

LA GUIDA GAMP ALLA CONFORMITÀ AL FDA CFR 21 PART 11: Electronic Records & Electronic Signatures

Pier Luigi Agazzi - Commissione Informatica - AFI

Torniamo a parlare di record elettronici e firme elettroniche. Ormai l'entrata in vigore del codice dell'FDA [1] che ne ha regolamentato l'uso risale all'agosto 1997 e gli ispettori hanno iniziato a citare la Part 11 del CFR 21 nelle "Warning Letter" e nei 483 emessi a seguito delle loro visite ispettive. In realtà i requisiti espressi in questo codice erano in buona parte già contenuti nelle GMP europee [2], e sono stati oggetto dei manuali dell'AFI [3].

L'impatto di questa norma è piuttosto rilevante, in quanto tocca tutti i settori di una azienda farmaceutica: dalla produzione alla registrazione di una nuova medicina, dai laboratori alle procedure di informazione scientifica ai medici. Trattandosi però di requisiti raramente rispettati dai sistemi correntemente in uso nell'industria farmaceutica, ci si è resi immediatamente conto che il processo di adeguamento sarebbe stato lungo e costoso.

Si è iniziato dalla produzione. Chi già faceva uso avanzato di sistemi elettronici, ha iniziato di gran carriera gli adeguamenti ed ha già fatto un buon lavoro. Si trattava infatti di poter continuare a godere dei benefici di una gestione elettronica dei dati (pensate solo al tempo di approvazione dei batch record che può essere ridotto da alcuni giorni a qualche ora).

Altri invece si sono limitati ad iniziare dei piani di sensibilizzazione e di istruzione interna, ma con budget limitati e senza mettere mano agli adeguamenti veri e propri.

La maggior parte infine è semplicemente rimasta a guardare, in attesa di un invito esplicito da parte degli ispettori, siano essi dell'FDA, del ministero o dei clienti (per i terzisti).

I primi segnali che i tempi sono maturi stanno però arrivando: oltremare l'addestramento specifico degli ispettori sulla Part 11 è stato completato. Alcune grosse multinazionali stanno iniziando ad includere i requisiti della Part 11 nei loro "audit" periodici ai fornitori.

Per ora gli ispettori FDA si "accontentano" di vedere una attenta verifica dei sistemi in essere e di un ragionevole piano di adeguamento dei sistemi non conformi a cominciare dall'implementazione di eventuali contromisure procedurali in accordo alla circolare attuativa in vigore [4].

Dunque per chi ci tiene a non "macchiare" inutilmente la propria storia di osservazioni fatte dall'FDA è tempo di mettere in cantiere almeno un progetto di verifica della conformità dei propri sistemi. Il progetto di verifica in sé non è molto costoso e si conclude proprio con la preparazione di un piano di adeguamento. Questo piano poi può essere ragionevolmente dilazionato in modo che i tempi di attuazione siano sostenibili in termini sia economici che di risorse disponibili. Per chi volesse iniziare a mettersi in regola, diventa allora utilissima la guida redatta dall'apposito gruppo del GAMP Forum, lo Special Interest Group sul 21 CFR Part 11, che indica proprio **come fare per raggiungere la conformità** ai nuovi requisiti dell'FDA [5]. Data la rilevanza dell'argomento questa guida è stata inserita in una collana pubblicata congiuntamente dall'ISPE e dalla PDA, il che le conferisce una notevole autorevolezza, vista la risonanza di queste organizzazioni a livello internazionale che si aggiunge alla notorietà raggiunta dalle GAMP.

Nel seguito sintetizzeremo i contenuti di questa guida

che risulta di notevole ausilio sia nella pianificazione che nella esecuzione delle verifiche di conformità sia dei sistemi esistenti che dei sistemi nuovi.

Dapprima però presenteremo una sintesi in Italiano dei requisiti del CFR 21 Parte 11 per l'uso dei record elettronici e della firma elettronica in combinazione o in sostituzione della documentazione cartacea.

