



**HAL**  
open science

## Intégrité des données : cartographie et conformité industrielle pharmaceutique

Maxime El Meski

► **To cite this version:**

Maxime El Meski. Intégrité des données : cartographie et conformité industrielle pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. Faculté de Pharmacie - Université de Strasbourg, 2022. Français. NNT : . tel-03957649

**HAL Id: tel-03957649**

**<https://theses.hal.science/tel-03957649v1>**

Submitted on 26 Jan 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



Université de Strasbourg

**FACULTÉ DE PHARMACIE**

N ° d'ordre :

**MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**INTÉGRITÉ DES DONNÉES :  
CARTOGRAPHIE ET CONFORMITÉ INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE**

Présenté par Maxime EL MESKI

Soutenu le 29/09/2022 devant le jury constitué de :

Pascal WEHRLE, Président et Directeur de thèse,  
Julien GODET, Jacques STOS et Harish VATHANARASA, autres membres du jury.

Approuvé par le Doyen et par le Président de l'Université de Strasbourg.

**Doyen :** Jean-Pierre GIES  
**Directeurs-adjoints :** Esther KELLENBERGER (enseignement)  
 Emilie SICK (enseignement)  
 Pauline SOULAS-SPRAUEL (hôpital /recherche)  
**Étudiant :** Gauthier MARCOT

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR**
**Professeurs :**

Philippe	ANDRÉ	Bactériologie
Philippe	BOUCHER	Physiologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Esther	KELLENBERGER	Bio-informatique
Marie-Claude	KILHOFFER	Biologie moléculaire
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

**Professeurs-praticiens hospitaliers**

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

**DAST :**

Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

**Maîtres de Conférences :**

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serqé	DUMONT	Biologie cellulaire
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Gisèle	HAAN-ARCHIDOFF	Plantes médicinales
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia	LORDEL	Chimie analytique
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimio génomique

**Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers**

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques
Bruno	MICHEL	Pharmaco-économie

**Assistants hospitaliers universitaires**

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit  
dans les préceptes de mon art et de  
leur témoigner ma reconnaissance en  
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,  
ma profession avec conscience et de respecter non  
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles  
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.

## REMERCIEMENTS

En premier lieu, **à ma famille** que je chéris autant qu'on le peut. Je vous aime, je sais la chance que j'ai de vous avoir.

- Ma chère mère, Corinne EL MESKI - LOGOTHETIS,
- Mon père et pharmacien, Saïd EL MESKI,
- Mon frère et futur médecin, Lucas EL MESKI.

**Aux professionnels que j'ai pu rencontrer** au travers de mon cursus et qui ont eu la bienveillance de m'estimer :

- Nadia ALALOUT et l'équipe qualité 2021 de CellforCure Les Ulis,
- Laurent GRANGE et Céline MASCLAUX de l'équipe projet Formulation 2022,
- Julie SCHOLLER (NHC),
- Nassera TOUNSI (UNISTRA).

**A Pascal WEHRLE**, enseignant que j'estime et dont je me souviendrai.

**A mes amis rencontrés ici et là :**

- Mes collègues de la Pharmacie Centrale de Saint-Louis (Dr Jacques STOS, Silas HELIL ALI, Dr Harish VATHANARASA et tous les autres – Séverine, Sabine, Delphine, Amandine, Nathalie, Stéphanie, Patricia...),
- A mes collègues de master 2 IP, avec qui j'ai tissé des liens que j'espère conserver et enrichir dans le futur.
- A Jeanne M.

**A mes binômes de TP, « ensemble on va plus loin » :**

Jonas GOETZ et Marie FISHER.

**A mes relecteurs :**

Margaux et ceux précédemment cités.

## GLOSSAIRE

**ALCOE** : Attribuables, Lisibles, Contemporaines, Originales, Exactes.

**ALCOA** : Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate.

**ALCOA +** : ALCOA et Complètes, Cohérentes, Durables, Disponibles (Available).

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché.

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.

**APIC** : Active Pharmaceutical Ingredients Committee.

**BPD** : Bonnes pratiques documentaires.

**BPx/GxP** : Bonnes Pratiques. Termes génériques français/anglais englobant les bonnes pratiques :

- BPC/GCP (d'essais cliniques) et
- BPF/GMP (de fabrication),
- BPL/GLP (de laboratoires),
- BPD/GDP (de distribution).

**CAPA** : Corrective and Preventive Actions.

**CDS** : Chromatography Data System.

**CFDA** : China Food and Drug Administration.

**CFR** : Code of Federal Regulation.

**CQA** : Critical Quality Attributes.

**CSE** : Comité Social et Économique.

**DDL** : Dossier De Lot.

**DI** : Data Integrity ou Intégrité des données en français.

**DIRA** : Data Integrity Risk Assessment.

**EMA** : European Medicines Agency.

**ERP** : Enterprise Resource Planning.

**EudraGMDP** : Base de données de la Communauté européenne.

**FDA** : US Food and Drug Administration.

**FMEA** : Failure Mode Effects Analysis.

**GDocP** : Equivalent anglais des BPD – Good Documentation Practices.

**HPLC** : High Performance Liquid Chromatography.

**ICH** : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.

**IPEC** : International Pharmaceutical Excipients Council Federation.

**ISO** : Organisation internationale de normalisation.

**ISPE** : Pharmaceutical Manufacturing Industry Professionals.

**KPI** : Key Performance Indicator.

**LIMS** : Laboratory Information Management System.

**MHRA** : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency.

**OCDE** : Organisation de Coopération et de Développement Économiques.

**OOE** : Out Of Expectations.

**OOS** : Out Of Specifications.

**OOT** : Out Of Trend.

**PDA** : Parenteral Drug Association.

**PIC/S** : Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme.

**PQR** : Product Quality review.

**R&D** : Recherche et Développement.

**RPN** : Risk Priority Number.

**S/N** : Serial number ou numéro de série.

**SI** : Système Informatisé.

**SST** : System Suitability Test.

# **Introduction.**

10 millions de disques Blu-ray empilés, soit 4 tours Eiffel de hauteur (1). C'est la quantité de données que nous créons chaque jour dans le monde. Économie, politique, santé, la création et l'utilisation de données explosent. Certaines sont éphémères, créées puis supprimées. D'autres au contraire sont enregistrées et servent de base pour nos décisions.

C'est le cas dans l'industrie pharmaceutique notamment. La donnée « statut conforme » d'un filtre 0,22 µm servant pour une filtration stérilisante sera utilisée pour valider la libération du lot concerné. La donnée BPx ou GxP, ayant trait au produit, a un impact direct sur le patient.

Pour pouvoir construire sur ces données, il faut qu'elles soient sécurisées. C'est ainsi qu'historiquement, l'on a premièrement présenté l'intégrité des données. Leur accès doit être réservé à des utilisateurs identifiés (sécurité logique) et ces dernières doivent être protégées par un mot de passe (sécurité physique). Les solutions logicielles ont évolué en conséquence et ont un temps servi de pare feu : « mes données sont sécurisées, elles sont donc intègres ».

Mais il est vite apparu qu'il était possible de sécuriser des données inexactes, corrompues ou altérées et que pour les régulateurs, ces données équivalent à pas de données. Si la donnée « statut conforme » d'un filtre 0,22 µm est erronée du fait d'une mauvaise identification du filtre (S/N), la donnée en ma possession est inexacte. Et inutile ! Preuves en furent les premières lettres d'injonction de la FDA au début des années 2010, les premiers retraits d'AMM (Laboratoires RANBAXY) et les premiers scandales internationaux (2).

Depuis, un arsenal législatif s'est développé, dictant au travers de textes de loi les normes à respecter et aidant l'industriel à l'interprétation de ces dernières au travers de guides. Un résumé non exhaustif fera l'objet de la partie 1 de cette thèse. Des emplois ont également émergé dans l'industrie et ont été chargés d'inclure l'intégrité des données dans le système qualité pharmaceutique de l'entreprise.

En matière de définition, l'intégrité des données ou *Data Integrity* (DI) en anglais, est définie comme la mesure dans laquelle toutes les données BPx (peu importe le format à leur génération) sont complètes, cohérentes, exactes et fiables tout au long de leur cycle de vie (3). Il faut qu'elles respectent l'ALCOA+, leur simple sécurité est nécessaire mais insuffisante. En termes de mise en pratique, les récents guides des

législateurs ont permis le début d'une harmonisation. Une réelle gouvernance (*Data Governance*) tend à se mettre en place en agissant sur trois piliers distincts : l'humain (formation), l'organisation (gestion du risque) et la technique (logiciels).

C'est au niveau organisationnel que s'inscrivent certains des outils que nous allons détailler en partie 2 et qui sont rassemblés sous le terme de cartographie des données ou *data mapping*. Ils autorisent la construction de schémas transverses et l'identification de zones d'ombre où les données ne respecteraient pas l'ALCOA+. Ce travail d'analyse de risques et de mise en place d'actions correctives et préventives (CAPA) est en 2022 un sujet hautement prioritaire chez de nombreux industriels pharmaceutiques.

# Partie 1.

Donnée brute - ALCOA – Audit trail – BPD/GdocP – FDA/MHRA/BPF.

# **I – LES BASES DE L'INTEGRITÉ DES DONNEES**

## **A - Notions clefs**

### **1) Donnée (ou *data*) et définition**

Au commencement de l'intégrité des données, il y a la donnée.

Elle est définie par LE *CAMBRIDGE DICTIONARY* comme « une information (...) collectée et utilisée dans la prise de décision » ou une « (...) information sous forme électronique qui peut être stockée et utilisée par un ordinateur » (4).

Intrinsèquement, la donnée ou *datum* est un sujet sans frontières et tout support ; la donnée est aussi bien numérique que papier ; Personnelle que mathématiques et elle n'est qu'exceptionnellement seule. L'on utilisera dans le champ sémantique informatique les termes de : banque de données, de base de données ou encore de paquets de données.

### **2) Données BPx ou GxP**

Pour l'industriel pharmaceutique, toutes les données n'ont pas la même importance. La liste des adhérents au CSE et les résultats d'une étude de stabilité n'ont pas le même impact sur le patient. Ce sont les données dites BPx (ayant trait aux Bonnes Pratiques) ou GxP en anglais, qui sont liées au produit et *in fine* au patient, qui seront scrutées par le régulateur. Elles sont générées ou enregistrées lors du développement du produit puis de sa fabrication et distribution et permettent la reconstruction et l'évaluation des activités BPx (5).

Les données générées lors de la gestion d'une déviation telles que la cause racine identifiée, l'investigation ou encore les CAPA mises en place sont des données GxP qui supporteront la décision d'une libération éventuelle du lot sur le marché.

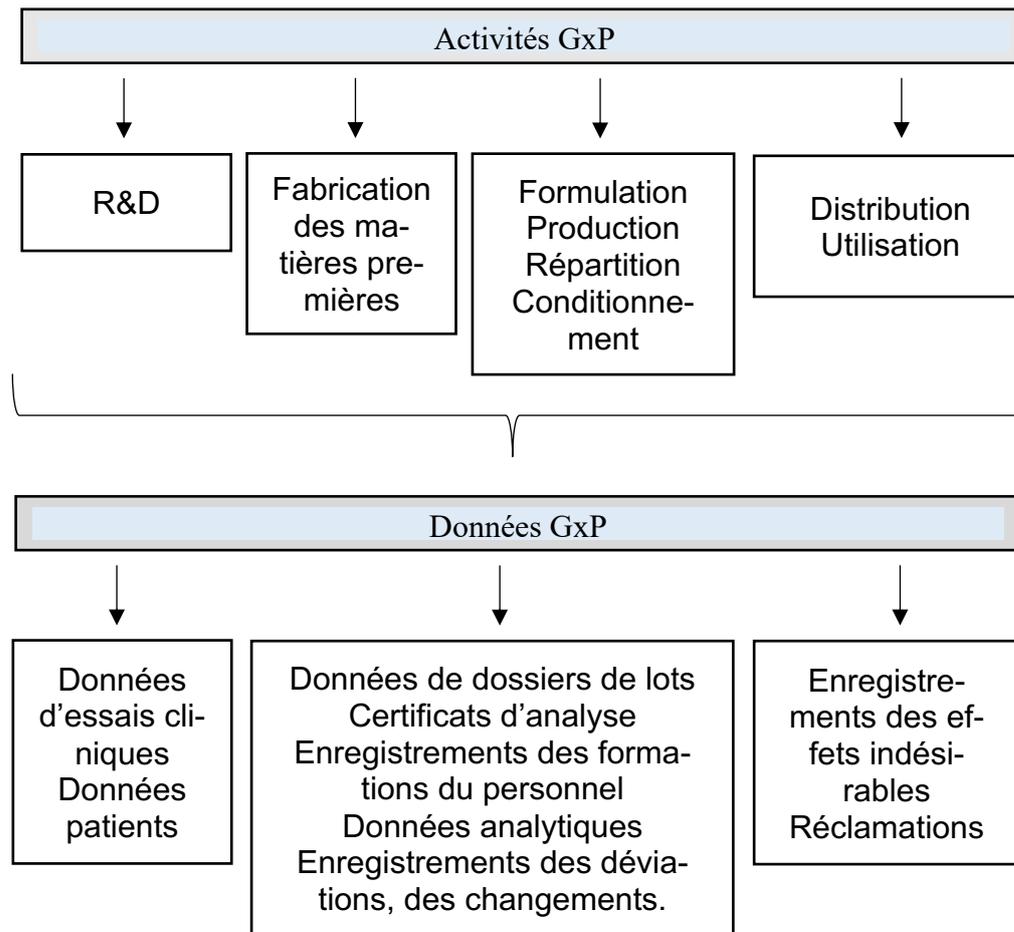


Figure 1 - Illustration de la génération des données GxP au travers des activités encadrées par les GxP (6).

### 3) Données brutes

Et pour toutes ces données GxP générées, sauvegardées, utilisées, c'est la donnée brute qui est attendue : la première capture de l'information sur son support d'origine (7) (8).

Le résultat d'un calcul de dilution lors d'une fabrication, d'abord saisi sur un post-it puis retranscrit sur un formulaire n'est plus une donnée brute. Ce sont les données qui sont les plus fidèles, les moins sujettes aux modifications apportées par des retranscriptions qui sont recherchées. C'est dans cet objectif que les post-it, crayons effaçables et blancs correcteurs ont disparu du quotidien de l'industrie pharmaceutique.

Il apparaît parfois difficile d'identifier cette donnée originelle du fait des interconnexions existantes aujourd'hui entre équipements, écrans et tickets ou systèmes de gestion intégrés (ERP) mais aussi du fait du type de donnée.

#### 4) Données statiques et dynamiques

En effet, les données peuvent être statiques ou dynamiques (9). Une donnée statique est une donnée fixe, électronique ou papier, dont le contenu ne peut être changé par l'utilisateur. C'est le cas d'un chromatogramme une fois imprimé. Une donnée dynamique, en revanche, est une donnée changeante permettant une interaction entre la donnée et l'utilisateur. C'est le cas d'un chromatogramme visible via le logiciel associé (CDS) et dont les paramètres d'intégration peuvent être modifiés.

#### 5) Métadonnées

D'autre part, pour qu'une donnée brute ait de la valeur, il faut fournir son contexte. Si une donnée est une information, la métadonnée (10) ou *metadata*, en fournira la carte d'identité et en permettra sa gestion. Lors de la pesée d'une poudre, le poids 253 est la donnée brute mais cette donnée seule n'a que peu de valeur. Connaître les métadonnées telles que :

- L'unité de mesure (grammes),
- L'équipement utilisé (Balance Mettler Toledo),
- La poudre pesée (Produit A : cromoglycate de sodium),
- Le lot en cours (Lot 11092),
- L'opérateur ayant réalisé la pesée (Signature),
- L'horodatage de la pesée (le 22/07/22 à 11h21),
- L'état qualifié de l'équipement,
- ...

Donnera une réelle valeur à la donnée brute et permettra de l'utiliser ensuite.

#### 6) Cycle de vie de la donnée

C'est de ces couples données brutes-métadonnées que le régulateur attendra une intégrité. Et par intègre, il est exigé qu'elles soient lisibles, originales et exactes tout au long de leur cycle de vie (11), c'est-à-dire de leur collecte à leur suppression.

Étape du cycle de vie	Exemple
Collecte	Ticket de mesure pH.
Stockage	Agrafé au dossier de lot par l'opérateur. Dossier de lot ensuite stocké dans une armoire sous clef pour revue.
Traitement	Comparaison manuelle du Pharmacien qualité opérationnelle ou du relecteur de DDL entre la mesure pH rapportée et les CQA (attributs critiques du produit).
Analyse	Analyse de la conformité des informations obtenues et transformées en un ensemble cohérent (donnée brute + métadonnées).
Sauvegarde	Archivage du dossier de lot après libération chez un sous-traitant dédié ou dans un bâtiment prévu à cet effet.
Réutilisation	Réutilisation du dossier de lot lors d'une inspection ou lors d'une PQR (revue qualité produit).
Suppression	Destruction du dossier de lot après la durée légale de conservation imposée.

Table 1 - Cycle de vie d'une donnée, ici d'une mesure pH, illustré (12).

## 7) ALCOA + et données intègres

Lisibles, originales et exactes mais pas seulement.

Il est attribué à la FDA dans les années 1990, la création de l'acronyme ALCOA, aujourd'hui devenu ALCOA +.

C'est l'outil de référence permettant de s'assurer de la bonne intégrité d'une donnée. Toute donnée, peu importe son support, doit pouvoir être attribuable, lisible,

contemporaine, originale et exacte. 4 autres critères ont été rajoutés dans les années 2010, d'où le « + » ajouté à l'acronyme : la donnée doit aussi être complète, cohérente, durable et disponible (13).

Les données doivent être :		Exemples de mauvaises pratiques :	Moyens mis en œuvre :
<b><u>A</u>tributable (Attribuables)</b>	Qui a enregistré la donnée et quand ? Si un document est modifié, il doit être aisé de <b>retrouver l'auteur</b> et le motif de la modification.	Un rapport d'analyse est généré en utilisant un compte informatique générique.	Un contrôle des accès (un compte informatique et un identifiant par employé) et la mise en place d'un <i>audit trail</i> .
<b><u>L</u>egible (Lisibles)</b>	Les données doivent être facilement <b>lisibles</b> et ce, tout au long du cycle de vie de la donnée. Corrigées correctement, si nécessaire.	Un document est signé de manière illisible ou l'écriture est difficilement compréhensible. Une sur-écriture masque la donnée corrigée.	Signature électronique et saisies informatisées. Formations sur les bonnes pratiques documentaires.
<b><u>C</u>ontemporaneus (Contemporaines)</b>	Les résultats, preuves doivent être enregistrés <b>au moment où ils sont observés</b> .	Des calculs sont réalisés et les résultats sont reportés dans une autre salle, 3 étages plus bas. Ils sont documentés de mémoire.	Horodater et signer chaque activité ou résultats/données ajoutés à un document. Former sur la nécessité de ne pas antidater.
<b><u>O</u>riginal (Originales)</b>	Les données doivent être des enregistrements <b>originaux</b> ou des copies certifiées conformes et non des photocopies.	Les résultats d'une expérience sont notés sur des post-it. Puis retranscrit sur un formulaire. Les post-its sont ensuite détruits.	Fonction suppression réservée à l'administrateur, double sauvegarde des résultats (papier/informatique), bannissement des post-it, formations.

<p><b><u>A</u>ccurate (Exactes)</b></p>	<p>Les données doivent être fiables et doivent rapporter avec <b>fidélité</b> ce qui est réellement observé.</p>	<p>Des équipements ou instruments non validés sont utilisés. Ils ne sont probablement plus correctement qualifiés ou calibrés.</p>	<p>Double vérification des données. Validation des systèmes et équipements.</p>
---	--	--	---

<p><b>+ Complete (Complètes)</b></p>	<p>Toutes les données doivent être présentes. Les métadonnées et informations associées doivent être enregistrées.</p>	<p>Un échantillon de poudre est pesé et seul le résultat est noté. Sans unité, sans justifier la substance pesée, horodater ou décrire l'équipement utilisé.</p>	<p>S'assurer que les métadonnées sont incluses.</p>
<p><b>+ Consistent (Cohérentes)</b></p>	<p>Les éléments de l'analyse, séquence des événements sont horodatés et se suivent.</p>	<p>Sur un registre de relevé de températures, lors de la saisie des dates, l'opérateur utilise le format de date qui lui convient. Et décide de saisir son résultat à deux décimales.</p>	<p>Standardiser. Double vérifier.</p>
<p><b>+ Enduring (Durables)</b></p>	<p>Les sauvegardes de données sont durables dans le temps.</p>	<p>Des données critiques ont été sauvegardées sur une disquette il y a 10 ans mais il n'y a plus de lecteur de disquettes dans l'entreprise.</p>	<p>Mettre en place des procédures d'archivage durable. Enregistrer les données papiers avec une encre durable.</p>

<b>+ Available (Disponibles)</b>	Les données restent accessibles tout au long de leur cycle de vie.	Des données critiques ont été sauvegardées dans un cloud gratuit qui en supprime l'accès si l'on ne passe pas sur la formule payante après 6 mois.	Mettre en place des procédures d'archivage.
--------------------------------------	--	--	---

Table 2 - Résumé de l'ALCOA +, exemples et pratiques correctives (14)

L'EMA dans son guide "*Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials*" publié en *draft* en 2021 fait même référence à l'ALCOA ++. Un ALCOA + auquel la notion de traçabilité de la donnée tout au long de son cycle de vie est ajoutée. Et l'*audit trail* est cité comme moyen pour l'atteindre. (15)(16)

### 8) Les pistes d'audit (*audit trail*)

En effet, l'un des outils permettant la vérification du bon respect de l'ALCOA+ est la présence de pistes d'audit ou d'*audit trails* en anglais, sur les équipements et systèmes. Un *audit trail* est un enregistrement chronologique et non effaçable des actions effectuées sur des données GxP (17). Il permet la reconstitution des événements relatifs au document (création, ajout, suppression) et ne peut être – lorsque correctement configuré - désactivé que par un administrateur.

