La nueva gestión de sistemas informáticos en entorno GXP. EL triángulo Anexo 11, GAMP 5 Y CSA

La participación de los sistemas informáticos es cada vez más habitual en todos los ámbitos de la vida, y también como soporte a actividades críticas en entornos regulados. Sin embargo, la sustitución de actividades manuales por operaciones automatizadas o la incorporación de sistemas informáticos en los procesos de desarrollo, investigación, producción, calidad, distribución o vigilancia de medicamentos y productos sanitarios no debe suponer un aumento del riesgo para los pacientes derivados de la reducción de la seguridad, eficacia o calidad de los productos o de una pérdida de integridad de los datos que manejan estos sistemas.

MARTA RODRÍGUEZ
IT QUALITY ASSURANCE EN LETI PHARMA, VOCAL DE GARANTÍA DE CALIDAD, FABRICACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD EN LA SECCIÓN CENTRO DE AEFI.

Con "entorno regulado" o "entorno GXP" nos referimos al marco normativo recogido en:

Normas de Correcta Fabricación (GMP) (medicamentos de uso humano y veterinario, tecnologías avanzadas, ingredientes activos)

- Buena Práctica Clínica (GCP)
- Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP)
- Buenas Prácticas de Distribución (GDP)
- Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (GVP)
- Regulación de Productos Sanitarios (MDR, IVMDR, ISO 13485)

Dada la creciente incorporación de las tecnologías de la información a las actividades cubiertas por este entorno y su relevancia para el cumplimiento de los estándares aplicables, existen numerosas regulaciones, normas, guías, referencias bibliográficas, recomendaciones e interpretaciones que persiguen proporcionar las pautas para la gestión adecuada de los sistemas informáticos y garantizar la integridad de los datos que éstos manejan, durante todo su ciclo de vida.

Durante el año 2022 hemos asistido a la actualización de tres de las principales referencias: el Concept-Paper de la EMA para la revisión del Anexo 11 GMP, la segunda edición de la guía GAMP 5 por parte de ISPE, y el borrador de la guía "Computer Software Assurance for Production and Quality System (CSA)" por parte de la FDA.

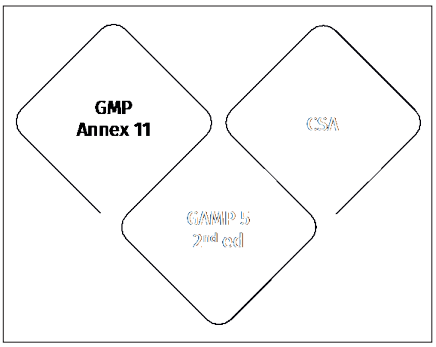


Figura 1. Triángulo GMP, GAMP, CSA.

A continuación, analizaremos cada uno de los documentos, las novedades que plantean sobre los requisitos previamente establecidos y cómo aplicarlos de forma coordinada y consistente.

El nuevo marco regulatorio

GMP Anexo 11

La versión actual del Anexo 11 GMP está vigente desde el año 2011. Recoge una serie de requisitos básicos para la gestión de los sistemas informatizados usados como parte de las actividades reguladas por las NCF, incluyendo la infraestructura informática. Inspirado en la guía GAMP, recoge elementos a considerar durante la fase de proyecto y la fase de operación, si bien, el nivel de profundidad no es acorde a la complejidad de los sistemas actuales.

En noviembre de 2022 la EMA ha emitido un Concept-Paper en el que plantea la revisión del documento para adaptarlo uso extendido de las tecnologías, ampliar el alcance de acuerdo a las necesidades actua-

