



## WHITEPAPER

# Keine Bange vor einer Computer-/ Softwarevalidierung (CSV)

### CSV in der Medizintechnik – gut zu wissen!

Beginnt man als Hersteller von Medizinprodukten damit, sich mit dem Themenkomplex „Softwarevalidierung“ auseinanderzusetzen, so erscheinen einem die damit verbundenen Anforderungen und Prozesse zunächst als sehr komplex und nur schwer praktisch umsetzbar.

Bei einer pragmatischen und prozessorientierten Herangehensweise löst sich die Problematik jedoch nach und nach auf. So ist die erste und wichtigste Frage, die man sich als Hersteller von Medizinprodukten stellen sollte: **Welche Arten von Software kommen bei mir zur Anwendung?**

Grundsätzlich sind in diesem Bereich drei Softwarearten zu unterscheiden:

#### Software als Medizinprodukt selbst oder als integraler Bestandteil eines Medizinprodukts

- Software, die im Rahmen des Gesundheitswesens eingesetzt wird, muss genauer betrachtet werden. Wird beispielsweise in einem Krankenhaus eine Software eingesetzt, die Wechselwirkungen zwischen Medikamenten anzeigt oder Therapievorschläge gibt, so ist diese Software als Medizinprodukt einzustufen. In Zukunft müssen dahingehend verstärkt auch Gesundheits-Apps intensiver beleuchtet werden.

- Software, die ein integraler Bestandteil eines Medizinproduktes ist, muss generell validiert werden, da dies für die Zulassung des Medizinproduktes unabdingbar ist. Eine solche Software kann beispielsweise die Steuerungssoftware eines Ultraschallgerätes sein.

#### Steuerungssoftware von Produktionsanlagen oder Prüfanlagen

Software, die als Steuerungssoftware integraler Bestandteil einer Produktionsanlage ist, in der Teile von Medizinprodukten hergestellt werden.

#### Software, die im Rahmen des Qualitätsmanagementsystems eingesetzt wird

Eine solche Software ist demnach nicht Bestandteil einer Maschine oder Anlage zum Zwecke der Steuerung derselben, sondern steht für sich selbst. Sie ist somit ein Werkzeug, das qualitätsrelevante Prozesse lenkt, organisiert und verwaltet. Sie kommt in Bereichen wie dem Dokumenten-, dem Änderungs- oder dem Abweichungsmanagement zum Einsatz, wird für die Prüfmittelverwaltung genutzt oder steuert beispielsweise Monitoringsysteme im Lager und beim Transport.



## WHITEPAPER

## Keine Bange vor einer Computer-/Softwarevalidierung (CSV)

**Normen, Regeln & Gesetze zur Softwarevalidierung**

Zahlreiche Normen, Regularien oder Gesetze regeln die Softwarevalidierung und sie alle konzentrieren sich auf einen **zentralen Punkt**:

**Die Softwarevalidierung soll nachweisen, dass eine bestimmte Software innerhalb ihres Anwendungszwecks entsprechend ihrer Spezifikationen zuverlässig und robust funktioniert** – dieses Vorgehen ist nicht neu. Es ist identisch mit dem Vorgehen, das bereits bei der Qualifizierung von Hardware verfolgt wird und wofür die bekannten Validierungstools wie z.B. IQ/OQ/PQ eingesetzt werden.

Hier ein kurzer Überblick über die relevantesten Vorgaben ohne Anspruch auf Vollständigkeit:

**DIN EN 62304** „Medizingeräte-Software – Software-Lebenszyklus-Prozesse“

„Diese Norm definiert Anforderungen an den Lebenszyklus von Medizinprodukte-Software. Die Zusammenstellung von Prozessen, Aktivitäten und Aufgaben, die in dieser Norm beschrieben werden, legt einen allgemeinen Rahmen für Lebenszyklus-Prozesse von Medizinprodukte-Software fest. Diese Norm gilt für die Entwicklung und Wartung von Medizinprodukte-Software, wenn die Software selbst ein Medizinprodukt ist oder wenn die Software ein eingebetteter oder integraler Bestandteil des fertigen Medizinprodukts ist.“ (Beuth, Einführungsbeitrag der Norm DIN EN 62304, <https://www.beuth.de/de/norm/din-en-62304/256450057>, 18.02.2020)

**DIN EN 82304** „Gesundheitssoftware“ bezieht sich ebenfalls vorrangig auf Software, die selbst als Medizinprodukt anzusehen ist. Die Norm beschreibt Prozesse zur risikobasierten Entwicklung und Validierung einer solchen Software. Diese konkreten Anforderungen sind nötig, da mögliche Risiken bei der Nutzung dieser Art von Software zum Schutz der Patienten unbedingt erkannt und beherrscht werden müssen.