Il permet donc une surveillance de l'intégrité de la donnée tout au long de son cycle de vie :

- Entrée initiale,
- Auteur de l'action,
- Date de l'action,
- Mise à jour de l'entrée,
- Qui a fait la mise à jour,
- Quand,
- Justification.

Il est une exigence réglementaire cruciale dont les rapports doivent être régulièrement revus et dont la chronicité de revue est déterminée par analyse de risques (18) (19).

### 9) Bonnes pratiques documentaires (BPD)

Les BPD ou GDocP en anglais, sont un autre maillon essentiel de l'intégrité des données et font corps dans la pratique avec les principes ALCOA+. Ces règles sont notamment reprises au sein du chapitre 4 des BPF (BPF – Partie 1) traitant de la documentation. Partie qui insiste sur la clarté nécessaire de toutes saisies manuscrites : initiales et corrections.

Chaque industriel pharmaceutique partant de ces principes, adopte des procédures internes spécifiques. Mais les mêmes concepts reviennent régulièrement (20) :

- Un employé doit être identifié par un visa, trigramme ou une signature qui lui est propre et unique,
- Une erreur documentaire doit être traitée en 4 temps :
  - o Barrer proprement la donnée qui sera corrigée,
  - o Réécrire à côté - ou ailleurs par le biais d'un astérisque visible, la donnée corrigée,
  - o Viser et dater,
  - o Justifier la raison de la correction si cette dernière n'est pas évidente (erreur de calcul, erreur de date...).



*Figure 2 - Correction d'erreur en accord avec les BPD (21).*

Ces pratiques visent à éviter les sur-écritures, les ratures et autres et ainsi donner confiance à l'inspecteur lors de la revue des documents de l'industriel. Un « 10 » qui se transforme en « 18 » peut laisser penser à une falsification.

Date	18 OCT / 2020	Visa	NP
------	---------------	------	----

N° Suivi d'envoi Transport : | ~~XXXXXXXXXX~~

*Figure 3 - Illustration de mauvaises pratiques : Sur-écriture et ratures (22).*

De la même manière, une façon de cocher les cases est généralement définie, la plus courante étant une croix. Un format de date est choisi en interne afin que l'ensemble du personnel l'exprime de la même manière. Ces détails n'en sont plus lorsque l'opérateur de production au cours d'une fabrication d'un lot pharmaceutique se doit de remplir une cinquantaine de pages et y saisir des dates, cocher des cases et parapher systématiquement. Ces BPD nécessitent une formation adéquate du personnel afin d'éviter des anomalies récurrentes et à termes permettent un gain de temps, d'énergie et de ressources humaines non négligeables.

Les documents imprimés qualité (formulaires, procédures...) sont souvent horodatés afin de leur attribuer une date de validité. Passés 7 jours pour exemple, ils ne sont plus valides et la vérification de la non-publication d'une version supérieure est nécessaire avant utilisation. Un espace laissé blanc pour accueillir un renseignement manuscrit devra également prévoir assez de place afin d'éviter écriture illisible ou écriture au verso du document. Ces cases ou espaces blancs doivent aussi préciser clairement le renseignement attendu : date, résultats...

Enfin, les zones vides et non utilisées d'un document sont également barrées, datées et visées. Cela évite toute modification ultérieure et permet de conserver des données respectant l'ALCOA+.

Liste des participants			
Nom, Prénom	PU / SU / société prestataire	Date	Visa
Nathalie DANZAC		10 / 01 / 20	DAN
Albert CHAROUIA	QC	01 / 10 / 2020	CHA
Constance PIGNOL	Prestataire	01 / oct / 20	CP
Pierre FREDY	RH	10 / 01 / 2020	FRE
Léa PARBACH	PROO	10 / 01 / 2020	LPA
		/ /	
		/ /	
		/ /	
		/ /	
		/ /	
Nicolas Huhu	MS & T	16 10 2020	
		1 / 10 /	

Figure 4 – Exemple de mauvaises pratiques documentaires (23).

## **B) Transgressions, écarts et sanctions**

Ces BPD et principes généraux de l'intégrité des données sont depuis les années 2010 presque systématiquement scrutés au travers des inspections pharmaceutiques. Ils sont importants pour le patient et pour l'entreprise.

### 1) Erreurs rencontrées et rappels à l'ordre

Néanmoins plusieurs facteurs sont sources de transgressions (24)(25) :

Les erreurs involontaires qui sont majoritaires et résultantes de :

- Manquements humains,
  - Erreurs,
  - Manque de compétences,
  - Manque de communication,
  - Manque d'encadrement,
  - Manque de culture site,
  - Manque de formation (méconnaissance des principes ALCOA+ et BPD).

- Manquements organisationnels,
  - Système qualité de l'entreprise pas assez performant/développé,
  - Mauvaise gestion interne du sujet,
  - Absence d'audit interne,
  - Documents qualité inadaptés,
    - Trop de pages,
    - Trop de contrôles,
    - Trop de demande de répétitions d'informations.
  - Contraintes de ressources et de temps,
    - Objectifs à atteindre, indicateurs à lisser,
    - Opérationnels considérant l'intégrité des données comme une contrainte supplémentaire.
- Manquements techniques,
  - Perte de données lors d'un transfert,
  - Crash d'un système informatique,
  - Piratage.

Les erreurs volontaires minoritaires et résultantes de :

- Comportements non éthiques,
  - Volonté de falsification,
  - Volonté de cacher une erreur.

Ces erreurs se traduisent par de nombreux rappels à l'ordre des autorités de santé. En 2017 puis en 2019, deux inspecteurs de la FDA ont notamment rapporté quelques écarts rencontrés en inspection (26)(27) :

- Non-exécution des tests requis : certificats d'analyses générés et approuvés mais incapacité de l'industriel à fournir des preuves des tests effectués.  
Exemple : Résultats générés pour un lot utilisés pour la libération d'un autre lot.
- Comptes informatiques génériques : identité de l'opérateur inconnue.

Exemple : au sein d'un laboratoire d'analyses, plusieurs techniciens utilisent une seule et même session pour obtenir leurs résultats via une interface logicielle.

- Falsification et suppression de données critiques : fabrication de résultats conformes aux exigences et suppression de résultats non conformes.

Exemple : Tests effectués jusqu'à ce que le résultat soit conforme.

- Absence d'*audit trail* sur les équipements utilisés pour le contrôle qualité du produit (HPLC...).

Exemple : Désactivation de l'*audit trail* afin de pouvoir modifier les paramètres d'intégration des données chromatographiques et obtenir des résultats conformes (28).

- Gestion des accès aux systèmes informatisés insuffisante pour empêcher les utilisateurs de supprimer ou de modifier des données brutes.

Exemple : Le responsable assurance qualité est administrateur de tous les systèmes et, est la personne en charge de réaliser les tests analytiques.

## 2) Risques associés

Ces écarts entraînent un risque pour l'entreprise : un risque de sanction en cas de découverte par les autorités de santé mais surtout un risque pour la santé du patient.

Risques patient	Risques entreprise
Effets secondaires exacerbés	Perte de confiance des autorités de santé
Hyperactivité de la substance active	Rappels de produits
Non traitement de la pathologie visée	Interdiction de vente
Empoisonnement	Fermeture de site
Décès	Licenciements
	Mauvaise réputation de l'entreprise

*Table 3 - Risques encourus lors de non-respects de l'intégrité des données*

### 3) Autorités et écarts

Outre-Atlantique, c'est la FDA qui conduit des inspections en routine programmées ou inopinées. Si lors de celles-ci des observations de non-respect de la loi sont effectuées, elles sont communiquées par le biais d'un « *form 483* » ou d'une « *warning letter* ».

Le premier est un document résumant les observations de violations et celui-ci est partagé en fin d'inspection avec l'entreprise audité. En général, il est attendu par les régulateurs une réponse formelle sous quinzaine détaillant un plan CAPA.

Parfois, ces CAPA ne sont pas jugées suffisantes ou des violations trop graves ont été constatées en amont et c'est une lettre d'injonction qui est envoyée. Ces lettres sont craintes par la plupart des industriels et sont publiées en ligne sur le site de la FDA.

Posted Date	Letter Issue Date	Company Name	Issuing Office	Subject
 07/20/2022	07/20/2022	<a href="#">Rockwall Vaporstop LLC</a>	Center for Tobacco Products	Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act/Adulterated/Misbranded
 07/19/2022	06/10/2022	<a href="#">Young Living Essential Oils Corporate</a>	Office of Human and Animal Food Operations – West Division 4	New Drug/Misbranded
 07/19/2022	05/12/2022	<a href="#">Genlabs Corporation</a>	Division of Pharmaceutical Quality Operations IV	CGMP/Finished Pharmaceuticals/Adulterated

Figure 5 – Site de la FDA dédiée aux *warning letter* (29).

Elles expriment la position de la FDA sur une violation et incitent l'entreprise citée à se pencher sur cet écart au plus vite et avec les moyens nécessaires. Là encore, 15 jours pour répondre avant que le régulateur ne prenne des mesures plus sévères.

En Europe et en France, le processus est similaire (30). L'*EudraGMDP database* référence des rapports de non-conformité. En revanche ces rapports rendent compte de décisions finales, les échanges avec l'industriel pharmaceutique sont ici terminés.

En France c'est l'ANSM qui rédige des lettres d'injonctions et les rend publiques sur son site (31). Elles font suite à une inspection, des premiers échanges avec l'entreprise et une réponse jugée insuffisante par l'autorité de santé. La lettre viendra préciser les mesures à mettre en place et le délai accordé.

- 2) Concernant la gestion des systèmes informatisés :
  - a) de mettre en place, dans un délai de 3 mois, une gestion conforme de l'archivage informatique des données pharmaceutiques ;
  - b) de finaliser, dans un délai de 6 mois, la validation du progiciel « Enterprise ResourcesPlanning » (ERP) et la validation du logiciel de pilotage des étapes de formulation et d'assurer, dans le même délai l'état validé des autres systèmes informatisés.

*Figure 6 - Extrait de l'injonction n° 2020-MED BIO-028-INJ du 22/12/2020 (32)*

#### 4) Cas d'école : le géant indien Ranbaxy

L'Inde, connue pour être le plus gros producteur de génériques au monde (33), satisfait presque la moitié de la demande des États-Unis. Il semble donc logique que les régulateurs s'intéressent régulièrement aux industriels locaux.

En 2013, Ranbaxy a été condamné par la FDA (34) à une amende de 500 millions de \$ pour avoir commercialisé sur le sol américain des médicaments non conformes. L'entreprise a reconnu avoir réalisé des déclarations fictives concernant des dates de tests de stabilité.

D'anciens employés licenciés avaient informé les régulateurs des pratiques en vigueur et parlaient d'une culture de la fraude. En cas d'inspection, les documents demandés étaient créés de toutes pièces la nuit suivante et le papier vieilli dans des chambres réservées à cet usage.

Rappels de lots, interdiction de vente sur le territoire américain, réputation au plus bas, perte de 1/5 ème de la valeur du groupe en bourse. Ranbaxy a été vendu en 2014.

## **C) Quelles bases pour ces sanctions ?**

Ces sanctions sont établies régionalement sur la base de plusieurs textes réglementaires que les concepts généraux précédemment développés aident à appréhender.

### 1) Le référentiel américain : 21 CFR Part 11

#### *a) Contexte historique*

Dans les années 80 du fait du progrès technologique, de nombreuses entreprises se sont modernisées et ont remplacé leurs documents papiers par des documents électroniques. Néanmoins, ces méthodes à leur début ne présentaient pas la validité ou l'authenticité des supports manuscrits et permettaient à certaines entreprises de dissimuler des erreurs ou de présenter de faux documents.

C'est dans ce contexte que la FDA dès 1997 a érigé les règles qui font internationalement références au travers du 21 CFR part. 11 ; soit le 21ème titre (alimentation et médicaments) du Code des réglementations fédérales (CFR) édité par la Food and Drug Administration (FDA) (35).

La partie 11 statue sur les contrôles et procédures à mettre en place pour garantir l'authenticité et la fiabilité des enregistrements/signatures électroniques. Elle régle les systèmes informatisés et cela pour toute entreprise de l'industrie pharmaceutique, cosmétique ou agroalimentaire souhaitant commercialiser un produit sur le marché américain (36).

#### *b) Organisation du texte*

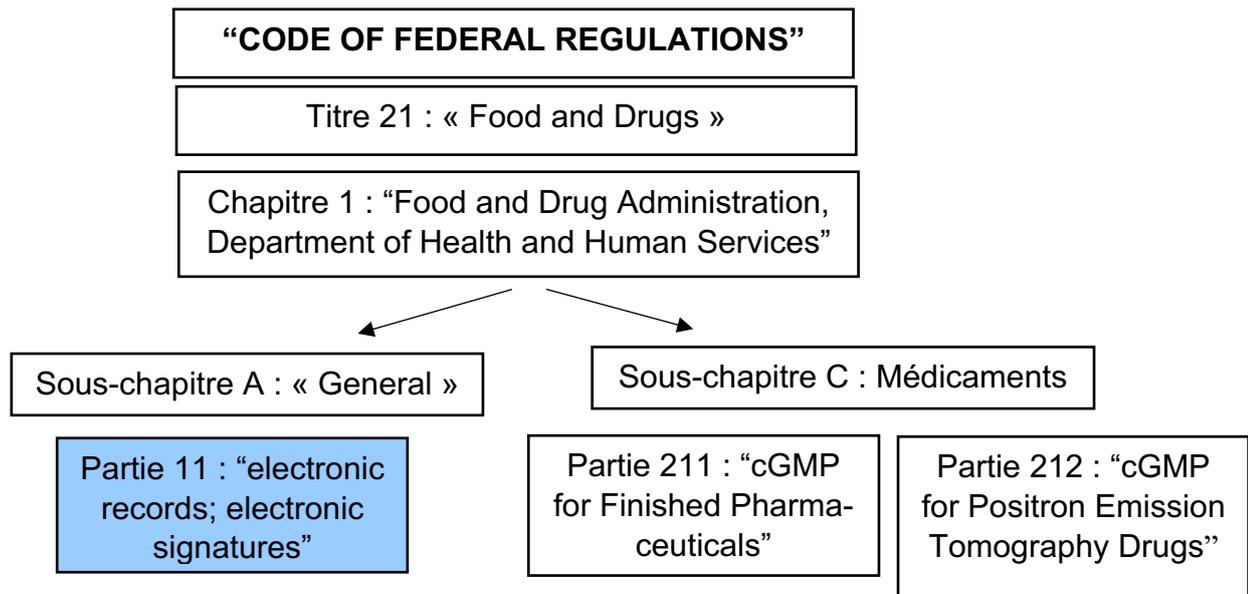


Figure 7 - Organisation du 21 CFR part 11 (37)

La partie 11 est organisée en trois sous-parties :

- A- Dispositions générales,
- B- Enregistrements électroniques,
- C- Signatures électroniques.

### c) Contrôles des systèmes fermés et des systèmes ouverts

La sous-partie B qui traite des enregistrements électroniques est l'une des plus citées dans les injonctions de la FDA. Elle établit les contrôles à mettre en place en fonction des systèmes : systèmes ouverts (§11.30) et systèmes fermés (§11.10) comme détaillé au sein de la carte heuristique en annexe 1.

Un système est fermé lorsqu'il est sous le contrôle des personnes qui sont responsables des enregistrements électroniques gérés par le système. Sinon, c'est un système ouvert et des contrôles additionnels sont nécessaires. Pour exemple, une interface de test sur l'intranet de l'entreprise et à laquelle seuls les développeurs/testeurs auraient accès est un système fermé. En revanche, un système qui transmet des données au travers du web est un système ouvert.

Les systèmes informatiques fermés (§11.10) doivent respecter plusieurs exigences et doivent :

- Être validés,
- Générer des enregistrements électroniques lisibles par l'homme,
- Assurer la protection des enregistrements électroniques,
- Limiter l'accès au système aux personnes autorisées,
- Disposer d'*audit trails* horodatés permettant un suivi de toutes modifications,
- Permettre une vérification des systèmes opérationnels afin que seuls les séquençages et étapes autorisées soient effectués,
- Permettre une revue des accès,
- Permettre un contrôle des données entrées (validité),
- Être utilisés par du personnel formé,
- Être utilisés par du personnel identifié afin de prévenir toute falsification,
- Être utilisés en accord avec des procédures écrites décrivant qui a accès au système, par quelle formation et dans quel périmètre ainsi que permettre les contrôles adéquats.

Il est imposé pour les systèmes ouverts (§11.30) deux exigences supplémentaires venant s'ajouter à celles précédemment citées :

- Le cryptage des données et signatures,
- L'utilisation de normes de signature numérique assurant authenticité, intégrité et confidentialité.

#### *d) Signatures électroniques*

Les §11.50 et §11.70 de la sous-partie B et la sous-partie C (se référer à l'annexe 1), détaillent les exigences du régulateur en terme de signatures électroniques.

Chaque signature électronique doit être unique et liée à une seule personne dont l'identité aura été vérifiée en amont par l'entreprise. Ce principe fait écho à celui des BPD développé auparavant dans ce travail (Chapitre I, A, § 9). Les signatures déclarées par l'entreprise seront considérées comme l'équivalent juridique des signatures manuscrites.

Pour les signatures qui ne seraient pas biométriques (empreinte, iris), un identifiant et un mot de passe sont exigés. D'autre part, plusieurs contrôles doivent être mis en place :

- Associer une combinaison (identifiant/mot de passe) a un seul individu,
- Les codes et les mots de passe doivent être modifiés régulièrement,
- Mettre en place des procédures de gestion de perte de mot de passe sécurisées,
- Utiliser des mesures de protection des transactions électroniques pour détecter et signaler toute tentative non autorisée,
- Les badges, cartes doivent également être testés régulièrement pour s'assurer de leur bon fonctionnement.

Les parties 211 et 212 sont respectivement dédiées aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives et des produits pharmaceutiques pour la tomographie par émission de positrons. Elles viennent compléter le socle réglementaire instauré par la partie 11. Il faut retenir entre autres :

- § 211.68 Des contrôles appropriés doivent être exercés sur les systèmes informatiques pour garantir que les modifications ne sont effectuées que par le personnel autorisé.
- § 212.110 Les enregistrements doivent être lisibles, stockés de manière à éviter toute détérioration ou perte, et facilement accessibles.

## 2) FDA Guidance 2003 sur la partie 11 :

En 2003, la FDA a publié un guide de 12 pages à destination des industriels pharmaceutiques précisant le périmètre des chapitres décrits précédemment (38). En effet, plusieurs plaintes avaient été adressées à la FDA dès 1997 parmi lesquels le 21 CFR partie 11 :

- Restreindrait l'utilisation de la technologie électronique,
- Augmenterait considérablement les coûts de mise en conformité,
- Découragerait l'innovation.

Le document rappelle le périmètre du texte réglementaire et le restreint aux données BPF. Il rappelle l'importance de la validation des systèmes, de la présence d'un *audit trail* et de l'archivage.

### 3) Au niveau européen et national BPF/EU GMP

#### a) *Définition des BPF*

Au niveau national, le guide des bonnes pratiques de fabrication fait référence (39). Il a été publié par l'ANSM en décembre 2015 et a été révisé pour la dernière fois en mai 2019. Il s'appuie sur la version européenne : Eudralex - Volume 4 "*The rules governing medicinal products in the European Union*" (40).

Le guide n'a pas de partie dédiée à l'intégrité des données. A l'instar du 21 CFR part 11, c'est au travers de plusieurs chapitres distincts que l'on retrouve mentions d'enregistrements électroniques et des règles associées.