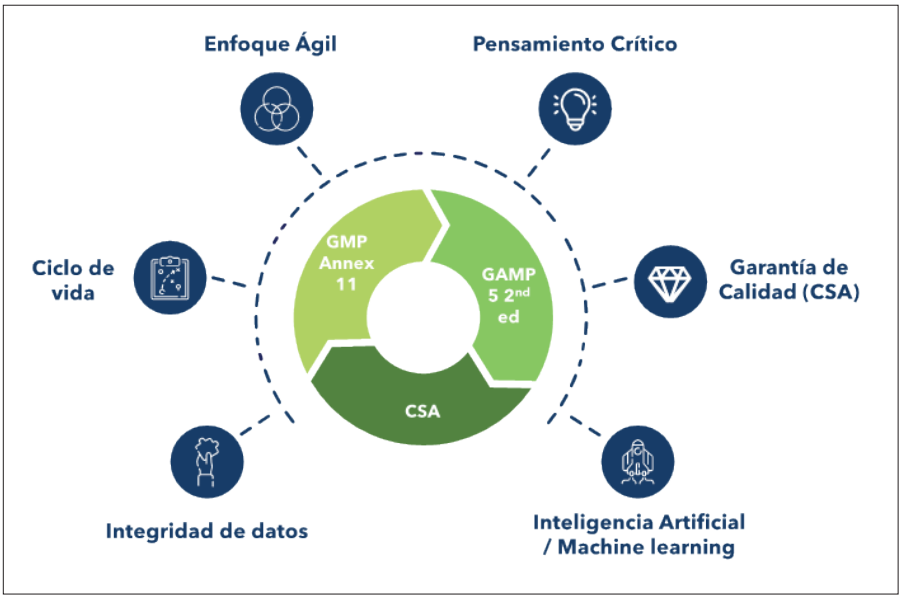


Figura 2. La nueva gestión de sistemas informáticos en entonos regulados.

41

Barcelona
6 y 7 de junio
de 2023

SYMPOSIUM AEFI

Incrementando la innovación, incrementando la calidad

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA
DE FARMACEUTICOS DE LA INDUSTRIA

https://www.aefi2023.com

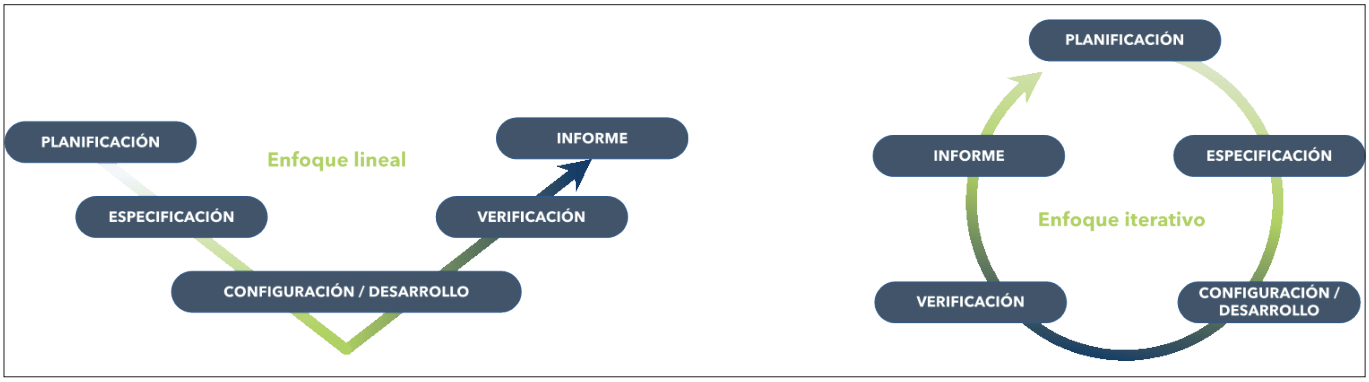


Figura 3. Enfoque lineal vs. enfoque iterativo.

les, incorporar conceptos como Inteligencia Artificial, Machine Learning o metodología Agile y alinearlo a otras regulaciones complementarias como CSA y GAMP 5.

GMP 5 2nd edition

La segunda edición de GAMP 5, publicada en julio de 2022, sustituye la primera, edición presentada en 2008, con la finalidad de evolucionar los elementos básicos de gestión de sistemas informáticos en entornos regulados para adaptarlos a las novedades tecnológicas y metodológicas que están en uso en los sistemas actualmente. GAMP 5 2nd Edition se basa en un objetivo clave: "proteger la seguridad del paciente, la calidad del producto y la integridad de los datos facilitando y fomentando que los sistemas sean efectivos, confiables y de alta calidad", poniendo el foco en la innovación, el pensamiento crítico, las metodologías ágiles y la gestión de servicios de TI.

Como en el caso del Anexo 11 GMP, la guía GAMP 5 muestra una clara evolución de la Validación de Sistemas Informáticos (CSV) a la Garantía de Software Informático (CSA).

El cuerpo del documento apenas se ha modificado, incorporando cambios únicamente en la introducción, pero sí los apéndices. Se han incluido dos nuevos apéndices de gestión (M11. Infraestructuras de IT, y M12. Pensamiento crítico), y tres nuevos apéndices de desarrollo (D8–Desarrollo de software ágil, D9–Herramientas de software, D10–Sistemas de libro mayor distribuido (Blockchain), D11–Inteligencia artificial (IA) y aprendizaje automático (ML)), y se han realizado cambios significativos en otros tres apéndices (D1–Especificación de requisitos, D5–Pruebas de sistemas computarizados y S2–Registros electrónicos de producción).