**PIC/S-Guidance PI 011-3** „Gute Praxis für computergestützte Systeme im geregelten GxP-Umfeld“

In diesem Leitfaden findet sich beispielsweise eine Checkliste zur möglichen Vorgehensweise bei der Überprüfung von computergestützten Systemen im geregelten GxP-Umfeld. Sie kann also bei der Planung und Durchführung von Validierungsaktivitäten hilfreich sein. Die PIC/S-Guidance PI 011-3 stellt dabei keine festgelegte Anforderung der Behörden dar, verweist allerdings häufig auf Anhang 11 des EU-GMP-Leitfadens.

**Anhang 11 zum EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis "Computergestützte Systeme".**

Der Anhang definiert Grundsätze zum Betreiben von computergestützten Systemen, die als Bestandteil von GMP-pflichtigen Vorgängen eingesetzt werden. Als computergestütztes System wird die Kombination aus Software- und Hardwarekomponenten definiert, die gemeinsam bestimmte Funktionen erfüllen. In diesem Dokument werden Anforderungen zur Qualitätssicherung in der Validierung und in der Betriebsphase aufgestellt, wie u.a. ein Risikomanagement über den gesamten Lebenszyklus, qualifiziertes Personal und Dienstleister, ein Abweichungs- und Änderungsmanagement, sowie Regelungen zur System-sicherheit.

**GAMP 5 Leitfaden** „Good Automated Manufacturing Practice Supplier Guide for Validation of Automated Systems in Pharmaceutical Manufacture“

Der GAMP 5 Leitfaden hat sich in den letzten Jahrzehnten gewissermassen zum Standard der Softwarevalidierung entwickelt. Wichtige Kernelemente des GAMP 5 sind:

- Risikobasierter Ansatz zur Validierung computergestützter Systeme
- Trennung der Risikoklassen für Hardware und Software
- Gilt immer noch als Best Practice, insbesondere im Kontext der Behörden- und Zertifizierungsanforderungen (z.B. ISO 13485:2016)

Die Quintessenz all dieser Normen und Leitfäden ist es, dass vor allem anderen darauf geachtet werden muss, dass die Qualität des Produktes und damit die Sicherheit des Patienten stets im Mittelpunkt stehen. Da GAMP 5 als Beschreibung des Standes der Technik angesehen wird, wird dieser Leitfaden später noch genauer beleuchtet.



## WHITEPAPER

# Keine Bange vor einer Computer-/Softwarevalidierung (CSV)

### Validierungsansatz für Software im Qualitätsmanagementsystem

In diesem Whitepaper wird im Folgenden die Software näher betrachtet, die Gegenstand der neuesten Version der DIN EN ISO 13485:2016, Kapitel 4.1.6 ist. Hier wird Software beschrieben, die im Rahmen des Qualitätsmanagementsystems (QMS) eines Medizinprodukteherstellers zum Einsatz kommen kann und daher validiert werden muss.

Für Hersteller von Medizinprodukten stellen sich diesbezüglich Fragen wie:

- ▶ Muss jede Software, die im QMS eingesetzt wird, validiert werden?
- ▶ Welche Software ist validierungspflichtig?
- ▶ Welcher Detailgrad für die Validierung ist der Richtige?

Die Aussage der DIN EN ISO 13485:2016 dazu lautet folgendermaßen:

„Die Organisation muss Verfahren für die Validierung der Anwendung der Computersoftware im Qualitätsmanagementsystem dokumentieren. Derartige Softwareanwendungen **müssen** vor ihrem ersten Einsatz **validiert werden** sowie, soweit angemessen, nach Änderungen an der Software oder ihrer Anwendung.“

Der spezifische Ansatz und die Tätigkeiten in Zusammenhang mit der Softwarevalidierung und -revalidierung **müssen in einem angemessenen Verhältnis zu dem Risiko stehen**, das mit dem Einsatz der Software in Verbindung gebracht wird.