#### b) *Structure du guide des BPF*

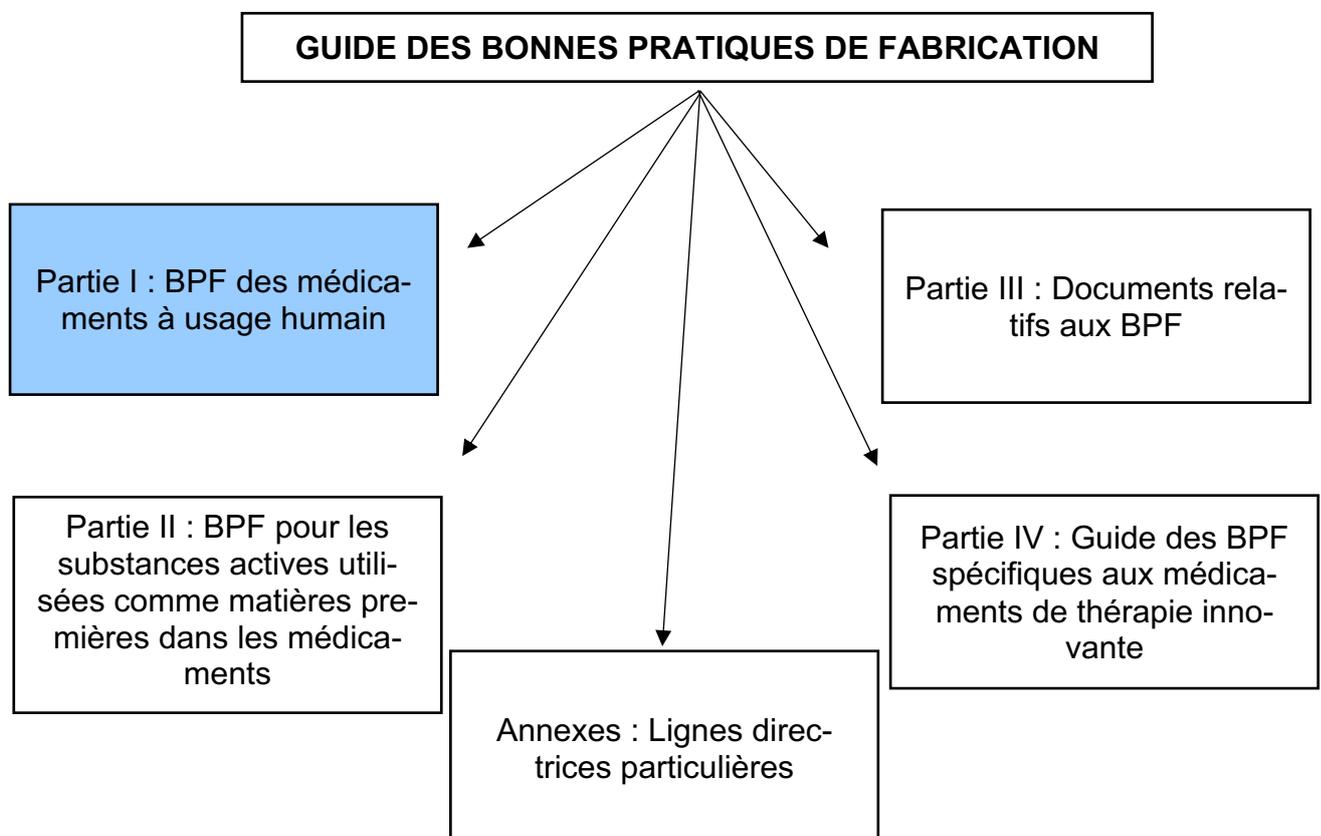


Figure 8 - Organisation du guide des BPF (41)

### c) *Chapitres importants et notions abordées*

Le chapitre 4 de la partie 1 du guide des BPF est dédié à la documentation et revient sur la notion de BPD et les principes de l'ALCOA. Plusieurs paragraphes sont à retenir dans ce chapitre et sont illustrés dans l'annexe 2. Pour exemple :

- § 4.7 : « Les saisies manuscrites doivent être faites de manière **claire, lisible et indélébile**. »
- § 4.8 : « Les enregistrements doivent être effectués ou finalisés **au moment où chaque action est réalisée**, de telle sorte que toutes les opérations significatives concernant la fabrication des médicaments puissent être tracées. »
- § 4.9 : « **Toute correction** apportée à un document doit être **signée et datée** ; la correction devant **permettre la lecture de la mention originale**. Le cas échéant, le **motif** de la correction doit être noté. »

Les chapitres 5 et 6 de la partie II -dédiée aux BPF pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments, apportent un éclairage sur les systèmes informatisés et les enregistrements liés. Pour exemple :

- § 5.43 : (...) **Toute modification** effectuée sur les données **doit être enregistrée** et spécifier l'enregistrement précédent, l'auteur de la modification, et le moment où celle-ci a été effectuée.
- § 6.15 : Pendant leur durée de conservation, **les originaux ou les copies** des enregistrements **doivent être facilement disponibles** dans l'établissement où les activités décrites dans ces enregistrements ont été réalisées.
- § 6.18 : Lorsque des **signatures électroniques** sont utilisées sur des documents, elles doivent être **certifiées et sécurisées**.

Enfin l'annexe 11 est dédiée aux systèmes informatisés. On y retrouve pour la première fois la notion d'intégrité des données clairement énoncée dès l'introduction de l'annexe :

- §1 : La gestion du risque doit être appliquée **tout au long du cycle de vie** du système informatisé, en prenant en compte la sécurité des patients, **l'intégrité des données** et la qualité du produit.

- § 2 : Afin d'effectuer les tâches qui lui sont imparties, le personnel doit bénéficier des qualifications et **niveaux d'accès appropriés** et ses responsabilités doivent être clairement définies.
- § 14 : (...) Les **signatures électroniques** doivent : a- avoir la **même valeur**, au sein de l'entreprise, **qu'une signature manuscrite** ; b- être définitivement liées aux documents auxquels elles se rapportent ; c- comprendre **l'heure et la date** de leur application.

#### d) Révision de l'annexe 11

En 2011, l'annexe 11 a été révisé au niveau européen afin de répondre à l'usage grandissant des systèmes informatisés et à leur complexité. Ces modifications donnent la version dont les extraits précédents sont tirés.

### **D) Développement de l'éventail législatif après 2015 :**

Et depuis 2015, c'est pratiquement une dizaine de documents publiés internationalement qui sont venus compléter ces deux grands socles que sont le CFR et l'EU-DRALEX. Ces documents ont été publiés dans un même esprit. Ils sont éducatifs et doivent être lus en parallèle des BPx.

#### 1) MHRA - GxP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry

En mars 2016, c'est la *MHRA*, agence anglaise de sécurité du médicament et des produits de santé qui a édité un *draft* de 21 pages, finalement publié en 2018. Le guide est intitulé « 'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions » et est issu d'échanges avec les professionnels du secteur au cours d'un processus de consultation (42).

Il a été conçu pour faciliter la mise en conformité des industriels par l'éducation et clarifier l'interprétation réglementaire britannique des exigences existantes.

En plus des notions clefs relevées en Annexe 3, ce guide apporte des précisions sur plusieurs thématiques et notamment sur la culture interne :

- § 3.1 : selon le régulateur l'entreprise doit prendre la mesure de l'importance du sujet, et développer une réelle culture de l'intégrité des données.

Cela peut passer par la mise en place d'une gouvernance des données (§6.5) : politique interne visant à garantir l'ALCOA, clarifier l'organisation en interne sur le sujet et soutenue par le top management.

3 axes principaux sont à développer :

- Responsabiliser les acteurs,
- Former,
- Contrôler.

En pratique les entreprises doivent :

- § 3.4 : Implémenter et gérer des systèmes permettant un contrôle du risque DI. Cela peut passer par la réalisation de DIRA (*data integrity risk assessment*) que nous développerons en partie 2 et d'auto-inspections régulières (§ 3.5) sur le sujet.

L'objectif est ne pas avoir de zone d'ombre dans la maîtrise de l'intégrité des données. Cela passe par un niveau approprié de compréhension des processus et des systèmes utilisés dans le cadre des activités BPx. Mais aussi par le contrôle des données échangées, générées ou stockées chez un sous-traitant, fournisseur, partenaire (§ 6.7; § 6.20).

## 2) Guide FDA 2016 :

En avril 2016, c'est l'agence de régulation américaine, la *FDA*, qui a rendu disponible un premier *draft* de son guide intitulé : « *Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers Guidance for Industry* ». Ce dernier fut rendu disponible dans sa version finale en décembre 2018 (43).

Il se présente sous forme de questions-réponses et fait suite au nombre grandissant de déviations en rapport avec le sujet constaté par l'agence au cours de ces inspections.

### 3) OMS

En 2016 d'abord puis plus récemment en 2021, l'OMS a également publié deux documents sur le sujet.

→ Le premier s'intitule “ Technical Report Series, No. 996, 2016, Annex 5 Guidance on good data and record management practices” et s'étend sur 46 pages (44).

Il fournit des exemples sur la façon dont les principes d'intégrité des données peuvent être appliqués aux technologies et modèles commerciaux actuels.

Là encore, c'est le nombre croissant d'observations faites au travers d'inspections qui a motivé la création du document.

Selon l'OMS (§ 1.2, § 1.3), les raisons de cette hausse des écarts DI sont multiples et augmentent la vigilance du régulateur. Certains industriels n'ont pas réussi à limiter correctement les risques DI, à détecter efficacement les écarts et/ou à identifier la cause racine lorsque détectée.

Le guide ne se limite pas à expliciter, de nouveau, les notions clefs. Il donne aussi des bonnes pratiques à mettre en place (§1.4) :

- La direction doit assumer la responsabilité d'une bonne gestion des données en allouant les ressources nécessaires pour améliorer l'infrastructure (méthodes, installations, équipements, systèmes, formation).
- Adopter une culture qualité encourageant la transparence et la communication et inhibant la culture du blâme afin de faciliter les signalements. Le personnel doit être encouragé à communiquer sur ses échecs et erreurs (§ 4.7, § 6.3).
- Réaliser des cartographies des processus et analyses de risque tout au long du cycle de vie de la donnée,
- S'assurer que le personnel est formé et régulièrement sensibilisé aux BPD et aux notions liées à l'ALCOA.
- Valider ses systèmes,
- Moderniser ses techniques d'inspection de l'assurance qualité.

Comme la MHRA, l’OMS rebondit sur l’importance de la gestion des sous-traitants (§ 4.4) : Les donneurs d’ordres sont responsables de toutes les décisions prises sur la base de données GxP, y compris celles fournies par un sous-traitant. Ils doivent donc s’assurer du respect des règles notamment en définissant clairement les rôles et responsabilités de chacun au travers des contrats (§ 7.1, § 7.4, § 7.5).

Le guide précise également (§ 4.12) des points de contrôle sur lesquels l’industriel peut rapidement capitaliser :

- Restreindre la possibilité de modifier toute horloge utilisée pour l'enregistrement d'événements,
- S’assurer que les formulaires contrôlés utilisés pour l'enregistrement des données GxP ne peuvent être utilisés que lors d’activités GxP et au lieu et au moment de l’activité GxP,
- Contrôler l’émission de formulaires vierges utilisés pour la saisie de données GxP afin de pouvoir à tout moment effectuer une réconciliation,
- Restreindre les droits d'accès des utilisateurs aux systèmes informatisés afin d'empêcher la modification des données,
- S’assurer de la présence d’imprimantes à proximité des activités en ayant besoin, afin d’éviter toute recopie partielle,
- S'assurer de la facilité d'accès aux points de prélèvement d'échantillons (d'eau par exemple) afin de permettre une exécution facile et efficace de l'échantillonnage par les opérateurs et donc de minimiser la tentation de prendre des raccourcis ou de falsifier les échantillons,
- Assurer l'accès aux données électroniques originales pour le personnel effectuant des activités de vérification des données.

A la fin du document, l’Appendix 1 « Expectations and examples of special risk management considerations for the implementation of ALCOA principles in paper-based and electronic systems » est dédiée à des exemples pratiques.

→ En 2021, le “Technical Report Series, No. 1033” (45) a été publié par l’OMS. Son annexe 4 est intitulée « Guideline on Data Integrity » et vient remplacer le guide de 2016.

Les causes probables des écarts constatés par le régulateur ont évolué (§ 1.1) : l'humain, des procédures insuffisantes et des contraintes de ressources sont désormais mises en avant.

Le document insiste sur l'importance d'une gouvernance des données et des analyses de risques et contient toujours des exemples pratiques.

#### 4) PIC/S

En 2016, le PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*), a aussi proposé un document (46). Le groupe réunit une cinquantaine d'autorités de contrôle des médicaments et œuvre en faveur de l'harmonisation des BPF à l'échelle mondiale. Ses membres procèdent régulièrement à des inspections et ce guide a aussi pour objectif d'aider les inspecteurs à interpréter les exigences BPF et à conduire leur inspection.

(§ 6) De nombreuses pages sont accordées à la culture interne dans l'entreprise et incitent les inspecteurs à en rendre compte dans les comptes-rendus. La culture peut être ouverte (totale transparence sur le report d'une erreur, possibilité de challenger la hiérarchie par les employés) ou à l'inverse fermée.

Plusieurs points clefs sont repris sous forme de tableaux en deux temps (§8.4). Pour exemple :

- Les attentes réglementaires  
Exemple : tout document devrait avoir un identifiant unique et devrait être vérifié, approuvé, signé et daté.
- Les potentiels risques de ne pas atteindre ces attentes  
Exemple : les documents non contrôlés augmentent le risque de perte de données GxP puisqu'ils peuvent être détruits sans traçabilité.

En fin de document, une classification des écarts a été proposée en fonction de l'impact du manque d'intégrité des données sur le produit et le patient :

- Critique (patient et produit),
- Majeur (produit),
- Ou autre (situation à risque sans impacts).

De la même manière, plusieurs pages sont accordées aux techniques de traitement des anomalies liées au sujet (interview, analyse de risque, CAPA).

Ce document fait partie de ceux à grande valeur pratique et facilite réellement la mise en place d'actions concrètes et immédiates.

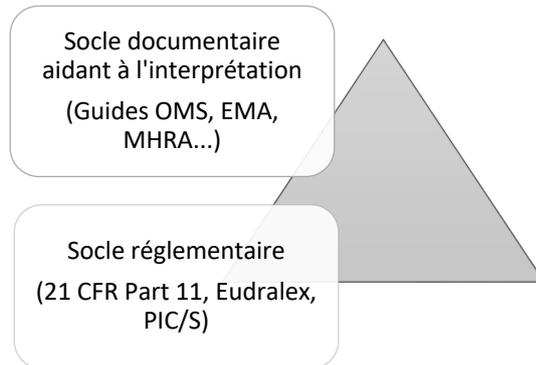


Figure 9 – Socle réglementaire et documentaire de la DI

## 5) Autres textes notables :

A ce socle documentaire, s'ajoutent plusieurs autres textes dont :

- La norme ISO 9001:2015 (§7.5) revenant sur les principes généraux de bonne gestion documentaire (47).
- 23 questions-réponses disponibles depuis août 2016 sur le site web de l'EMA : "Good manufacturing practice (GMP) guidance to ensure the integrity of data" (48).
- Un document publié en 2016 par la CFDA (*China Food and Drug Administration*) et intitulé « Drug Data Management Standard » (49),
- Différentes publications par la PDA (*Parenteral Drug Association*) en 2018 et 2020 payantes, proposant un résumé des meilleures pratiques (50)(51),
- Plusieurs documents techniques publiés entre 2018 et 2020 par l'ISPE (*pharmaceutical manufacturing industry professionals*) dans le cadre d'une série de guides (GAMP) payants à destination des industriels pharmaceutiques (52), (53), (54).

- Un document de 30 pages publié en septembre 2021 par l'OCDE et intitulé : « Advisory Document of the Working Party on Good Laboratory Practice on GLP Data Integrity » (55).
- Un document de 6 pages publiés en 2020 par l'IPEC (*International Pharmaceutical Excipients Council Federation*) et intitulé Data Integrity for Pharmaceutical Grade Excipients venant appuyer le fait que la DI s'applique certes aux principes actifs et médicaments mais aussi aux excipients. Principe établi dès 2017 au travers du guide The Joint Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients (56)(57).
- Un document de 24 pages publié en 2018 par Rx360 (consortium international dédié à la supply chain) intitulé GMP Audit Manual – Data Governance and Data Integrity (58).

## 6) Comparaisons des guides et documents :

Pour plusieurs d'entre eux, ces documents sont restés quelques années au statut *draft*, version 1, version 2 et ainsi de suite avant d'atteindre leur version finale et d'être officiellement publiés. Ce processus de travail a permis d'harmoniser les différents documents disponibles et de mettre en exergue les attendus clefs des régulateurs. L'objectif principal des autorités de santé reste le même, avoir confiance dans la qualité et l'intégrité des données générées (pour assurer la sécurité du patient et la qualité des produits) et être en capacité de reconstruire les actions/activités effectuées en amont de la donnée.

Les documents gratuitement accessibles ont été parcourus et ont permis l'identification de points clefs revenant systématiquement. Ils sont détaillés en Annexe 3 et représentent un minimum non suffisant de notions à maîtriser pour l'industriel pharmaceutique.

La réglementation continue d'évoluer de manière corrélée à l'usage grandissant des données, l'automatisation des systèmes et le développement des technologies à distance. D'autres documents sont en cours de publication (EMA et régionaux) (59) et viennent appuyer d'autres paramètres à prendre compte comme la surveillance des fournisseurs de service Cloud ou encore les paramètres à surveiller avec l'essor du télétravail, des télé-inspections du fait de la Covid19.

# Partie 2.

Gouvernance des données - DIRA – RPN

## II – MISE EN CONFORMITÉ ET OUTILS DE CARTOGRAPHIE

Textes de lois, normes, guides, sanctions et scandales publics. A la lecture de l'ensemble réglementaire abordé, il peut apparaître que ce qu'est l'intégrité des données est limpide (ALCOA etc.) mais que le comment la maîtriser l'est moins.

Comment l'industriel pharmaceutique peut-il se mettre en conformité ?

### **A - La gouvernance des données ou *data governance***

La mise en place d'une politique, interne à l'entreprise, de maîtrise des données est le premier pas vers la conformité.

La MHRA définit la gouvernance des données (60) comme l'ensemble des dispositions visant à garantir l'intégrité des données. Elle permet de mettre en place puis d'activer trois leviers annoncés en introduction : l'humain, l'organisationnel et le technique (61) (62).

#### 1) L'humain :

- Le top management de l'entreprise, du site concerné, doit montrer qu'il tient ce sujet (l'intégrité des données) dans ses priorités par la communication ou encore la mise en place de KPI qualité.
- Cette politique interne doit aussi mettre l'accent sur la compréhension de l'importance du sujet par l'ensemble du personnel. Cela peut passer par une charte, un code d'éthique que tout collaborateur devra signer ou des valeurs qu'il devra mémoriser.
- Les deux points précédents ont pour objectif de favoriser l'essor d'une culture interne facilitant la remontée d'écarts DI, d'une culture ouverte où admettre une erreur est valorisé.
- Mettre en place des formations de l'ensemble du personnel sur le sujet.

#### 2) L'organisationnel :

- Désigner des champions, individus points de contact et bénéficiant de formations avancées ou d'une expérience sur le sujet.

- Instaurer une ségrégation des rôles et des responsabilités au travers de procédures.
- Procéder à des analyses de risques et mettre en place des actions de correction lorsqu'un risque est identifié.
- Mettre en place des revues des données.

### 3) La technique :

- Implémenter et utiliser les pistes d'audit ou *audit trails*,
- Valider les systèmes et contrôler les accès.

Et pour fonctionner idéalement, il faut que ces 3 leviers soient activés ensembles. Implémenter ou activer *l'audit trail* d'un système ou d'un équipement n'est pas suffisant. C'est une solution technique qui ne se suffit pas à elle seule. Une revue des données est nécessaire pour contrôler l'absence de modification ou suppression non justifiée de données brutes via *l'audit trail* et la mise en place de ces revues et leur fréquence découlent de l'organisationnel. Par ailleurs le levier humain par la formation et la présentation de cet outil (*l'audit trail*) participera à une bonne gouvernance des données.

## **B – La maîtrise des risques des données**

### 1) Exigence réglementaire

La gouvernance des données implique donc leur maîtrise. En pratique cela passe par l'analyse des données générées et leur évaluation. En effet, les différents textes mentionnés en amont appuient sur l'importance du DIRA (*Data Integrity Risk Assessment*) que l'on pourrait traduire par l'ARID (Analyse de Risque de l'Intégrité des Données).

L'OMS d'abord :

§ 3 : DIRA : Processus visant à recenser les procédures, les systèmes et les autres éléments qui génèrent ou obtiennent des données ; à identifier et à évaluer les risques et à mettre en œuvre des contrôles appropriés pour prévenir ou minimiser les pertes d'intégrité des données (63).

La MHRA :

§3.4 (...) Un exemple d'approche appropriée consiste à réaliser une évaluation des risques liés à l'intégrité des données (DIRA) dans laquelle les processus qui produisent

des données sont cartographiés et chacun des formats et leurs contrôles sont identifiés, et la criticité des données et les risques inhérents sont documentés (64).