CFR21 PART 11

Il punto di vista della FDA è che i rischi di falsificazione e di modifica, senza lasciare traccia delle variazioni apportate, siano maggiori nel caso di un record elettronico¹ di firme elettroniche² rispetto agli analoghi documenti cartacei.

In queste condizioni verrebbe a cadere ad esempio la possibilità di perseguire penalmente l'autore di una firma elettronica, in quanto costui potrebbe ruscire questa firma semplicemente dimostrando quanto sia facile falsificarla.

Pertanto sono necessarie delle precauzioni specifiche che rendano altrettanto difficili tali falsificazioni o che consentano una loro agevole identificazione in caso di utilizzo improprio, sia esso intenzionale o casuale, di apparecchiature elettroniche che generano record elettronici.

Con questa premessa è più facile seguire il filo conduttore di tutto il CFR 21 Parte 11. Esso è diviso in tre parti chiaramente identificate dalla numerazione per la verità un po' particolare scelta dall'FDA che ha assegnato un numero di cifre pari al numero delle parti, omettendo anche le numerazioni pari nella parte B:

Parte A—Generalità

11.1 Scopo

Spiega che i requisiti del CFR 21 Parte 11 per l'uso dei record elettronici e della firma elettronica sono formulati per consentire l'uso di documenti elettronici ai fini regolatori in sostituzione della documentazione cartacea.

Si individuano poi i casi in cui la Parte 11 si applica, cioè quando dei dati significativi ai fini GMP/GLP/GCP (GxP) sono memorizzati in un sistema computerizzato.

11.2 Implementation.

Si identificano qui i casi in cui è ammesso l'uso di documenti in formato elettronico.

Tra questi sono ammessi tutti i documenti che non devono essere inviati all'FDA, cioè quelli che devono essere conservati presso l'industria.

Mentre per i documenti da inviare direttamente all'FDA, l'ammissibilità del formato elettronico e le modalità di invio sono rimandate ad un documento a parte, il docket No. 925-0251.

11.3 Definitions.

Nelle definizioni, oltre a rimandare alle definizioni utilizzate nelle GMP si presentano le definizioni specifiche della parte 11:

Electronic Record: Qualsiasi combinazione di testo, grafica, audio o altre informazioni rappresentate in forma digitale, che è creata, mantenuta, modificata, archiviata, recuperata o distribuita tramite un sistema computerizzato.

Electronic signature: Una compilazione a computer di una serie di simboli eseguiti ed utilizzati da una persona per essere il legale equivalente della firma manuale.

Digital signature: Come la firma elettronica, ma registrata in formato criptato (quindi con un grado di sicurezza superiore)

Biometrics: metodi di verifica dell'identità di un individuo basati sulla misura di caratteristiche fisiche misurabili ed univoche.

Handwritten signature: Firma manoscritta

Closed System: un ambiente in cui l'accesso al sistema è sotto il controllo del responsabile del contenuto dei record elettronici presenti nel sistema.

Open system: ove non è applicabile la definizione precedente

Oltre a queste vale la pena considerare anche le seguenti:
Audit Trail: Una registrazione (record) cronologica delle attività svolte sul sistema, sufficiente a permettere la ricostruzione, la revisione, l'esame della sequenza di avvenimenti o attività che hanno condotto al record finale.

Password (ISO) Una stringa di caratteri conosciuta soltanto dall'Utente e che permette all'utente stesso di avere accesso al sistema o al set di dati. Usualmente la password è immessa dopo un codice identificativo (ID).

Parte B—Electronic Records

11.10 Controls for closed systems.

I sistemi chiusi che contengono record elettronici devono essere convalidati ed in particolare deve essere verificata la loro capacità di riconoscere eventuali alterazioni effettuate ai record. Inoltre deve essere assicurata la possibilità da parte di un ispettore FDA di effettuare delle copie di questi record e di verificarne (agevolmente) il contenuto per tutto il tempo di validità del prodotto. Questo significa che i record devono essere archiviati, e protetti (da alterazioni come da guasti del sistema) insieme al software che ne consenta un agevole reperimento e consultazione.

