîtrise des modifications,
- maîtrise des configurations pour les logiciels livrables, les logiciels et les matériels supports des environnements de développement et de test.

- La revue formelle commune du CdC (cahier des charges) pour s'assurer de l'exhaustivité des besoins, exigences et contraintes exprimés par les utilisateurs et de leur bonne compréhension par le fournisseur.
- La revue et signature pour acceptation des spécifications fonctionnelles par le client.
- La revue de fin de phase portant sur la documentation produite par le fournisseur pendant l'exécution des phases FS et SDS.

► ***Plan de validation (VP)***

Ce plan rappelle tout d'abord les objectifs et la portée du système, la description fonctionnelle et technique de l'application de manière brève. Il définit l'organisation du projet en termes de ressources et de responsabilités et enfin décrit la documentation requise pour mener à bien cette validation.

Puis il pose les objectifs de la validation avant de préciser :

- La constitution de l'équipe de validation
- La planification de la validation
- La documentation à produire (ou à citer) dans le cadre de cette activité,
- La méthodologie de validation et la description des plans de tests à réaliser
- Les ressources internes ou externes
- La gestion des non-conformité
- Les référentiels réglementaires
- Les responsabilités
- Les instructions relatives au rapport de validation et à la décision finale sur l'acceptation du produit,
- Les instructions relatives et à l'exploitation et à la maintenance

► ***L'analyse de risque (ARI)***

L'analyse de risque doit être faite au début du projet, à la phase de conception. Les objectifs de l'analyse des risques sont de trois ordres :

- *prévoir*, par une analyse préalable des risques potentiels du système effectuée dès la phase de conception
- *justifier*, par l'établissement d'un rationnel de validation
- *prouver*, en déterminant le contenu des différentes phases de la validation: qualification de conception (QC), qualification d'installation des matériels et logiciels (QI), qualification opérationnelle et tests fonctionnels (QO), qualification de performance (QP) incluant les aspects formation organisation et procédure.

L'ARI permet de justifier la pertinence des tests effectués et d'orienter l'effort de validation sur les points critiques. Il existe deux types d'approches de la validation dans le domaine :

- L'approche systématique qui consiste à produire une masse de documentation pour tous types de systèmes avec plus ou moins de garantie, visibilité, pertinence, mise à jour.

- L'approche avec analyse de risque qui consiste à analyser au préalable les éventuels risques afin de proposer des actions de validations adaptées. On assure ainsi d'autant mieux, la qualité, les coûts et délais et la sécurisation du système.

On distingue trois grandes classes de risques :

- risques liés à l'utilisation du système
- risques liés au processus de développement et d'intégration du système
- risques liés aux données et à leur implication dans les aspects qualité et réglementaires (BPx, 21CFR Part 11, etc.).

Il existe de nombreuses méthodes permettant de construire une image réaliste des risques associés à l'utilisation d'un système informatisé. Le système le plus simple consiste à partir des spécifications fonctionnelles détaillées, de déterminer les propriétés critiques de chaque fonction, et de leur attribuer un risque selon une gravité variant de 0 à 2 : la gravité 0 correspond au risque nul ; la gravité 1 correspond au risque financier; la gravité 2 correspond au risque qualité des BPF.

Ainsi les fonctions les plus critiques seront testées sous tous les angles lors des différentes phases de qualification. La fonction *saisir une décision d'utilisation (DU)* au laboratoire de contrôle n'aura pas la même criticité que la fonction *lancer une demande d'achat (DA)* au service achat.

► ***La Qualification d'Installation (QI)***

Elle permet d'apporter la preuve que chaque élément du système a été bien installé en accord avec les recommandations et spécifications de l'environnement technique décrites par les fournisseurs, qu'une fois l'installation terminée le système peut être utilisé, et que la documentation d'utilisation et de maintenance nécessaire est présente. La QI se déroule en 3 étapes :

- La rédaction des protocoles qui décrivent l'organisation générale des tests de la qualification d'installation, les critères d'acceptations, les cas de tests et leur regroupement en fiche de test.
- Les fiches de tests : déroulent les scripts de tests par étape.
- Le rapport de QI : résume tous les résultats des tests, clôture et statue sur la validité des tests effectués en fonction des anomalies

► ***La Qualification Opérationnelle (QO)***

Elle suit la phase de QI, elle permet d'apporter la preuve documentée que le système, dont l'installation a été préalablement qualifiée, permet d'exécuter comme décrit dans les spécifications fonctionnelles, et en conformité avec les critères d'acceptation spécifiés, toutes les fonctions prévues. Et ce, dans toute l'étendue des limites précisées. Elle permet également de vérifier tous les aspects de sécurité intrinsèque et de robustesse exigible du système. Elle permet de tester les fonctions du système prises séparément et donne une image instantanée à vide de celles-ci. La QO se déroule en 3 étapes :

- La rédaction des protocoles qui décrivent l'organisation générale des tests de la qualification d'opérationnelle, les critères d'acceptations, les cas de tests et leur regroupement en fiche de test.
- Les fiches de tests : déroulent les scripts de tests par étape.
- Le rapport de QO : résume tous les résultats des tests, clôture et statue sur la validité des tests effectués en fonction des anomalies.

► *La Qualification de Performance (QP)*

Elle permet d'apporter la preuve que le système « tel que construit », dont l'installation et les fonctionnalités ont été préalablement qualifiées, fonctionne dans son environnement réel d'utilisation, en conformité avec les critères d'acceptation présents dans le CdC, et produit les résultats conformes escomptés. Elle consiste contrairement à la QO à effectuer un certain nombre de tests sur le système complet en phase d'exploitation et évaluer les situations de déviations possibles. Elle se déroule tout comme les autres en 3 étapes, avec une première partie des fiches de tests qui consiste à la vérification documentaire d'exploitation du système (formations des utilisateurs, procédures de maîtrise des modifications, etc..). La QP va chercher à démontrer qu'un système informatique reste fiable dans la durée.

Si des anomalies apparaissent en cours de tests, l'équipe validation établit des fiches d'anomalies et une liste d'actions correctives à apporter. Les modifications d'un programme du système sont suivies par de nouveaux tests. Chaque étape de qualification doit être approuvée dans l'ordre (QI, QO, QP) avant le passage aux étapes suivantes.

► *Les Procédures et Instructions de la validation*

Plusieurs documents recommandés par les référentiels BPF et FDA accompagnent la validation, ce sont les procédures de change control, la formation des utilisateurs, les manuels utilisateurs etc..) [19]

➤ *Le manuel utilisateur*

L'utilisateur doit écrire des instructions générales précisant les procédures à suivre pour utiliser le système informatisé. Elles seront disponibles avant la mise en route du système et serviront de référence pour la formation du personnel.

➤ *La formation des utilisateurs*

La mise en place d'un outil informatique ne se limite pas à sa mise en exploitation, il est indispensable que les gestionnaires ou administrateurs d'une part et les utilisateurs à d'autre part soient formés.

« Les personnes assumant des responsabilités doivent recevoir une formation appropriée en vue de la gestion et de l'utilisation des systèmes informatisés dans leur domaine de responsabilité » (annexe 11.1 GMP édition 99).

Cette formation a pour but de familiariser les utilisateurs à l'outil informatique et aux modifications induites par son installation.

En effet, avant la mise en exploitation du logiciel les utilisateurs doivent :

- connaître le logiciel et l'environnement associé
- maîtriser le logiciel afin d'améliorer leur façon de travailler et mettre à profit l'outil (en terme de temps et de technique)
- savoir faire face aux problèmes éventuels.

Le temps consacré à ces formations varie dans de larges proportions en fonction de la complexité du système, du rôle des utilisateurs et de leur nombre. La formation initiale est le plus souvent réalisée par le développeur. Le propriétaire du système établit par la suite un plan de formation pour l'ensemble des collaborateurs, déterminant quelle formation est nécessaire et pour quels utilisateurs. Les enregistrements relatifs à la formation du personnel doivent être conservés en permanence. [18] La formation est un processus continue et doit s'adresser chaque nouveau collaborateur.

La formation des utilisateurs a pour rôle de :

- Présenter et démontrer les fonctionnalités du système
- Expliquer et montrer les intérêts du logiciel en matière de gain de temps et de qualité

➤ *Le Change Control ou (maîtrise des modifications)*

Ce processus assure la gestion des modifications du système ainsi que l'identification et la traçabilité des versions du système durant son cycle de vie. Elle inclue le contrôle des modifications et la maîtrise de la configuration. Toute modification est contrôlée et approuvée par le service informatique et le service Assurance Qualité, son impact sur le statut « validé » du système est déterminé par le groupe de validation.

Le propriétaire du système et les utilisateurs doivent établir et tenir à jour des procédures pour enregistrer, gérer et rendre compte de l'état des constituants, des demandes de modifications et de la réalisation des modifications acceptées. Mettre en œuvre le change control, c'est s'assurer que toutes les modifications survenant lors de l'exploitation du système ne génère pas un risque pouvant impacter tout le système.

Il existe des modifications qui ne nécessitent pas une nouvelle validation ou seulement une validation de la seule fonctionnalité modifiée.

Toutefois, il ne suffit pas de revalider juste le changement qui a eu lieu mais on doit effectuer des tests de non régression au regard de l'analyse de risque pour démontrer que les parties non impliquées n'ont pas été touchées par inadvertance.

➤ *Maîtrise de la sécurité*

Comme les modifications, la sécurité doit être approuvée par le service informatique. Là aussi, une procédure générale décrit les principes, les rôles, les responsabilités et la documentation nécessaire. Le propriétaire du système et les utilisateurs établissent des procédures de sécurité pour la protection du système informatisé. Cette maîtrise de la sécurité passe par:

- La sécurité physique avec toutes les précautions prises pour protéger le système de son environnement (antivirus...)
- La sécurité logique avec l'ensemble des précautions prises pour protéger le programme et les données (antivirus etc..)

Les BPF (Lignes directrices particulières 5 chapitre 8) le précise «Les données doivent être protégées par des moyens physiques ou électroniques contre les dommages accidentels ou volontaires... »

► *Le rapport de validation*

Le rapport de validation établit la preuve que les installations, les manuels utilisateurs, la formation des utilisateurs et les procédures relatives à l'exploitation du système sont adaptées, que l'application est qualifiée et maîtrisée, et que sa qualité est conforme aux exigences établies.

Il doit également permettre d'identifier les problèmes rencontrés et prévoir leur résolution voir indiquer les résolutions en attente et qui n'ont pas de conséquence critique. Il comporte les comptes-rendus des différentes étapes de qualification, la confirmation du respect des spécifications ainsi que l'approbation du responsable de la validation.

Lorsque le rapport ne contient aucune anomalie bloquante pour la mise en exploitation définitive, le propriétaire du système informe par une note interne tous les acteurs du projet, la validation et le déploiement de l'application. Cette note s'accompagne de la signature du procès verbal de recette finale du projet qui traduit l'acceptation officielle par le propriétaire du système et l'assurance qualité du produit fini. Cette signature marque donc l'achèvement de la phase de réalisation du projet.

Le cas pratique Exascan qui sera étudié dans la suite de cette thèse est un système informatisé qui pourrait être classé en catégorie 2 selon les GAMP. Ce système est destiné au contrôle des articles de conditionnements imprimés (étuis et notices). Ce système est peu complexe et n'a pas nécessité la mise en place d'un projet. Ce travail a été exécuté dans le cadre d'un stage pratique de Dess (diplôme d'étude supérieur spécialisé). Il décline les différentes phases de la validation du logiciel Exascan

III. CAS PRATIQUE : VALIDATION DU SYSTEME INFORMATISE EXASCAN

3.1 Plan de validation Exascan v3.0

Le rôle du plan de validation est de définir et planifier les activités à réaliser, les documents à utiliser, les responsabilités et les ressources associées aux étapes de validation de l'Exascan. Ce plan est établi en s'appuyant sur des textes de références et des procédures de validation internes à l'entreprise :

- 21 CFR 11 - Electronic Records, Electronic Signatures. Federal register vol 62 N° 54 Thursday 20 March 1997
- Commission européenne DG III – Good Manufacturing Practice (Edition 1999) – Annexe 11
- Bonnes Pratiques de Fabrication (98/5bis AFSSAPS) – Lignes Directrices Particulières (LDP) Chapitre 5
- CSV Guidelines Entreprise Computerized Systems 1^{er} Juillet 2001 V. 2.0
- Principes généraux à suivre pour la réalisation d'une qualification et/ou d'une validation
- Conduite des tests de qualification et validation
- Procédure de déclaration d'une anomalie et / ou d'une demande de modification au sein d'un système informatisé.
- Guide d'utilisation du logiciel Exascan V3.0

3.1.1 Description du système

3.1.1.1 Généralités

Le système informatisé Exascan est un système de contrôle des articles de conditionnements imprimés, de type mono-poste et multi-utilisateurs basé sur le logiciel Exascan.