Ou encore la PIC/S :

§ 5.5.4 Les évaluations des risques doivent se concentrer sur un processus opérationnel (par exemple, la production, le CQ), évaluer les flux de données et les méthodes de génération et de traitement des données, et ne pas se contenter de considérer la fonctionnalité ou la complexité du système de technologie de l'information (TI) (65).

Les régulateurs souhaitent donc que l'industriel pharmaceutique possède une vision exhaustive de ses données BPx et qu'il estime leur vulnérabilité de manière documentée en cartographiant ses flux, ses procédés, ses systèmes afin que les risques mis en exergue, soient atténués ou éliminés.

## 2) Le DIRA en pratique :

Au moins trois méthodes sont aujourd'hui utilisées et ont cette vocation de maîtrise des risques :

- L'analyse d'un système informatisé (SI) par questionnaire,
- La cartographie des processus et de leurs données ou *data mapping*,
- L'association des deux techniques.

Ces méthodes ne sont pas nouvelles, elles s'inspirent de celles déjà utilisées par l'industriel pharmaceutique pour sa mise en conformité dans d'autres domaines et notamment qualité. Elles sont principalement issues de l'ICH (*The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) Q9 et de son annexe 1 (66).

Elles présentent comme résultat une évaluation des risques DI fondée sur un raisonnement scientifique. Le niveau d'effort, de formalité et de documentation mis dans leur gestion, doit être proportionnel au niveau du risque (67).

Cette évaluation des risques demandée par les autorités (68) se repose sur des outils déjà existants comme le FMEA (*Failure Mode Effects Analysis*) ou AMDE (Analyse

des modes de défaillance et de leurs effets) en français, issus de l'annexe 1 de l'ICH Q9. Le FMEA permet l'évaluation de tout écart selon 3 critères :

- La sévérité de l'écart,
- Sa probabilité d'apparition,
- La capacité de détection.

Cette caractérisation permet la définition d'un score nommé RPN (*Risk Priority Number*), issu du produit de ces 3 critères, permettant de définir les risques prioritaires à traiter. Les trois techniques de DIRA qui vont être abordées peuvent aboutir à ce système de cotation.

## **C – Approches pratiques : Cartographies et analyses de risques**

### 1) Cartographie d'un SI par questionnaire

#### *a) Objectifs :*

Le questionnaire est historiquement l'outil le plus utilisé par l'industriel pour sa mise en conformité (69). Il se focus sur un système informatisé, au sens où l'entendent les BPF : « (...) comprend un ensemble de matériels et de logiciels qui remplissent ensemble certaines fonctionnalités » (70). Cela peut donc être un pH-mètre comme une cabine de lavage ou une chambre froide thermostatée.

L'objectif est d'évaluer les risques DI de tout SI traitant des données GxP dans un ordre qui sera fixé en amont. Plus un SI sera critique pour la stérilité du produit - pour les formes stériles par exemple, plus ce dernier sera urgent à évaluer et sécuriser (compteurs de particules, autoclaves, testeurs de filtres).

#### *b) Matériel / Intervenants :*

En amont de la démarche, il est nécessaire pour l'industriel de créer l'outil et de l'ajouter à son système qualité. Il peut prendre la forme d'une instruction à suivre avec son formulaire associé mais doit être pensé dans l'esprit *Data Integrity* ; comporter des champs signatures pour identifier les participants et la question de la gestion de la

sauvegarde/archivage des données générés doit être résolue avant de débiter l'exercice.

De plus, afin d'être exhaustive l'approche nécessite la participation de plusieurs acteurs. Au minimum, le responsable du SI, un membre de l'équipe technique/maintenance et un membre rattaché au service qualité. Ces différents points de vue sont nécessaires pour répondre à certaines questions nécessitant une connaissance des systèmes et sous-systèmes du SI, des procédures applicables le concernant ou encore des feuilles de calcul par exemple utilisées en plus du SI.

*c) Méthode :*

En pratique ces questionnaires correspondent à une liste de points de contrôle à vérifier sous forme de questions. Cette liste est différente en fonction de l'entreprise mais l'on y retrouvera les notions clés développées en partie 1. Les questions sont inspirées des guides publiés par les autorités de santé qui ont été présentés en amont (PIC/S et OMS notamment) et plusieurs modèles de questionnaires créés par des consortiums pharmaceutiques sont disponibles en ligne (71) (72). Elles sont posées en entonnoir, du plus général au plus détaillé et sont généralement fermées (Oui, Non, NA).

L'identification du SI à évaluer est la première étape logique de ce type de démarche.

Nom du SI	pH-mètre
Marque	Mettler Toledo
Modèle	S210
Service/Bâtiment	Production
N° d'immobilisation/d'inventaire	292837
Documents liés	Instruction n°98, procédure n°3329.
État qualifié	Contrôle métrologique effectué le 20/09/2022.

*Table 4 - Identification simplifiée du SI (73).*

Ensuite, une pluralité de critères peut être évaluée.

- *L'audit trail* (Activation et Revue),
- La gestion des données brutes,
- Les sauvegardes, archivages, purges effectuées,
- La gestion des accès,
- Les signatures électroniques,
- Les procédures liées,
- La gestion des dates et heures.

Pour chacune de ces thématiques et par le biais de questions, l'on va parcourir le système afin de mettre en exergue un écart et le risque associé.

- *L'audit trail* (Activation et Revue),
  - Le système possède-t-il un *audit trail* ?
- La gestion des données brutes,
  - Le SI gère-t-il des données statiques ?
  - Le SI gère-t-il des données dynamiques ?
- Les sauvegardes, archivages et purges effectués,
  - Le système possède-t-il une fonction sauvegarde ?
- La gestion des accès,
  - Comment se fait l'accès au système ?
- Les signatures électroniques,
  - Le SI dispose-t-il d'une signature électronique.
- Les procédures liées,
  - Le SI possède-t-il une procédure décrivant la gestion de l'intégrité des données ?
- La gestion des dates et heures.
  - Les dates et heures sont-elles modifiables par un utilisateur ?

L'exercice revêt un caractère presque illimité. C'est à l'industriel pharmaceutique de choisir les ressources à allouer (temps, personnel) pour la réalisation de ce questionnaire et le niveau de détails voulu ; en conservant l'esprit de l'ICHQ9 et une proportionnalité effort/risque.

d) *Résultats :*

Pour exemple, un formulaire cartographiant un autoclave s'attardera sur les questions suivantes quant à son *audit trail* :

Item	Gestion de l'audit trail	
1	Le système dispose-t-il d'un audit trail ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
2	Est-il activé ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA
3	Est-il revu à période fixe et selon une procédure ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA
4	Est-il consultable dans un format intelligible ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA
5	L'audit trail peut-il être modifié, désactivé, supprimé par un utilisateur ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA
6	L'audit trail trace-t-il : <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'utilisateur qui effectue l'activité ?</li> <li>- L'heure, la date et le fuseau horaire ?</li> <li>- L'ancienne et la nouvelle valeur ?</li> <li>- La raison du changement ?</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA
7	L'audit trail prend-il en compte la création, la modification et la désactivation : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Des comptes d'accès des utilisateurs et des administrateurs ?</li> <li>- Des programmes, méthodes ou recettes ?</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA
8	L'audit trail est-il sauvegardé ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA

Table 5 - Illustration de formulaire de cartographie dédié à l'audit trail (74).

Chaque « non » à cette grille permet d'identifier un risque et de travailler sur la mise en place d'une action corrective afin de se mettre en conformité.

Ce type de formulaire est également parfois plus élaboré scientifiquement et est associé à une cotation permettant une évaluation plus précise du risque. L'industriel

pourrait par exemple associer à chaque question ou à chaque thématique un nombre de points en fonction de l'importance qu'il accorde au sujet.

Thématique	Points
Audit trail	30
Gestion des données brutes	10
Sauvegardes, archivages, purges effectués	5
Gestion des accès	20
Procédures liées	30
Gestion des dates et heures	5
Signatures électroniques	NA
<b>TOTAL</b>	100

Table 6 - Illustration d'une cotation par thématique (75).

Ainsi dans notre exemple, ce sont les thématiques « *Audit trail* » et « procédures liées à l'intégrité des données » qui sont mises en avant. Une fois couvertes par le formulaire, un score peut leur être attribué.

Item	Gestion des procédures	Justification	Score (0/2/5)
0	Question ?	Procédure/Instruction n°	5
1	Le système dispose-t-il d'une procédure décrivant les attendus en termes d'intégrité des données ?	...	...
2	Dispose-t-il d'une procédure décrivant les différents types d'utilisateurs, leurs privilèges/accès et leur revue ?	...	...
3	Dispose-t-il d'une procédure décrivant comment effectuer les	...	...

	sauvegardes, archivages, purges et leur revue ?		
4	Dispose-t-il d'une procédure décrivant le fonctionnement de l'audit trail, les règles associées et comment en effectuer une revue ?	...	...
5	Dispose-t-il d'une procédure décrivant les mesures à prendre en cas de détection d'erreur DI ?	...	...
6	Dispose-t-il d'une procédure décrivant les attendus et contraintes en cas d'intégration manuelle de données ?	...	...

*Table 7 – Illustration du questionnaire évaluant les procédures DI d'un SI (76).*

Puis comparé à une échelle pour indiquer un niveau de risque.

<b>Échelle</b>	<b>Correspondance</b>
<b>5</b>	Le SI répond à tous les critères.
<b>2</b>	Le SI répond à certains critères. Actions de sécurisation à moyen termes nécessaires.
<b>0</b>	Le SI ne répond à aucuns critères. Actions de sécurisation à très court terme nécessaire.

*Table 8 - Illustration de l'échelle d'évaluation (77).*

Ici, pour l'item n°4, un 5 correspondrait à l'existence d'une procédure en vigueur et exhaustive. Un 2 correspondrait à une procédure décrivant pour le SI le fonctionnement de l'audit trail mais ne mentionnant pas sa revue périodique et enfin un 0 dénoterait l'absence totale de documents qualifiés.

<b>Autoclave n°133221</b>	
<b>Thématique</b>	<b>Points</b>
Audit trail	20/30
Gestion des données brutes	10/10
Sauvegardes, archivages, purges effectués	0/5
Gestion des accès	2/20
Procédures liées	25/30
Gestion des dates et heures	5/5
Signatures électroniques	NA
<b>TOTAL</b>	<b>62/100</b>

<b>Points</b>	<b>Risque</b>
70 % > X	Mineur.
20 % < X < 70 %	Majeur.
X < 20 %	Critique.

Figure 10 – Illustration d'une grille de cotation d'un pH-mètre évalué (78).

Le résultat est dans cet exemple l'existence d'un risque majeur, presque critique pour l'autoclave en question, dont les causes racines sont identifiées : les sauvegardes des cycles et la gestion des accès.

*e) Discussion / Conclusion :*

Cette méthode du formulaire permet ainsi de :

- Répertorier les SI générant ou traitant des données BPx,
- Les prioriser en fonction de leur criticité quant aux produits (stérilité, proximité...),
- Mettre en exergue des zones à risques,
- Identifier les risques et leur conférer un niveau,
- Mettre en place des CAPA et atteindre une conformité.

Cette approche à l'avantage de développer une meilleure connaissance de ses SI et d'être facile et rapide à mettre en œuvre. En cas d'inspection, elle démontre que le sujet est pris au sérieux et qu'un travail de fond est en cours.

Néanmoins, cette approche a des défauts.

- Elle ne s'attarde pas suffisamment sur la donnée brute, qu'elle est-elle ? Comment est-elle générée ? Que devient-elle ?
- Le questionnaire/formulaire tend à simplifier et pourrait ne pas prendre en compte certaines spécificités de SI plus complexes,
- L'approche « liste de vérifications » peut mener l'inspecteur à se concentrer sur la liste (79) et à omettre des risques additionnels dont l'identification nécessite une approche plus holistique.

## 2) Cartographie des processus et de leurs données ou data process mapping.

### a) *Objectif :*

Au lieu de penser systèmes informatisés, il est également possible de raisonner en terme de processus. C'est le but de cette seconde approche : dessiner le processus GxP choisi dans son entièreté, identifier les données et leur flux, vérifier la présence et l'efficacité de pare-feux ou contrôles déjà existants et analyser un risque.

### b) *Matériel / Intervenants :*

L'approche nécessite la réalisation de diagrammes de synthèse, autorisant le découpage du processus complexe en sous processus afin de visualiser les données inhérentes à ce dernier. Ils peuvent être créés *ex nihilo*, avec un feutre, un tableau blanc et au minimum les mêmes intervenants que pour l'approche précédente. Puis être informatiquement reproduits et intégrés au système qualité par le biais d'une procédure, d'une instruction ou d'un rapport.

Leurs bases peuvent aussi être extraites du manuel qualité ou *Quality Manual* en anglais, de l'entreprise. Ce document obligatoire lors d'inspections décrit le système

qualité pharmaceutique d'un site et comprend selon les recommandations de l'ICH Q10 (80), une partie sur l'identification des processus généraux (fabrication, achat, test), leurs séquences et interdépendances. Parfois, des représentations visuelles des processus de production ont été réalisées et peuvent servir de base au départ d'un *data process mapping*.

L'industriel pharmaceutique pourra sinon, s'inspirer de plusieurs types de représentations qui se prêtent particulièrement à cet exercice et notamment des diagrammes de flux fonctionnels croisés ou *swimlanes diagram* en anglais. Ils permettent d'organiser à l'image de couloirs de natation, les différentes étapes du processus, de les décomposer et d'en attribuer la responsabilité au responsable du couloir. Ce sont des outils privilégiés pour l'exercice.

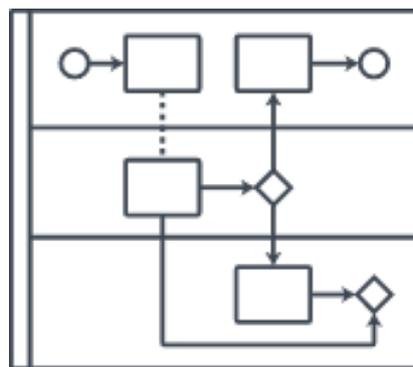


Figure 11 - Illustration des diagrammes de flux fonctionnels (81)

c) *Méthode* : (82)(83)

➔ Étape 1 : Choisir un processus BPx

Au départ, c'est à l'industriel de choisir un processus BPx. Cela peut être l'envoi d'une cuve de produit final vrac à un client ou encore une chromatographie, de la prise en charge de l'échantillon au résultat mais le processus doit générer ou interagir avec des données BPx. Sinon il n'est pas concerné par la réglementation DI.

→ Étape 2 : Cartographier et décrire le processus

Ensuite il faut le représenter. Cette étape est la plus chronophage mais aussi celle à plus forte valeur ajoutée. Cartographier c'est comprendre et s'approprier un processus général, décrire précisément le processus cible lié, identifier les données qui transitent (leurs enregistrements, systèmes de gestion, stockage, actions s'y référant) et définir les étapes critiques pour les CQA afin de pouvoir produire une analyse de risques.

Prenons l'exemple d'un processus de chromatographie liquide haute performance (HPLC), qui serait utilisé dans le cadre de contrôles pré-libératoires sur un échantillon de produit final. Il pourrait premièrement être cartographié à l'échelle du processus de production de l'entreprise :

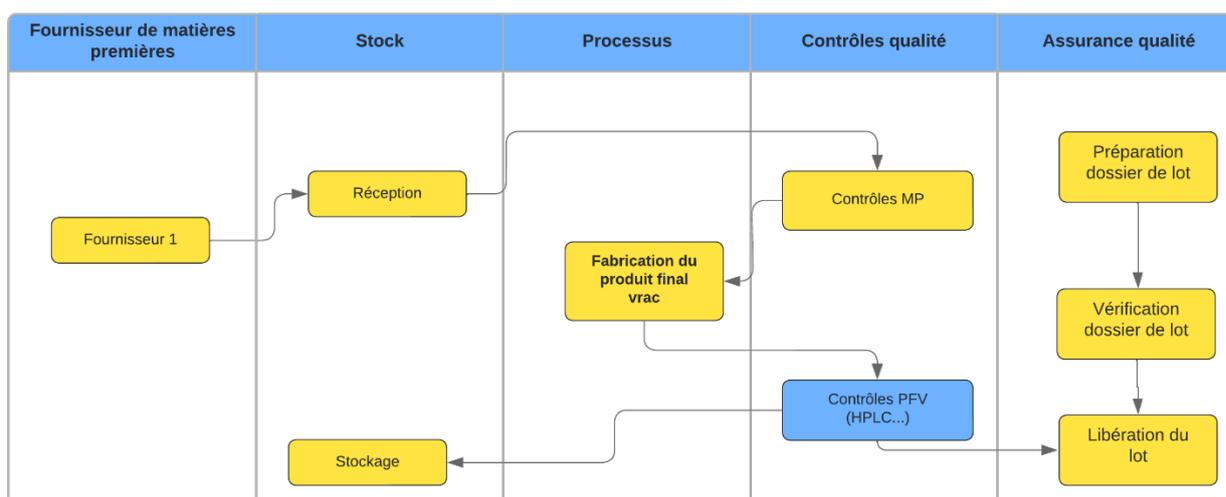


Figure 12 – Illustration du processus de production de l'entreprise (82)(83)

Avant que le focus ne soit déplacé sur le processus d'HPLC en lui-même :

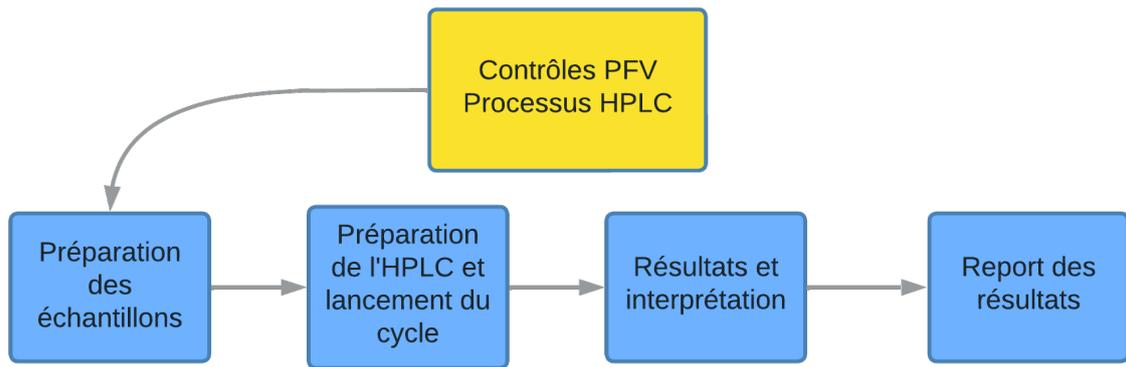


Figure 13 – Illustration du processus d'HPLC (82)(83)

Puis que ce dernier soit encore étoffé au maximum.

En effet, oublier une étape équivaut à oublier des données !