Computer Software Assurance (CSA)

En septiembre de 2022 la FDA emitió el borrador de la Guía "Computer Software Assurance for Production and Quality System Software". Esta guía se ha desarrollado para sistemas informatizados utilizados en la producción o los sistemas de calidad de los productos sanitarios, y pretende suplementar otras guías ya en vigor, como "General Principles of Software Validation".

En esta guía se describe el proceso a seguir para la aplicación del concepto CSA en la gestión de los sistemas informatizados, y se proporcionan ejemplos de aplicación en sistemas habituales.

¿En qué se basa el nuevo modelo de gestión de los sistemas informáticos?

El modelo de gestión de los sistemas informáticos en entornos regulados GxP debe evolucionar para adaptarse al nuevo enfoque recogido en estas tres guías.

Enfoque Ágil

Uno de los principales cambios contenidos en estas nuevas regulaciones es la incorporación de metodologías Agile para el desarrollo y la gestión del ciclo de vida de los sistemas, considerando el uso de modelos iterativos, incrementales y exploratorios,

Figura 4. Madurez del pensamiento crítico en la organización.

Figura 5. Etapas del ciclo de vida de los sistemas.

frente al modelo lineal contenido en la versión inicial.

Hasta el momento, se concebía el desarrollo de sistemas como un proceso lineal, o en cascada, con un único ciclo de desarrollo consistente en una secuencia de actividades que van desde la planificación a la liberación del sistema, incluyendo la definición de especificaciones, el desarrollo o configuración de la solución y la verificación o test.

En el modelo iterativo, el ciclo de vida del sistema está compuesto por una serie de ciclos de descubrimiento, con una metodología de pruebas basada en el pensamiento crítico.

El concepto de desarrollo ágil se inserta en todas las etapas del ciclo de vida de los sistemas, considerándose incluso en la etapa de definición de requisitos (URS, FS, DS and CS).

Pensamiento crítico

El enfoque basado en riesgo y el pensamiento crítico cobran un nuevo protagonismo en la regulación, con la incorporación de un nuevo apéndice en GAMP 5 (M12) específicamente dedicado a ello.

El pensamiento crítico es una gran piedra angular de la nueva gestión de los sistemas informatizados, tanto en la segunda edición de GAMP 5 como en las nuevas directrices de la FDA presentadas en septiembre de 2022.

El pensamiento crítico se aplica a todo el ciclo de vida del sistema desde una perspectiva holística que considere los procesos en los que se ve involucrado el sistema, los equipos auxiliares e interfases con los que interacciona, y la interrelación con el ciclo de vida de los datos, pero también la intervención humana en el sistema, como factor relevante para el mantenimiento de la integridad de los datos y la correcta operativa del sistema.

La utilización de mapas de proceso y diagramas de flujo que muestren la intervención del sistema en el conjunto de los procesos, el flujo de los datos y su ciclo de vida, el uso de nomenclatura estandarizada que permita transferir los datos de forma consistente, analizarlos y evaluar posibles tendencias, replantear los procesos para su adaptación a los sistemas, minimizando las necesidades de configuración y desarrollo, comprender las interacciones con otros sistemas o anticipar posibles errores y definir cómo el sistema debería responder a ellos, son ejemplos de aplicación del pensamiento crítico durante las etapas de planificación en un proyecto de incorporación de un nuevo sistema.

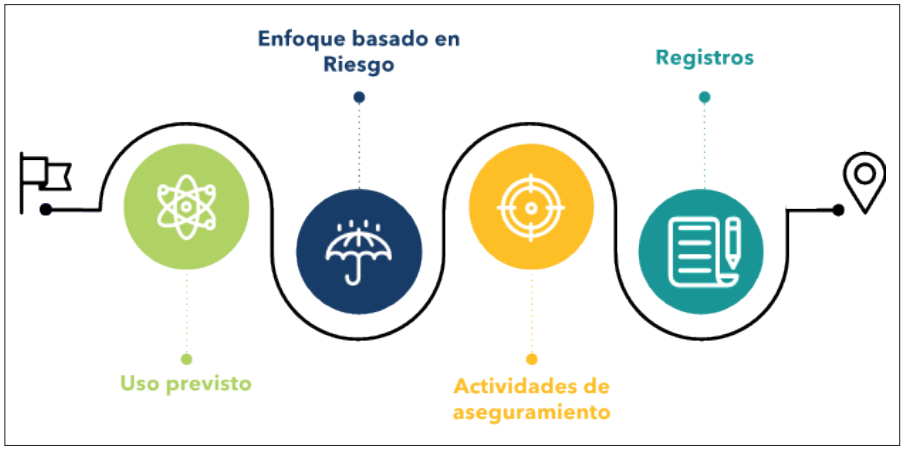


Figura 6. Etapas de CSA.

