

Computer Software Assurance (CSA): un nuevo enfoque para la validación de sistemas informatizados utilizados en la fabricación, control, calidad y otras operaciones en la industria farma

El Título 21 CFR Parte 11, publicado originalmente en 1997, es el documento regulatorio por excelencia que los técnicos de validación han utilizado como referencia en los últimos 20 años para la validación de todo sistema informatizado (SI) utilizado en la industria farmacéutica o fabricante de dispositivos médicos.



MIGUEL ÁNGEL CAMPANERO MARTÍNEZ,
DOCTOR EN FARMACIA,
ESPECIALISTA EN
FARMACIA INDUSTRIAL
Y GALÉNICA, CEO DE A3Z
ADVANCED ANALYTICAL
CONSULTING SERVICES S.L.



GARAZI ZUAZO ATUXA
INGENIERA BIOMÉDICA,
TÉCNICO QA/RA EN A3Z
ADVANCED ANALYTICAL
CONSULTING SERVICES S.L.

Hace 20 años, la mayoría de los SI eran sistemas personalizados a medida y la tecnología en la nube no estaba disponible. En la actualidad, la mayoría de las empresas reguladas eligen una solución configurable lista para usar, que pueden adaptar fácilmente a sus necesidades, al tiempo que minimizan los costos de validación.

La metodología CSV genera cantidades masivas de documentos, mientras ignora el hecho de que ciertas partes de la arquitectura del SI son más críticas que otras. La metodología CSV abarca el SI al completo, requiriendo una gran cantidad de tiempo y recurso. Al ser un proceso manual, es propenso a errores. Sin mencionar los costos, que pueden llegar fácilmente al 30-50% de los costos generales del SI (figura 1).

El CSV tradicional se percibe como una carga que las empresas del sector realizan para “cumplir” los requisitos regulatorios. En la era de la computación en la nube, donde las actualizaciones generalmente son realizadas de forma regular por los proveedores de este servicio, los clientes no siempre pueden aplicar políticas de control de cambios para evaluar el riesgo que supone la actualización del SI.

Tras muchos años, finalmente se avecina un cambio. En septiembre de 2022, la FDA ha publicado la Guía, “Computer Software Assurance

for Manufacturing, Operations and Quality System Software” (CSA). La metodología CSA supone un cambio de enfoque para la validación de los SI, dirigiendo el esfuerzo de la validación a aquellos elementos críticos del SI que realmente afectan la seguridad del producto y en función del uso previsto del sistema. En este artículo vamos a exponer en que consiste la metodología CSA, y que cambio supone respecto a la metodología CSV empleada hasta la fecha.

Concepto de Validación de un sistema informatizado (CSV).

CSV es un proceso de validación que confirma la adherencia de las especificaciones de un sistema informatizado (SI) a las necesidades del usuario y los usos previstos.

CSV también garantiza que los requisitos de software (funcionales y de diseño) se cumplan de manera consistente a lo largo del ciclo de vida del SI.

CSV se basa en gran medida en el examen para proporcionar evidencia objetiva para demostrar la conformidad, requiriendo una extensa documentación de los test en forma de protocolo y de los resultados de las pruebas en forma de evidencia, como capturas de pantalla y registros.

El proceso CSV debe dar respuesta a 4 preguntas:

- ¿Qué se validará?, lo que es lo mismo, el alcance de la validación una versión de un SI
- ¿Cuáles serán los criterios de aceptación?, entendiendo como tal las especificaciones de requisitos del usuario (URS), las especificaciones funcionales (FS) y las especificaciones de diseño (DS).
- ¿Cómo se validará?, es decir, la estrategia escrita y los test que se van a realizar para la calificación de la instalación (IQ), la cali-

ficación operativa (OQ) y la calificación de rendimiento (PQ).

¿Quién validará?, las personas que van a realizar la validación del SI con sus funciones y responsabilidades

Vamos a tratar con mayor detalle la definición de los criterios de aceptación.

Especificación de requisitos de usuario (URS)

Las especificaciones de requisitos del usuario son las necesidades del usuario que el software debe cumplir. También contiene restricciones derivadas de la regulación, los requisitos legales de seguridad y ciberseguridad, operaciones, etc.