Es müssen Aufzeichnungen über diese Tätigkeiten aufrechterhalten werden.“

Von dieser Definition betroffene Software kann exemplarisch in diesen Bereichen im Einsatz sein: Im Prüfmittelmanagement, zur Steuerung von Monitoring Systemen oder ERP-Systemen, im Dokumenten-, Abweichungs- und Änderungsmanagement oder in der Reklamationsbearbeitung.

Die entscheidenden Fragen für die Validierungsrelevanz jeder zu betrachtenden Software sind demnach:

1. Was ist der beabsichtigte Einsatzzweck?
2. Wird die Software mit ihrem definierten Einsatzzweck im Qualitätsmanagement verwendet?
3. Hat die Software einen Einfluss auf die Qualität des Produkts, bzw. auf die Sicherheit des Patienten, des Anwenders oder eines Dritten?

Auf Grundlage der Antworten auf diese Fragen kann der Hersteller eine Matrix seiner im Unternehmen eingesetzten Software erstellen. Diese kann exemplarisch wie folgt aussehen:

Software	Verwendungszweck	Einfluss auf QM-System	Einfluss auf Produkt	Validierungspflicht
Dokumentenmanagement	SOP-Verwaltung	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Prüfmittelmanagement	Kalibrierung	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Monitoringsoftware	Raumüberwachung	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input checked="" type="checkbox"/> Ja oder Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
QM-Tools (z. B. TrackWise)	CAPAs	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input checked="" type="checkbox"/> Ja oder Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Word	Dokumentenerstellung	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein

Tabelle 1: Softwarematrix im Unternehmen (Quelle: Testo Industrial Services)



## WHITEPAPER

# Keine Bange vor einer Computer-/Softwarevalidierung (CSV)

Anhand des Verwendungszwecks kann im Rahmen dieser Matrix festgelegt werden, ob die Software einen Einfluss auf das QM-System hat. Mit dem Einfluss auf das QM-System kann also die erste risikobasierte Einstufung vorgenommen werden: Wird ein solcher Einfluss festgestellt, so liegt eine Validierungsrelevanz vor.

Die folgende feinere Definition der Einflussart bestimmt den Detailgrad der Validierung. Hier könnten beispielsweise drei Stufen der Detailtiefe festgelegt werden. Die Software hat:

1. keinen Einfluss auf das Produkt.
2. geringen Einfluss auf das Produkt.
3. hohen Einfluss auf das Produkt.

Zur Veranschaulichung des Ablaufs der Entscheidungsfindung bei einer Softwarevalidierung kann ein Prozessdiagramm hilfreich sein. Hier werden die Entscheidungsstufen von der ersten Definition der Software, über die Festlegung ihres Einflusses bis hin zur Detailtiefe deutlich.