Il meccanismo richiesto per la protezione dalle alterazioni è l'Audit Trail che è un libro giornale in cui il sistema registra automaticamente tutte le operazioni di creazione, modifica o cancellazione di un record, complete di data ora e autore.

In caso di modifica deve essere riportato il valore precedente e quello successivo alla modifica in modo da assicurare la ricostruibilità del record originale.

Sono poi richiesti alcuni controlli accessori su:

- l'addestramento del personale che sviluppa, mantiene e usa il sistema sui requisiti della part 11
- la sequenzialità delle operazioni effettuate
- l'identificazione di eventuali dispositivi impiegati (ad esempio i lettori di codici a barre, ecc.)
- la distribuzione della documentazione di sistema

11.30 Controls for open systems.

Per i sistemi aperti, è richiesto un grado di protezione superiore per assicurare la riservatezza dei dati, quindi oltre ai requisiti dei sistemi chiusi sono richiesti la criptatura dei dati e la firma digitale.

11.50 Signature manifestations.

Tutte le volte che un record deve essere firmato o una firma viene mostrata, ad esempio in una pagina video o in una stampa, devono essere riportate il nome per esteso del firmatario, la data e l'ora ed il significato della firma (come approvazione revisione, ecc.).

Queste informazioni devono essere protette quindi sono soggette agli stessi controlli dei record elettronici.

11.70 Signature/record linking.

I record elettronici che devono essere firmati devono contenere un riferimento univoco ad una firma (che può anche essere manoscritta se ne viene gestito il riferimento univoco al rispettivo record elettronico). Questo collegamento deve assicurare che non sia possibile alterarlo, ovvero non sia possibile trasferire una firma ad un altro record.

Parte C—Electronic Signatures

11.100 General requirements.

La firma elettronica deve essere unica, ed assegnata ad un individuo di cui sia stata accertata l'identità. Anche se disabilitata non potrà più essere riutilizzata o riassegnata ad altri. Chi intende impiegare la firma elettronica nel suo stabilimento deve notificarlo all'FDA (per iscritto).

11.200 Electronic signature components and controls.

Per le firme non basate su metodi biometrici dovranno essere composte da due parti distinte, un codice utente o un badge e una password nota esclusivamente all'assegnatario della password.

Le firme basate su metodi biometrici devono essere progettate per assicurare di essere utilizzabili esclusivamente dal legittimo proprietario.

11.300 Controls for identification codes/passwords.

La combinazione codice utente (o badge) e password deve assicurare l'unicità della firma elettronica. Questo significa che, non volendo imporre limiti alla scelta della password da parte dell'utente, il codice di ciascun utente deve essere unico.

La password deve essere periodicamente rivista per

evitarne l'invecchiamento (cioè la probabilità che possa essere stata scoperta). Così pure i badge devono essere verificati. In caso di ripetuti tentativi di accesso non riusciti, questi devono essere rilevati e riportati al sistema di sicurezza ed ai responsabili della organizzazione.

La guida per raggiungere la conformità

Data l'elevata automazione delle odierne apparecchiature di fabbrica o di laboratorio è molto facile che siano presenti dei record elettronici che ricadono sotto la applicabilità della Part 11. Questo indipendentemente dal fatto che l'azienda sia intenzionata a rimanere con una gestione "cartacea" della documentazione.

Cerchiamo di capire meglio questo passaggio fondamentale. Supponiamo che un record elettronico sia stato stampato, firmato ed archiviato come solo documento ufficiale. Esiste però una copia elettronica di tale documento. Il punto di vista dell'FDA è che sia molto più facile per un malintenzionato manipolare questo record elettronico e ristamparlo rispetto al caso in cui questo fosse archiviato nel solo formato cartaceo.