Especificaciones funcionales (FS)

El documento de especificación funcional describe cómo funciona el SI y pretende satisfacer las necesidades del usuario. El documento puede incluir descripciones de la interfaz de usuario, los datos que deben capturarse, la transformación de los datos, el procedimiento de autenticación de los usuarios, la asignación de permisos y responsabilidades, y la estructura del audit trail que garantiza el cumplimiento de las políticas de integridad de datos.

Especificaciones de diseño (DS)

El documento de especificación de diseño contiene todos los elementos técnicos del software o sistemas, incluyendo:

- Diseño de bases de datos, estructuras de archivos,
- Lógica/Diseño de procesos
- Diseño de seguridad: protección contra piratas informáticos, protección antivirus
- Diseño de interfaz: qué transferencia de datos ocurrirá de un sistema a otro, con

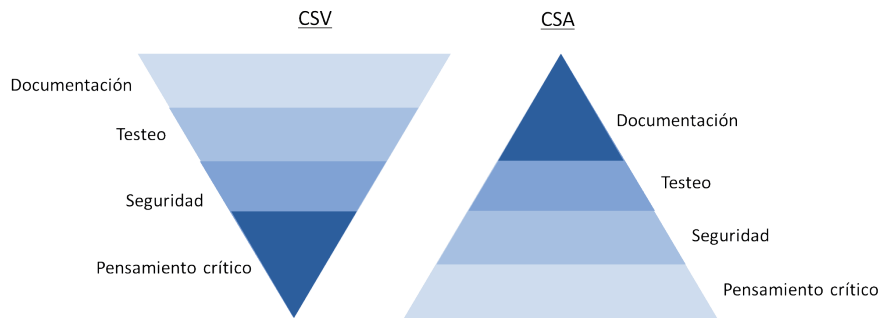


Figura 1. Computer System Validation: Diagrama de proceso en V.

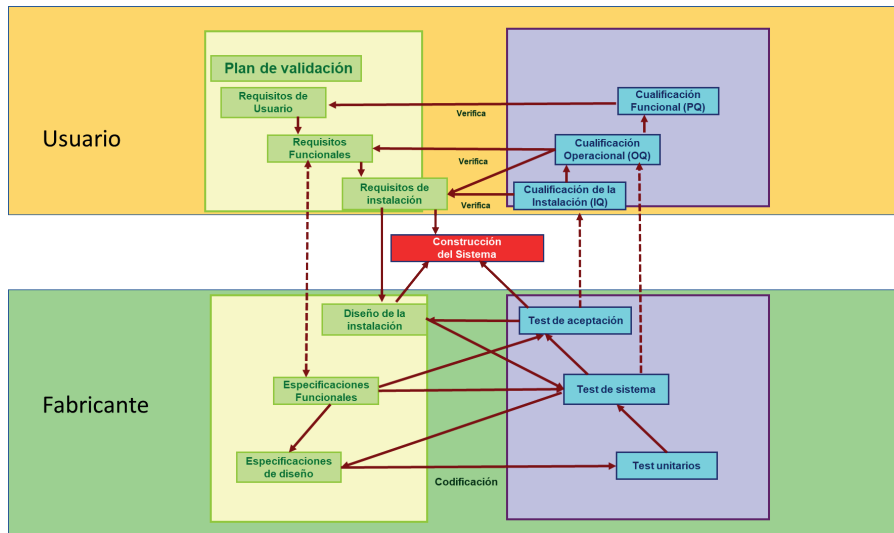


Figura 2. Concepto de CSA vs concepto de CSV.

- qué frecuencia y cómo; manejo de fallos
- Diseño arquitectónico: soporte de hardware requerido, sistemas operativos, versiones de aplicaciones, middleware, etc.
- Requisitos de red
- Dispositivos periféricos específicos,

En enfoque CSV se basa en modelo V clásico utilizado en las directrices de GAMP (figura 2). El lado izquierdo del modelo aborda los requisitos y especificaciones para definir y construir un SI. El lado derecho del modelo aborda los test requeridos para verificar los requisitos y especificaciones.

Como se puede ver en el gráfico anterior:

- Los test de CI se realizan para evaluar el DS
- Los test de OQ se realizan para evaluar el FS
- Los test de PQ se realizan para evaluar el URS

El número de test realizados en un enfoque CSV es igual al número de especificaciones (URS, FS y DS juntas).