3.1.1.2 Fonctionnalités principales et interfaces

Les différentes fonctionnalités du système informatisé Exascan sont les suivantes : [21]

- Gestion des données techniques :

Il existe 3 profils d'accès au logiciel Exascan, le profil administrateur possède tous les droits de création, modification, suppression des autres profils et mots de passe ainsi que tous les autres droits du superviseur et de l'opérateur. Le profil superviseur possède les droits de création des modèles ainsi que tous les autres droits de l'opérateur. Le profil opérateur possède les droits d'exécution du contrôle en routine.

- Interface utilisateur :

L'accès à Exascan nécessite un identifiant et un mot de passe.

- Gestion des modèles.

Les profils administrateurs et superviseurs peuvent créer des modèles d'article de conditionnement. Pour créer un modèle, il faut le scanner puis le calibrer et le modéliser. La calibration se fait en positionnant deux croix diamétralement opposées sur l'article de conditionnement de manière à le figer pour les contrôles à venir. Ce positionnement devra être le même que celui des échantillons lors du contrôle. La modélisation se fait en choisissant une nuance de couleur de gris sur l'article de conditionnement. Cela permet au logiciel de déterminer le contraste dans lequel il pourra comparer le modèle à l'échantillon lors du contrôle.

- Contrôle des échantillons :

Le logiciel compare le modèle créé à l'échantillon lors du contrôle en routine puis donne le nombre de différence à l'issue de la comparaison.

- Edition d'un rapport de contrôle.

A la fin du contrôle, l'opérateur a la possibilité d'imprimer un rapport de contrôle.

- Traçabilité et gestion des enregistrements.

Il existe une base de donnée qui permet de tracer tous les contrôles effectués dans une période donnée ainsi que les dates et heures de créations des différents modèles.

Le système Exascan n'est relié à aucune interface.

3.1.1.3 Architecture matérielle et localisation

Voir l'annexe A

3.1.2 Organisation de validation

La validation du système informatisé Exascan est une validation prospective avant mise en exploitation.

3.1.2.1 Stratégie et niveau de validation

La validation du système Exascan est restreinte :

- aux processus les plus critiques soumis à la réglementation pharmaceutique couverts par le système,
- aux fonctions et interfaces logicielles critiques qui composent ces processus,
- aux composants matériels et logiciels critiques qui supportent ces fonctions et interfaces logicielles.

La validation du système Exascan est adaptée en fonction des risques liés à son utilisation.

Pour chaque niveau d'abstraction, une analyse des risques est réalisée pour orienter les activités de validation.

3.1.2 2 Programme général de la validation

La validation du système informatisé EXASCAN contient les étapes suivantes :

➤ Etape 1 - Organisation de la validation

Objectifs :

- Organiser et planifier de manière détaillée le projet de validation
- Définir les critères d'acceptations détaillés de chaque composant du système (logiciel, matériel, processus, ...) en accord avec les exigences réglementaires applicables, permettant de vérifier la conformité du système.

Documents utilisés :

- Documents fournisseur (cités en référence)
- Documents de validation (cités en référence)
- Référentiel réglementaire

Documents délivrés :

- Plan de validation informatique approuvé.
- Identification des risques. Jointes en annexes

➤ Etape 2 - Préparation des qualifications

Objectifs :

- Préparer les documents nécessaires à l'exécution de la validation du système.
- Rédiger, pour les composants critiques, des essais de mise en défaillance du système.

Documents utilisés :

- Identification des niveaux de risques
- Documents fournisseur (cités en référence)
- Documents de validation (cités en référence)
- Référentiel réglementaire

Documents délivrés :

- Protocoles et fiches de qualification d'installation (QI) approuvés
- Protocoles et fiches de qualification opérationnelle (QO) approuvés
- Protocoles et fiches de qualification de performance (QP) approuvés

Remarques :

- L'ordre de rédaction des protocoles et des fiches d'essai de QI, QO et de QP n'est pas imposé.
- La QP est séparée en deux parties : avant et après mise en exploitation du système informatisé.

➤ Etape 3 - Exécution des qualifications.

Objectifs :

- Exécuter les tests
- Construire la démonstration justifiant la validité du système à partir des protocoles rédigés à l'étape 2.

Documents utilisés :

- Protocoles et fiches de qualification d'installation (QI) approuvés
- Protocoles et fiches de qualification opérationnelle (QO) approuvés
- Protocoles et fiches de qualification de performance (QP) approuvés

Documents délivrés :

- Rapports de qualification d'installation (QI) approuvés
- Rapports de qualification opérationnelle (QO) approuvés
- Rapports de qualification de performance (QP) approuvés
- Anomalies de QI, QO, QP enregistrées

Remarques :

- La QO ne peut être exécutée sans avoir préalablement approuvé le(s) rapport(s) de QI
- La QP avant mise en exploitation ne peut être exécutée sans avoir préalablement approuvé le(s) rapport(s) de QO
- Le système informatisé ne peut pas être mis en exploitation sans l'ensemble des rapports approuvés.
- Le rapport final de validation est rédigé suite à l'exécution de la QP après mise en exploitation.

➤ Etape 4 - Exploitation et maintenance du système

Objectifs :

- Maintenir le système validé
- Maîtriser les modifications du système conformément aux procédures de contrôle du changement.
- Effectuer une revue périodique de l'état de validation du système
- S'assurer que l'exploitation et la maintenance du système sont sous contrôle.

Documents utilisés :

- Procédure de gestion des modifications des systèmes informatisés (citée en référence).

Documents délivrés :

- Demande d'évolution traitée

3.1.2.3 Responsabilité vis à vis de la validation

Les responsabilités vis à vis de la validation sont les suivantes :

Structure	Responsabilités
Assurance Qualité	<ul style="list-style-type: none">• approuve le plan de validation• approuve les analyses de risques• approuve les protocoles de QI, QO, QP• approuve les rapports de QI, QO, QP• approuve le rapport final de validation
Stagiaire DQ/CdQ	<ul style="list-style-type: none">• rédige le plan de validation• rédige les analyses de risques• rédige les protocoles (QI, QO, QP)• rédige les rapports (QI, QO, QP), rapport final de validation• s'assure du suivi et du traitement des anomalies constatées après exécution des tests
DQ/CdQ Support Technique Pharmaceutique Technique Informatique	<ul style="list-style-type: none">• Vérifie les analyses de risques• Vérifie le plan de validation• Vérifie les protocoles (QI, QO, QP)• prépare les données et les pré-requis pour les tests et les vérifications• exécute les tests et les vérifications• Vérifie les rapports (QI, QO, QP), rapport final de validation

3.1.2.4 Critères d'acceptation du système Exascan

La validation initiale de l'EXASCAN sera terminée lorsque toutes les activités des étapes 1, 2, 3, et 4 auront été effectuées conformément aux critères établis et que toutes les non conformités majeures par rapport aux exigences décrites et aux exigences GMP/BPF auront été corrigées :

Référence	Critères d'acceptation du système EXASCAN
Utilisation / exploitation du système	
CA-01	<p>Pour toutes les fonctions et processus critiques, une procédure ou un mode opératoire approuvé doit exister lors de la mise en production. En particulier les points suivants doivent être décrits dans des procédures ou des documents adéquats :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liste et description des fonctions (BPF, LDP 5, 4.), 21 CFR Part 11, 11.10 (k) (1) • Mesure de sécurité : sécurité physique, sécurité logique, plan de secours (BPF, LDP 5, 4.) • Gestion des profils et des utilisateurs (BPF, LDP 5, 8.) – 21 CFR Part 11, 11.10 (k) (1) • Gestion des modifications (BPF, LDP 5, 11.) – 21 CFR Part 11, 11.10 (k) (2) • Maintenance curative / préventive (BPF, LDP 5, 13.) • Sauvegarde / restauration des données (BPF, LDP 5, 14.) • Durée de rétention des données définie (BPF, LDP 5, 14.) • Enregistrement de toutes les défaillances ou les arrêts (BPF, LDP 5, 16.) • Gestion des anomalies (BPF, LDP 5, 17.)
CA-02	<p>La revue de la formation du personnel au système ne doit pas comprendre de non-conformité vis à vis des exigences GMP, FDA et BPF et :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'ensemble du personnel doit être formé au nouveau système, • Le niveau de formation doit être évalué et estimé comme étant satisfaisant par un formateur formé au système et au domaine concerné. <p>(BPF, LDP 5, 1) – 21 CFR Part 11, 11.10 (i)</p>
Anomalies QI/QO/QP	
CA-03	<p>Le niveau de confiance obtenu lors des tests de qualification QI/QO/QP des éléments identifiés comme critiques doit être acceptable. Pour chacun des éléments toutes les non-conformités majeures vis-à-vis de la réglementation pharmaceutique GMP FDA & BPF sont résolues</p>
Composants du système	
CA-04	<p>Les composants matériels et logiciels sont identifiés et installés dans un cadre approprié (BPF, LDP 5, 3. et 4.).</p>

Référence	Critères d'acceptation du système EXASCAN
Fonctionnalités du système	
CA-05	<p>Les fonctionnalités du système permettent d'assurer :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le contrôle sur la saisie des données (saisie de paramètres incorrects) (BPF, LDP 5, 6.) – 21 CFR Part 11, 11.10 (a) • La vérification des accès au système : blocage, enregistrement des accès non autorisés (BPF, LDP 5, 8.) – 21 CFR Part 11, 11.10 (d), 11.10 (g) • La traçabilité sur la modification des données critiques : identité, motif du changement (LDP 5, 10.) – 21 CFR Part 11, 11.10 (e) • L'impression des données électroniques en vue d'un audit (LDP 5, 12.) – 21 CFR Part 11, 11.10 (b)

3.1.3 Niveau de risque du système Exascan

Cette matrice récapitule les risques potentiels vis à vis des BPF/GMP associés au système Exascan. Les fonctions du système étant relativement simples, une matrice avec 3 niveaux de risque est construite puis associée aux différentes fonctions d'Exascan.

N°	Description du risque
Niveau 1 : Risques avec conséquences réglementaires et sur le produit (Produit fini, article de conditionnement)	
R1.1	Libération d'un lot d'article de conditionnement non conforme
R1.2	Rupture de traçabilité sur un lot d'articles de conditionnement
Niveau 2 : Risques avec conséquences réglementaires seules, sans conséquence directe sur les produits.	
R2.1	Sécurité et signature électronique erronée sur une fonction GMP
R2.2	<p>Altération de l'intégrité ou perte d'information BPF/GMP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Articles • Fournisseurs • Articles de référence • Modèles • Commentaires • Lots • Utilisateur • Rapports
R2.3	Pas d'enregistrement de formation
R2.4	Pas de procédures informatiques et procédures utilisateurs
R2.5	Pas de « change control » sur le système
Niveau 3 : Risques sans conséquence réglementaire ou sur le produit	
R3.1	Mauvaise disponibilité, intégrité, sécurité du système

3.1.4 Matrice de qualification à l'installation

Le tableau ci-dessous récapitule les entités matérielles et logicielles composant le système informatisé Exascan qui sont à inclure dans la qualification à l'installation.