Questa in estrema sintesi è la fondata preoccupazione di FDA che va ad impattare anche quelle organizzazioni che non sono intenzionate ad utilizzare dei record elettronici. Costoro sono quindi chiamati a dare evidenza almeno dell'impossibilità (della difficoltà) per questo ipotetico malintenzionato di manipolare i record elettronici. Questo significa effettuare una revisione critica sia dei nuovi sistemi che di quelli esistenti e nell'introdurre questa verifica nei protocolli di convalida dei sistemi computerizzati. Come nel caso delle ormai famose GAMP, il contributo fondamentale della guida che descriveremo nel seguito consiste da una parte in una metodologia strutturata per raggiungere la conformità, il cosiddetto Management Approach, dall'altra nelle appendici, cioè una serie di strumenti da utilizzare nella pratica.

Il Management Approach

Il Management Approach è focalizzato sui sistemi chiusi che vengono cioè utilizzati all'interno della fabbrica, non vengono quindi affrontate le problematiche delle firme digitali o biometriche. Anche le problematiche relative al "ritiro" di sistemi non considerati adeguati né adeguabili non vengono considerate (almeno per ora).

Il punto di partenza del Management Approach sono i principi formulati da FDA nella citata Policy Guide [4]. Dato che molti sistemi in uso non sono, almeno in parte, in conformità con i requisiti della Parte 11, per ora gli ispettori FDA si "accontentano" di riscontrare una attenta verifica dei sistemi in essere. Purchè accompagnata da un ragionevole piano di adeguamento, a cominciare dall'implementazione di eventuali contromisure procedurali. Il management approach consiste nel percorso finalizzato al raggiungimento di questo obietti-

vo. Esso è articolato in tre passi preliminari:

1.1. Concordare gli obiettivi

È il compito dei massimi responsabili dell'azienda (nell'ottica Americana nessun obiettivo aziendale può essere raggiunto senza l'appoggio dei massimi livelli aziendali, più è in alto nei livelli gerarchici aziendali lo "sponsor" del progetto di conformità alla parte 11, più il progetto stesso risulterà credibile).

Un elenco di obiettivi da cui attingere copiosamente è elencato nella guida, dalla comprensione della norma, allo sviluppo di uno strumento per la misura del grado di non conformità, dall'addestramento degli utenti, al raggiungimento della conformità sia per i sistemi nuovi che per gli esistenti, ecc. Basta scegliere quelli più consoni alle proprie esigenze aziendali.

1.2. Comunicare a tutti

La consapevolezza di tutti dei requisiti della Parte 11 è indispensabile, tutti devono sapere che la firma elettronica è legalmente equivalente ad una firma autografa.

Poi tutti devono essere portati a conoscenza degli obiettivi che l'azienda si è data (quelli del punto precedente) per il raggiungimento della conformità alla Parte 11 e del come questo sarà posto in atto, con una anticipazione degli effetti su ogni singola funzione aziendale (QA, produzione, sistemi informativi, ecc.). In particolare, se si opta per la documentazione (esclusivamente) in formato elettronico dovrà anche essere informata l'FDA.

1.3. Concordare una interpretazione

Si tratta di stabilire una linea comune nell'applicazione pratica dei requisiti della parte 11. Visto l'impatto su tutti i settori di una azienda farmaceutica è necessaria la condivisione di un approccio comune. Questo diventa possibile solo a partire dai principi che hanno ispirato questa norma in quanto essendo i requisiti molto "concentrati", potrebbero essere interpretati in modi molto diversi fino allo "addomesticamento". Pertanto, molto pragmaticamente, le GAMP forniscono una copia del testo originale della part 11 con una serie di annotazioni che ne agevolano l'interpretazione. Questi commenti derivano da vari documenti e colloqui avuti direttamente con chi in FDA ha sviluppato la norma e l'ha poi diffusa tra gli altri ispettori. Questi documenti sono citati nella bibliografia della guida. Questo consente di calare i requisiti in modo ragionevole e uniforme all'interno dei vari settori dell'azienda. Una volta definiti gli obiettivi, cioè il "cosa" deve essere fatto, si inizia a concretizzare e definire il "come": per i sistemi nuovi e per i sistemi esistenti.