El informe debe ajustarse al plan de validación e incluir los resultados de cada ensayo con respecto a las especificaciones correspondientes. Los resultados también deben incluir capturas de pantalla de las especificaciones validadas. Esto hace que CSV sea un enfoque altamente orientado a la documentación, lo

que resulta en grandes volúmenes de información cuya gestión y archivo puede ser onerosa.

Un nuevo enfoque: concepto de Computer Software Assurance (CSA).

CSA es un enfoque basado en el riesgo para establecer y mantener la confianza de que el software es adecuado para su uso previsto. Este enfoque considera que debe evaluarse previamente el riesgo potencial de comprometer la seguridad y/o la calidad del SI antes de determinar el nivel de esfuerzo de validación y las actividades apropiadas para establecer la confianza en el SI. Es un enfoque menos oneroso, donde la carga de la validación es menor ya que se restringe a las funciones del SI cuya ejecución implica un riesgo para el proceso.

Este enfoque apoya el uso eficiente de los recursos, promoviendo a su vez la calidad del producto. Además, CSA y mantiene que el SI utilizado en la producción o el sistema de calidad se controla durante todo su ciclo de vida, lo que significa que el SI siempre está en el estado validado.

El nuevo borrador guía sobre Validación del software "Computer Software Assurance for Production and Quality System Software" fomenta el uso de un enfoque basado en el

riesgo para establecer la confianza conforme el software es adecuado para su uso previsto.

Para alcanzar este objetivo, el borrador define el proceso CSV que se puede resumir en cuatro pasos simples:

1. Identificación del uso previsto

La FDA asume que el nivel de garantía necesario para un sistema informático depende del uso previsto del software. Si el SI está integrado en producción o calidad, es necesario proporcionar un mayor grado de evidencia de cumplimiento en comparación con el SI utilizado como soporte para el sistema de producción o calidad. Del mismo modo, el SI que no forma parte del sistema de producción o calidad no es crítico, por lo que no es necesario realizar un esfuerzo notable para asegurar que dicho SI es adecuado al uso previsto.

El uso previsto del SI se puede identificar con la ayuda de algunas reglas generales descritas en el borrador.

1. Los SI con los siguientes usos previstos se consideran que son utilizados directamente como parte de la producción o del sistema de calidad:
 - SI diseñados para automatizar los procesos de producción, inspección, ensayos o la recopilación y procesamiento de datos de producción
 - SI destinados a automatizar los procesos del sistema de calidad, recopilar y procesar datos del sistema de calidad o mantener un registro de calidad establecido bajo la regulación del sistema de calidad.
2. Los SI con los siguientes usos previstos se consideran que son utilizados para apoyar la producción o el sistema de calidad:
 - SI diseñados para ser utilizado como herramientas de desarrollo que ensayan o monitorizan otros SI
 - SI que automatizan las actividades de verificación de otros SI utilizados en producción o el sistema de calidad,
 - SI utilizados para desarrollar y ejecutar scripts
 - SI diseñado para automatizar el mantenimiento de registros generales que no forman parte de los registros de calidad.
3. Los SI con los siguientes usos previstos generalmente no se consideran utilizados como parte de la producción o el sistema de calidad, de modo que el requisito de validación 21 CFR 820.70 (i) no se aplicaría:

- SI destinado a la gestión de procesos u operaciones comerciales generales, como el correo electrónico o las aplicaciones de contabilidad; y
- SI destinado a establecer o apoyar infraestructuras no específicas de la producción o del sistema de calidad, como la creación de redes o la continuidad de las operaciones.

2. Determinación del enfoque basado en el riesgo

La FDA recomienda utilizar un análisis basado en el riesgo para definir las actividades de aseguramiento más apropiadas. En términos generales, el enfoque basado en el riesgo propuesto implica identificar sistemáticamente fallos de software razonablemente previsibles, determinar si estos fallos representan un alto riesgo de proceso y seleccionar y realizar sistemáticamente actividades de aseguramiento proporcionales al riesgo del dispositivo médico o del proceso, según corresponda.

El análisis basado en el riesgo para los SI utilizados en Producción o Control de Calidad debe considerar los factores que pueden afectar o impedir que el SI funcione según lo previsto, entre otros:

- la configuración y administración adecuadas del sistema,
- la seguridad del sistema,
- el almacenamiento de datos,
- la transferencia de datos
- el error operativo.