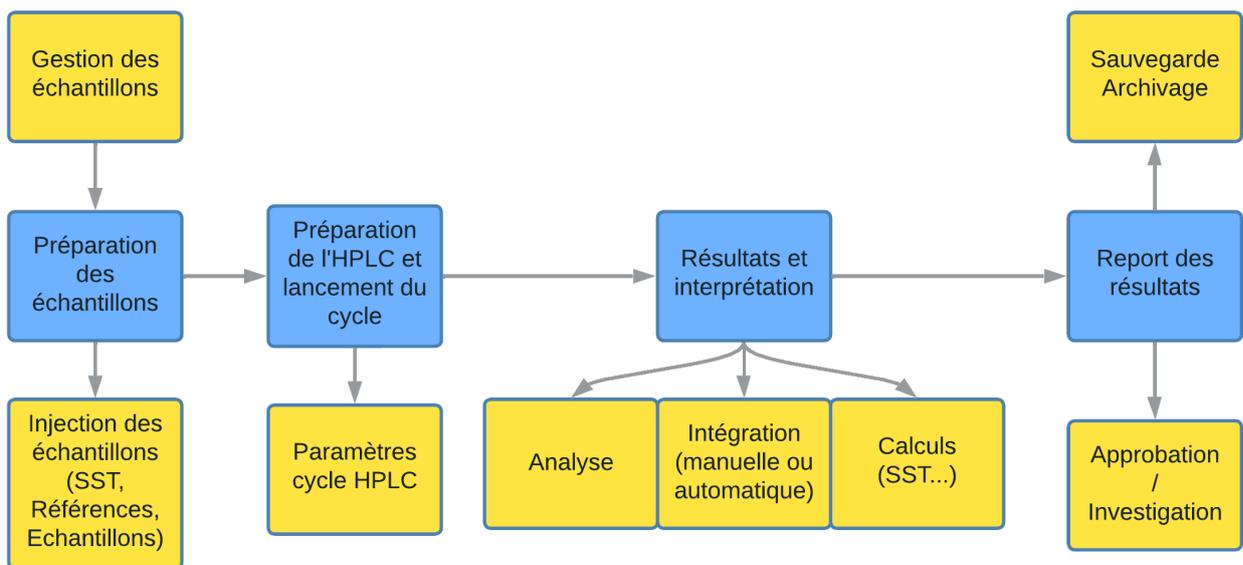


Figure 14 – Illustration du processus d'HPLC détaillé (82)(83)

Ce n'est qu'une fois ce premier travail effectué qu'une représentation en diagramme de flux fonctionnels croisés peut être réalisée :

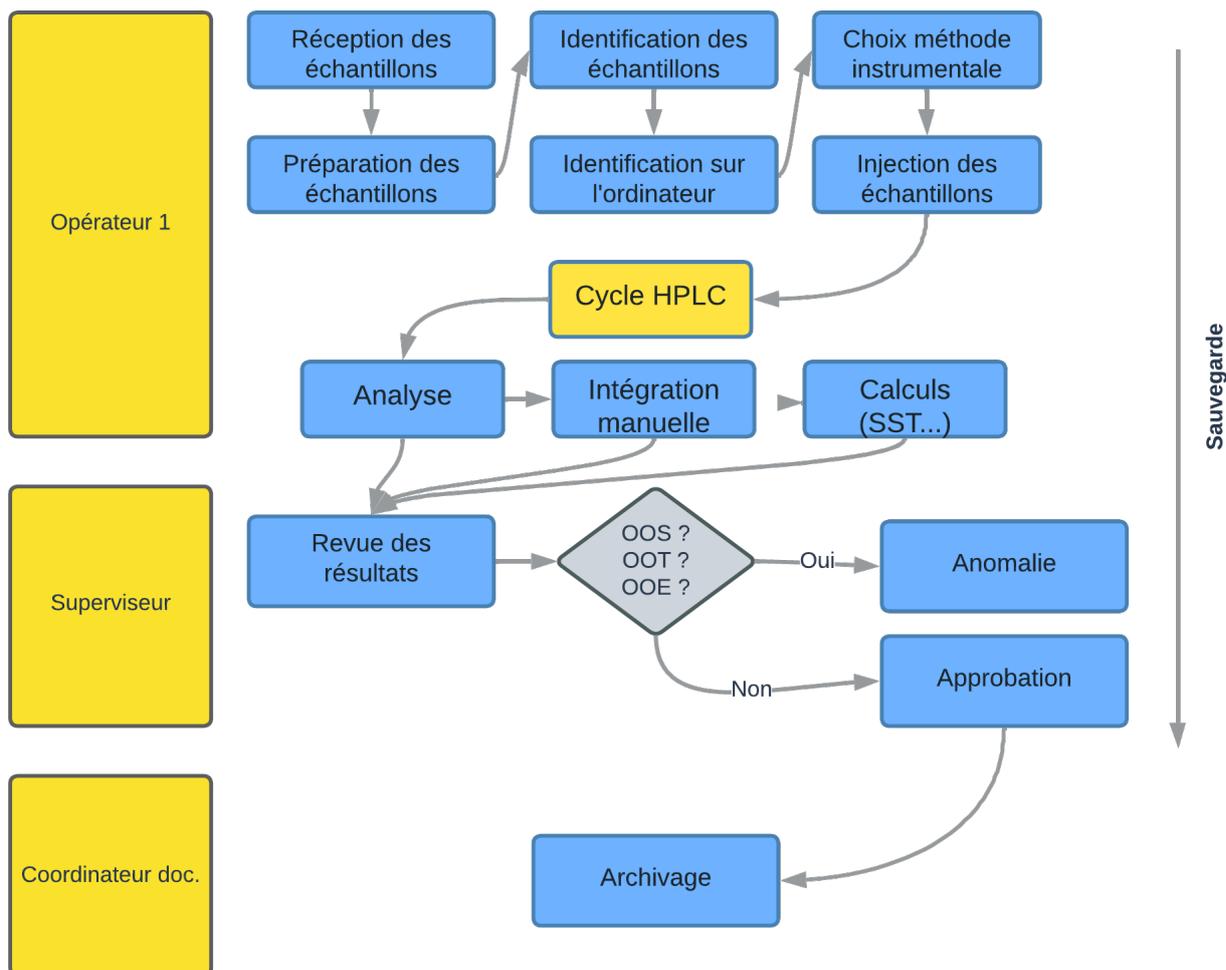


Figure 15 – Représentation du processus de l'HPLC en diagramme de flux (82)(83)

Atteindre cette représentation est un premier résultat satisfaisant. Elle associe responsabilités (opérateur, superviseur...) et étapes du processus. Elle autorise ainsi à l'analyse de progresser et peut même dès ce stade permettre l'identification de risques.

Ici, l'œil averti notera :

- Une forte centralisation des étapes qui semblent générer des données sur une seule et même personne : l'opérateur 1.
- L'absence d'*audit trail*.
- La présence d'une intégration manuelle des chromatogrammes, pratique dont les autorités de santé demanderont justification (84). En effet, lors d'un cycle d'HPLC, technique séparative, chaque soluté séparé est caractérisé par l'enregistrement par un détecteur d'un pic dans le temps. L'amplitude et l'aire de ces pics permettent de mesurer la concentration de chaque soluté

du mélange injecté grâce à la relation absorbance-concentration (Loi de Beer-Lambert). Ainsi, augmenter manuellement la surface d'un pic par une intégration manuelle peut conduire à une modification du résultat de concentration du soluté étudié et à une manipulation des données. L'annexe 4 l'illustre.

➔ Étape 3 : Identifier les étapes critiques et les flux de données

Une fois le processus ainsi représenté, il devient plus aisé de visualiser et d'identifier le flux des données au travers des étapes critiques : quelles données transitent et quel support de sauvegarde elles rejoignent.

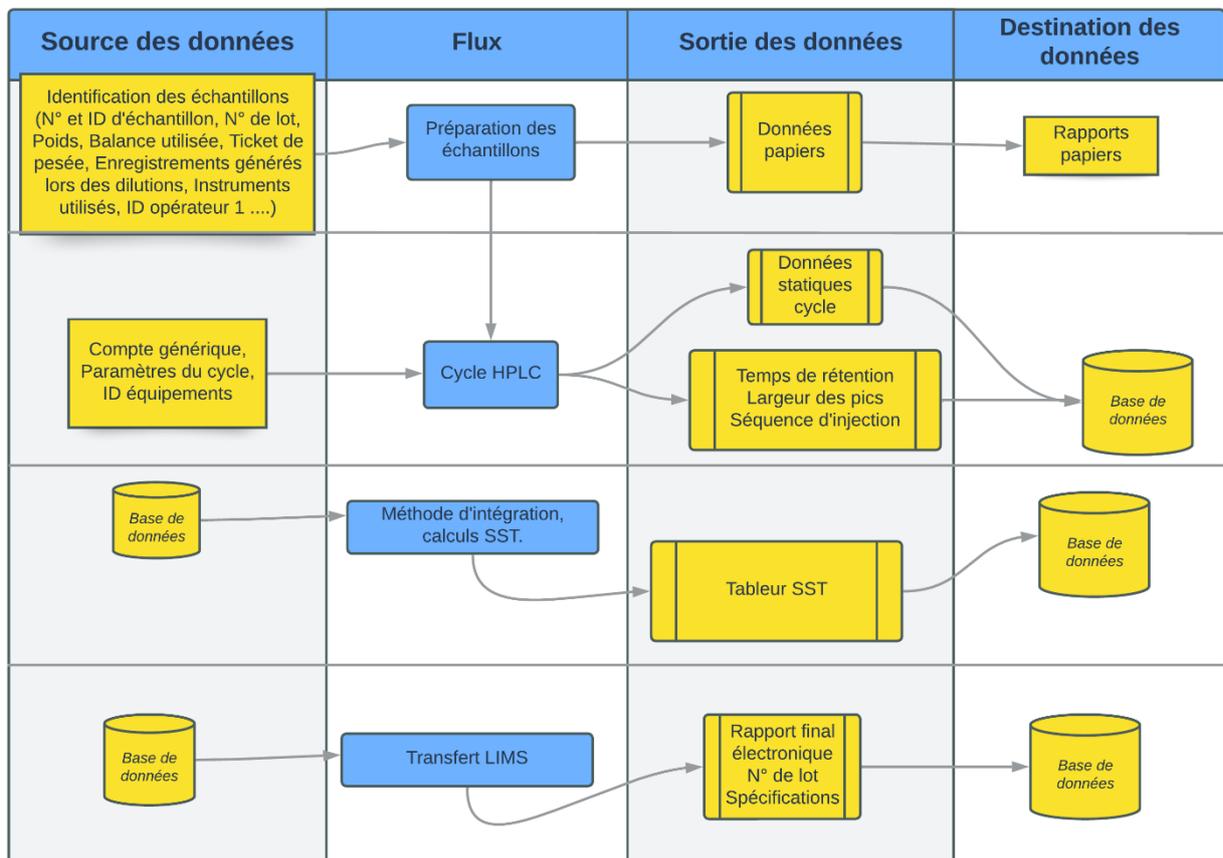


Figure 16 – Illustration d'une cartographie des flux de données (82)(83)

Ce travail facilitera alors l'analyse des données brutes identifiées. Le cycle d'HPLC génère-t-il des données statiques ou dynamiques ? Papier ou électronique ?

L'industriel pourra s'aider de logigrammes comme celui présenté en Annexe 5 pour répondre à ces questions et progresser dans la maîtrise de son processus.

d) *Résultats* :

→ Étape 4 : Évaluer le risque

Les données ici identifiées sont critiques puisqu'elles peuvent avoir un impact direct sur le produit fini. Elles participent à la détermination de la concentration d'un principe actif dans l'échantillon étudié ou permettent de garantir l'absence d'impuretés. Leur intégrité est donc imposée par la réglementation pour protéger le patient et fortement scrutée par les législateurs.

Pour chaque étape identifiée, il faudra imaginer le *worst case* et développer des solutions comme illustré en Annexe 6.

Puis le processus décortiqué, les étapes critiques misent en exergue, il restera à l'industriel à passer au crible d'une analyse FMEA ces nouvelles informations pour prioriser son action future.

Etape	Potentiel risque DI	Potentiel conséquence	S	F	D	RPN
Echantillonnage.	Préparation et identification des échantillons par un seul opérateur.	Possible confusion sur l'identité de l'échantillon.	5	3	2	30
Login.	identification par compte générique.	Identification de l'opérateur impossible pour le reste du processus.	5	4	4	80
	Utilisation d'un compte générique.	Tous les opérateurs ont le même profil d'accès avec des droits administrateurs.	5	4	4	80
Choix de la méthode instrumentale.	Le paramétrage du cycle n'est pas verouillé.	Mauvais paramétrages du cycle.	5	3	4	60
Injection des échantillons.	Injection manuelle par l'opérateur.	Injection dans le mauvais ordre des échantillons.	5	3	2	30
Intégration.	Intégration manuelle des pics.	Ajustement des aires et manipulation des résultats afin de correspondre aux attendus.	5	4	4	80
Calculs.	Calculs des paramètres SST par l'opérateur via un fichier Excel.	Modification des résultats afin d'obtenir des SST conformes.	5	4	4	80
	Les calculs intermédiaires ne sont pas sauvegardés.	Perte de données brutes.	5	4	4	80
LIMS.	Les données du LIMS proviennent de rapport papiers.	Erreur lors de la retranscription des données.	5	2	4	40

Figure 17 – Illustration d'une analyse de risque DI sur un processus cartographié d'HPLC (85).

Avec pour exemple les échelles suivantes :

S pour sévérité :		F pour fréquence d'apparition	
1	Basse	0	Improbable
2	Moyenne	1	Très peu probable
3	Moyenne haute	2	Peu probable
4	Haute	3	Probable
5	Très haute	4	Très probable

D Détectabilité	
1	Sera toujours détecté avant libération du lot
2	Sera détecté avant libération du lot
3	Sera détecté après libération du lot
4	Aucun moyen de détection

RPN pour SxFxD	Type de risque
0-8	Mineur
9-23	Moyen
24-80	Majeur

Figure 18 – Illustration de l'échelle utilisée pour le calcul du RPN (85).

Ici, le RPN maximal de 80 a été atteint à plusieurs reprises et notamment pour les calculs SST et leur sauvegarde. Ces calculs sont effectués à partir des données du cycle pour les tests d'adéquation du système -ou *system suitability test* (SST) en anglais, et le sont dans notre exemple par le biais d'une feuille de calcul d'un tableur non validé.

Or ces SST sont des injections réalisées avant celles des étalons et de l'échantillon, et servent à valider méthode et HPLC. Elles permettront d'obtenir par le calcul, des paramètres garants du bon fonctionnement de l'équipement au travers de grandeurs chromatographiques caractéristiques : plateaux théoriques effectifs, résolution, limite de détection ou encore sélectivité (86).

Et lorsque ces paramètres ne satisfont pas les critères d'acceptation, l'ensemble des injections est invalidé.

Il peut donc être tentant pour l'opérateur face à un échantillon hors-spécifications (OOS), hors tendances (OOT) ou hors attentes (OOE), d'invalider le cycle grâce à une manipulation des paramètres SST et de pouvoir re-tester les mêmes échantillons précédemment défailants au travers d'un autre cycle.

Dans notre cas, les résultats du cycle d'HPLC sont reportés du serveur CDS (*CDS - chromatography data system*) sur le tableur par l'opérateur afin d'effectuer les calculs nécessaires à l'obtention des résultats SST. Les calculs intermédiaires n'étant pas sauvegardés, il y a un risque de perte de données brutes d'où la classification de 5/5 pour la sévérité. Les données n'étant jamais sauvegardées le score de 4/4 pour la fréquence d'apparition a été établie, ainsi que celui de 4/4 pour la détectabilité puisqu'il n'y a aucun moyen pour le superviseur de vérifier une éventuelle manipulation de ces données.

C'est là tout l'attrait du *data flow mapping* qui permet par la connaissance approfondie des différentes couches du processus, la mise en lumière de mauvaises pratiques et des risques associés pour les données.

#### ➔ Étape 5 : Sécuriser les risques

Les risques évalués en pratique, l'industriel doit désormais mettre en place des CAPA afin d'atteindre une conformité. Ces dernières peuvent être de :

- Sécurisation : actions à très court terme qui vont venir limiter le risque pour l'intégrité des données concernées par l'étape critique.
  - Former le personnel, mettre en place une ségrégation des accès...
- Remédiation : actions à plus long terme qui nécessitent un investissement conséquent et de nombreux changements.
  - Investir dans un préparateur d'échantillons automatisé, changer d'HPLC afin d'avoir un CDS pouvant être relié au préparateur automatisé et au LIMS...

Etape	Potentiel risque DI	RPN	Sécurisation	S	F	D	RPN	Remédiation	S	F	D	RPN
Echantillonnage.	Préparation et identification des échantillons par un seul opérateur.	30	Mettre en place un contrôle 4 yeux	5	2	2	20	Automatiser la préparation et identifier par code barres les échantillons.	5	0	1	0
Login.	identification par compte générique.	80	Mettre en place un compte individuel et limité par mdp	5	1	2	10	Configuration d'un audit trail	5	1	1	5
	Utilisation d'un compte générique.	80	Ségrégation des accès par profil de compte	5	1	2	10	Automatiser l'ensemble du processus afin de supprimer l'étape	5	0	1	0
Choix de la méthode instrumentale.	Le paramétrage du cycle n'est pas verouillé.	60	Réaliser un contrôle 4 yeux par un second opérateur.	5	2	4	40	Automatiser la gestion des méthodes instrumentales.	5	0	1	0
Injection des échantillons.	Injection manuelle par l'opérateur.	30	Réaliser un contrôle 4 yeux par un second opérateur.	5	2	2	20	Automatiser les injections des échantillons.	5	0	1	0
Intégration.	Intégration manuelle des pics.	80	Créer une procédure régulant l'intégration manuelle.	5	2	4	40	Intégration automatisée.	5	0	1	0
Calculs.	Calculs des paramètres SST par l'opérateur via un fichier Excel.	80	Réaliser un contrôle 4 yeux par un second opérateur.	5	2	4	40	Automatiser le calcul des paramètres.	5	0	1	0
	Les calculs intermédiaires ne sont pas sauvegardés.	80	Sauvegarder les données.	5	2	4	40	Automatiser le calcul des paramètres.	5	0	1	0
LIMS.	Les données du LIMS proviennent de rapport papiers.	40	Réaliser un contrôle 4 yeux par un second opérateur.	5	2	4	40	Mettre en place un CDS communiquant avec le LIMS afin d'éviter toutes retranscription de données.	5	0	1	0

Figure 19 – Illustration de l'étape de réduction des risques DI post analyse du RPN via l'outil FMEA sur un processus cartographié d'HPLC (85).

Ici, les étapes de sécurisation même si elles permettent d'abaisser le risque global ne sont pas suffisantes pour certaines étapes critiques. C'est le cas pour les calculs SST. Les faire vérifier par un second opérateur et les sauvegarder n'exclut pas totalement une possible erreur ou manipulation humaine. Seule l'automatisation de ces calculs et leur transfert au LIMS sans intervention humaine garantiront à l'industriel une maîtrise du risque total.

A terme, un processus sous contrôle pourrait ressembler à l'illustration ci-dessous :

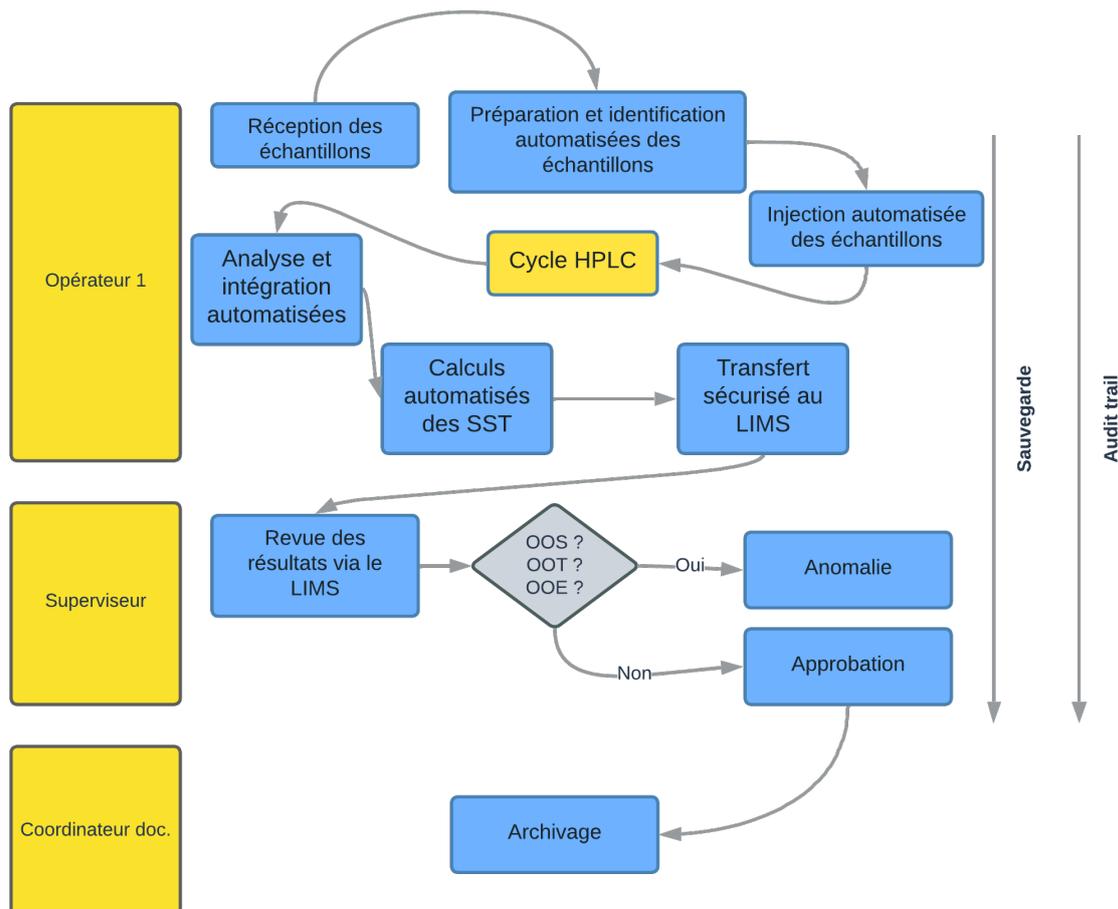


Figure 20 – Illustration du processus d’HPLC après cartographie, analyse de risque et mise en place de CAPA (82)(83).

#### e) Conclusion / Discussion :

Cette approche holistique permet de dégager une vue d’ensemble de n’importe quel processus, d’en identifier les risques et de les réduire. Elle permet méthodiquement de décortiquer le processus et d’en extraire la connaissance nécessaire à l’analyse des risques pour les données brutes GxP. Elle est un outil pour atteindre la conformité et permet la montée en compétence de l’équipe impliquée dans l’analyse.

Néanmoins comme pour la méthode du formulaire, elle nécessite :

- La mobilisation des utilisateurs du processus, d’experts du sujet afin de ne pas omettre d’étapes ou de responsabilité,
- Du temps,
- Mais aussi des investissements financiers conséquents pour les CAPA.