Il raggiungimento della conformità per i sistemi nuovi

Sono previsti 5 passi:

2.1. Istruzione del gruppo di lavoro

Si presuppone che il gruppo dedicato allo sviluppo di

nuovi progetti esista già e che quindi sia solo necessario istruirlo.

Per le piccole organizzazioni questo potrebbe non essere necessario in quanto il gruppo di lavoro è lo stesso che ha preparato l'interpretazione comune.

2.2. Specificare i requisiti per i fornitori

Il primo compito del gruppo di lavoro è di stendere dei requisiti che risultino comprensibili ai fornitori, anche a quelli che non abbiano dimestichezza con il 21 CFR Part 11.

2.3. Verificare la conformità ai requisiti

Per ogni fornitore si deve verificare la capacità del sistema oggetto di fornitura di soddisfare i requisiti sopra specificati. Questo possibilmente già durante l'audit al fornitore (poi potrebbe essere troppo tardi).

2.4. Aggiornare il Piano di Convalida

Una volta stabilito il grado di conformità del sistema è possibile prevedere le eventuali azioni correttive che dovranno essere previste nel piano della convalida del sistema.

2.5. Eseguire il Piano di Convalida

Una volta aggiornato il piano di convalida si tratta di metterlo in atto.

Il raggiungimento della conformità per i sistemi esistenti

È sicuramente l'attività più rilevante ed ostica, visto il gran numero dei sistemi esistenti. Anche qui sono previsti 5 passi:

3.1. Istituzione del gruppo di lavoro

Si tratta di istituire formalmente un gruppo di lavoro, solitamente di piccole dimensioni per questioni di efficienza. Almeno uno dei componenti deve conoscere i requisiti del 21CFR Part 11, ad esempio può aver partecipato alla preparazione della interpretazione comune.

3.2. Verifica della conformità dei sistemi

Serve una lista dei sistemi. Poi per ogni sistema va stabilito se il sistema è soggetto alla norma ed in tal caso si procede con una verifica della conformità.

A tal fine viene utilizzata una check-list che permette di stabilirne il grado di conformità.

3.3. Valutazione delle non conformità

Una volta completata la verifica di conformità si procede con una analisi delle non conformità riscontrate per individuare le eventuali azioni correttive e le risorse necessarie per adeguare il sistema e/o introdurre eventuali procedure operative per ovviare alla non conformità. La guida dettaglia le 5 opzioni più frequentemente applicabili.

Questa analisi consentirà di preparare un elenco completo delle azioni correttive completo delle relative priorità.

3.4. Sviluppo di un piano

La lista sopra citata diventa il nucleo di un piano di adeguamento che deve ovviamente affrontare questioni relative ai costi ed ai tempi dell'adeguamento. Per questa ragione è necessario che il piano sia approvato dalla direzione.

3.5. Esecuzione del piano

Una volta preparato il piano si tratta di metterlo in atto.

Le appendici

Le appendici sono gli strumenti operativi che possono essere utilizzati nella messa in atto delle attività previste nel piano di verifica della conformità:

1. Una versione commentata del testo originale del 21 CFR Part 11 dell'FDA
2. Una utile classificazione dei requisiti che specifica quelli che possono essere soddisfatti tramite delle procedure (a carico dell'utilizzatore del sistema) o quelli che richiedono delle soluzioni tecnologiche che dovrebbero essere rese disponibili dal sistema informatizzato (e quindi dal fornitore del sistema)
3. Un elenco dei controlli da utilizzare durante la verifica di conformità di un sistema soggetto alla norma, già predisposto a raccogliere le possibili azioni correttive per ovviare ad eventuali non conformità
4. Una trattazione relativa ad alcuni argomenti critici come la firma elettronica ed il collegamento al relativo record (in quali casi è realmente necessaria e quando no), l'Audit trail, i sistemi misti elettronico e cartaceo, periodi continui d'uso, controllo dei dispositivi, gli e-mail, ecc.
5. Una serie di casi tipici discussi in modo esemplificativo: sistemi di controllo di processo, fogli elettronici, sistemi gestionali (ERP), gascromatografi, ecc.
6. La citata circolare attuativa dell'FDA in vigore [4].
7. Una trattazione del ciclo di vita di un documento elettronico.
8. Alcuni esempi di commenti tratti dalle lettere di osservazioni dell'FDA emesse a conclusione di visite ispettive
9. Un glossario.
10. Una bibliografia di testi emessi dall'FDA.