N° élément	Intitulé de l'élément	Critique (O/N)
E 100	Station de travail	O
E101	Unité centrale	O
E102	Moniteur	O
E 200	Système d'exploitation	O
E 300	Base de données	O
E 400	Logiciel Exascan	O
E 500	Logiciel Cristal Report	O
E 600	Scanner	O
E 601	Logiciel associé au scanner	O
E 602	Contrôleur SCCI associé au scanner	O
E 603	Cordon du raccordement du scanner	O
E 604	Driver associé au scanner	O
E 700	imprimante	O
E 701	Logiciel associé à l'imprimante	O
E 702	Driver associé à l'imprimante	O
E 703	Cordon de raccordement à l'imprimante	O
E 800	Système de sauvegarde et de restauration	O

3.1.5 Matrice de qualification opérationnelle

Le tableau suivant identifie les processus à qualifier lors de la qualification opérationnelle et la justification de cette qualification vis à vis des risques identifiés ci-dessus

Référence de la fonction	Libellé de la fonction	C	Ref risque
<i>Données techniques</i>		N/A	N/A
F0101	Gérer les utilisateurs (créer, modifier, supprimer, attribuer, supprimer un mot de passe)	C	R2.1 R2.2
F0102	Gérer les articles (créer, modifier, inactiver un article de la base de données)	C	R2.1 R2.2
F0103	Gérer les fournisseurs (créer, modifier, inactiver un fournisseur)	C	R2.1 R2.2
F0104	Gestion des commentaires (création préalable de commentaires standards, modifications des commentaires)	C	R2.1 R2.2
<i>Interface utilisateur</i>		C	R2.1 ; R2.4
F0201	Accéder au système (contrôler l'accès au système)	C	R2.1 ; R2.4
F0202	Gérer les droits d'accès au système (attribution, modification et suppression de niveau d'accès)	C	R2.1 ; R2.4
<i>Gestion des modèles</i>		N/A	N/A
F0301	Gestion des articles de références (création, modification et suppression des articles de références, attribution et modification des données de calibration).	C	R2.2
<i>Contrôle des échantillons</i>		N/A	N/A
F0401	Préparation du contrôle (choix d'un article, saisie de données de lot d'un article, choix d'un modèle, acquisition de l'image de l'échantillon, signature de l'article et calcul des différences).	C	R1.1 , R1.2 , R2.2
F0402	Traitement des différences (acceptation/refus des différences détectées, choix des commentaires, modification du traitement des différences, fin du contrôle)	C	R1.1 , R1.2 , R2.2
<i>Edition d'un rapport de contrôle</i>		N/A	N/A
F0501	Consultation des rapports et impression des rapports (choix d'un type de rapport édition à l'écran d'un rapport, impression de ce rapport)	C	R1.1 , R1.2 , R2.2

Référence de la fonction	Libellé de la fonction	C	Ref risque
F0502	Création d'un rapport (création d'un type de rapport paramétrable).	C	R1.1 , R1.2 , R2.2
<i>Traçabilité et gestion des enregistrements</i>		N/A	N/A
F0601	Sauvegarde /restauration des enregistrements	C	R2.1 ;R2.2 ;R3.1

3.1.6 Matrice de qualification de performance (systèmes et interfaces)

Référence de l'opération	Libellé de l'opération	C	Ref risque
PR01	Gestion des accès et des enregistrements	C	R2.4, R2.5, R3.1
PR02	Gestion des articles de référence	C	R2.4, R2.5
PR03	Contrôle d'un échantillon	C	R2.4
PR04	Traçabilité des contrôles effectués	C	R2.4
PR05	Administration de l'application	C	R2.4, R2.5, R3.1
PR06	Formation des utilisateurs	C	R2.3

3.2 Qualification à l'installation Exascan v3.0

L'objectif de la QI est de vérifier de manière documentée que tous les points-clés relatifs à l'installation des matériels informatiques sont en conformité avec les normes et les exigences de conception approuvées et que les recommandations des fournisseurs ont été appliquées de manière adéquate.

3.2.1 Protocole de Qualification à l'installation

3.2.1.1 Objectifs

L'objectif de ce protocole est de vérifier et d'apporter les preuves documentées que chaque élément logiciel et matériel du système informatisé Exascan V3.0 est installé :

- conformément à ses spécifications et aux exigences réglementaires applicables,
- sur le lieu prévu de son utilisation, dans un cadre approprié.

Ce protocole identifie les éléments à qualifier du système et fait référence aux fiches d'essais qui précisent les exigences à respecter pour réaliser cette qualification.

Il décrit également les critères d'acceptation qui permettront de déterminer si l'exécution des fiches d'essais est Satisfaisante, Satisfaisante sous Réserve ou Non Satisfaisante.

Les responsabilités sont les mêmes que celles du plan de validation ainsi que les documents de références.

3.2.1.2 Codification des éléments, des critères et des cas de tests

Les éléments du système sont codifiés de la manière suivante : EXXX avec :

- XXX = numéro d'ordre d'identification de l'élément testé

Les critères d'acceptation sont codifiés de la manière suivante : CAQI## avec :

- ## = numéro d'ordre d'identification du critère d'acceptation

Les fiches d'essais sont codifiées de la manière suivante : CTQIZZ-YY avec :

- ZZ = numéro d'ordre d'identification de l'élément testé
- YY = numéro d'ordre d'identification d'essai

-

3.2.1.3 Procédure de qualification à l'installation

Les éléments du système dont l'installation est à qualifier sont identifiés dans les fiches d'essais. La fiche d'essai est exécutée pour chaque élément. Il faut comparer l'installation du système aux exigences listées sur la fiche d'essai, puis renseigner la colonne CONFORMITE : avec un C lorsque l'exigence est vérifiée ; avec un NC lorsque l'exigence n'est pas vérifiée.

Le symbole ☒ signifie qu'il est nécessaire de joindre une copie d'écran au résultat.

Le symbole ☐ signifie qu'il est nécessaire de joindre un listing ou des éditions papiers au résultat

Le contrôle est conforme si l'exigence est vérifiée. Lorsque l'exigence n'est pas vérifiée, le contrôle est non conforme. Les anomalies sont relevées et documentées conformément à la procédure de gestion des modifications et anomalies. Un vérificateur vérifie les résultats du tests à l'aide des enregistrements joints aux fiches d'essais et conclut sur la conformité de l'exécution ainsi que la conformité du test.

3.2.1.4 Spécification et conception des vérifications

Il s'agit d'identifier les critères d'acceptation pour la qualification des composants qui ont été définis dans le plan de validation.

Réf critère	Libellé du critère d'acceptation	N° élément	Réf Risque couvert par le critère (cf plan de validation)
Installation / configuration			
CAQI01	Tout élément est installé conformément à ses spécifications	E100, E200, E300, E400, E500, E600	R1 ; R2 ; R3
CAQI02	Tout élément est installé dans un cadre approprié, de sorte que les facteurs extérieurs ne puissent causer des interférences.	E101, E102, E200, E300, E600, E800	R3.1 ; R2
CAQI03	L'installation de l'élément a été effectuée suivant une procédure et a donné lieu à un rapport d'installation, de recette.	E100, E200, E300, E400, E500, E600, E800	R2

Réf critère	Libellé du critère d'acceptation	N° élément	Réf Risque couvert par le critère (cf plan de validation)
Documentation des composants			
CAQI04	La configuration de l'élément est documentée.	E200, E300, E400, E500, E600, E800,	R2.1 ; R2.2
CAQI05	La documentation de l'élément inclut une description générale des opérations informatisées, des éléments matériels et logiciels de l'infrastructure participant à cette informatisation.	E200, E400, E500, E600, E600, E800	R2.1 ; R2.2 ; R2.3 ; R2.4
CAQI06	La documentation fournisseur est disponible et gérée	E101, E102, E200, E300, E400, E500, E600, E800	R3.1 ; R2
Maintenance			
CAQI07	Les éléments utilisés sont régulièrement étalonnés, vérifiés ou contrôlés, conformément à un programme écrit et référencé.	E101, E200, E300, E400, E500, E600, E800	R1.1 ; R1.2
CAQI08	Le personnel assurant la maintenance est formé.	Tous les éléments	R2
CAQ09	En cas de maintenance assurée par le fournisseur, un contrat de maintenance valide est disponible. En cas de maintenance interne, une procédure de maintenance approuvée est appliquée.	E100, E200, E300, E400, E500, E600	R3.1 R2
Maîtrise des évolutions			
CAQI10	Toute modification d'un système ou programme informatisé doit être réalisée conformément à une procédure définie prévoyant des dispositions relatives à la validation, au contrôle, à l'autorisation et à la mise en œuvre de la modification. Cette modification ne peut être exécutée qu'avec l'autorisation de la personne responsable de la partie système concernée et doit être enregistrée. Toute modification importante doit être validée.	E101, E200, E300, E400, E500, E600, E800	R1 ; R2

Réf critère	Libellé du critère d'acceptation	N° élément	Réf Risque couvert par le critère (cf plan de validation)
CAQI11	Les éléments importants ou essentiels sont accompagnés d'un « cahier de route » mentionnant, selon le cas, toutes les validations, les étalonnages, les opérations d'entretien, de nettoyage ou de réparation, avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations.	E101, E200, E300, E400, E500, E600, E800	R2 ; R3.1 ; R1
Maîtrise des accès au système			
CAQI12	L'accès au système est régi par une procédure approuvée	E100, E200, E300, E400, E500, E601	R2 ; R3
CAQI13	La liste des personnes autorisées à accéder au système ainsi que leurs droits est documentée. Cette liste est tenue à jour.	E100, E200, E300, E400, E500, E601	R2 ; R3
CAQI14	Des protections physiques permettent de restreindre l'accès physique à l'élément hébergeant les données à un personnel identifié et qualifié. Ceci s'applique aussi aux étapes d'installation, de maintenance et d'archivage.	E100, E600, E800,	R2 ; R3
Sauvegarde /restauration			
CAQI15	Les activités de sauvegarde / restauration sont décrites dans des procédures approuvées. Les données sauvegardées sont placées dans un lieu sûr.	E200, E300, E400, E800, E500	R2
CAQI16	Les données sauvegardées doivent être stockées aussi longtemps que nécessaire dans des emplacements séparés et surs.	E200, E300, E400, E800 E500	R2
CAQI17	Les enregistrements de production, de contrôle ou de distribution associés à un lot de produit fini sont conservés pendant une période de 10 ans	E300, E400, E800, E500	R2
Continuité du service en cas de défaillance			
CAQI18	Les mesures de remplacement adéquates permettant le fonctionnement des systèmes en cas de panne doivent être prévues. Le temps de remplacement doit être en rapport avec le degré de criticité de la panne (par exemple : données nécessaires à un rappel disponibles rapidement). Les procédures à suivre en cas de défaillance ou d'arrêt du système doivent être définies et validées	E100, E200, E300, E400, E500, E600, E602	R1 ; R2 ; R3

3.2.2 Fiches d'essais

Le tableau ci dessous définit les vérifications pour chaque critère d'acceptation et chaque composant. Les critères d'acceptation sont regroupés par cas de test et ces derniers par élément.

Réf. cas	Description	Réf critère
FEQI_EXASCAN_01	Station de travail	
CTQI01-01	Vérification de l'installation, de la Configuration, et Contrôle de l'élément et de la Documentation.	CAQI01 CAQI02 CAQI03 CAQI06
CTQI01-02	Vérification de l'exploitation et la maintenance.	CAQI07 CAQI08 CAQI09 CAQI18
CTQI01-03	Vérification de la procédure de maîtrise des modifications.	CAQI10 CAQI11
CTQI01-04	Vérification des procédures de maîtrise des droits d'accès.	CAQI12 CAQI13 CAQI14
FEQI_EXASCAN_02	Système d'Exploitation	
CTQI02-01	Vérification de l'installation, de la Configuration, et Contrôle de l'élément et de la Documentation.	CAQI01 CAQI02 CAQI03 CAQI04 CAQI05 CAQI06
CTQI02-02	Vérification de l'exploitation et la maintenance	CAQI07 CAQI09 CAQI18
CTQI02-03	Vérification de la procédure de maîtrise des modifications	CAQI10 CAQI11
CTQI02-04	Vérification des procédures de maîtrise des droits d'accès	CAQI12 CAQI13
CTQI02-05	Vérification des procédures de sauvegarde / restauration	CAQI15 CAQI16
FEQI_EXASCAN_03	Base de données	
CTQI03-01	Vérification de l'installation, de la Configuration, et Contrôle de l'élément et de la Documentation.	CAQI01 CAQI02 CAQI03 CAQI04 CAQI06 CAQI19
CTQI03-02	Vérification de l'exploitation et la maintenance	CAQI07 CAQI09 CAQI18
CTQI03-03	Vérification de la procédure de maîtrise des modifications	CAQI10 CAQI11
CTQI03-04	Vérification des procédures de maîtrise des droits d'accès	CAQI12 CAQI13
CTQI03-05	Vérification des procédures de sauvegarde / restauration	CAQI15 CAQI16 CAQI17