### 3) L'approche combinée

Une 3<sup>ème</sup> approche existe. Elle combine les deux précédentes en utilisant des formulaires et des cartographies par diagrammes et est décrite dans le « *Practical risk-based guide for managing Data Integrity* » révisé en 2022 par l'APIC (87).

#### a) *Objectif* :

Ce n'est plus le système informatisé ou le processus qui est évalué mais le système seul. Système au sens général et lié à des données GxP. La feuille de calcul d'un tableur sur laquelle des données brutes seraient entrées est un système. Un cahier manuscrit de laboratoire répertoriant les pesées d'échantillons R&D d'un futur médicament, aussi. Et un système informatisé, évidemment.

#### b) *Méthode* :

Étape 1 : Cartographie du processus général

Premièrement, cette approche ne démarre pas du manuel qualité de l'entreprise mais d'un outil publié par la FDA en 2006 (88) : le modèle d'inspection à six systèmes. Ce dernier avait pour but initial de faciliter l'approche des inspecteurs en découpant l'organisation d'un site ainsi : le système qualité, la production, les installations et équipements, les contrôles de laboratoire, les opérations liées aux matières premières, l'étiquetage et le conditionnement.

Dans cette approche la cartographie débute à partir d'un de ces six piliers. L'exemple de l'HPLC abordé plus tôt pourrait d'ailleurs être rattaché aux contrôles de laboratoire.

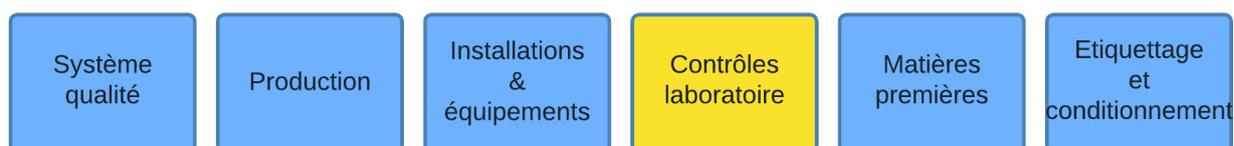


Figure 21 - Illustration du modèle d'inspection à six systèmes (88).

## Étape 2 : Ébauche du sous-processus choisi

Le sous processus doit ensuite être cartographié comme cela a été fait précédemment.

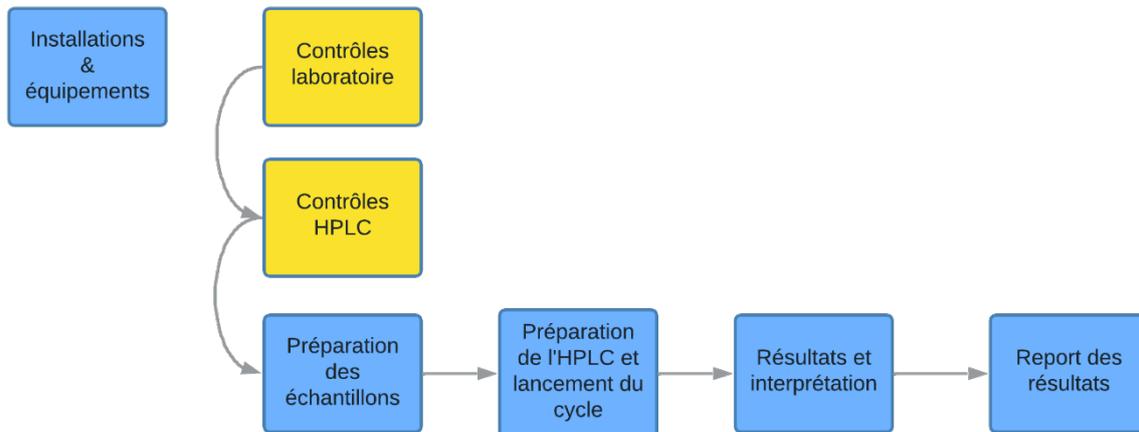


Figure 22 – Illustration du processus d'HPLC (82)(83).

## Étape 3 : Identification des données et des systèmes

Ensuite et c'est là que cette approche diffère de la précédente, l'analyse va être construite sur les systèmes et les données qu'ils génèrent. L'objectif n'est plus de détailler au maximum un processus pour en faire apparaître les limites. Ici, l'industriel part des systèmes (balance, formulaire, HPLC et logiciel associé, LIMS...) pour identifier ses données brutes.

Il faut donc d'abord répondre à la question : quel système gère des données à cette étape du processus ?

Étapes	Préparation des échantillons	Cycle	Résultats et interprétation	Revue des résultats
Système(s)	Formulaires Balance	HPLC et CDS	Feuille de calcul	LIMS

Table 9 – Représentation des étapes critiques et systèmes du processus d'HPLC (87).

Avant de tenter de répondre à la seconde : quelles données ce système gère-t-il à cette étape ?

Étape	Préparation des échantillons	Cycle	Résultats et interprétation	Revue des résultats
Formulaire	N° et ID échantillon N° de lot Calculs dilution ID opérateur			
Balance	Poids Unité Date/Heure Paramétrage N° d'inventaire Date de métrologie			
HPLC & CDS		Données statiques du cycle Temps de rétention (Tr) Aires des pics Métadonnées (login...)		
Feuille de calcul			Aires & Tr Calculs SST	
LIMS				ID opérateur ID échantillon Résultats horodatés

Table 10 – Description des données brutes BPx par systèmes et par étapes du processus d'HPLC (87).

#### Étape 4 : Criticité des données et systèmes identifiés

Ensuite, ces données et systèmes identifiés vont être classés selon des échelles fournies par l'APIC.

Les données peuvent avoir trois niveaux de criticité en fonction de leur proximité avec la fabrication du produit :

Données GxP	Criticité	Exemple
Générées durant les étapes finales de fabrication.	Haute	Résultats d'HPLC.
Liées à la production.	Moyenne	Données d'analyse des matières premières
Pas directement associées à la production.	Basse	Preuves de formation.

Table 11 – Niveaux de criticité des données GxP selon l'APIC (87).

Et les systèmes sont, eux, classés en six catégories se résumant à leur complexité. Un système côté 6 générera des données brutes, les stockera et permettra d'en générer d'autres à partir de ces premières alors qu'un système côté 1 ne générera aucune donnée :

Catégorie	Rationnel	Exemple
1	Pas de données électroniques.	Thermo soudeuse.
2	Données générées sur un écran puis reportées.	pH-mètre
3	Données générées imprimées. Paramétrage possible.	Balance avec imprimante
4	Données générées envoyées à un autre système. Paramétrage possible.	Capteur de température
5	Données générées stockées.	HPLC
6	Données générées stockées de façon permanente et utilisable par l'utilisateur pour générer des résultats	ERP

Table 12 – Catégorisation des systèmes gérant des données BPx selon l'APIC (87).

Il est ensuite possible de croiser criticité des données et catégories du système choisi afin d'obtenir des prérequis définis par l'APIC qui sont à vérifier pour le système analysé. Ils aideront en étape 5 à orienter les questions du formulaire. Ces prérequis reposent sur 4 thématiques :

- La gestion des documents qualités et les BPDs associées,
- Les contrôles et la ségrégation des accès,
- *L'audit trail* et sa revue,
- La sauvegarde et l'archivage des données du système.

Pour exemple et selon l'APIC, un système de catégorie 5 (HPLC) dans le cas de gestion de données critiques (Tr et aires des pics) doit avoir au minimum 2 niveaux d'accès différents (admin/utilisateur), une revue d'audit trail et une sauvegarde journalière. Alors qu'un spectrophotomètre analysant des données liées aux matières premières (criticité moyenne) ne nécessitera pas de revue d'audit trail et requerra une seule sauvegarde mensuelle. L'annexe 7 explicite ce référentiel de l'APIC.

#### c) Résultats :

##### Étape 5 : Formulaire et Analyse de risque

Cette catégorisation effectuée et les prérequis vérifiés (criticité X complexité), c'est un formulaire de 44 questions ressemblant à celui développé dans l'approche 1 qu'il faudra ensuite dérouler. Il permettra de mettre en évidence certains écarts qu'une analyse de risque (RPN), comme réalisée en approche 2, viendra atténuer.

#### d) Conclusion/discussion :

Cette approche intègre bien l'enquête par formulaire et la cartographie du processus par diagramme de flux des deux méthodes précédentes. Elle est méthodique et exhaustive :

- Identification des grandes étapes du processus cible,
- Identification des systèmes générant et stockant des données,
- Identification des données générées,
- Caractérisation des systèmes en fonction de leur complexité et des données en fonction de leur proximité du produit final afin de déterminer des prérequis qui serviront en cas de défaillance à l'établissement de CAPA,
- Approfondissement de l'analyse du système par le biais de 40 questions prédéfinies couvrant les notions clefs de la DI,

- Réalisation d'une analyse de risque sur la base des écarts remontés par le formulaire,
- Calcul du RPN et proposition de CAPA.

De plus, le référentiel créé par l'APIC (criticité X complexité) est pratique et permet à l'industriel débutant dans cet exercice de rapidement cerner le type de système en sa possession ainsi que la criticité des données qu'il gère.

En revanche, il est à noter que cette approche fait l'économie d'un approfondissement des représentations visuelles du processus et ampute l'industriel d'une partie des connaissances générées par la démarche. La présence de l'expert du système est primordiale ici.

# Conclusion

Citée dans pratiquement toutes les inspections de l'industriel pharmaceutique, l'intégrité des données ou *Data Integrity* en anglais est un sujet incontournable tant les régulateurs (FDA, MHRA, ANSM...) poussent en ce sens et ce depuis plus de 20 années.

Données brutes, données BPx, métadonnées, *audit trails*, cycle de vie de la donnée, ce travail a présenté les notions générales du sujet, réalisé l'état de l'art en terme de législation et, est revenu sur les approches pratiques permettant à l'industriel d'atteindre la conformité : gouvernance des données, cartographies et analyses de risques.

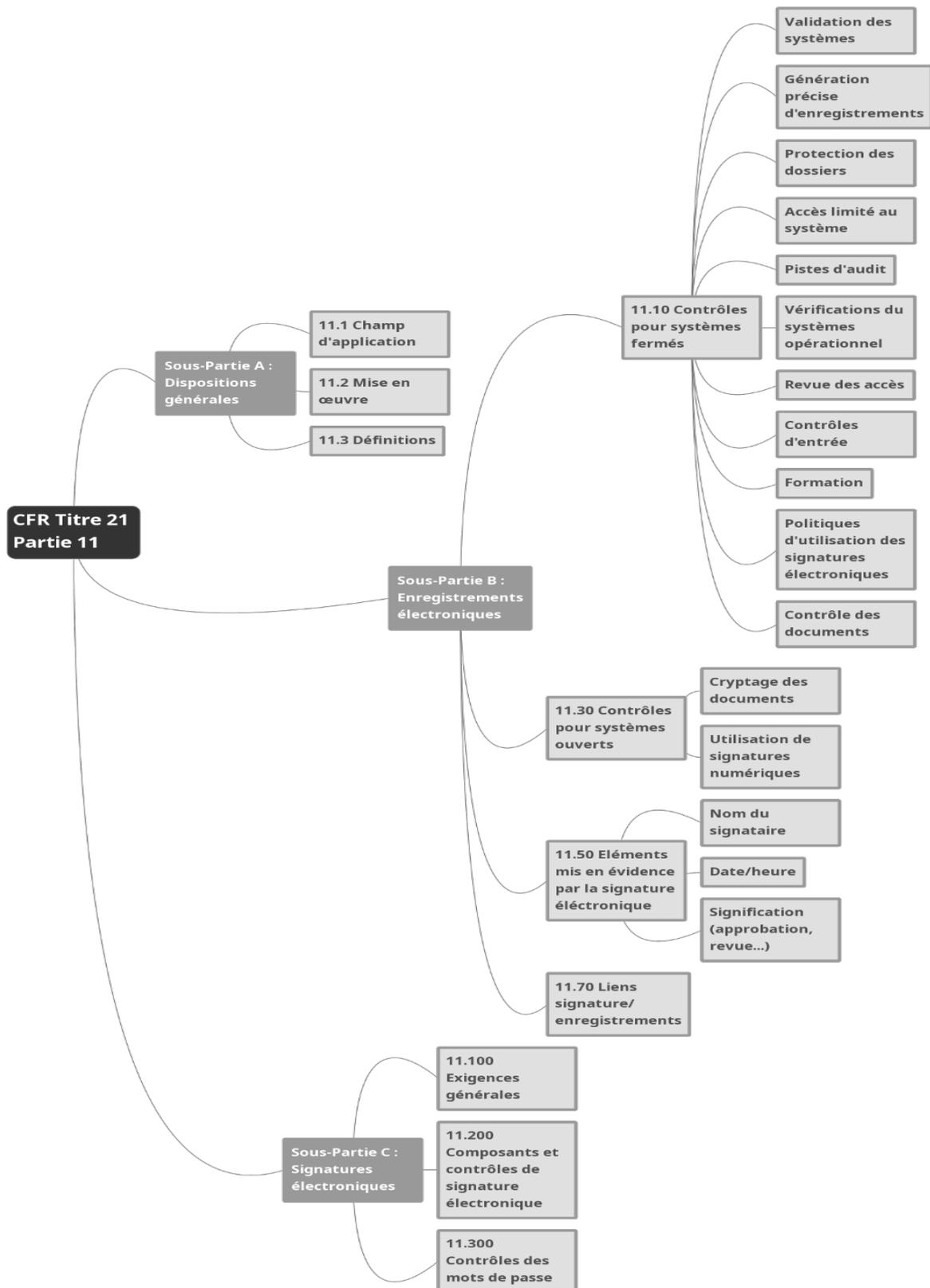
Il est à noter que ces méthodes étudiées ne représentent le processus, l'équipement ou encore le système qu'à un instant t. Leur réalisation sera à renouveler périodiquement afin de s'assurer que les mesures en place sont toujours efficaces et que de nouveaux risques ne se sont pas déclarés. Les données et processus étant dynamiques et l'ajout de nouvelles technologies régulier (cloud, intelligence artificielle...), une conformité à temps t1 ne la garantit pas à un temps t2.

D'autre part, l'intégrité des données est une discipline à la croisée d'autres et le pharmacien à un rôle à jouer important dans la montée en maturité des industries pharmaceutiques. Il est le référent qualité produit, a le devoir de protéger le patient et ses décisions (libération de lot, approbation de résultats...) se basent sur des données. C'est lui le premier qui doit prendre conscience de l'importance de ce nouvel attribut critique du produit et en faire une priorité.

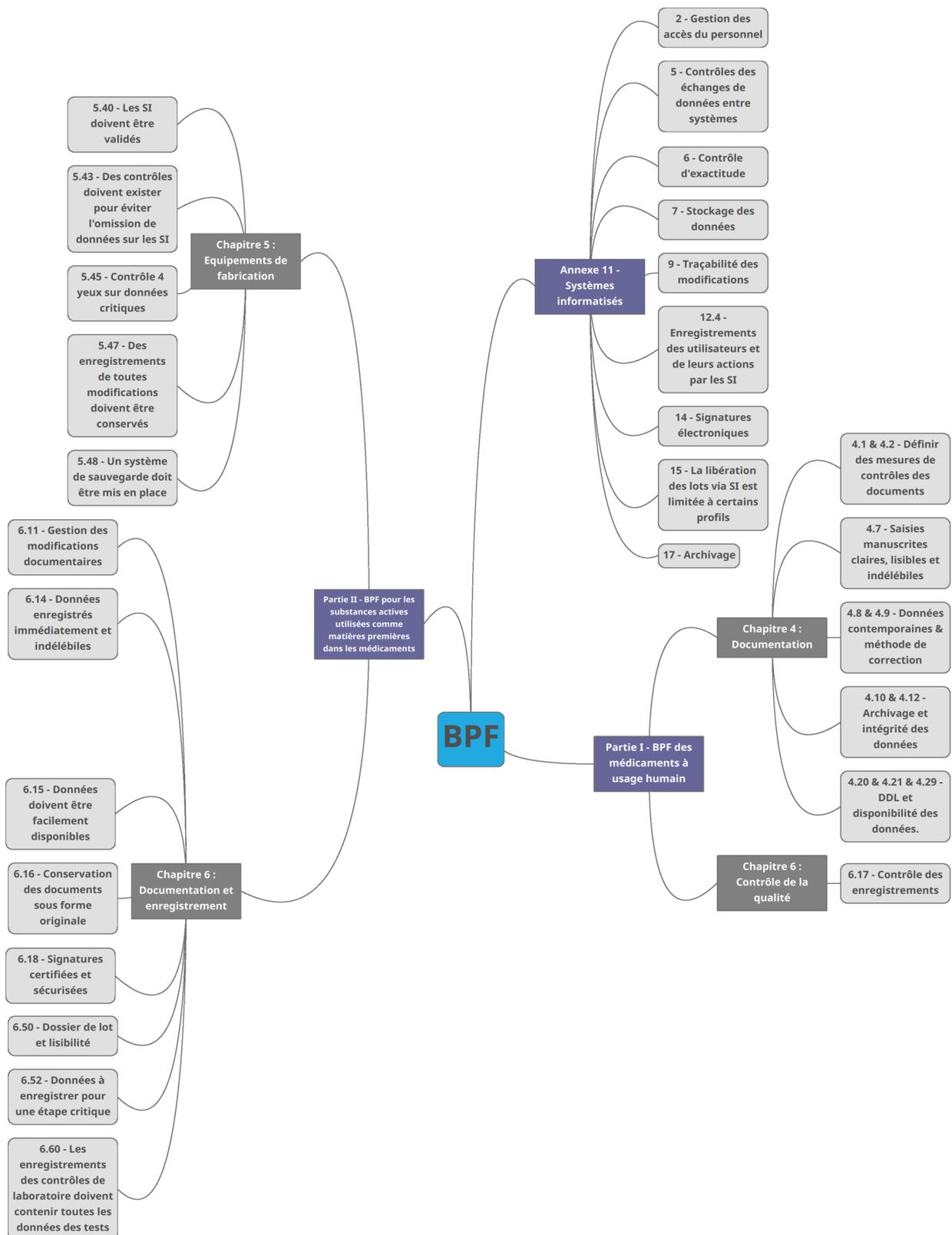
Enfin, il faut féliciter le net retard rattrapé du pilier humain sur le pilier technique en termes de gouvernance des données. Les innovations technologiques et les moyens de contrôle apportés avaient une nette avance sur la formation et la compréhension du sujet. Aujourd'hui, l'écart s'est réduit et les formations délivrant les notions de base sont généralement obligatoires pour tout nouvel arrivant sur site pharmaceutique, au même titre qu'une introduction aux Bonnes Pratiques de Fabrication.

# Annexes

## Annexe 1 - Carte heuristique des principales parties du 21 CFR part 11



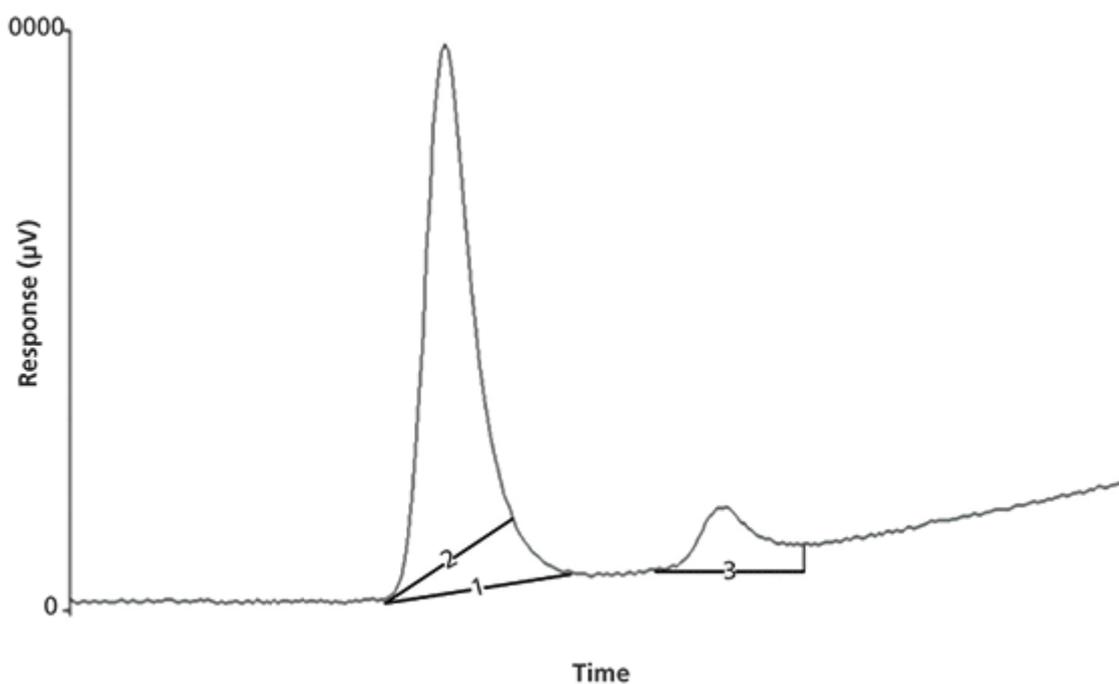
## Annexe 2 - Carte heuristique illustrant les parties liées à l'intégrité des données dans les BPF.