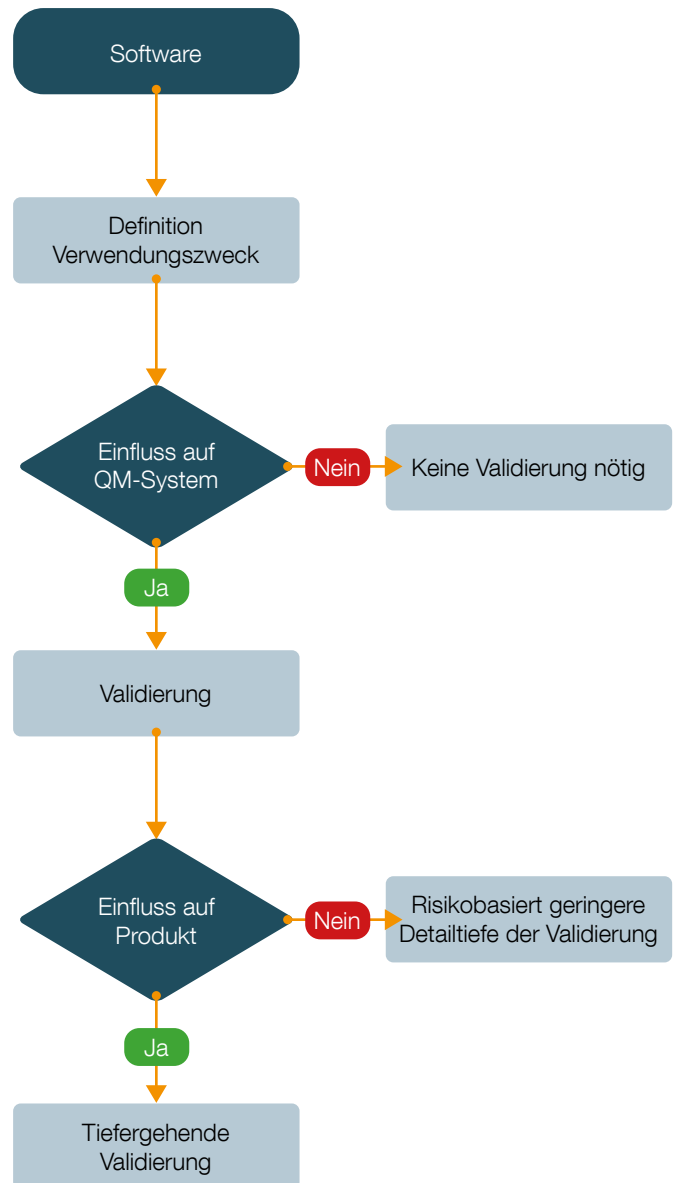


Abbildung 1: Entscheidungsfindung der Validierungsrelevanz von Software gemäss DIN EN ISO 13485:2016, Kapitel 4.1.6 (Quelle: Testo Industrial Services)



## WHITEPAPER

# Keine Bange vor einer Computer-/Softwarevalidierung (CSV)

Nachdem die Einstufung der Validierungsrelevanz mit Hilfe des Prozessdiagrammes vorgenommen wurde und dokumentiert vorliegt, kann die Detailtiefe der Softwarevalidierung für die hier exemplarisch dargestellten drei Risikoklassen im Rahmen einer Verfahrensanweisung festgelegt werden. Im Folgenden wird der pragmatische Softwarevalidierungsansatz unter Anwendung der GAMP 5 Anforderungen näher betrachtet. Er bildet auch die Grundlage des Vorgehens von Testo Industrial Services bei der Durchführung von Softwarevalidierungsprojekten bei Kunden aus der Medizintechnikbranche.

### Risikobasierter Validierungsansatz nach GAMP 5

GAMP 5 setzt zum Ziel, dass eine Validierung praxistauglich sein soll und effizient ablaufen muss. Auch wird auf eine verstärkte Einbindung des Softwarelieferanten eingegangen. Der GAMP 5 Guide unterscheidet dabei zwischen vier Softwarekategorien:

Kategorien nach GAMP 5	Erläuterung zu den Massnahmen
<b>Kategorie 1: Infrastruktursoftware</b>	Diese sollte kontrolliert und gepflegt werden (z. B. Aufzeichnung von Versionsnummern und Prüfung der korrekten Installation).
<b>Kategorie 2: In Vorgängerversionen Firmware</b>	Wird nicht mehr verwendet
<b>Kategorie 3: Nicht-konfigurierbare Software oder Software, die nicht zur Anpassung an den Geschäftsprozess konfiguriert wird.</b>	Zusätzlich zu den Massnahmen für Kategorie 1 sollte ein Anwender-Lastenheft vorliegen und eine Lieferantenbewertung erfolgen. Tests erfolgen risikobasiert gegen die Benutzeranforderungen und es werden Vorgehensweisen zur Erhaltung der Zweckbindung etabliert, wie z. B. eine Änderungskontrolle.
<b>Kategorie 4: Konfigurierte Software</b>	Hier sollte bei der Lieferantenbewertung ein Nachweis eines Lieferanten-Qualitätsmanagementsystems gefordert werden und detaillierte Benutzeranforderungen (Anwender-Lastenheft) vorliegen. Zusätzlich muss ein Konfigurationsmanagement etabliert werden. Nach der Prüfung zur korrekten Installation und Konfiguration erfolgen Tests zum Nachweis der korrekten Arbeitsweise in der Testumgebung (OQ) und innerhalb der Geschäftsprozesse (PQ).
<b>Kategorie 5: Kundenspezifisch entwickelte und kodierte Software, passend zum Geschäftsprozess</b>	Es erfolgt eine vollständige Computersystemvalidierung nach dem V-Modell. Es muss ein vollständiges Lieferantenaudit und eine komplette Lebenszyklusdokumentation vorliegen (Lastenheft, Pflichtenheft, Design-Qualifizierung, Funktionsspezifikationen, etc.). Die Validierung erfolgt auf Grundlage von Quellcode-Überprüfungen, Unit- und Integrationstests.