Réf. cas	Description	Réf critère
FEQI_EXASCAN_04	Logiciels	
CTQI04-01	Vérification de l'installation, de la Configuration, et Contrôle de l'élément et de la Documentation.	CAQI01 CAQI03 CAQI04 CAQI05 CAQI06
CTQI04-02	Vérification de l'exploitation et la maintenance	CAQI07 CAQI09 CAQI18
CTQI04-03	Vérification des procédures de maîtrise des droits d'accès	CAQI12 CAQI13
CTQI04-04	Vérification des procédures de sauvegarde / restauration	CAQI15 CAQI16 CAQI17
FEQI_EXASCAN_05	Scanner	
CTQI05-01	Vérification de l'installation, de la Configuration, et Contrôle de l'élément et Documentation.	CAQI01 CAQI02 CAQI03 CAQI06
CTQI05-02	Vérification de l'exploitation et la maintenance	CAQI07 CAQI09 CAQI18
CTQI05-03	Vérification des procédures de maîtrise des droits d'accès	CAQI13
FEQI_EXASCAN_06	Imprimante	
CTQI06-01	Vérification de l'installation, de la Configuration, et Contrôle de l'élément et Documentation.	CAQI01 CAQI03 CAQI06
CTQI06-02	Vérification de l'exploitation et la maintenance	CAQI07 CAQI09
CTQI06-03	Vérification des procédures de maîtrise des droits d'accès	CAQI13 CAQI14
FEQI_EXASCAN_07	Système de Sauvegarde et de Restauration	
CTQI07-01	Vérification de l'installation, de la Configuration, et Contrôle de l'élément et la Documentation	CAQI03 CAQI05
CTQI07-02	Vérification de la maintenance du système de sauvegarde et de la procédure de maîtrise des modifications.	CAQI07 CAQI10
CTQI07-03	Vérification des procédures de maîtrise des droits d'accès.	CAQI13 CAQI14
CTQI07-04	Vérification des procédures de sauvegarde / restauration.	CAQI15

3.2.3 Rapport de qualification à l'installation

A l'issue de l'exécution de ces Fiches d'essais, un rapport de conclusion de QI est rédigé. Ce rapport décrit les résultats obtenus lors de l'exécution du protocole de QI, l'analyse des non-conformités et le résultat final du protocole.

3.2.3.1 Bilan des résultats

Réf fiche d'essai	Description	N° Exé	C/NC	N° Fiche anomalie
FEQI_EXASCAN_01	Vérification de la maintenance du composant	1	NC	FAQI_EXASCAN_01
FEQI_EXASCAN_04	Vérification de l'exploitation et de la maintenance du composant	1	NC	FAQI_EXASCAN_02
FEQI_EXASCAN_05	Vérification de l'exploitation et de la maintenance du composant	1	NC	FAQI_EXASCAN_03

3.2.3.2 Bilans des anomalies enregistrées

N° Fiche anomalie	Description de l'anomalie	État	Conséquence	Criticité	Actions à mettre en œuvre
FAQI_EXASCAN_01	Il n'existe aucune maintenance de la station de travail	En cours	Dérive du système	2	Avertir le service informatique Roche afin qu'il puisse prendre en charge la maintenance informatique des composants matériels et logiciels d'Exascan
FAQI_EXASCAN_02	Il n'existe pas de contrat de maintenance pour le Logiciel Exascan	En cours	Dérive du système	2	<ol style="list-style-type: none"> 1) Voir si le logiciel est toujours disponible et maintenu chez un autre fournisseur 2) Maintenance par l'informatique si possible 3) En cas de problème critique non résolu, remplacement du système

N° Fiche anomalie	Description de l'anomalie	État	Conséquence	Criticité	Actions à mettre en œuvre
FAQI_EXASCAN_03	Il n'existe pas de contrat de maintenance pour le Scanner GT 12000	En cours	Maintenance erronée	2	Avertir le service informatique afin qu'il puisse prendre en charge la maintenance informatique du scanner d'Exascan

Criticité :1 Anomalie Critique : impact sur la qualité du produit entraînant un risque pour la santé publique – Anomalie bloquante

Criticité :2 Anomalie Majeure : Sans impact direct sur la qualité du produit mais avec un écart réglementaire (BPF/GMP)

Criticité :3 Anomalie Mineure : hors GMP, impact sur processus industriel, exécution erronée des tests (données erronées, étapes erronées)

3.2.3.3 Conclusion du rapport de QI

L'exécution de la QI est acceptée sous réserve de la réalisation des actions correctives énoncées dans les paragraphes ci-dessus.

Toutes les actions correctives qui ont été mises en place ont permis de pallier aux différentes anomalies, la QI est donc approuvée par l'assurance qualité.

3.3 Qualification opérationnelle Exascan v3.0

La QO consiste à vérifier de manière documentée que le système et ses équipements connectés fonctionnent tel que demandé à l'intérieur des limites prévues ou représentatives, dans les conditions les plus proches possibles des futures conditions réelles de production.

3.3.1 Protocole de qualification opérationnelle

3.3.1.1 Objectifs

L'objectif de ce protocole est la qualification opérationnelle du système Exascan V3.0

Il décrit :

- le système testé et l'environnement de validation,
- le domaine testé,
- la procédure de test,
- la spécification des tests (critères d'acceptation, cas de test),
- la conception des tests (découpage en fiches d'essai, données de test).

Les responsabilités sont les mêmes que celles de la QI. Les documents de références utilisés sont ceux du plan de validation, en plus du rapport de QI.

3.3.1.2 Codification des fonctions, des critères, des données de tests, et des fiches d'essais

Les fonctions du système sont codifiées de la manière suivante : FUUXX avec :

- UU = numéro d'ordre d'identification du domaine de la fonction testée.
- XX = numéro d'ordre d'identification de la fonction testée

Les critères d'acceptation sont codifiés de la manière suivante : CAQO## avec :

- ## = numéro d'ordre du critère d'acceptation

Les cas de tests sont codifiés de la manière suivante : CTQOZZZZ-YY avec :

- ZZZZ= le numéro d'ordre d'identification de la fonction testée
- YY= numéro d'ordre d'identification du cas de test.

3.3.1.3 Procédure de qualification opérationnelle

L'exécution des tests ne peut être engagée tant que toutes les conditions relatives à l'environnement de qualification n'ont pas été vérifiées. L'ensemble de ces conditions (pré requis) est formalisé dans les fiches d'essai.

Il s'agit de vérifier que :

- l'environnement d'exécution de la qualification est correctement défini et installé,
- tous les éléments documentaires, matériels, logiciels et organisationnels nécessaires à l'exécution de la qualification sont présents,
- les données de tests nécessaires à l'exécution des tests sont présentes dans la base de données de l'environnement de qualification (QO).

Il faut tester les différentes fonctionnalités du système, ses limites, ses capacités, ses performances, sa sauvegarde, sa maintenance conformément aux exigences listées sur la fiche d'essai, puis renseigner la colonne CONFORMITE : avec un **C** lorsque l'exigence est vérifiée ; avec un **NC** lorsque l'exigence n'est pas vérifiée.

Le symbole ☐ signifie qu'il est nécessaire de joindre une copie d'écran au résultat. Le symbole ☐ signifie qu'il est nécessaire de joindre un listing ou des éditions papiers au résultat. Le contrôle est conforme si l'exigence est vérifiée. Lorsque l'exigence n'est pas vérifiée, le contrôle est non conforme. Les anomalies sont relevées et documentées conformément à la procédure de gestion des modifications et anomalies. Un vérificateur vérifie les résultats du test à l'aide des enregistrements joints aux fiches d'essais et conclut sur la conformité de l'exécution ainsi que la conformité du test.

3.3.1.4 Spécification des tests

Il s'agit de définir les fonctions et données à tester et d'identifier les critères d'acceptation du domaine.

- Données techniques
- Interface utilisateur
- Gestion des modèles
- Contrôle des échantillons
- Edition de rapports de contrôle
- Traçabilité et gestion des enregistrements

3.3.1.4.1 Fonctions

Le domaine se compose des fonctions définies dans le tableau ci-dessous.

N° FONCTION	TITRE DE LA FONCTION	CRITIQUE (O/N)
F0101	Gérer les utilisateurs	O
F0102	Gérer les articles	O
F0103	Gérer les fournisseurs	O
F0104	Gérer les commentaires	O
F0201	Gérer les droits d'accès	O
F0302	Gérer les articles de référence	O
F0401	Préparer le contrôle	O
F0402	Traiter les différences	O
F0501	Consulter les rapports et les impressions des rapports	O
F0502	Créer des rapports	O
F0601	Sauvegarder, restaurer et archiver des enregistrements	O

3.3.1.4.2 Données

Le tableau ci-dessous présente les données manipulées ou présentes dans le processus considéré. Pour chaque donnée la criticité est mentionnée

LIBELLE DE LA DONNEE	CRITIQUE (O/N)	JUSTIFICATION / COMMENTAIRE
Fonction F0101 Gérer les utilisateurs		
Nom	O	Perte de la traçabilité sur la gestion des profils.
Prénom	O	Pas d'accès à une transaction devant être autorisée.
Mot de passe	O	
Type de droits	O	Accès à une autorisation critique non autorisée.
Validité	O	Perte de traçabilité sur la gestion des autorisations.
Fonction F0102 Gérer les articles		

LIBELLE DE LA DONNEE	CRITIQUE (O/N)	JUSTIFICATION / COMMENTAIRE
Référence	O	Perte de traçabilité. Perte de données. Absence de contrôles sur cet article. Libération de lots non contrôlés.
Nombre de face(s)	O	
Nombre de pose(s)	O	
Fournisseur	O	
Validité	O	
Date de création	O	
Date de modification	O	
Etat de la modélisation	O	
Etat de la calibration	O	
Fonction F0103 Gérer les fournisseurs		
Société	O	Suivi erroné, perte de traçabilité
Adresse 1	N	Pas de gestion par Exascan.
Adresse 2	N	Pas de gestion par Exascan.
Code postal	N	Pas de gestion par Exascan.
Ville	N	Pas de gestion par Exascan.
Téléphone	N	Pas d'influence sur l'identification du fournisseur
Télécopie	N	Pas d'influence sur l'identification du fournisseur
Fonction F0104 Gérer les commentaires		
Libellé du commentaire	O	Perte des traçabilités des non conformités
Fonction F0201 Gérer les droits d'accès		
Nom utilisateur	O	Perte de traçabilité sur la gestion des profils Accès aux transactions critiques d'un profil non activé Pas d'accès aux transactions composant le profil
Prénom utilisateur	O	
Mot de passe	O	
Type de droits	O	
Validité	O	
Fonction F0302 Gérer les articles de référence		

LIBELLE DE LA DONNEE	CRITIQUE (O/N)	JUSTIFICATION / COMMENTAIRE
Couleur du fond	O	Modélisation erronée Libération de lots non conformes
Type du modèle AC	O	
Référence	O	
Signature, croix 1	O	
Signature, croix 2	O	
Identification, n° de face	O	
Identification, n° de pose	O	
Calibration, sensibilité	O	
Calibration, contraste	O	
Etat de la calibration	O	
Etat de la modélisation	O	
Nombre de face(s) calibrée(s)	O	
Nombre de face(s) modélisée(s)	O	
Date de création du modèle	O	
Fonction F0401 Préparer le contrôle		
Validité	O	Refus d'un lot conforme Différences erronées
Etat de la modélisation	O	
Etat de la calibration	O	
Référence	O	
Nombre de face(s)	O	
Nombre de pose(s)	O	
Fournisseur	O	
Identification, n° de lot interne (n° SAP)	O	
Identification, n° de lot externe (n° de lot fournisseur)	O	
Identification, n° de pose	O	
Signature, croix 1	O	
Signature, croix 2	O	
Couleur du feu tricolore	O	
Nom du modèle choisi	O	
Type du modèle choisi	O	
Fonction F0402 Traiter les différences		