Del mismo modo, el pensamiento crítico, debe estar presente durante la etapa de definición de requisitos, durante la evaluación y selección de proveedores, y, de forma crucial, durante la fase de pruebas. En esta fase, el pensamiento crítico debe conducir la definición de los tests de manera adecuada a los riesgos.

Para que el pensamiento crítico pueda emplearse de forma completa, las políticas de la compañía deben fomentar su aplicación, proporcionando los medios y las herramientas para su implantación y consolidación a todos los niveles de la organización. El sistema de gestión de calidad debe proporcionar el soporte adecuado y tener la flexibilidad necesaria para adaptar sus estructuras en función de las necesidades del sistema, permitiendo en todo momento la adaptación de los elementos disponibles a los elementos relevantes de cada sistema.

Gestión del ciclo de vida

Un elemento clave en la gestión de los sistemas continúa siendo el correcto abordaje del ciclo de vida. La definición de las responsabilidades clave y las actividades a realizar en cada una de las etapas es fundamental para garantizar el correcto desempeño de los sistemas y la integridad de los datos que manejan.

El nuevo marco regulatorio refuerza la importancia del enfoque basado en riesgos GxP y el pensamiento crítico desde las etapas tempranas del ciclo de vida, así como la visión holística del sistema en conjunto con los elementos que lo rodean (infraestructuras, usuarios, sistemas/equipos interfasados…).

Garantía de Calidad de Sistemas (CSA)

El borrador de la guía CSA emitida por la FDA define "Computer Software Assurance" (CSA) como un enfoque basado en el riesgo para establecer la confianza en la automatización

utilizada en los sistemas de producción o calidad, e identificar dónde puede ser apropiado un rigor adicional.

Por tanto, se trata, de nuevo, de emplear un enfoque basado en riesgo y un pensamiento crítico para identificar los puntos de mayor impacto del sistema y definir las medidas de control.

El borrador de la guía de la FDA establece los siguientes pasos para la aplicación de CSA en el ciclo de vida de los sistemas:

1. Identificación del uso previsto: Los sistemas deben validarse para su uso previsto, por lo que para definir el esfuerzo de validación debe hacerse una correcta definición del uso al que están destinados, valorando si el sistema se usa directamente como parte de la producción o el sistema de calidad o sirve de soporte para la producción o el sistema de calidad.
2. Determinar el enfoque basado en el riesgo: en este punto deben identificarse posibles fallos en el sistema, y valorar si el fallo supone un riesgo alto para el proceso. Altos aquellos que podrían comprometer la seguridad de los pacientes deben considerarse altos, y deben definirse las actividades de aseguramiento apropiadas para mitigar esos riesgos. El uso de herramientas normalizadas como ISO 14971 o ICH Q9 facilitará que la evaluación se realice de forma sistemática.
3. Determinar las actividades de aseguramiento apropiadas: Una vez determinados los riesgos, deben definirse las acciones a tomar para mitigarlos y/o mantenerlos bajo control. Estas acciones deben traducirse en tests sobre el sistema, ya sean guionizados (scripted testing) o no guionizados (unscripted testing), incluyendo técnicas como ad-hoc testing, error-guessing o exploratory testing. La selección de los tests debe hacerse, una vez más, en base al riesgo. Para aquellos riesgos más altos podría ser necesario un mayor nivel de formalidad, empleando baterías de tests preestablecidas (scripted testing), y aquellos riesgos de nivel más bajo podrían probarse mediante otros métodos más flexibles.

   Como parte de las actividades de aseguramiento, deben considerarse medidas adicionales y herramientas del sistema de gestión de calidad que reducen el impacto que un fallo del sistema podría tener sobre la seguridad o la calidad, como controles durante el proceso, controles sobre los proveedores y durante el proceso de compra, mecanismos de detección existentes.
4. Establecer el registro adecuado: debe capturarse suficiente evidencia objetiva para demostrar que el sistema ha sido evaluado y funciona como se espera. Todo el proceso previo de evaluación y definición de actividades debe documentarse, incluyendo los tests realizados, los resultados obtenidos, las desviaciones encontradas y las conclusiones alcanzadas sobre la aceptabilidad de los resultados.