### Annexe 3 – Notions clefs DI et socle documentaire à date

Organisme	Titre du document	Date de publication	Thèmes													
			Données Gxp	Donnée brute	Métadonnée	ALCOA	Cycle de vie de la donnée	Listes d'audit	Signatures électroniques	Sauvegarde / Archivage	Données statiques / dynamiques	Gestion des accès	Gestion des écarts	Validation	Formation	Formulaires vierges
MHRA	'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions	"Draft : 03/2016" 03/2018	§ 6.1	§ 6.2; § 6.11.1	§ 6.3; § 6.12	§ 3.1; § 3.10; § 6.1; § 6.10	§ 6.6	§ 6.13	§ 6.14	§ 6.17; § 6.7; § 6.11.2	§ 6.2; § 6.7; § 6.11.1; § 6.11.2	§ 5.1; § 6.16	§ 3.8; § 3.9; § 5.1	§ 6.19; § 6.9	§ 4.5; § 5.1; § 6.5	§ 6.7
FDA	Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application	"08/2003"						§ C.2	§ B 1	§ I; § C.5		§ III A		§ C.1	§ III A	
	Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers Guidance for Industry	"Draft : 04/2016" 12/2018	§ 12		§ 1.b	§ 1.a	§ 1.a	§ 1.c; § 7; § 8	§ 11	§ 1.e; § 14	§ 1.d; § 10	§ 4; § 5	§ 15; § 18	§ 3	§ 16	§ 6
WHO	Technical Report Series, No. 996, 2016, Annex 5 Guidance on good data and record management practices	"05/2016"	§ 3; § 6.6	§ 3	§ 3	§ 1.1; § 1.2; § 9	§ 3	§ 3; § 6.4	Appendix 1	§ 3; § 4.13	§ 3	§ 4.12; § 5.4	§ 3; § 12	§ 1.3; § 10	§ 1.3; § 8	§ 4.12
	Technical Report Series, No. 1033, 2021 - Guideline on data integrity	2021	§ 1.2; § 3	§ 3	§ 3	§ 1.2; § 3; § 4.11	§ 3	§ 3; § 4.15; § 11.10; § 11.11; § 11.12	§ 3; § 11.13; § 11.14	§ 3; § 9; § 11.15; § 11.16; § 11.17; § 11.18; § 11.19	§ 3	§ 11.6; § 11.7; § 11.8; § 11.9	§ 4.13; § 5; § 13.	§ 11	§ 8	§ 10
PIC/S	PI 041 - Good practices for data management and integrity in regulated GMP/GDP environments	"Draft : 08/2016" Juillet 2021	§ 5	§ 9	§ 9	§ 2.3; § 7.5; § 8.4	§ 1.2; § 5.1.1; § 7	§ 9.6	§ 7.7.5; § 8.6; § 9.5	§ 8.4; § 9.9	§ 7.5; § 7.7.3; § 9.9	§ 8.10; § 8.11.3; § 9.3; § 9.5	§ 6.7; § 12	§ 5.5; § 9.2	§ 6.4.2; § 6.6	§ 8.4
OECD	Advisory Document of the Working Party on Good Laboratory Practice on GLP Data Integrity	"09/2021"	Chap. VI, partie 8	§ 3.1	§ 3.1	§ 6.1	§ 3.6	§ 6.13; § 7.2	§ 3.3; § 6.4	§ 6.14; § 6.15; § 6.16	§ 3.2; § 6.14	§ 8	§ 5		§ 3.4; § 5	§ 6.2
EMA	Good manufacturing practice (GMP) guidance to ensure the integrity of data	"08/2016"				? 13	? 3 à 11							?15		? 14
CFDA	Drug Data Management Standard	"10/2016"	Chap. IV.19; Chap. IV; partie 3	Chap IV, partie 5		Chap. V, part. 2; Chap. VI	Chap. I, II, III, IV, V et VI.	Chap. IV, partie 3	Chap. IV, partie 2	Chap. IV	Chap. IV, partie V	Chap. VI, partie 8.	Chap. II.9		Chap. III.17	Chap. V, part 2

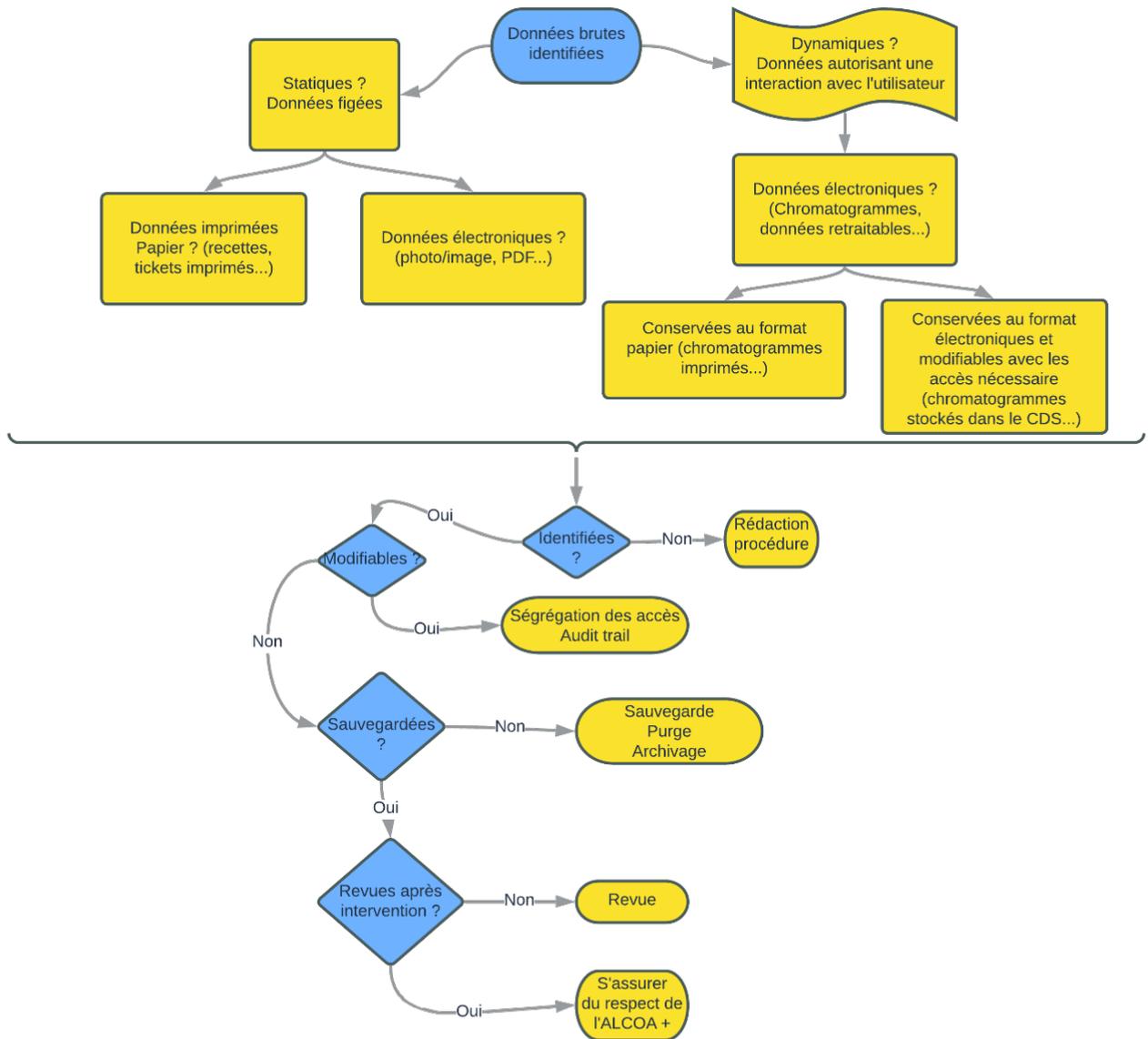
#### Annexe 4 – Illustration d’une intégration manuelle de pic sur chromatogramme d’HPLC.



Extrait du dossier intitulé “*Data Integrity in the GxP Chromatography Laboratory Part 2*” rédigé par Mark E. Newton, R.D. McDowall en 2018 (68).

Ce document illustre les risques associés à l’intégration manuelle des pics de chromatogramme. Le passage de la ligne 1 (établie automatiquement) à ligne 2 (établie manuellement) peut jouer sur la concentration du soluté étudié. Ici l’air du pic est réduite et la quantité de soluté éluée l’est également en conséquence.

**Annexe 5 – Logigramme d’analyse des données brutes BPx identifiées (89)(90) :**



## Annexe 6 – Analyse du processus cartographié d'une HPLC

Étape critique	Situation actuelle	Risque (s)	Solutions possibles
Échantillonnage.	Préparation et identification des échantillons par un seul opérateur. Mention d'une date de préparation/péremption.	Mélange des échantillons. Erreur d'identification ou de date.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contrôles 4 yeux.</li> <li>- Automatisation des collectes et identifications.</li> </ul>
Login.	Utilisation d'un compte générique.	Identification de l'opérateur impossible pour le reste du processus.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'opérateur doit avoir un identifiant, un mot de passe unique/robuste et des accès adéquats.</li> </ul>
Choix de la méthode instrumentale.	Absence de double vérification.	Risque d'erreur dans le choix.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Choix vérifié par un second opérateur.</li> </ul>
Injection des échantillons.	Injection manuelle sujette à erreur.	Injection du mauvais échantillon, réinjection en cas de résultats NC.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contrôle 4 yeux.</li> <li>- Injection automatisée.</li> </ul>
Rendu des résultats.	Données brutes GxP et électroniques non sauvegardées. Risque de manipulation des résultats.	Suppression des résultats si NC puis réinjection de l'échantillon. Mauvaise sauvegarde électronique et perte des données.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Données brutes GxP sauvegardées sur un serveur sécurisé/dédié de manière automatisée.</li> <li>- Mise en place d'un audit trail.</li> <li>- Logiciel intégré gérant le transfert des résultats.</li> </ul>
Intégration manuelle des pics.	Étape sujette à manipulation des résultats. Pas de vérification de l'intégration.	Suppression d'un pic non conforme. Ajustement des aires afin de correspondre aux attendus.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Créer une procédure régulant l'intégration manuelle.</li> <li>- Intégration automatisée.</li> </ul>
Réinjection des échantillons.	Il n'y a pas de pare feus empêchant en cas de résultats non conformes une réinjection.	Suppression des résultats non conformes et re test de l'échantillon.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Injection automatisée.</li> <li>- Mise en place d'un audit trail.</li> </ul>
Calcul des paramètres SST.	Étape sujette à manipulation des résultats. Absence de sauvegarde des données des calculs. Risque d'erreur et absence de vérification des calculs.	Modification des résultats non contrôlés par une autre personne afin d'obtenir des SST conformes. Erreur de report des données imprimées.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sauvegarder les données des calculs.</li> <li>- Contrôle 4 yeux.</li> <li>- Analyse automatisée.</li> </ul>

	Fiche de calcul non validée.		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Empêcher l'utilisation de résultats SST invalides pour supprimer un résultat.</li> </ul>
Saisie LMS	Erreur de report.	Erreur de report.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Automatisation.</li> <li>- Contrôle 4 yeux.</li> </ul>
Revue des résultats	Revue partielle car données manquantes.	Revue partielle ne permettant pas d'avoir une vue intègre des données.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mise en place d'un audit trail.</li> <li>- Utilisation d'équipements compatibles avec le LIMS afin de faire automatiquement remonter les données.</li> </ul>

## Annexe 7 – Référentiel de l'APIC (87)

Catégorie de systèmes	Sévérité des données					
		BPD	Contrôle des accès	Ségrégation des accès	Revue d'audit trail	Sauvegarde
Cat. 1	Basse	X	NA	NA	NA	X
	Moyenne	X	NA	NA	NA	X
	Haute	X	NA	NA	NA	X
Cat. 2	Basse	X	NA	NA	NA	X
	Moyenne	X	NA	NA	NA	X
	Haute	X	NA	NA	NA	X
Cat. 3	Basse	X	NA	NA	NA	X
	Moyenne	X	X	NA	NA	X
	Haute	X	X	NA	NA	X
Cat. 4	Basse	X	NA	NA	NA	NA
	Moyenne	X	X	Admin + utilisateurs	NA	NA
	Haute	X	X	Admin + utilisateurs	NA	NA
Cat. 5	Basse	X	X	Admin	NA	1x/mois
	Moyenne	X	X	Admin + utilisateurs	X	1x/semaine
	Haute	X	X	Admin + utilisateurs	X	1x/jour
Cat. 6	Basse	X	X	Admin	X	1x/mois
	Moyenne	X	X	Admin + utilisateurs	X	1x/semaine
	Haute	X	X	Admin + utilisateurs	X	1x/jour

# Bibliographie

- (1) Santiso, P. C. (2018). *Le big data à l'assaut de la corruption*. L'Express.fr. Consulté en 2022, à l'adresse [https://www.lexpress.fr/actualite/sciences/le-big-data-a-l-assaut-de-la-corruption\\_2012828.html](https://www.lexpress.fr/actualite/sciences/le-big-data-a-l-assaut-de-la-corruption_2012828.html)
- (2) IPQ - International Pharmaceutical Quality. (2014). *FDA Data Integrity Findings Continue at Indian Firms, Highlighting Challenges in Changing a Facility's Quality Culture*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.ipqpubs.com/wp-content/uploads/2014/05/Data-Integrity-story.pdf>
- (3) Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). (2018). § 6.4. 'GXP' *Data Integrity Guidance and Definitions*. Consulté en 2022, à l'adresse [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/687246/MHRA\\_GxP\\_data\\_integrity\\_guide\\_March\\_edited\\_Final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf)
- (4) Cambridge Dictionary. (2022). *Data définition, signification*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://dictionary.cambridge.org/fr/dictionnaire/anglais/data>
- (5) Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). (2018). § 6.1. 'GXP' *Data Integrity Guidance and Definitions*. Consulté en 2022, à l'adresse [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/687246/MHRA\\_GxP\\_data\\_integrity\\_guide\\_March\\_edited\\_Final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf)
- (6) ARNAUD. (2017). *Intégrité des données & Systèmes Informatisés : objets de toutes les attentions*. SOFAQ - Société Française d'Assurance Qualité). Consulté en 2022, à l'adresse [https://sofaq.fr/wp-content/uploads/2017/06/V-ARNAUD\\_Sanofi-congres-2017.pdf](https://sofaq.fr/wp-content/uploads/2017/06/V-ARNAUD_Sanofi-congres-2017.pdf)
- (7) Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). (2018). § 6.2. 'GXP' *Data Integrity Guidance and Definitions*. Consulté en 2022, à l'adresse [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/687246/MHRA\\_GxP\\_data\\_integrity\\_guide\\_March\\_edited\\_Final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf)
- (8) McDowall, R. D. (2022, 15 avril). *Data Integrity Focus, Part IV : Are Raw Data and Complete Data the Same?* Chromatography Online. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.chromatographyonline.com/view/data-integrity-focus-part-iv-are-raw-data-and-complete-data-same>
- (9) Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). (2018). § 6.11.1. 'GXP' *Data Integrity Guidance and Definitions*. Consulté en 2022 à l'adresse [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/687246/MHRA\\_GxP\\_data\\_integrity\\_guide\\_March\\_edited\\_Final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf)
- (10) Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). (2018). § 6.3. 'GXP' *Data Integrity Guidance and Definitions*. Consulté en 2022, à l'adresse [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/687246/MHRA\\_GxP\\_data\\_integrity\\_guide\\_March\\_edited\\_Final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf)

- (11) Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). (2018). § 6.6. 'GXP' *Data Integrity Guidance and Definitions*. Consulté en 2022, à l'adresse [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/687246/MHRA\\_GxP\\_data\\_integrity\\_guide\\_March\\_edited\\_Final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf)
- (12) McDowall, R. D. (2022, 15 avril). *Data Integrity Focus, Part VII : A Data Life Cycle for Chromatography*. Chromatography Online. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.chromatographyonline.com/view/data-integrity-focus-part-vii-data-life-cycle-chromatography>
- (13) Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). (2018). § 6.1. 'GXP' *Data Integrity Guidance and Definitions*. Consulté en 2022, à l'adresse [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/687246/MHRA\\_GxP\\_data\\_integrity\\_guide\\_March\\_edited\\_Final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf)
- (14) Maxime EL MESKI (2021). Mémoire confidentiel : « *Gestion et implémentation de l'intégrité des données au sein d'un site de production de thérapies cellulaires et géniques* ».
- (15) EMA. (2021). *Guideline on computerised systems and electronic data in 5 clinical trials*. Consulté en 2022, à l'adresse [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-guideline-computerised-systems-electronic-data-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-guideline-computerised-systems-electronic-data-clinical-trials_en.pdf)
- (16) McDowall, R. D. (2022c, avril 21). *Is Traceability the Glue for ALCOA, ALCOA+, or ALCOA++?* *Spectroscopy Online*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.spectroscopyonline.com/view/is-traceability-the-glue-for-alcoa-alcoa-or-alcoa>
- (17) Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). (2018). § 6.13. 'GXP' *Data Integrity Guidance and Definitions*. Consulté en 2022, à l'adresse [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/687246/MHRA\\_GxP\\_data\\_integrity\\_guide\\_March\\_edited\\_Final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf)
- (18) Lutskus (Lonza Informatics), R. (2019). *Practical Applications of Data Integrity and Audit Trail Review - Demystifying the Audit Trail*. PDA.org. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/pacific-northwest/practical-applications-of-data-integrity-and-audit-trail.pdf>
- (19) McDowall, R. D. (2022b, avril 15). *The Why, What, and How of CDS Audit Trail Review*. Chromatography Online. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.chromatographyonline.com/view/why-what-and-how-cds-audit-trail-review>
- (20) Maxime EL MESKI (2021). Mémoire confidentiel : « *Gestion et implémentation de l'intégrité des données au sein d'un site de production de thérapies cellulaires et géniques* ».