LIBELLE DE LA DONNEE	CRITIQUE (O/N)	JUSTIFICATION / COMMENTAIRE
Référence	O	Refus d'un lot conforme Différences erronées Acceptation d'un lot non conforme Perte des traçabilités des non conformités Modélisation erronée Libération de lots non conformes Perte de traçabilité de données Perte de données brutes
Fournisseur	O	
Identification, n° de lot interne (n° SAP)	O	
Identification, n° de lot externe (n° de lot fournisseur)	O	
Identification, n° de pose	O	
Identification, n° de face	O	
Nombre total de différences	O	
Nombre de différences visualisées	O	
Nombre de nouvelles différences	O	
N° de la différence	O	
Type de défaut (= commentaire)	O	
Nombre de face(s)	O	
Nombre de face contrôlée	O	
Couleur du feu tricolore	O	
Nombre de défauts	O	
Fonction F0501 Consulter les rapports et les impressions des rapports		
Nom du rapport	O	Traçabilité
Choix du rapport (prédéfini ou non)	O	
Type de rapport (journalier, lot d'analyse, paramétrable, personnalisé)	O	Traçabilité
Edition écran	N	Pas d'influence sur la qualité du contrôle
Impression papier	O	Traçabilité
Fonction F0502 Créer des rapports		
Type de rapport (journalier, lot d'analyse, paramétrable, personnalisé)	O	Traçabilité
Fonction F0601 Sauvegarder, restaurer et archiver des enregistrements		
Chemin d'accès de la base de données	O	Traçabilité
Chemin d'accès aux Types de rapport (journalier, lot d'analyse, paramétrable, personnalisé)	O	
Numéro de face du modèle	O	
Numéro de pose du modèle	O	

3.3.1.4.3 Risques

Les risques liés au présent protocole sont les suivants

N° Fonction	N° Risque	Description du Risque	Conséquence de la défaillance
F0101	RQO01-01	Création / modification erronée d'un utilisateur	Perte de traçabilité sur la gestion des profils
F0101	RQO01-02	Activation / désactivation d'un utilisateur erronée	Pas d'accès à une transaction devant être autorisée Accès à une transaction critique non autorisée Perte de la traçabilité sur la gestion des autorisations
F0102	RQO02-01	Création d'articles redondants	Perte de traçabilité Perte de données
F0102	RQO02-02	Inactivation d'articles valides	Absence de contrôles sur cet article Libération de lots non contrôlés
F0103	RQO03-01	Identification erronée d'un fournisseur	Suivi fournisseur erroné Perte de traçabilité
F0104	RQO04-01	Absence de commentaire associé à un défaut	Perte de traçabilité des non conformités
F0201	RQO05-01	Création / modification d'une autorisation spécifique erronée	Utilisation de transactions critiques non autorisées Perte de traçabilité sur la gestion des autorisations
F0201	RQO05-02	Affectation d'autorisations à un profil utilisateur erroné	Pas d'accès aux transactions composant le profil Accès aux transactions critiques d'un profil non activé Perte de traçabilité sur la gestion des profils
F0302	RQO07-01	Accepter un article erroné comme référence	Modélisation erronée Libération de lots non conformes
F0302	RQO07-02	Mauvaise signature d'un article de référence	Modélisation erronée Libération de lots non conformes
F0401	RQO08-01	Mauvaise signature d'un échantillon	Refus d'un lot conforme Différences erronées
F0402	RQO09-01	Evaluation de la liste des défauts erronée	Acceptation d'un lot non conforme
F0402	RQO09-02	Commentaires inappropriés associés à des défauts	Perte de traçabilité des non conformités
F0402	RQO09-03	Modélisation, signature ou calibration incomplète	modélisation erronée Libération de lots non conformes
F0402	RQO09-04	Ecrasement des contrôles effectués sur les échantillons	Perte de traçabilité des données Perte de données brutes
F0502	RQO10-01	Ecrasement d'un rapport prédéfini par un rapport personnalisé	Perte de traçabilité des données Perte de données brutes
F0402	RQO09-04	Ecrasement des contrôles effectués sur les échantillons	Perte de traçabilité des données Perte de données brutes
F0502	RQO10-01	Ecrasement d'un rapport prédéfini par un rapport personnalisé	Perte de traçabilité des données Perte de données brutes

N° Fonction	N° Risque	Description du Risque	Conséquence de la défaillance
F0601	RQO11-01	Perte de la base de données	Perte des modélisations Perte de la traçabilité des données Perte de données brutes
F0601	RQO11-02	Perte des rapports	Perte de traçabilité des données brutes
F0601	RQO11-03	Perte des modèles	Libération de lots non contrôlés Libération de lots comparés sur la base d'une autre référence
F0601	RQO11-04	Perte des fichiers images	Perte de traçabilité des données de référence Perte de données brutes
F0601	RQO11-05	Dégradation des données archivées Impossibilité de restauration des données archivées	Perte des données brutes Perte de traçabilité des données
F0601	RQO11-06	Perte d'accès aux répertoires critiques	Perte de traçabilité des données
F0601	RQO11-07	Modifications / perte d'intégrité des répertoires critiques	Perte de traçabilité des données Perte de l'intégrité des données

3.3.1.4.4 Critères d'acceptation

Les critères d'acceptation des différentes fonctions sont les suivantes.

Réf critère	Libellé du critère d'acceptation	N° fonction	Réf risque
CAQO01	Toutes les données critiques doivent être vérifiées par le système	F0101 F0102 F0103 F0104 F0201 F0302 F0401	RQO01-01 RQO02-01 RQO03-01 RQO04-01 RQO05-02 RQO07-01
CAQO02	Seules les personnes autorisées peuvent effectuer des opérations critiques	F0101 F0102 F0201 F0302 F0402 F0502	RQO01-01 RQO01-02 RQO05-01 RQO07-01 RQO09-02
CAQO03	Aucune donnée critique ne doit disparaître du système	F0101 F0102 F0103 F0104 F0302 F0502 F0601 F0602	RQO01-02 RQO02-02 RQO11-01 RQO11-02 RQO11-03 RQO11-04 RQO11-05 RQO11-07
CAQO04	L'identité de la personne effectuant une création de donnée critique, la date ainsi que la donnée concernée, sont enregistrées	F0101 F0102 F0103 F0104 F0302 F0402 F0502 F0601	RQO01-01 RQO02-01 RQO07-02 RQO09-02 RQO10-01

Réf critère	Libellé du critère d'acceptation	N° fonction	Réf risque
CAQO05	L'identité de la personne effectuant la modification ou la suppression d'une donnée critique, la date ainsi que les données concernées, sont enregistrées	F0101 F0102 F0103 F0104 F0302 F0401 F0402 F0601	RQO01-01 RQO02-02 RQO05-01 RQO06-01 RQO11-01 RQO11-02 RQO11-03 RQO11-04 RQO11-05
CAQO06	Les éditions (écran ou papier) sont restituées de façon complète et exacte par le système	F0102 F0104 F0302 F0402 F0501 F0502	RQO02-01 RQO04-01 RQO07-01 RQO09-01 RQO11-02
CAQO07	Le système n'autorise pas l'écrasement d'un fichier critique dans les répertoires de travail	F0502	RQO10-01
CAQO08	Seuls les modèles (articles de références) totalement modélisés puis calibrés, sont visualisables pour le contrôle des lots.	F0302 F0401 F0402	RQO07-01
CAQO09	Chaque modèle est défini par : Le numéro d'article de l'article référence Le numéro de face de l'article référence Le numéro de pose de l'article référence	F0302	RQO11-03
CAQO10	Tout utilisateur est identifiable de manière unique	F0101 F0201	RQO01-01
CAQO11	Tout utilisateur doit se voir attribuer un type de droit correspondant à sa fonction.	F0101	RQO01-01 RQO01-02
CAQO12	Seul un administrateur peut créer, modifier ou supprimer (invalider) un utilisateur.	F0101 F0201	RQO01-01 RQO01-02
CAQO13	Seul un administrateur ou un superviseur peuvent créer et modifier un article.	F0102 F0201	RQO02-01
CAQO14	Seul un administrateur peut supprimer un article	F0102 F0201	RQO02-02
CAQO15	Seul un administrateur ou un superviseur peuvent modéliser un article de référence (= créer un modèle)	F0201 F0302	RQO07-01 RQO07-02
CAQO16	Seul un administrateur ou un superviseur peuvent modifier un modèle	F0201 F0302	RQO07-01
CAQO17	Un contrôle doit être défini par : l'utilisateur qui l'a effectué le numéro de pose de l'article prélevé le fournisseur de l'article prélevé les numéros de lot externe et interne la date de contrôle	F0401 F0402	RQO09-02 RQO11-04
CAQO18	Tout commentaire associé à un défaut est composé d'un libellé	F0104 F0402	RQO04-01 RQO09-02
CAQO19	Toutes les faces d'un article doivent être contrôlées avant le passage à un article suivant	F0401 F0402	RQO07-01 RQO07-02
CAQO20	Seul un administrateur ou un superviseur peuvent régler le contraste et la sensibilité de la calibration	F0201 F0302	RQO05-01 RQO09-03
CAQO21	Il est possible de modifier les modèles associés à un article de référence qui n'a pas servi à effectuer de contrôle	F0302	RQO09-03
CAQO22	Seul un administrateur ou un superviseur peuvent annuler la signature d'un nouveau modèle	F0201 F0302	RQO08-01

Réf critère	Libellé du critère d'acceptation	N° fonction	Réf risque
CAQO23	L'identification d'un nouveau modèle n'est possible qu'après la signature de ce modèle	F0302	RQO07-02 RQO09-03
CAQO24	Le nom du fichier image associé au modèle de type AC comprend : la référence de l'article le numéro de face le numéro de pose les lettres AC une extension « .jpg »	F0302	RQO11-04
CAQO25	Le nom du fichier configuration associé au modèle comprend : la référence de l'article le numéro de face le numéro de pose une extension « AC»	F0302	RQO11-03
CAQO26	Seul un modèle configuré permet l'acquisition d'un échantillon.	F0401	RQO09-03
CAQO27	La signature d'un échantillon doit être la plus fidèle possible à celle du modèle	F0401	RQO07-02 RQO08-01 RQO09-03
CAQO28	L'annulation de la signature d'un échantillon est possible	F0401	RQO09-03
CAQO29	Tout défaut doit avoir un commentaire associé	F0402	RQO04-01 RQO09-02
CAQO30	L'ensemble des différences identifiées par le système par rapport au modèle est enregistré par le système.	F0402	RQO09-04
CAQO31	Il est possible de reprendre l'interprétation des différences enregistrées par le système, à l'issue d'une comparaison.	F0402	RQO09-04
CAQO32	Un contrôle est complet une fois que toutes les faces d'un article ont été contrôlées	F0401 F0402	RQO09-03
CAQO33	Seul un modèle de type AC peut servir de référence pour un contrôle	F0401	RQO09-04
CAQO34	Seul un administrateur ou un superviseur peuvent créer un modèle AC	F0201	RQO09-03
CAQO35	La restauration des données archivées est réalisée sans perte de l'intégrité des données	F0601	RQO11-05
CAQO36	La restauration des données après sauvegarde est réalisée sans perte de l'intégrité de celles ci	F0601	RQO11-05 RQO11-06
CAQO37	La restauration des données archivées est réalisée sans perte de l'intégrité des données	F0601	RQO11-05

3.3.1.5 Conception des tests

L'objectif de cette étape est de définir :

- les cas de tests nécessaires à la démonstration de conformité du système aux critères d'acceptation
- les données de tests.