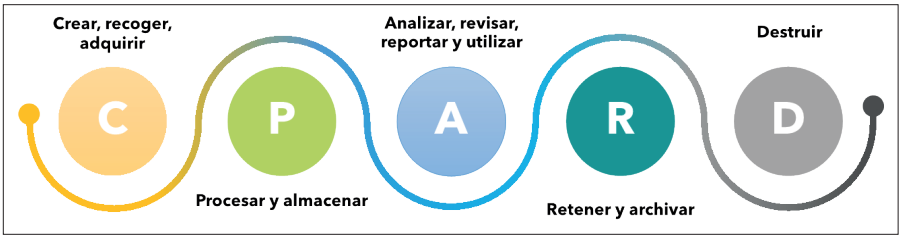


Figura 7. Ciclo de vida de los datos.

Integridad de datos

La integridad de los datos es un concepto clave siempre ligado a la gestión de los sistemas informatizados. Durante la evaluación de riesgos de los sistemas y empleando el pensamiento crítico, debe considerarse la interacción entre el ciclo de vida de los sistemas y el ciclo de vida de los datos, así como los elementos de seguridad que debe aportar el sistema en cada etapa.

- La implicación de los sistemas en la integridad de los datos, y los posibles riesgos asociados, deben evaluarse considerando los siguientes elementos:
- Tipo de datos maneja el sistema: datos sin procesar, metadatos, datos de configuración y parámetros del sistema, información del usuario, Audit Trail...
- Tipo de actividades que realiza el sistema con datos, y etapa del ciclo de vida de los datos en la que participa (recoger, generar, registrar, transformar, analizar, importar/exportar, almacenar...).
- Almacenamiento de datos en el sistema y medidas existentes para mantener los datos seguros y protegidos contra daños, manipulación o pérdida.
- Operativa habitual en el sistema, intervención de personas, interacción con otros sistemas o elementos, interfaces, etc.
- Elementos de gestión de usuarios en el sistema.
- Funcionalidad de Audit Trail.
- Validación del sistema, conforme a los riesgos evaluados
- Procedimientos del uso, administración, gestión y mantenimiento del sistema.

Inteligencia Artificial y Aprendizaje Automático

Tanto la segunda edición de GAMP 5 como el concept paper de la nueva versión del Anexo 11 GMP, reconocen el papel cada vez más significativo que desempeñan la inteligencia artificial (IA) y el aprendizaje automático (Machine Learning, ML), y la importancia de proporcionar un marco regulatorio al respecto.

Un nuevo apéndice incorporado en la guía GAMP 5 recoge el modelo de ciclo de vida adaptado a los sistemas de aprendizaje automático, basado en metodología Agile. La complejidad de estos sistemas y sus implicaciones en el ciclo de vida de los datos requiere un esfuerzo grande de planificación y desarrollo, así como políticas adecuadas de gobernanza de datos y de gestión del cambio.