## WHITEPAPER

# Keine Bange vor einer Computer-/Softwarevalidierung (CSV)

### Beispiel einer Validierung einer Software der Kategorie 4

Das Grundprinzip für die hier betrachteten computerisierten Equipments basiert auf der Annahme, dass es sich bei der eingesetzten Software um eine Standardsoftware handelt, die nicht speziell für den Betreiber programmiert wurde. Der Ablauf gestaltet sich wie folgt (Abbildung 2):

#### Basis-Risikoanalyse

hieraus ergeben sich die Benutzeranforderungen des Betreibers, da die Software innerhalb des Geschäftsprozesses bewertet wird.

- ▶ **Benutzeranforderungen:** Die Anforderungen bestehen aus allgemeinen, funktionalen, regulatorischen und technischen Anforderungen des Betreibers. Diese werden dem Lieferanten in Form eines Lastenhefts zur Verfügung gestellt. Sie sollten auch Anforderungen an die Datenintegrität und Systemsicherheit enthalten.
- ▶ **Funktionale Spezifikationen:** Das Pflichtenheft des Lieferanten enthält die funktionalen Spezifikationen sowie mögliche Konfigurationen und beschreibt, wie die Benutzeranforderungen umgesetzt werden.
- ▶ **Funktionale Risikobewertung:** Es folgt eine Risikoanalyse anhand des Pflichtenheftes. Darin werden die einzelnen Prozessschritte und die Risiken, die auftreten können, untersucht. Daraus leiten sich die Konfigurationen und die risikomindernden Massnahmen für die Validierung ab. Dort, wo mittlere und hohe Risiken identifiziert werden, leiten sich Begrenzungsmaßnahmen (z. B. technische Massnahmen oder Anweisungen) und risikomindernde Tests in der IQ/OQ ab. Bei einem geringen Risiko kann entschieden werden, dass dieses Risiko akzeptiert wird und keine weiteren Validierungsmaßnahmen erfolgen.

#### Die Validierung gliedert sich in drei Phasen:

- ▶ **Installation Qualification (IQ):** Tests der Design- und Konfigurationsspezifikation und die Überprüfung der korrekten Installation und Lieferanten-Dokumentation.
- ▶ **Operational Qualification (OQ):** Test der Funktionsspezifikationen, Test zur Datenintegrität, Systemzugriff und Systemkontrollen und kritische Funktionen aus der Risikoanalyse.

- ▶ **Performance Qualification (PQ):** Test der Benutzeranforderungen, Anwendertest zu Kontrollen, Arbeitsanweisung und Schulungen. Die Funktionalität kann als Black Box-Test durchgeführt werden, d. h. Es erfolgt ein Akzeptanztest des Gesamtsystems zu einer Funktionalität.

Je nach Komplexität des Systems können OQ und PQ in einer Validierungsphase durchgeführt werden. Der Lieferant oder der beauftragte Dienstleister bietet für Standardsoftware oftmals eine IQ/OQ-Dokumentation an. Nach entsprechenden Lieferantenbewertungen kann der Betreiber die Dokumentation akzeptieren und den Lieferanten für die IQ und OQ/PQ beauftragen. Sollte diese Dokumentation die Benutzeranforderungen des Betreibers jedoch nicht vollständig abbilden, muss der Betreiber eigene Anwendertests gegen seine Benutzeranforderungen durchführen oder diese bei dem Lieferanten/Dienstleister in Auftrag geben. Es ist zu zudem grundsätzlich zu empfehlen, die Dokumentation in das betreibereigene Dokumentmanagementsystem einzubinden. Dies garantiert eine schnelle Auffindbarkeit im Audit, bei Inspektionen oder Revisionen.