Un análisis basado en el riesgo para el software de producción o de calidad del sistema debe considerar qué fallos son razonablemente previsibles (en lugar de probables) y los riesgos resultantes de cada fallo.

Ahora bien, ¿qué se entiende por un riesgo significativo? La FDA considera que una función u operación de SI representa un alto riesgo de proceso cuando una incidencia en el desempeño previsto puede resultar en un problema de calidad que previsiblemente compromete la seguridad, lo que significa un mayor riesgo en un medicamento o un producto sanitario. Ejemplos de características, funciones u operaciones de un SI que generalmente son de alto riesgo son aquellas que:

- Mantiene los parámetros del proceso (por ejemplo, temperatura, presión o humedad) que afectan las propiedades físicas del producto fabricado o los procesos de fabricación identificados como esenciales para la seguridad o calidad de los produc-

tos sanitarios;

- Mide, inspecciona, analiza y/o determina la aceptabilidad del producto o proceso con conocimiento o revisión humana limitada o nula;
- Realiza correcciones o ajustes de parámetros de proceso basados en la monitorización de datos o retroalimentación automatizada de otros pasos del proceso sin conocimiento o revisión humana adicional;
- Produce instrucciones de uso u otras etiquetas proporcionadas a los pacientes y usuarios que sean necesarias para el funcionamiento seguro del dispositivo médico; y/o
- Automatiza los datos de vigilancia, tendencias o seguimiento que el fabricante identifica como esenciales para la seguridad y la calidad de los dispositivos médicos.

Por el contrario, la FDA considera que una función de un SI no representa un alto riesgo cuando una incidencia en el desempeño previsto no resulta en un problema de calidad que pueda comprometer la seguridad. Ejemplos de funciones de SI que generalmente no son de alto riesgo de proceso incluyen aquellas que:

- Recopilan y registran datos del proceso con fines de monitorización y revisión que no tengan un impacto directo en la producción o el rendimiento del proceso de fabricación o control de calidad;
- Son utilizados como QMS para el seguimiento de acciones correctivas y preventivas (CAPA), registro automatizado/seguimiento de reclamaciones, gestión automatizada de control de cambios o gestión automatizada de procedimientos;
- Se destinan a administrar datos (procesar, almacenar y/u organizar datos), automatizar un cálculo existente, incrementar la monitorización del proceso o proporcionar alertas
- Apoyan la producción o el sistema de calidad.

3. Determinación de las actividades de garantía apropiadas

La FDA sugiere que los mayores riesgos de las características, funciones u operaciones del SI generalmente implican un mayor rigor, es decir, una mayor cantidad de evidencia objetiva. Por el contrario, un riesgo relativamente menor (es decir, sin alto riesgo de proceso) de seguridad y / o calidad comprometida generalmente implica menos recopilación de evidencia objetiva para el esfuerzo de CSA.

La FDA sugiere en el borrador que, dependiendo del nivel de riesgo asociado con el sistema, se pueden realizar los siguientes tipos de actividades de garantía para la CSA:

- Test sin guion: test dinámicos en las que las acciones del evaluador no están definidas en instrucciones escritas en un caso de prueba, que incluyen:
 - Test ad-hoc: test que no dependen de grandes cantidades de documentación (para ejecutarse).
 - Predicción de errores. Los test son diseñados teniendo en cuenta el know-how del técnico especialista en la validación de SI o el estado del arte o conocimiento general de los modos de fallo.
 - Test exploratorios: test basados en la experiencia en las que el técnico de validaciones diseña y ejecuta espontáneamente test basados en el conocimiento relevante existente, la exploración previa del elemento de test (incluidos los resultados de test anteriores) y las “reglas generales” heurísticas con respecto a los comportamientos comunes del software y los tipos de incidencias.
- Test con scripts: test dinámicos en las que las acciones del técnico de validaciones se prescriben mediante instrucciones escritas en un caso de prueba. Las pruebas con scripts incluyen pruebas con scripts sólidas y limitadas.
 - Test sólidos con scripts: verificaciones con scripts en los que el riesgo del sistema informático o la automatización incluye evidencia de repetibilidad, trazabilidad a los requisitos y auditabilidad.
 - Test limitados con scripts: un enfoque híbrido de verificaciones con y sin scripts que se escala adecuadamente de acuerdo con el riesgo del sistema informático o la automatización. Este enfoque puede aplicar test programados para características u operaciones de alto riesgo y test sin script para elementos de riesgo bajo a medio como parte del mismo esfuerzo de garantía.