Un primo gruppo di queste appendici serve a meglio comprendere i requisiti del 21 CFR Part 11 e può essere utilizzata nella messa a punto di una interpretazione comune a tutta l'azienda. Inoltre sono un'ottima documentazione per l'istruzione e la sensibilizzazione del personale coinvolto. Questo gruppo di appendici comprende la 1 e la 2, la 4 e la 5, dalla 9 alla 10.

Particolarmente gradite a chi deve specificare dei nuovi sistemi ed agli sviluppatori dei sistemi saranno la 4 e la 7.

Per chi deve svolgere le verifiche saranno utili la 2, la 3 e la 5. E così via ...

Conclusioni

Il CFR 21 Parte 11 per l'uso dei record elettronici e della firma elettronica in combinazione o in sostituzione della documentazione cartacea costituisce la più consistente novità nelle normative GMP da più di dieci anni. Questo richiede un adeguato piano di adeguamento che viene proposto nella guida messa appunto dal GAMP SIG sulle modalità per assicurare la conformità dei propri sistemi ai requisiti per i record elettronici e le firme elettroniche. Il documento propone una interpretazione della norma ed metodologia strutturata per raggiungere e mantenere la conformità identificando anche le aree dove è necessario il supporto dei fornitori dei sistemi.

Alle industrie farmaceutiche spetta il compito di mettere in pratica l'approccio proposto specificando i requisiti per i nuovi sistemi e organizzando una verifica dei sistemi esistenti. Per questi occorre identificare quelli eventualmente soggetti ed il loro grado di conformità. I risultati della verifica permetteranno di formalizzare un piano di adeguamento. Questa guida fa parte di una collana sponsorizzata dall'ISPE e dalla PDA che prevedono di pubblicare altri due volumi, più specifici, nel 2002: il "Good Electronic Records Management" (GERM) orientato ai costruttori di sistemi e il "Models for Legacy Environments" orientato ai sistemi esistenti. ■

Ringraziamenti

Un ringraziamento doveroso ai componenti della commissione informatica dell'AFI che hanno contribuito ad analizzare i requisiti per i record elettronici e le firme elettroniche.

Bibliografia

- [1] FDA, 21 Code of Federal Regulations, Part 11, "Electronic Records; Electronic Signatures", January 4th, 1998
- [2] EU Pharmaceutical Legislation GMP vol. 4 - Annex 11 (relativo ai sistemi computerizzati)
- [3] AFI "La buona fabbricazione dei medicinali" Cap. 6.11 - Sistemi automatizzati e sistemi di gestione delle informazioni, paragrafo 2.1.7, Aprile 1999
- [4] Enforcement Policy: 21CFR Part 11 ERES CPG 7153.17 parte delle Compliance Policy Guide section 160.850 (si veda in particolare il 3° punto della Policy).
- [5] GAMP Special Interest Group, - "Complying with 21 CFR Part 11 Electronic Records and Electronic Signatures" Published 2001

1 Un Record Elettronico può essere composto da testi, grafici, dati, tabelle o altre informazioni in forma digitale che sono creati, modificati, mantenuti, archiviati, recuperati o distribuiti per mezzo di un sistema informatico. Un tale record è rilevante ai fini GMP quando contiene informazioni relative a fasi critiche che influenzano la qualità: purezza, sterilità, ecc. del prodotto farmaceutico.

2 Una firma elettronica è una combinazione di simboli che può essere usata, adottata o autorizzata da un individuo come legalmente equivalente alla firma autografa dell'individuo stesso.