3.3.1.5.1 Cas de test

N° Fonction	Titre de la fonction		
Réf cas	Type de test	Description du critère d'acceptation	Réf critère
F0101	Créer des utilisateurs		
CTQO01-01	D	Tentative de création d'un utilisateur sans un profil administrateur.	CAQO01 CAQO02 CAQO04 CAQO12
CTQO01-02	D	Tentative de création d'un utilisateur déjà existant.	CAQO01 CAQO10
CTQO01-03	D	Tentative de création d'un utilisateur avec des paramètres erronés	CAQO01 CAQO10
CTQO01-04	N	Test de création d'un opérateur et d'un superviseur.	CAQO01
Modifier des utilisateurs			
CTQO02-01	D	Tentative de création d'un utilisateur existant par une modification.	CAQO01 CAQO10
CTQO02-02	D	Tentative de modification d'un utilisateur par suppression de l'identifiant.	CAQO01 CAQO10
Supprimer des utilisateurs			
CTQO03-01	N	Test de suppression d'un utilisateur, et vérification de la conservation des contrôles associés à cet utilisateur.	CAQO01 CAQO03 CAQO05
CTQO03-02	D	Test de l'état de la validité d'un utilisateur après invalidation.	CAQO01 CAQO03
Modifier un mot de passe			
CTQO04-01	D	Tentative d'attribution d'un mot de passe existant (absence de redondance entre utilisateurs différents).	CAQO01 CAQO10
CTQO04-02	L	Test aux limites d'attribution d'un mot de passe utilisateur	CAQO01 CAQO10
Modifier les droits d'un utilisateur			
CTQO05-01	D	Tentative d'attribution d'un « type de droit » non défini	CAQO01 CAQO11
F0101	Modifier la validité d'un utilisateur		
CTQO06-01	D	Tentative d'attribution d'une validité non définie à un utilisateur	CAQO01 CAQO02 CAQO05
F0102	Créer un article		
CTQO08-01	D	Tentative de création d'un article avec un profil opérateur.	CAQO02 CAQO04 CAQO13

N° Fonction		Titre de la fonction	
Réf cas	Type de test	Description du critère d'acceptation	Réf critère
CTQO08-02	D	Tentative de création d'un article avec des données erronées	CAQO01
CTQO08-03	D	Tentative de création d'une référence existante impossible.	CAQO01
CTQO08-04	D	Tentative de création d'un article dont le fournisseur n'existe pas dans la base.	CAQO01
Ouvrir un article			
CTQO09-01	N	Test de l'affichage des données d'un article après sa création et sa modification.	CAQO01 CAQO06
CTQO09-02	D	Tentative de modification des données d'un article	CAQO01
Modifier un article			
CTQO10-01	D	Tentative de modification d'un article dont le fournisseur n'existe pas.	CAQO01
CTQO10-02	D	Tentative de modification des modèles d'un article ayant été utilisé pour effectuer des contrôles.	CAQO01
CTQO10-03	N	Vérification de la conservation des enregistrements des contrôles réalisés avec un article invalidé.	CAQO01 CAQO03
Inactiver un article			
CTQO11-01	D	Tentative d'inactivation d'un article sans un profil administrateur.	CAQO01 CAQO14 CAQO05
CTQO11-02	D	Tentative d'attribution d'une validité non définie à un article.	CAQO01 CAQO03
F0103 Créer un fournisseur			
CTQO12-01	L	Test aux limites de création d'un fournisseur.	CAQO01 CAQO04
CTQO12-02	D	Tentative de création d'un fournisseur avec un couple raison sociale / ville déjà existant.	CAQO01
Modifier un fournisseur			
CTQO13-01	L	Test aux limites de modification d'un fournisseur.	CAQO01 CAQO05
CTQO13-02	D	Tentative de modification d'un fournisseur avec un couple raison sociale/ville déjà existant.	CAQO01
Supprimer un fournisseur			
CTQO14-01	N	Test de suppression d'un fournisseur.	CAQO03 CAQO05
CTQO14-02	N	Test de vérification de la conservation des données d'un fournisseur supprimé.	CAQO03 CAQO01
F0104 Créer un commentaire			
CTQO15-01	D	Test de saisie d'un commentaire.	CAQO01 CAQO04 CAQO18
Modifier un commentaire			
CTQO16-01	D	Test de modification d'un commentaire.	CAQO01 CAQO03 CAQO05 CAQO06 CAQO18
Supprimer un commentaire			

N° Fonction		Titre de la fonction	
Réf cas	Type de test	Description du critère d'acceptation	Réf critère
CTQO17-01	D	Tentative de suppression d'un commentaire.	CAQO03 CAQO05
CTQO17-02	N	Test de vérification de la conservation des données associées à un commentaire supprimé.	CAQO01 CAQO03
F0201	Accéder au système		
CTQO18-01	D	Tentative d'accès au système par un utilisateur inexistant dans le système.	CAQO01 CAQO02
CTQO18-02	D	Tentative de connexion d'un utilisateur sans la saisie d'un mot de passe.	CAQO01
CTQO18-03	D	Tentative d'accès au système avec un couple identifiant / mot de passe erroné.	CAQO01 CAQO10
CTQO18-04	N	Test de vérification des droits utilisateurs.	CAQO01 CAQO12 CAQO13 CAQO14
CTQO18-05	D	Tentative d'accès au système par un utilisateur invalide.	CAQO01 CAQO02
CTQO18-06	D	Tentative de modélisation d'un article de référence par un opérateur.	CAQO01 CAQO02 CAQO15 CAQO34
CTQO18-07	D	Tentative de réglage de la calibration d'un article de référence par un opérateur lors d'un contrôle.	CAQO01 CAQO02 CAQO20
CTQO18-08	D	Tentative d'annulation de la signature d'un nouveau modèle par un opérateur.	CAQO01 CAQO02 CAQO22
F0302	Gérer les articles de référence		
CTQO20-01	D	Tentative de modélisation ou de modification d'un article de référence par un opérateur.	CAQO02 CAQO04 CAQO05 CAQO15 CAQO16
CTQO20-02	D	Tentative de réglage de la calibration d'un article de référence par un opérateur.	CAQO02 CAQO20
CTQO20-03	D	Tentative d'annulation de la signature d'un modèle par un opérateur.	CAQO01 CAQO02 CAQO22
CTQO20-04	D	Tentative de modification des modèles associés à un article de référence déjà utilisé pour effectuer des contrôles.	CAQO21
CTQO20-05	N	Test de vérification de la composition de l'identification du modèle (nom fichier), du fichier de configuration, et des fichiers « image » (AC).	CAQO09 CAQO24 CAQO25
CTQO20-06	S	Test de validation d'une opération de comparaison lors de la survenue d'une coupure alimentation.	CAQO03
F0401	Préparer le contrôle		
CTQO21-01	D	Tentative de contrôle de lot avec un article de référence : non-valide partiellement modélisé partiellement calibré.	CAQO01 CAQO08 CAQO33

N° Fonction		Titre de la fonction	
Réf cas	Type de test	Description du critère d'acceptation	Réf critère
CTQO21-02	N	Test de vérification de la composition de la définition du contrôle.	CAQO17 CAQO02 CAQO04 CAQO05
CTQO21-03	D	Tentative de contrôle avec un modèle non configuré.	CAQO01 CAQO26
CTQO21-04	L	Tentative de signature avec deux croix très éloignées de la position de celles du modèle.	CAQO27
CTQO21-05	N	Test d'annulation de la signature d'un échantillon.	CAQO28 CAQO05
F0402	Traiter les différences		
CTQO22-01	D	Tentative de caractérisation d'un défaut sans saisie de commentaire.	CAQO18 CAQO29
CTQO22-02	D	Tentative de contrôle d'un article, avant la fin du contrôle de toutes les faces de l'article précédent.	CAQO19
CTQO22-03	D	Test de vérification de la seule prise en compte des défauts définis après interprétation de toutes les différences.	CAQO30
CTQO22-04	N	Test de reprise de l'interprétation des différences enregistrées par le système, à l'issue d'une comparaison.	CAQO31
CTQO22-05	D	Tentative de clôture d'un contrôle avant la fin du contrôle de toutes les faces de l'article.	CAQO01 CAQO32
F0501	Consulter et imprimer un rapport		
CTQO23-01	N	Test de vérification de la restitution écran du rapport et de l'impression papier des contrôles réalisés.	CAQO06
F0502	Créer un rapport		
CTQO24-01	D	Tentative de création de rapport personnalisé avec un nom déjà existant.	CAQO02 CAQO03 CAQO04 CAQO07
CTQO24-02	S	Test de coupure alimentation lors de l'impression d'un rapport de contrôle.	CAQO03 CAQO06
F0601	Sauvegarder, restaurer et archiver des enregistrements		
CTQO25-01	N	Test de vérification du chemin d'accès à la base de données (.mdb), ainsi qu'aux types de rapports (journalier, lot d'analyse, paramétrable, personnalisé).	CAQO03
CTQO25-02	N	Test de vérification du chemin d'accès au modèle (type AC), ainsi qu'aux fichiers de configuration (signatures des modèles) (AC).	CAQO03
CTQO25-03	N	Test de vérification du chemin d'accès aux fichiers images des modèles et des échantillons (.jpg).	CAQO03
CTQO25-04	N	Test de la sauvegarde des données des modèles, et des contrôles d'un lot	CAQO02 CAQO03 CAQO04 CAQO05
CTQO25-05	N	Test de restauration des données sauvegardées de modèles et de contrôles de lots, et vérification de l'intégrité des données restaurées.	CAQO03 CAQO35 CAQO36 CAQO37
CTQO25-06	N	Test de vérification de l'intégrité des données archivées de modèles et de contrôles de lots.	CAQO03

1 N= nominal : test effectué dans les conditions normales

D= défaillant : test effectué en utilisant des valeurs erronées

L= limite : test effectué en utilisant des références minimales et maximales erronées

S= stress : test effectué en nominal, basé sur la rapidité d'action et le délai de réponse

3.3.2 Fiches d'essais

Le tableau suivant décrit l'enchaînement de cas de tests par fiche d'essai.

Réf Fiche	Libellé fiche	Enchaînement des cas de tests
FEQO_EXASCAN_01	Gérer les utilisateurs	CTQO01-04 CTQO01-01 CTQO01-02 CTQO01-03 CTQO02-01 CTQO02-02 CTQO03-01 CTQO03-02 CTQO04-01 CTQO04-02 CTQO05-01 CTQO06-01
FEQO_EXASCAN_02	Gérer les articles	CTQO08-01 CTQO08-02 CTQO08-03 CTQO08-04 CTQO09-01 CTQO09-02 CTQO10-01 CTQO10-02 CTQO10-03 CTQO11-01 CTQO11-02
FEQO_EXASCAN_03	Gérer les fournisseurs	CTQO12-01 CTQO12-02 CTQO13-01 CTQO13-02 CTQO14-01 CTQO14-02
FEQO_EXASCAN_04	Gérer les commentaires	CTQO15-01 CTQO16-01 CTQO17-01 CTQO17-02
FEQO_EXASCAN_05	Gérer les droits d'accès	CTQO18-01 CTQO18-02 CTQO18-03 CTQO18-04 CTQO18-05 CTQO18-06 CTQO18-07 CTQO18-08
FEQO_EXASCAN_06	Gérer les articles de référence	CTQO20-01 CTQO20-02 CTQO20-03 CTQO20-04 CTQO20-05 CTQO20-06
FEQO_EXASCAN_07	Préparer le contrôle	CTQO21-01 CTQO21-02 CTQO21-03 CTQO21-04 CTQO21-05 CTQO21-06
FEQO_EXASCAN_08	Traiter les différences	CTQO22-01 CTQO22-02 CTQO22-03 CTQO22-04 CTQO22-05
FEQO_EXASCAN_09	Créer un rapport, consulter les rapports et les impressions des rapports	CTQO23-01 CTQO24-01 CTQO24-02
FEQO_EXASCAN_10	Sauvegarder / restaurer des enregistrements Archivage et restauration des enregistrements	CTQO25-01 CTQO25-02 CTQO25-03 CTQO25-04 CTQO25-05 CTQO25-06

3.3.3 Rapport de qualification opérationnelle

A l'issue de l'exécution de ces Fiches d'essais, un rapport de conclusion de QO est rédigé. Ce rapport décrit les résultats obtenus lors de l'exécution du protocole de QO, l'analyse des non-conformités et le résultat final du protocole.