Reflexiones finales

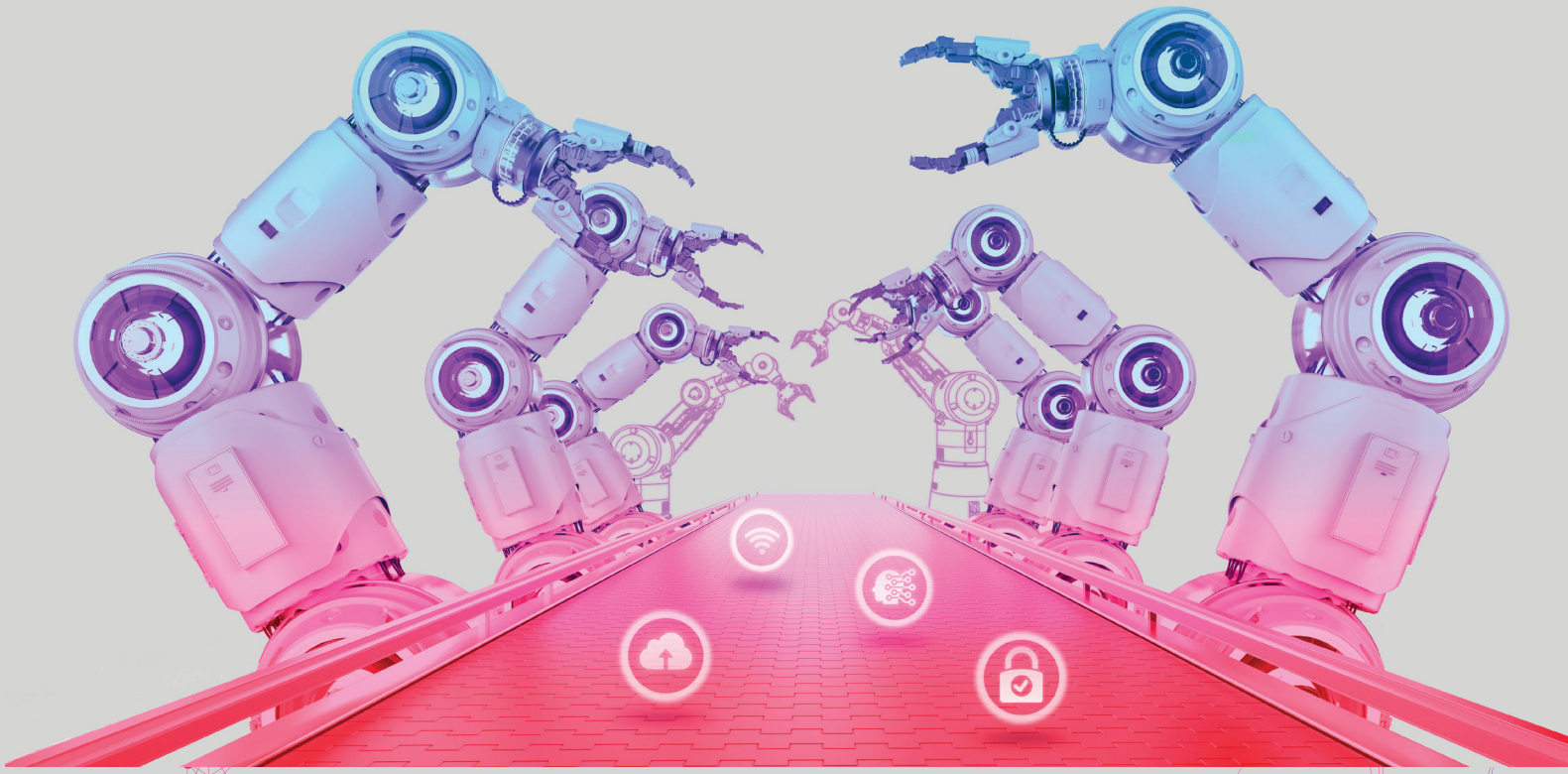
La evolución de los sistemas y las tecnologías de la información hace necesaria una evolución también de la regulación aplicable, de forma que la industria disponga de estándares para definir sus políticas de gestión. En esta evolución, asistimos a una racionalización de las actividades de cumplimiento, que se focalizan en los riesgos de los sistemas a través del pensamiento crítico.

¿Seremos capaces de adaptar nuestros sistemas actuales de gestión, validación y documentación a esta nueva filosofía ágil y flexible? Este nuevo enfoque requerirá un esfuerzo no sólo para las áreas de calidad, sino también para los departamentos de tecnologías de información, los departamentos técnicos y, como no, para las autoridades sanitarias ◉

ADVANCED FACTORIES
EXPO & CONGRESS

18-20 abril 2023
Fira de Barcelona

A new age in automation technology



+300
FIRMAS EXPOSITORAS

20.000
VISITANTES PROFESIONALES

INDUSTRY 4.0 CONGRESS

+280
SPEAKERS

- Automatización
- Robótica
- Fabricación Aditiva
- Visión Artificial
- IoT
- Inteligencia Artificial
- Cloud Industrial
- AR/VR
- Ciberseguridad
- Machine Learning
- Analítica de Datos
- Mantenimiento Predictivo

GLOBAL PARTNERS:

accenture · BECKHOFF · Dynamical 3D · hp · inetum. Positive digital flow · INFAIMON · Life Is On Schneider Electric · MITSUBISHI ELECTRIC Changes for the Better

OMRON · rexroth A Bosch Company · SIEMENS · Sothis · tecnalia MEMBER OF BASQUE RESEARCH & TECHNOLOGY ALLIANCE · Telefónica Tech · T-Systems · Wonderware Iberia

WWW.ADVANCEDFACTORIES.COM

ORGANIZADO POR: NEBEXT NEXT› BUSINESS EXHIBITIONS