

LA NUOVA INTERPRETAZIONE FDA DEL CFR 21 PART 11: ELECTRONIC RECORDS & ELECTRONIC SIGNATURES

*Pier Luigi Agazzi

L'FDA ha rivisto nel febbraio 2003 la sua interpretazione del 21 CFR Part 11 sui record elettronici e le firme elettroniche. Lo ha fatto ritirando tutte le linee guida e la CPG 7153.17 emesse fino ad allora e proponendone una nuova che tende a limitare i casi di applicabilità della normativa e a valutare alcuni specifici requisiti in modo più selettivo.

Quali novità?

La nuova interpretazione è senz'altro più in linea con i requisiti contenuti nell'Annex 11 sui sistemi computerizzati delle GMP europee. In estrema sintesi la limitazione nello scopo e nella applicabilità dei requisiti possono essere così riassunti:

- nel caso dei sistemi ibridi (quelli cioè in cui i record venivano conservati sia in formato elettronico che cartaceo) se l'unico riferimento per le attività regolatorie è la carta, non è più considerato applicabile il 21 CFR Part 11 (167-171).

Vengono quindi ribaditi i casi in cui esso viene considerato ancora applicabile:

- quando i dati in formato elettronico vengono utilizzati in sostituzione di quelli cartacei (164);
- quando i dati vengono conservati in formato elettronico in aggiunta alla carta e vengono utilizzati per attività

regolatorie (ad esempio i Raw Data di un HPLC vengono conservati per dare evidenza ad un ispettore della correttezza dei dati stampati) (169-170);

- quando i record vengono inviati all'FDA (184);
- quando si usano firme elettroniche (191).

Una volta accertata l'applicabilità del 21 CFR Part 11, mentre tutti gli altri requisiti rimangono obbligatori, verrà valutata caso per caso l'applicabilità dei requisiti sulla convalida, l'Audit trail, l'archiviazione e la copia dei record.

Convalida

L'esigenza di convalidare il sistema e l'entità della convalida deve essere valutata secondo le normative applicabili (dette anche Predicate Rules e nel seguito indicate con GxP, ovvero GMP, GLP, GDP eccetera; 222-

224) e a una analisi dei rischi documentata (229-230). Importante notare l'esplicito riferimento alle GAMP (per la prima volta ratificate in modo così esplicito dall'FDA 214).

Audit trail

La decisione se ricorrere o meno all'Audit trail deve essere attentamente valutata caso per caso e documentata (250-253).

Esso è inoltre raccomandato in tutti i casi in cui l'utente è abilitato a modificare i record elettronici durante la normale operatività del sistema (254-255). Da notare qui la sostanziale convergenza ai requisiti del punto 10 dell'Annex 11 delle GMP europee. Per i sistemi già esistenti al momento dell'entrata in vigore del 21 CFR Part 11 (Legaci Systems) verrà esercitata una certa discrezionalità nell'applicazione dei requisiti (259-261) purchè questi siano dotati di un adeguato livello di protezione dei dati (269-270).

Copie dei record

Per quanto riguarda le copie dei record si limitano le richieste alla ragionevole possibilità di ottenere delle copie per effettuare le ispezioni (280-281). Tali copie devono mantenere integro il contenuto informativo dell'originale (291-292). La richiesta della possibilità di organizzare i record viene limitata (salomonicamente) alle possibilità previste dalle pratiche in uso in azienda (proceduralizzate) (294-296).

Tuttavia viene raccomandato l'uso di formati facilmente utilizzabili e/o trasferibili (portable) tra cui viene citato il PDF e i formati più diffusi delle pagine dei siti internet (288-290).

Archiviazione

Anche per i requisiti sulla archiviazione dei record (record retention) verrà esercitata una certa discrezionalità, a condizione che venga assicurata la disponibilità dei record come richiesto dalle GxP (303-304). Sarà poi possibile scegliere qualsiasi formato per l'archiviazione: cartaceo, microfilm o elettronico purchè ne venga preservato il contenuto informativo (314).

Per il formato elettronico viene richiesto l'uso di un formato standard di uso comune (portable) e tra questi si cita ancora il PDF, l'XML e altri (312). Si suggerisce poi di documentare le ragioni che hanno determinato la scelta del tipo di supporto per l'archiviazione (306-308). In conclusione, l'attuale interpretazione ci sembra improntata al buon senso rispetto ad alcune precedenti interpretazioni sugli audit trail e sulle copie di record che risultavano di difficile o a volte impossibile applicazio-



ne e che avevano penalizzato pesantemente il ricorso ai nuovi strumenti informatici di supporto alla produzione e ai laboratori.

Conclusioni

In generale, è da notare anche una maggiore corrispondenza ai requisiti dell'Annex 11 alle GMP Europee. Per contro ben difficilmente potranno essere accampate scuse da parte di chi, pur essendo soggetto ai requisiti FDA, fino a ora ha semplicemente ignorato il problema. Una sistematica analisi della conformità dei propri sistemi è diventata indispensabile, anche perchè ora la messa in regola dei sistemi se da una parte appare decisamente più abbordabile, dall'altra molta della discrezionalità dell'FDA è legata a una decisione adeguatamente documentata da parte della azienda farmaceutica. ■

Bibliografia

1. FDA, Guidance for Industry - "Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures - Scope and Application", August 2003
2. FDA, 21 Code of Federal Regulations, Part 11, "Electronic Records; Electronic Signatures", January 4th, 1998
3. EU Pharmaceutical Legislation GMP vol. 4 - Annex 11 (relativo ai sistemi computerizzati)
4. AFI "La buona fabbricazione dei medicinali" Cap. 6.11 - Sistemi automatizzati e sistemi di gestione delle informazioni, paragrafo 2.1.7, Aprile 1999

*Commissione Informatica - AFI