## WHITEPAPER

# Keine Bange vor einer Computer-/Softwarevalidierung (CSV)

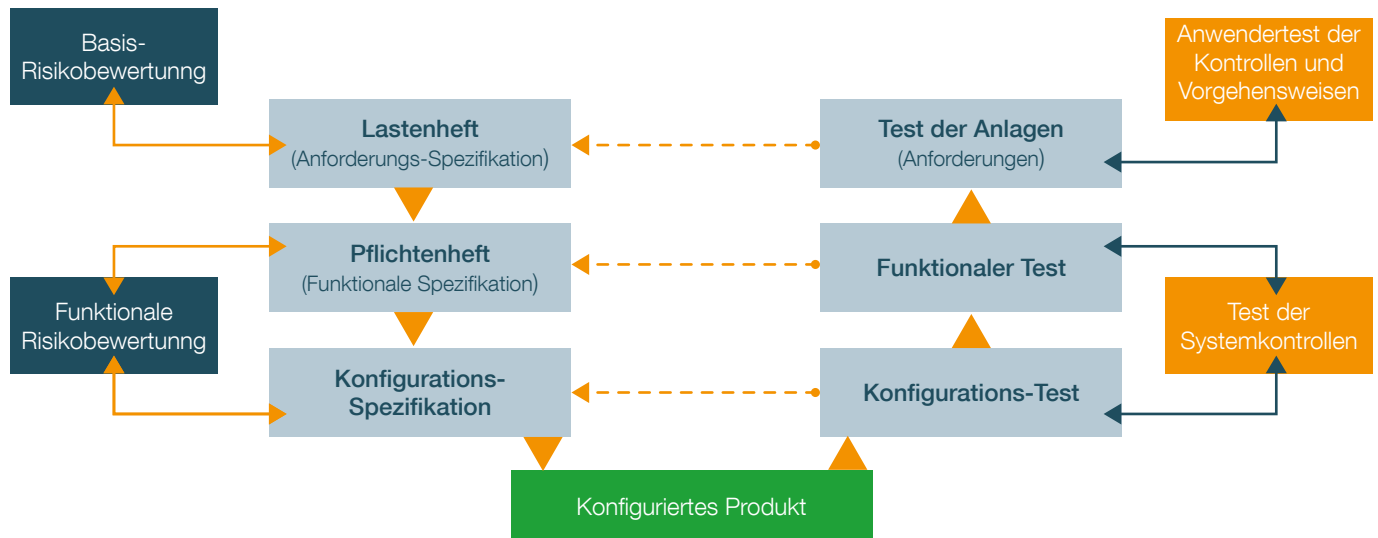


Abbildung 2: V-Modell zur Validierung von Software nach GAMP 5 (Quelle: Testo Industrial Services)

### Fazit

Die Durchführung von Softwarevalidierungen ist für Medizintechnikunternehmen nicht Bestandteil ihrer Kernkompetenz, sichere Medizinprodukte zum Wohle der Patienten herzustellen und zu vermarkten. Dennoch sind sie dazu verpflichtet, auch Software, die sie im Rahmen des Qualitätsmanagementsystems einsetzen, zu validieren.

Eine Voraussetzung ist die Kenntnis der Vorgaben von GAMP 5, die ein risikobasiertes sowie praxistgerechtes Vorgehen fordern. Zudem muss das Unternehmen den Softwarelieferanten verstärkt einbinden, um das geforderte Ziel zu erreichen. Dazu gehört unter anderem auch die Pflege von Pflichten- und Lastenheften für die betreffende Software.

Diese Projekte fallen neben der eigentlichen Arbeit, der Herstellung von Medizinprodukten, an und erfordern häufig zusätzliche Personalressourcen. Um die Anforderungen der Behörden zu erfüllen, empfiehlt sich ein pragmatischer Ansatz mit einer

individuell zugeschnittenen Lösung, die dem definierten Detailgrad und dem tatsächlichen Einsatzzweck der Software entspricht. Solche Dienstleistungen bietet Testo Industrial Services speziell für Medizintechnikunternehmen an.

### Autoren



**Marc Mettenberger**  
Branchenmanager Medizintechnik



**Dr. Susan Spiller**  
GxP-Services, Expertin für  
Computer- und Softwarevalidierung