Para las funciones y operaciones de un SI de alto riesgo, los fabricantes pueden considerar procedimientos más rigurosos, como el uso de test con scripts o pruebas con scripts limitados, al determinar sus actividades de garantía de calidad. Por el contrario, para las funciones de un SI que no son de alto riesgo, los fabricantes pueden considerar el uso de procedimientos

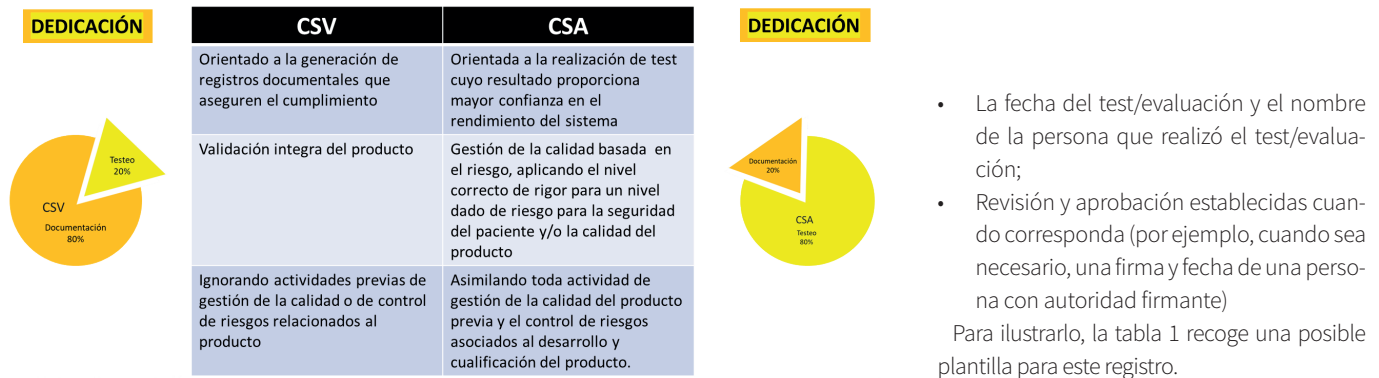


Figura 3. Alcance y dedicación de CSA vs CSV.

de test sin script, como test ad-hoc, predicción de errores, test exploratorio o una combinación de métodos adecuados para el riesgo del uso previsto.

4. Establecer un registro apropiado

Al establecer el registro, el fabricante debe capturar suficiente evidencia objetiva para demostrar que la característica, función u operación del SI se evaluó y realizó según lo previsto.

La FDA sugiere que el registro debe incluir lo siguiente:

- El uso previsto de la característica, función u operación del SI;
- La determinación del riesgo de la característica, función u operación del SI;
- Documentación de las actividades de aseguramiento realizadas, incluida una descripción de los test realizados sobre la base de la actividad de aseguramiento;
- Problemas encontrados (por ejemplo, desviaciones, incidencias) y la disposición;
- Declaración de conclusión declarando aceptabilidad de los resultados;

Conclusión

CSV y CSA son metodologías basadas en test y la generación de evidencias objetivas. La diferencia más importante entre el CSV y el CSA (figura 3) es que CSV es un enfoque objetivo y basado en la evidencia sin evaluación de riesgos. Como resultado, el proceso CSV genera mayores volúmenes de datos en forma de informes. Esto hace que CSV sea un enfoque más oneroso en comparación con CSA, ya que en el caso de CSA, el número de test a realizar depende del impacto potencial del posible fallo de un integrante de la arquitectura del SI o producto sanitario ●

media partner
líder del sector



F+ Farmespaña Industrial
Revista Profesional para Profesionales de la Industria Farmacéutica y Tecnológica de Laboratorio

INDUSTRIA
COSMÉTICA

energética

ECOCONSTRUCCIÓN

FARMABIOTEC
Revista de biotecnología aplicada a la salud

PHARMA INDUSTRIAL
PI INDIA

energetica
INDIA

📍 Pollensa, 2 - Ed. Artemisa, Of. 12 • 28290 Las Rozas (Madrid) ☎ +34 916 308 591

✉ info@grupo-omnimedia.com 🖱 grupo-omnimedia.com