3.3.3.1 Bilan des résultats des tests

Réf fiche d'essai	Description	N° Exé	C/NC	N° Fiche anomalie
FEQO_EXASCAN_01	Gérer les utilisateurs	1	NC	FAQO_EXASCAN_02 FAQO_EXASCAN_03 FAQO_EXASCAN_04
FEQO_EXASCAN_02	Gérer les articles	1	NC	FAQO_EXASCAN_01
FEQO_EXASCAN_03	Gérer les fournisseurs	1	NC	FAQO_EXASCAN_05
FEQO_EXASCAN_04	Gérer les commentaires	1	NC	FAQO_EXASCAN_06
FEQO_EXASCAN_05	Gérer les droits d'accès	1	C	Pas d'anomalie rencontrée dans le cadre de l'exécution de cette fiche d'essai
FEQO_EXASCAN_06	Gérer les articles de référence	1	C	Pas d'anomalie rencontrée dans le cadre de l'exécution de cette fiche d'essai
FEQO_EXASCAN_07	Préparer le contrôle	1	NC	FAQO_EXASCAN_07
FEQO_EXASCAN_08	Traiter les différences	1	C	Pas d'anomalie rencontrée dans le cadre de l'exécution de cette fiche d'essai
FEQO_EXASCAN_09	Créer un rapport, consulter les rapports et les impressions des rapports	1	NC	FAQO_EXASCAN_08
FEQO_EXASCAN_10	Sauvegarder / restaurer des enregistrements Archivage et restauration des enregistrements	1	C	Pas d'anomalie rencontrée dans le cadre de l'exécution de cette fiche d'essai

3.3.3.2 Bilan des anomalies enregistrées

N° anomalie	Fiche de Description l'anomalie	État	Conséquence	Criticité	Actions à mettre en œuvre
FAQO_EXAS CAN_01	Exascan accepte au niveau de la case « référence de l'article » : des mots de 30 lettres comme nombre de pose : 35 ; 6 ; 1.10 ⁹ comme nombre de face : 35 ; 6 ; 1.10 ⁹ Ce qui est aberrant.	A clôturer	Utilisation erronée du système	2	Les références des ADC seront rentrées tel qu'il est indiqué sur la procédure d'utilisation d'Exascan IG DQ/CdQ 0025 L007 *A 0011
FAQO_EXAS CAN_02	Exascan accepte des chiffres, des sigles ou encore une lettre dans la case « Nom », lors de la création d'un nouvel utilisateur. Alors qu'en théorie il est impossible de rentrer des chiffres à la place du nom ou encore le nom doit être composé de plus d'une lettre	A clôturer	Perte de traçabilité Gestion des profils erronée	2	Exascan sera utilisé par quatre techniciens en routine, les nouveaux utilisateurs seront définis par un administrateur. Tout utilisateur recevra une formation adéquate et sera sensibilisé. IG DQ/CdQ B025 L007 *A 0011
FAQO_EXAS CAN_03	Exascan accepte des chiffres, des sigles ou encore une lettre dans le champ « Mot de passe », lors de la création d'un nouvel utilisateur. Alors qu'en théorie il est impossible de rentrer des chiffres, des sigles ou encore une lettre comme mot de passe	A clôturer	Mot de passe facile à trouver Accès par une personne non autorisée Perte de traçabilité	2	Idem FEQO_EXASCAN_02
FAQO_EXAS CAN_04	Exascan n'accepte pas les caractères spéciaux suivants « ! @ # ... » comme mot de passe lors de la création d'un nouvel utilisateur. Lorsqu'on modifie le mot de passe d'un utilisateur Exascan accepte ces sigles, ce qui est contradictoire	A clôturer	Perte de traçabilité	2	Exascan sera utilisé par quatre techniciens en routine qui recevront une formation au préalable. Ces sigles seront exclus des différents mots de passe choisis par les techniciens. IG DQ/CdQ B025 L007 *A 0011

N° Fiche anomalie	Description de l'anomalie	État	Conséquence	Criticité	Actions à mettre en œuvre
FAQO_EXAS CAN_05	Exascan n'accepte pas les sigles « ! @ # ... » lors de la création d'un fournisseur. Lorsqu'on modifie le fournisseur Exascan accepte ces sigles, ce qui est contradictoire	A clôturer	Gestion des fournisseurs erronée	2	Ces sigles seront exclus de la gestion des fournisseurs. IG DQ/CdQ B025 L007 *A 0011
FAQO_EXAS CAN_06	La suppression d'un commentaire associé à un défaut entraîne sa disparition sur tous les rapports de contrôle effectués	A clôturer	Perte de traçabilité Acceptation d'un lot non conforme	2	Les utilisateurs seront sensibilisés à la procédure, IG DQ/CdQ B025 L007 *A 0011. Ils recevront en outre une formation selon cette procédure
FAQO_EXAS CAN_07	Quand on signe l'échantillon avec deux croix très éloignées de la position de celle du modèle, le contrôle indique zéro différence alors que l'on aurait dû obtenir un très grand nombre de différence	A clôturer	Acceptation d'un lot non conforme	2	Lors du contrôle en routine, les croix seront très proches de celles du modèle tel que le recommande le fournisseur. Dans ces conditions, le nombre de différence est acceptable. Tous les utilisateurs recevront une formation adéquate IG DQ/CdQ B025 L007 *A 0011.
FAQO_EXAS CAN_08	Arrêt de l'impression lors d'une coupure d'alimentation électrique. Pas de reprise de l'impression au même niveau lors de la survenue de l'alimentation électrique	A clôturer	Rapport de contrôle erroné	2	Réimpression du rapport

3.3.3.3 Conclusion

L'exécution de la QO est acceptée sous réserve de la réalisation des actions correctives énoncées dans les paragraphes ci-dessus.

Toutes les actions correctives qui ont été mises en place ont permis de pallier aux différentes anomalies, la QO est donc approuvée par l'assurance Qualité.

3.4 Qualification de performance Exascan v3.0

La QP consiste à vérifier de manière documentée que le procédé et /ou avec son système intégré fonctionne tel que demandé à l'intérieur des limites prévues

3.4.1 Protocole de qualification de Performance

3.4.1.1 Objectifs

Il s'agit d'apporter la preuve documentée que le système Exascan fonctionne de façon correcte et régulière dans son environnement de production.

Ce protocole décrit :

- Les exigences à respecter
- Les actions à effectuer pour réaliser cette qualification

Il décrit également les critères d'acceptation qui permettront de déterminer si l'exécution des fiches d'essai est Satisfaisante, Satisfaisante sous Réserve ou Non Satisfaisante.

Les responsabilités sont les mêmes que celles de la QO, les documents de références utilisés sont également les mêmes, en plus du rapport de QO.

3.4.1.2 Procédure de Qualification de Performance

La Qualification de performance comprend deux étapes :

- Vérification avant suivi du service régulier
- Suivi du service régulier du système en exploitation

Le principe d'exécution est le même que celui de la QI et la QO

3.4.1.2.1 Vérification avant suivi du service régulier

Cette vérification a pour but de s'assurer que les étapes précédentes de validation ont été réalisées conformément aux critères préétablis et de vérifier que :

- La documentation relative au système et à son utilisation a été rédigée, approuvée et diffusée,
- Les utilisateurs sont qualifiés et possèdent le bon profil d'accès,
- Les données pharmaceutiques sont validées
- Les actions correctives issues des précédentes étapes de validation sont effectivement mises en place.

3.4.1.2.1 Suivi du service régulier

Cette étape consiste à mettre en œuvre une structure de surveillance accrue des processus critiques du système afin de vérifier le service régulier en environnement réel de production. Le suivi du service régulier se déroule sur une période de un mois représentative de l'utilisation du système.

Le suivi du service régulier a pour objectif la vérification des objectifs identifiés dans le cahier des charges par la mise en place et le suivi d'indicateurs sur l'utilisation et l'exploitation du système.

3.4.1.2 Spécification des tests

3.4.1.2.1 Vérification avant suivi du service régulier

Les éléments vérifiés sont les suivants :

- Les procédures d'exploitation informatique (incluant les éventuelles actions correctives organisationnelles liées à des anomalies identifiées en QI),
- La référence aux rapports de QI et de QO
- Les preuves de la formation des utilisateurs (supports de formation, enregistrements)
- les preuves documentées de l'affectation du bon profil d'accès à tous les utilisateurs
- les preuves documentées de la validation des Articles de référence utilisés par le système.

Les critères d'acceptation de cette vérification avant suivi du service régulier sont listés dans le tableau suivant.

N° du critère	Libellé du critère d'acceptation
CAQP-101	Tous les documents de définition du système (cahier des charges, spécification fonctionnelle, dossier de conception, sont présents, à jour, et approuvés
CAQP-102	Toutes les procédures d'exploitation informatique sont présentes, à jour, approuvées, diffusées, connues et appliquées
CAQP-103	Tous les modes opératoires sont présents, à jour, approuvés, diffusés, connus et utilisés
CAQP-104	Tous les utilisateurs ont reçu une formation correspondant à leur utilisation du système ; cette formation est enregistrée et évaluée
CAQP-105	Les profils d'accès sont attribués aux utilisateurs conformément à leur niveau d'utilisation du système
CAQP-106	Les Articles de référence utilisés dans le système sont validés par les personnes autorisées
CAQP-107	Les actions correctives à mettre en place suite à l'exécution de la QI et de la QO sont effectivement mises en place

3.4.1.2.2 Suivi du service régulier

Les processus pour lesquels sont mis en place des indicateurs de suivi de service régulier sont les suivants :

N° Processus	Libellé du processus
PR01	Gestion des accès et des enregistrements
PR02	Gestion des articles de référence
PR03	Contrôle d'un échantillon
PR04	Traçabilité des contrôles effectués
PR05	Administration de l'application
PR06	Formation des utilisateurs

Les critères d'acceptation associés à ces processus sont les suivants :

N° Critère	Libellé du critère d'acceptation	N° Processus
CAQP-201	Les profils définis ne sont pas modifiés.	PR01
CAQP-202	Seuls les utilisateurs autorisés et formés ont accès au système.	PR01 PR06
CAQP-203	Les modifications des articles de référence validés sont documentées.	PR02
CAQP-204	Les articles de référence utilisés dans le système ainsi que les modifications apportées sont validés par les personnes autorisées et formées.	PR02 PR06

N° Critère	Libellé du critère d'acceptation	N° Processus
CAQP-205	Le nombre de défauts détectés sur un même échantillon est constant.	PR03
CAQP-206	Le nombre de différences détectées qui ne correspondent pas à des défauts est inférieur à 20 par contrôle.	PR03
CAQP-207	Le nombre de défauts détectés autrement que par Exascan et non détectés par Exascan est nul.	PR03
CAQP-208	Tous les ajouts, et les modifications d'articles de référence et des comparaisons sont tracés.	PR04
CAQP-209	Les données sont sauvegardées à intervalles définis (dans la procédure de sauvegarde). Les supports de sauvegardes sont stockés dans des endroits séparés et sûrs dans le même bâtiment.	PR05
CAQP-210	La restauration n'altère pas les données, et est effectuée par une personne autorisée.	PR05
CAQP-211	Les incidents déclarés sur l'application Exascan sont documentés et des actions correctives sont mises en place.	PR05

3.4.2 Fiches d'essais

Les détails des actions à effectuer pour réaliser les tests et les résultats attendus associés sont contenus dans les fiches de contrôle suivantes :

Ref Fiche d'essai	Libellé de la fiche d'essai
Ref Cas de test	Libellé du cas de test
FEQP_EXASCAN_01	Fiche de Qualification de Performance Avant démarrage
CTQP101	Vérification des documents de définition du système
CTQP102	Vérification des procédures d'exploitation informatique
CTQP103	Vérification des modes opératoires
CTQP104	Vérification de la formation des utilisateurs
CTQP105	Vérification des profils d'accès au système
CTQP106	Vérification des Articles de référence utilisés dans le système
CTQP107	Vérification des actions correctives à mettre en place suite à l'exécution de la QI et de la QO
FEQP_EXASCAN_02	Fiche de Qualification de Performance en Suivi régulier
CTQP201	Vérification de la modification des profils.
CTQP202	Vérification des utilisateurs du système.
CTQP203	Vérification de la modification des articles de référence.
CTQP204	Vérification de la modification des articles de référence utilisés dans le système.

Ref Fiche d'essai	Libellé de la fiche d'essai
Ref Cas de test	Libellé du cas de test
CTQP205	Vérification du nombre de défauts détectés sur un même échantillon.
CTQP206	Vérification du nombre de différences détectées qui ne correspondent pas à des défauts.
CTQP207	Vérification du nombre de défauts non détectés par Exascan
CTQP208	Vérification de la traçabilité des modifications.
CTQP209	Vérification de la sauvegarde des données.
CTQP210	Vérification des restaurations de données.
CTQP211	Vérification des incidents déclarés sur l'application.

3.4.3 Rapport de qualification de Performance

A l'issue de l'exécution de ces Fiches d'essais, un rapport de conclusion de QP est rédigé. Ce rapport décrit les résultats obtenus lors de l'exécution du protocole de QP, l'analyse des non-conformités et le résultat final du protocole.

3.4.3.1 Bilans des résultats des tests

Réf fiche d'essai	Description	N° Exé	C/NC	N° Fiche anomalie
FEQP_EXASCAN_01	Fiche de contrôle avant démarrage	1	C	Pas d'anomalie rencontrée dans le cadre de l'exécution de cette fiche d'essai
FEQP_EXASCAN_02	Fiche de contrôle suivi régulier	1	NC	FAQP_EXASCAN_01 FAQP_EXASCAN_02

3.4.3.1 Bilans des anomalies enregistrées

N° Fiche anomalie	Description de l'anomalie	État	Conséquence	Criticité	Actions à mettre en œuvre
FAQP_EXASCAN_01	Exascan réalise à la suite de plusieurs contrôles, plus de 20 différences non considérés comme des défauts	A clôturer	Un grand nombre de différences à interpréter, ce qui peut entraîner un manque d'attention sur un véritable défaut et donc Libération d'un lot non conforme.	2	Les différences seront interprétées une par une, et pour chaque ADC, une validation est mise en œuvre pour diminuer le nombre de différences. IG DQ/CdQ B025 L007 *C 0020
FAQP_EXASCAN_02	Le système Exascan ne détecte pas des différences sur un même échantillon, telles que : - les points des « i » - ou encore des chiffres	A clôturer	Libération d'un lot non conforme.	1	Modification du Logiciel Exascan

3.4.3.2 Conclusion

Suite à l'exécution de la QP, il s'est révélé une anomalie bloquante pour laquelle une action corrective doit être mise en place pour résoudre cette anomalie, avant toute poursuite de la validation.