- (21) Maxime EL MESKI (2021). Mémoire confidentiel : « *Gestion et implémentation de l'intégrité des données au sein d'un site de production de thérapies cellulaires et géniques* ».
- (22) Maxime EL MESKI (2021). Mémoire confidentiel : « *Gestion et implémentation de l'intégrité des données au sein d'un site de production de thérapies cellulaires et géniques* ».
- (23) Maxime EL MESKI (2021). Mémoire confidentiel : « *Gestion et implémentation de l'intégrité des données au sein d'un site de production de thérapies cellulaires et géniques* ».
- (24) Digital Guardian. (2020, 1 décembre). *What is Data Integrity ? Definition, Best Practices & More*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://digitalguardian.com/blog/what-data-integrity-data-protection-101#:~:text=Data%20integrity%20may%20be%20compromised,hacking%2C%20and%20other%20cyber%20threats>
- (25) Claravine. (2022, 27 janvier). *The Data Integrity Issues Costing You Millions — and How to Solve Them (Best Practices in Data Integrity)*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.claravine.com/2022/01/25/fix-these-7-data-integrity-issues-and-embrace-best-practices/>
- (26) CAPT Sharon K. Pederson (Thoma). (2017). *Data Integrity Issues & Concerns*. PDA. Consulté en 2022, à l'adresse [https://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/missouri-valley/data-integrity-issues-concerns.pdf?sfvrsn=406c808e\\_4](https://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/missouri-valley/data-integrity-issues-concerns.pdf?sfvrsn=406c808e_4)
- (27) Wallace I. Torres. (2020). *Data Integrity – Focus on Quality Culture*. PDA. Consulté en 2022, à l'adresse [http://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/australia/data-integrity---focus-on-quality-culture.pdf?sfvrsn=d89b6381\\_4](http://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/australia/data-integrity---focus-on-quality-culture.pdf?sfvrsn=d89b6381_4)
- (28) Systems, O. (2017). *Warning Letter: Audit trail feature disabled for HPLC systems (ucm563067)*. Ofni Systems. Consulté en 2022, à l'adresse <http://www.ofnisystems.com/warning-letter-audit-trail-feature-disabled-for-hplc-systems-ucm563067/>
- (29) U.S. Food and Drug Administration. *Warning Letters*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/compliance-actions-and-activities/warning-letters>
- (30) Academy, E. (2019, 18 décembre). *Is there anything like European Warning Letters?* ECA Academy. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/is-there-anything-like-european-warning-letters>
- (31) ANSM. (s. d.). *Les suites de l'inspection : mesures administratives - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*. Consulté en 2022, à

- l'adresse [https://archiveansm.integra.fr/Activites/Processus-d-inspection/Les-suites-de-l-inspection-mesures-administratives/\(offset\)/2](https://archiveansm.integra.fr/Activites/Processus-d-inspection/Les-suites-de-l-inspection-mesures-administratives/(offset)/2)
- (32) ANSM. (2021). *Injonction n° 2020-MED BIO-028-INJ du 22/12/2020 portant sur l'établissement de la société INSTITUT GEORGES LOPEZ situé à Saint Laurent de Chamousset (Rhône), 6 route de Saint Bonnet - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://archiveansm.integra.fr/Decisions/Injonctions-decisions-de-police-sanitaire-sanctions-financieres-interdictions-de-publicite-Injonctions/Injonction-n-2020-MED-BIO-028-INJ-du-22-12-2020-portant-sur-l-etablissement-de-la-societe-INSTITUT-GEORGES-LOPEZ-situe-a-Saint-Laurent-de-Chamousset-Rhone-6-route-de-Saint-Bonnet>
- (33) Bloomberg. (2022). *U.S. Drug Supply Is Even More Reliant on India Than Thought*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.bloomberg.com/tosv2.html?vid=&uuid=68e54758-10cf-11ed-ac49-6150664e7a63&url=L25ld3MvYXJ0aWNsZXMvM-jAyMi0wMy0yOS9nZW5lcmijLWRydWctc3VwcGx5LWluL-XUtcy1pcy12ZXJ5LXJlbGlhbnQtb24taW5kaWE=>
- (34) FDA. (2017, 15 mai). *Regulatory Action Against Ranbaxy*. U.S. Food and Drug Administration. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.fda.gov/drugs/enforcement-activities-fda/regulatory-action-against-ranbaxy>
- (35) FDA. (2018, août 24). *Part 11, Electronic Records ; Electronic Signatures - Scope and Application*. U.S. Food and Drug Administration. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/part-11-electronic-records-electronic-signatures-scope-and-application>
- (36) OFNI. (s. d.). *Introduction to 21 CFR Part 11*. Consulté en 2022, à l'adresse <http://www.ofnissystems.com/information/resources/introduction-to-21-cfr-11/>
- (37) 21 CFR Part 11. (2022). eCode of Federal Regulations. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-A/part-11>
- (38) FDA. (2003). *Guidance for Industry Part 11, Electronic Records ; Electronic Signatures — Scope and Application*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.fda.gov/media/75414/download>
- (39) ANSM. (2019). *GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
- (40) European Commission. (2022, 20 juin). *EudraLex - Volume 4*. Consulté en 2022, à l'adresse [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en)

- (41) GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION. (2019). ANSM. <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
- (42) Moore, T. (2018, 9 mars). *MHRA's GXP data integrity guide*. MHRA Inspectorate. Consulté en 2022, à l'adresse <https://mhrainspectorate.blog.gov.uk/2018/03/09/mhras-gxp-data-integrity-guide-published/>
- (43) FDA. (2018). *Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers Guidance for Industry*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.fda.gov/media/119267/download>
- (44) WHO. (2016). *Good data and record management practices - TRS 966 - Annex 5*. Consulté en 2022, à l'adresse [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/regulatory-standards/trs966-annex05-who-record-management-practices.pdf?sfvrsn=62628adf\\_2&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/regulatory-standards/trs966-annex05-who-record-management-practices.pdf?sfvrsn=62628adf_2&download=true)
- (45) WHO. (2021, 25 mars). *TRS 1033 - 55th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.who.int/publications/i/item/55th-report-of-the-who-expert-committee-on-specifications-for-pharmaceutical-preparations>
- (46) PIC/S. (2016). *PIC/S GUIDANCE - GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://picscheme.org/docview/4234>
- (47) ISO. (2015). *ISO 9001 : 2015 - Systèmes de management de la qualité — Exigences*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.iso.org/fr/standard/62085.html>
- (48) EMA. (2016, 4 février). *Guidance on good manufacturing practice and distribution practice : Questions answers*. European Medicines Agency. Consulté en 2022, à l'adresse [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers#data-integrity-\(new-august-2016\)-section](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers#data-integrity-(new-august-2016)-section)
- (49) CFDA, traduit par China Working Group of Rx-360. (2016). *Drug Data Management Standard*. CFDA Consulté en 2022, à l'adresse <https://rx-360.org/wp-content/uploads/2018/08/SFDA-Drug-Data-Management-Standard-English-Version.pdf>
- (50) PDA. (2016). *PDA Technical Report No. 80 (TR 80) Data Integrity Management System for Pharmaceutical Laboratories (single user digital version)*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.pda.org/bookstore/product-detail/4542-tr-80-data-integrity-management>
- (51) PDA. (2020). *PDA Technical Report No. 84 (TR 84) Integrating Data Integrity Requirements into Manufacturing & Packaging Operations (single user digital version)*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.pda.org/bookstore/product-detail/5801-tr-84-data-integrity>

- (52) ISPE. (2017). *GAMP Guide : Records & Data Integrity*. ISPE | International Society for Pharmaceutical Engineering. Consulté en 2022, à l'adresse <https://ispe.org/publications/guidance-documents/gamp-records-pharmaceutical-data-integrity>
- (53) ISPE. (2019). *GAMP RDI Good Practice Guide : Data Integrity - Manufacturing Records*. ISPE | International Society for Pharmaceutical Engineering. Consulté en 2022, à l'adresse <https://ispe.org/publications/guidance-documents/gamp-good-practice-guide-data-integrity-manufacturing-records>
- (54) ISPE. (2020). *GAMP RDI Good Practice Guide : Data Integrity by Design*. ISPE | International Society for Pharmaceutical Engineering. Consulté en 2022, à l'adresse <https://ispe.org/publications/guidance-documents/gamp-rdi-good-practice-guide-data-integrity-design>
- (55) OECD. (2021). *OECD SERIES ON PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE AND COMPLIANCE MONITORING*. Consulté en 2022, à l'adresse [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV-CBC-MONO\(2021\)26%20&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV-CBC-MONO(2021)26%20&doclanguage=en)
- (56) IPEC. (2017). *The Joint Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.ipec-europe.org/uploads/publications/20170517-ipec-pqg-gmp-guide-final-1536242212.pdf>
- (57) IPEC. (2020). *Data Integrity for Pharmaceutical Grade Excipients*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.ipec-europe.org/uploads/publications/20200430-pp-data-integrity-final-1588233451.pdf>
- (58) Rx360. (2018). *GMP-Audit-Manual-Data-Governance-and-Data-Integrity*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://rx-360.org/wp-content/uploads/2018/08/Rx-360-GMP-Audit-Manual-Data-Governance-and-Data-Integrity-2.pdf>
- (59) OECD. (2021). *Advisory Document of the Working Party on Good Laboratory Practice on GLP Data Integrity*. Consulté en 2022, à l'adresse [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV-CBC-MONO\(2021\)26%20&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV-CBC-MONO(2021)26%20&doclanguage=en)
- (60) Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). (2018). § 6.5. 'GXP' *Data Integrity Guidance and Definitions*. Consulté en 2022, à l'adresse [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/687246/MHRA\\_GxP\\_data\\_integrity\\_guide\\_March\\_edited\\_Final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf)
- (61) A3P. (2021, 28 septembre). *Data Integrity : vers la mise en place d'un Data Management*. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.a3p.org/data-integrity-vers-la-mise-en-place-dun-data-management/>
- (62) McDowall, R. D. (2022, 15 Avril). *Data Integrity Focus, Part 1 : Understanding the Scope of Data Integrity*. Chromatography Online. Consulté en 2022, à l'adresse

- <https://www.chromatographyonline.com/view/data-integrity-focus-part-1-understanding-scope-data-integrity>
- (63) WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. (2021). *TRS 1033 - 55th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Annex 4 - Guideline on data integrity* (p. 136-159). World Health Organization.
- (64) Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). (2018). *'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions*. Consulté en 2022, à l'adresse [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/687246/MHRA\\_GxP\\_data\\_integrity\\_guide\\_March\\_edited\\_Final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf)
- (65) PIC/S GUIDANCE. (2021). *GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS*. PIC/S. Consulté le 5 août 2022, à l'adresse <https://picscheme.org/docview/4234>
- (66) EMA. (2021). *ICH guideline Q9 (R1) on quality risk management*. Consulté en 2022, à l'adresse [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals\\_en-1.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals_en-1.pdf)
- (67) ICH. (s. d.). *ICH : Q9 Briefing Pack*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://ich.org/page/q9-briefing-pack>
- (68) Paul Mason, Ph.D., Lachman Consultants. (2021). *FDA Watch - The Importance of Data Integrity Risk Assessment*. Contract Pharma. Consulté en 2022, à l'adresse [https://www.contractpharma.com/issues/2021-06-01/view\\_fda-watch/the-importance-of-data-integrity-risk-assessment/](https://www.contractpharma.com/issues/2021-06-01/view_fda-watch/the-importance-of-data-integrity-risk-assessment/)
- (69) Maxime EL MESKI (2022). Mémoire confidentiel « *Intégrité des données et gestion des changements* ».
- (70) ANSM. (2019). *Annexe 11 - GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
- (71) BioPhorum Operations Group Ltd. (s. d.). *UNIVERSAL DATA INTEGRITY SYSTEM ASSESSMENT TEMPLATE*. Consulté en 2022, à l'adresse [https://biophorum.com/wp-content/uploads/bp\\_downloads/Data-Integrity-System-Assessment-Template.pdf](https://biophorum.com/wp-content/uploads/bp_downloads/Data-Integrity-System-Assessment-Template.pdf)
- (72) Data Integrity WG of the International Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical Development (IQ). (s. d.). *IQ Data Integrity Manuscript*. Consulté en 2022, à l'adresse [https://iqconsortium.org/images/Publications/IQ\\_Data\\_Integrity\\_WG\\_Risk\\_Assessment\\_Tool.pdf](https://iqconsortium.org/images/Publications/IQ_Data_Integrity_WG_Risk_Assessment_Tool.pdf)
- (73) Maxime EL MESKI (2022). Mémoire confidentiel « *Intégrité des données et gestion des changements* ».

- (74) Maxime EL MESKI (2022). Mémoire confidentiel « *Intégrité des données et gestion des changements* ».
- (75) Maxime EL MESKI (2022). Mémoire confidentiel « *Intégrité des données et gestion des changements* ».
- (76) Maxime EL MESKI (2022). Mémoire confidentiel « *Intégrité des données et gestion des changements* ».
- (77) Maxime EL MESKI (2022). Mémoire confidentiel « *Intégrité des données et gestion des changements* ».
- (78) Maxime EL MESKI (2022). Mémoire confidentiel « *Intégrité des données et gestion des changements* ».
- (79) McDowall, R. D. (2022, 15 avril). *Data Integrity Focus, Part II : Using Data Process Mapping to Identify Integrity Gaps*. Chromatography Online. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.chromatographyonline.com/view/data-integrity-focus-part-ii-using-data-process-mapping-identify-integrity-gaps>
- (80) EMA. (2015). *ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system*. Consulté en 2022, à l'adresse [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human_en.pdf)
- (81) LucidChart. (s. d.). *Qu'est-ce qu'un diagramme swimlane ?* Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.lucidchart.com/pages/fr/diagramme-swimlane#:~:text=Bas%C3%A9%20sur%20la%20m%C3%A9ta-phore%20des,ou%20d'un%20service%20donn%C3%A9s.>
- (82) Mark E. Newton, R.D. McDowall, & Agilent Technologies. (2018). *Data Integrity in the GxP Chromatography Laboratory*. Agilent. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.agilent.com/cs/library/articlereprints/public/LCGC-ebook-Data-Integrity-in-GxP-Chromatography-Laboratory.pdf>
- (83) Mark E. Newton, R.D. McDowall, & Agilent Technologies. (2018). *Data Integrity in the GxP Chromatography Laboratory Part 2*. Agilent. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.agilent.com/cs/library/articlereprints/public/LCGC-ebook-Data-Integrity-in-GxP-Chromatography-Laboratory-part-2.pdf>
- (84) R.D. McDowall. (2015). *Where can I draw the line?* rx-360.org. Consulté en 2022, à l'adresse <https://rx-360.org/wp-content/uploads/2018/08/Where-Can-I-Draw-The-Line-By-R.D.-McDowall-2015.pdf>
- (85) ICH. (s. d.). *ICH : Q9 Briefing Pack*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://ich.org/page/q9-briefing-pack>
- (86) Bose A. *HPLC Calibration Process Parameters in Terms of System Suitability Test*. Austin Chromatogr. 2014;1(2): 4. ISSN: 2379-7975

- (87) ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS COMMITTEE. (2022). *Practical risk-based guide for managing Data Integrity*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://apic.cefic.org/wp-content/uploads/2022/07/Data-Integrity-Best-Practices-Guide-for-API-Rev-2-Final-April-2022.pdf>
- (88) FDA. (2006). *Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.fda.gov/media/71023/download>
- (89) CLIMET (2019). *21 CFR Part 11 : Data Integrity for Particle Counters and Samplers*. Climet. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.climet.com/data-integrity/>
- (90) FDA. (2018). *Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers Guidance for Industry*. Consulté en 2022, à l'adresse <https://www.fda.gov/media/119267/download>

# **Fiche signalétique**



## FICHE SIGNALÉTIQUE

**Nom** : EL MESKI

**Prénom** : Maxime

**Né le** : 22/10/1992 à Beaumont (63).

**Titre de la thèse** :

INTEGRITE DES DONNEES : CARTOGRAPHIE ET CONFORMITE INDUSTRIELLE  
PHARMACEUTIQUE.

**Date et lieu de la soutenance** : 29/09/2022 à la faculté de pharmacie de Strasbourg.

**N° d'ordre** :

**Résumé** : Citée dans pratiquement toutes les inspections de l'industriel pharmaceutique, l'intégrité des données ou *data integrity* en anglais est un sujet incontournable. Donnée, métadonnée, données BPx, audit trail, cycle de vie de la donnée, cette thèse présente les notions générales, réalise l'état de l'art en termes de législation à date et revient sur les approches pratiques permettant à l'industriel d'atteindre la conformité.

**Mot clefs** : Data Integrity, ALCOA, DIRA, CFR part 11, data, metadata, audit trail, GxP.

**Nom du directeur de thèse** : Pascal WEHRLE

# **Table des annexes, tables, figures et matières**

## Annexes

Annexe 1 - Carte heuristique des principales parties du 21 CFR part 11 .....	68
Annexe 2 - Carte heuristique illustrant les parties liées à l'intégrité des données dans les BPF. .....	69
Annexe 3 – Notions clefs DI et socle documentaire à date.....	70
Annexe 4 – Illustration d'une intégration manuelle de pic sur chromatogramme d'HPLC. ...	71
Annexe 5 – Logigramme d'analyse des données brutes BPx identifiées (89)(90) : .....	72
Annexe 6 – Analyse du processus cartographié d'une HPLC .....	73
Annexe 7 – Référentiel de l'APIC (87).....	75

## Figures

<i>Figure 1 - Illustration de la génération des données GxP au travers des activités encadrées par les GxP (6).</i> .....	11
<i>Figure 2 - Correction d'erreur en accord avec les BPD (21).</i> .....	17
<i>Figure 3 - Illustration de mauvaises pratiques : Sur-écriture et ratures (22).</i> .....	18
<i>Figure 4 – Exemple de mauvaises pratiques documentaires (23).</i> .....	19
<i>Figure 5 – Site de la FDA dédiée aux warning letter (29).</i> .....	22
<i>Figure 6 - Extrait de l'injonction n° 2020-MED BIO-028-INJ du 22/12/2020 (32).</i> .....	23
<i>Figure 7 - Organisation du 21 CFR part 11 (37)</i> .....	25
<i>Figure 8 - Organisation du guide des BPF (41)</i> .....	28
<i>Figure 9 – Socle réglementaire et documentaire de la DI</i> .....	35
<i>Figure 10 – Illustration d'une grille de cotation d'un pH-mètre évalué (78).</i> .....	47
<i>Figure 11 - Illustration des diagrammes de flux fonctionnels (81)</i> .....	49
<i>Figure 12 – Illustration du processus de production de l'entreprise (82)(83)</i> .....	50
<i>Figure 13 – Illustration du processus d'HPLC (82)(83)</i> .....	51
<i>Figure 14 – Illustration du processus d'HPLC détaillé (82)(83)</i> .....	51
<i>Figure 15 – Représentation du processus de l'HPLC en diagramme de flux (82)(83)</i> .....	52
<i>Figure 16 – Illustration d'une cartographie des flux de données (82)(83)</i> .....	53
<i>Figure 17 – Illustration d'une analyse de risque DI sur un processus cartographié d'HPLC (85).</i> .....	55
<i>Figure 18 – Illustration de l'échelle utilisée pour le calcul du RPN (85)</i> .....	55
<i>Figure 19 – Illustration de l'étape de réduction des risques DI post analyse du RPN via l'outil FMEA sur un processus cartographié d'HPLC (85).</i> .....	57
<i>Figure 20 – Illustration du processus d'HPLC après cartographie, analyse de risque et mise en place de CAPA (82)(83).</i> .....	58
<i>Figure 21 - Illustration du modèle d'inspection à six systèmes (88).</i> .....	59
<i>Figure 22 – Illustration du processus d'HPLC (82)(83).</i> .....	60

## Tables

<i>Table 1 - Cycle de vie d'une donnée, ici d'une mesure pH, illustré (12).</i> .....	13
<i>Table 2 - Résumé de l'ALCOA +, exemples et pratiques correctives (14)</i> .....	16
<i>Table 3 - Risques encourus lors de non-respects de l'intégrité des données</i> .....	21
<i>Table 4 - Identification simplifiée du SI (73).</i> .....	42
<i>Table 5 - Illustration de formulaire de cartographie dédié à l'audit trail (74)</i> .....	44
<i>Table 6 - Illustration d'une cotation par thématique (75)</i> .....	45
<i>Table 7 – Illustration du questionnaire évaluant les procédures DI d'un SI (76)</i> .....	46
<i>Table 8 - Illustration de l'échelle d'évaluation (77).</i> .....	46
<i>Table 9 – Représentation des étapes critiques et systèmes du processus d'HPLC (87).</i> .....	60
<i>Table 10 – Description des données brutes BPx par systèmes et par étapes du processus d'HPLC (87).</i> .....	61
<i>Table 11 – Niveaux de criticité des données GxP selon l'APIC (87).</i> .....	62
<i>Table 12 – Catégorisation des systèmes gérant des données BPx selon l'APIC (87).</i> .....	62

# Table des matières

Introduction.....	6
I – LES BASES DE L’INTEGRITÉ DES DONNEES.....	10
A - Notions clefs .....	10
1) Donnée (ou <i>data</i> ) et définition .....	10
2) Données BPx ou GxP .....	10
3) Données brutes .....	11
4) Données statiques et dynamiques.....	12
5) Métadonnées.....	12
6) Cycle de vie de la donnée.....	12
7) ALCOA + et données intègres .....	13
8) Les pistes d’audit ( <i>audit trail</i> ).....	16
9) Bonnes pratiques documentaires (BPD) .....	17
B) Transgressions, écarts et sanctions.....	19
1) Erreurs rencontrées et rappels à l’ordre.....	19
2) Risques associés .....	21
3) Autorités et écarts.....	22
4) Cas d’école : le géant indien Ranbaxy .....	23
C) Quelles bases pour ces sanctions ?.....	24
1) Le référentiel américain : 21 CFR Part 11 .....	24
a) Contexte historique .....	24
b) Organisation du texte .....	24
c) Contrôles des systèmes fermés et des systèmes ouverts .....	25
d) Signatures électroniques.....	26
2) FDA Guidance 2003 sur la partie 11 :.....	27
3) Au niveau européen et national BPF/EU GMP.....	28
a) Définition des BPF .....	28
b) Structure du guide des BPF .....	28
c) Chapitres importants et notions abordées.....	29
d) Révision de l’annexe 11 .....	30
D) Développement de l’éventail législatif après 2015 : .....	30
1) MHRA - <i>GxP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry</i> .....	30
2) Guide FDA 2016 : .....	31
3) OMS .....	32
4) PIC/S .....	34
5) Autres textes notables : .....	35
6) Comparaisons des guides et documents : .....	36

II – MISE EN CONFORMITÉ ET OUTILS DE CARTOGRAPHIE .....	38
A - La gouvernance des données ou <i>data governance</i> .....	38
1) L’humain : .....	38
2) L’organisationnel .....	38
3) La technique : .....	39
B – La maîtrise des risques des données .....	39
1) Exigence réglementaire .....	39
2) Le DIRA en pratique : .....	40
C – Approches pratiques : Cartographies et analyses de risques .....	41
1) Cartographie d’un SI par questionnaire .....	41
a) Objectifs : .....	41
b) Matériel / Intervenants : .....	41
c) Méthode : .....	42
d) Résultats : .....	44
e) Discussion / Conclusion : .....	47
2) Cartographie des processus et de leurs données ou data process mapping, .....	48
a) Objectif : .....	48
b) Matériel / Intervenants : .....	48
c) Méthode : .....	49
d) Résultats .....	54
e) Conclusion / Discussion : .....	58
3) L’approche combinée .....	59
a) Objectif : .....	59
b) Méthode : .....	59
c) Résultats : .....	63
d) Conclusion/discussion : .....	63
Conclusion .....	65
Annexes .....	67
Bibliographie .....	76
Fiche signalétique .....	86
Table des annexes, tables, figures et matières .....	88