L'action corrective à mettre en place est une modification du logiciel Exascan pour ce qui concerne les étuis. Il s'avère que la société commercialisant le logiciel Exascan n'existe plus pour diverses raisons. Il est donc impossible dans l'immédiat, sans aucune action corrective de mettre en exploitation le système Exascan pour le contrôle des étuis. L'exécution de la QP est donc refusée par L'Assurance Qualité.

A L'issue de la QP, un rapport final de validation est rédigé, il consiste à faire une synthèse des résultats des tâches de validation effectuées (résultats obtenus lors des qualifications), ce qui permet de conclure définitivement quant à la validité du système.

Activité	Conformité	Commentaire / Anomalie
Rédaction du plan de validation	C	RAS
Rédaction du protocole et des fiches d'essais de QI	C	RAS
Rédaction du protocole et des fiches d'essais de QO	C	RAS
Rédaction du protocole et des fiches d'essais de QP	C	RAS
Exécution de la QO	C	RAS
Exécution de la QP avant démarrage	C	RAS
Exécution de la QP suivi du service régulier	NC	Anomalie à corriger
Rédaction du rapport final de validation	NC	Anomalie à corriger

Au vu de ces résultats, (anomalie bloquante en QP), on considère la validation du système Exascan non satisfaisante par rapport aux risques pharmaceutiques encourus, pour ce qui concerne le contrôle des étuis. La mise en exploitation est donc reportée pour les étuis.

CONCLUSION

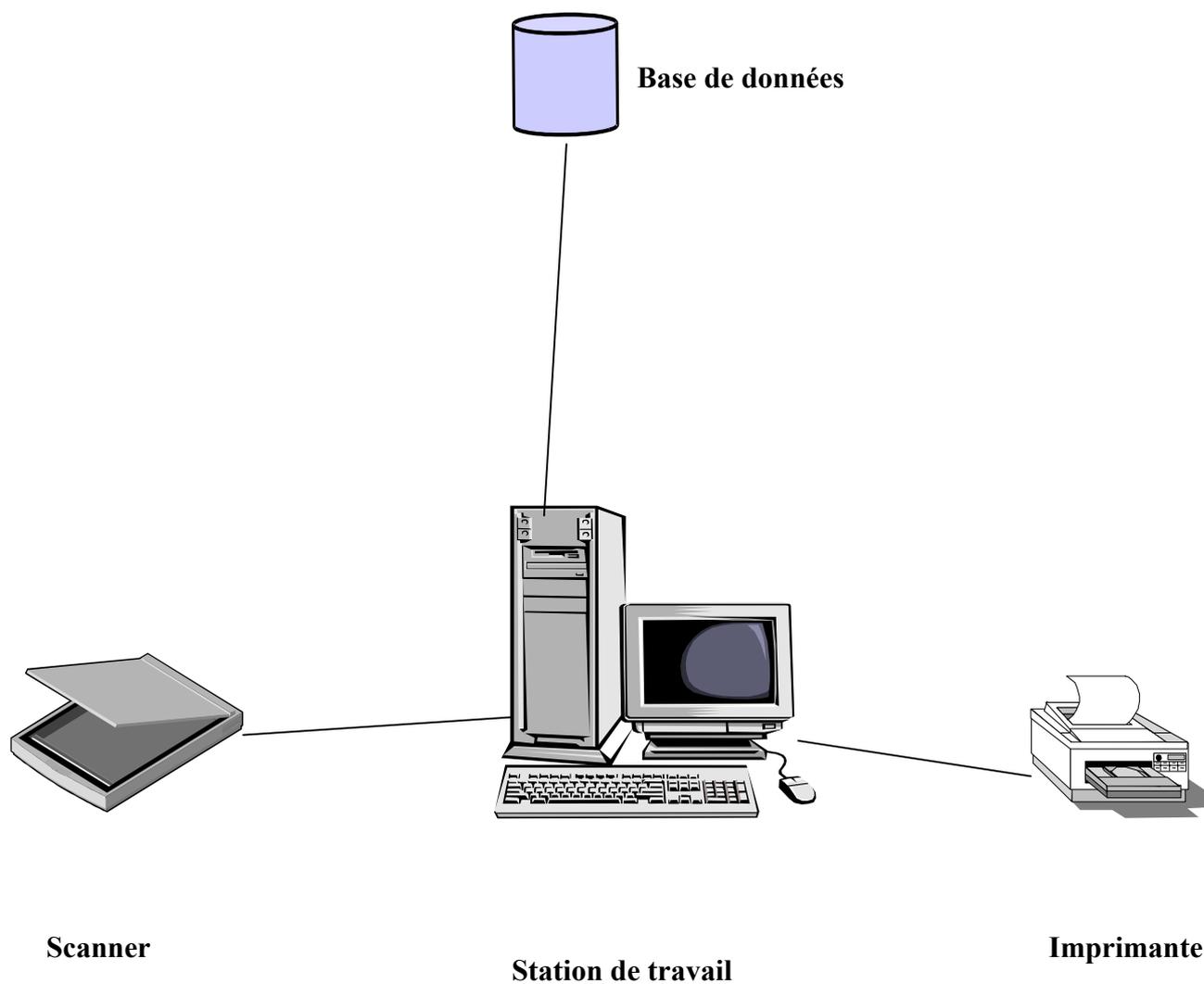
La validation des systèmes informatisés est un sujet très complexe. Quel que soit l'organisme réglementaire dont elles émanent, les recommandations en terme de validation sont très voisines et les objectifs sont identiques. Cependant, aucun organisme n'explique en détail comment valider un système informatique et quel modèle de documentation utiliser. Le flou qui existe à ce niveau profite à certaines entreprises qui vendent à des prix d'or des process de validation. La multiplicité et la diversité des applications existant aujourd'hui sur le marché empêche d'émettre une documentation unique qui servirait de référentiel de validation.

En prenant l'exemple de la validation de l'application Exascan, je vous ai présenté une facette de la validation d'un système informatisé. Cet exemple met en évidence la nécessité de valider un tel système. En effet pour un contrôle plus fiable des étuis et des notices, et par rapport à l'œil humain, il était indispensable de disposer d'une application validée et fiable au regard des autorités de santé. Les différentes étapes de la qualification ont permis d'atteindre les objectifs fixés, la validation d'Exascan. Des actions correctives doivent y être apportées pour obtenir des résultats satisfaisants sur le contrôle des étuis.

La validation des systèmes informatisés jugés critiques est indispensable; elle permet au laboratoire, ainsi qu'aux inspecteurs, d'avoir pleinement confiance dans la qualité des produits fabriqués car elle implique un procédé bien connu et sous contrôle. Cette démarche coûteuse et contraignante doit être vécue par tous comme un outil de progrès nécessaire et non comme une contrainte réglementaire à subir.

Afin de mener à bien une validation d'un système informatisé, il est très important de s'appuyer sur une démarche précise, rigoureuse, méthodique et transparente. C'est à chaque entreprise de définir le niveau et la qualité de la validation à apporter au projet informatique suivant l'exigence réglementaire auquel elle prétend. Il est nécessaire pour cela qu'elle puisse se donner les moyens humains et financiers d'y parvenir car la validation est un exercice continu qui demande du personnel qualifié et beaucoup de temps.

ANNEXE A



BIBLIOGRAPHIE

[1] AFSSAPS : Agence de sécurité sanitaire des produits de santé

Bulletin officiel : Bonne Pratique Fabrication édition 1998

[2] Federal register Department of Health and Human Services FDA 21 CFR part 210

and 211 current Good Manufacturing Practice May 1996

[3] GMP Good Manufacturing Practices Commission européenne Direction générale

industrie pharmaceutique et cosmétique édition 1999

[4] FDA : Food and Drug administration: Center for Drug Evaluation and Research

Guide to inspection of computerized systems used in the manufacture of drug producing- The Bluebook février 1983

[5] GAMP Forum (Good Automated Manufacturing Practice Forum)

GAMP GUIDE for Validation of Automated Systems in Pharmaceutical Manufacture, December 2001

[6]. R.F. TETZLAFF

GMP Documentation Requirements for Automated Systems, Part 1 - Pharmaceutical Technology, March 1992

[7]. R.F. TETZLAFF

GMP Documentation Requirements for Automated Systems, Part II - Pharmaceutical Technology, April 1992

[8]. R.F. TETZLAFF

GMP Documentation Requirements Part III - FDA Inspections of Computerized Laboratory Systems Pharmaceutical Technology, April 1992

[9] A.J TRILL

Computerized Systems and GMP, A UK Perspective : Part I Background and method ; Part II Inspection Findings ; Part III Best Practices and Topicals Issues ; Pharmaceutical Technology International 1993

[10] S. Roman Pourquoi et comment valider un système STP Pharma Pratiques (7) 5 332-338 1997

[11] P. ETIEVANT

Validation des systèmes informatisés en environnement réglementé. Stratégies et justification économique - STP Pharma Pratiques 4 (3), 158-163, 1994

[12] FDA. Federal Register - Part VII, 21 CFR Parts 820, 61 (195) : p. 52657.- US Dept. of Health and Human Services, FDA, October 1996

[13] Federal register Department of Health and Human Services FDA 21 CFR part 11 current Good Manufacturing Practice Electronic Records and Electronic Signatures March 1997

[14] Béjoint H.-La signature électronique dans l'industrie pharmaceutique. Rapport d'une commission SFSTP.- STP Pharma Prat., 10 382-389, 2000

[15] C. Jambart

L'Assurance Qualité, les normes ISO 9000 en pratique- Edition Economica 1997, 2^{ème} édition Paris

[16] T. Largeron et G Toly Validation des systèmes informatisés L'approche et les GAMP STP Pharma pratiques 7 (5) 366-367 1997

[17] Singer K., Greene J. -Note for guidance : GMP for Medicinal Products Computerized Systems.-CSV Contents, Hoffmann – la Roche Ltd., 1996

[18] Comité européen de normalisation (CEN). - lignes directrices pour l'application iso 9001 au développement à la mise à disposition et à la maintenance du logiciel. - Normes pour la gestion de la qualité et l'assurance de la qualité (ISO 9000-3:1991). CEN 1993, Réf. n° EN 29000-3: 1993 F, pp. 365-87.

[19] **FDA. - General Principles of Software Validation.** Draft Guidance, Version 1.1. - US Department of Health and Human Services, FDA, June 1997.

[20] **M. Formet.** Commission SFSTP Mise en œuvre des tests de validation d'un système informatisé STP Pharma 11 (5) 255-261 2001

[21] Guide d'utilisation Exascan

DOCUMENT ELECTRONIQUE

[22] www.fda.gov

[23] www.dg3.eudra.org

[24] www.ich.org

[25] www.ispe.org

[26] www.agmed.sante.gouv.fr

GLOSSAIRE

AFSSAPS	Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AQ	Assurance Qualité
ARI	Analyse de Risque
BPF	Bonne Pratique de Fabrication
CdC	Cahier des Charges
CFR	Code of Federal Regulation
cGMP	current Good Manufacturing Practices
CSV	Computerized System Validation
DQ/CdQ	Département Qualité / Contrôle de la Qualité
ERP	Enterprise Resource Planning
FAT	Factory Acceptance Test
FDA	Food and Drug Administration
FS	Fonctionnal Specification
GAMP	Good Automated Manufacturing Practices
GMP	Good Manufacturing Practices
ICH	Conférence Internationale d'Harmonisation
LDP	Ligne Directrice Particulière
LIMS	Laboratory Information Management System
PQP	Plan Qualité Projet
QC&QD	Qualification de Conception et de Design
QI	Qualification d'Installation
QO	Qualification Opérationnelle
QP	Qualification de Performance
SAT	Site Acceptance Test
SDS	Software Design Specification
SFSTP	Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques
TU	Test Unitaire
URS	User's Requirements Spécification
VP	Plan de Validation