

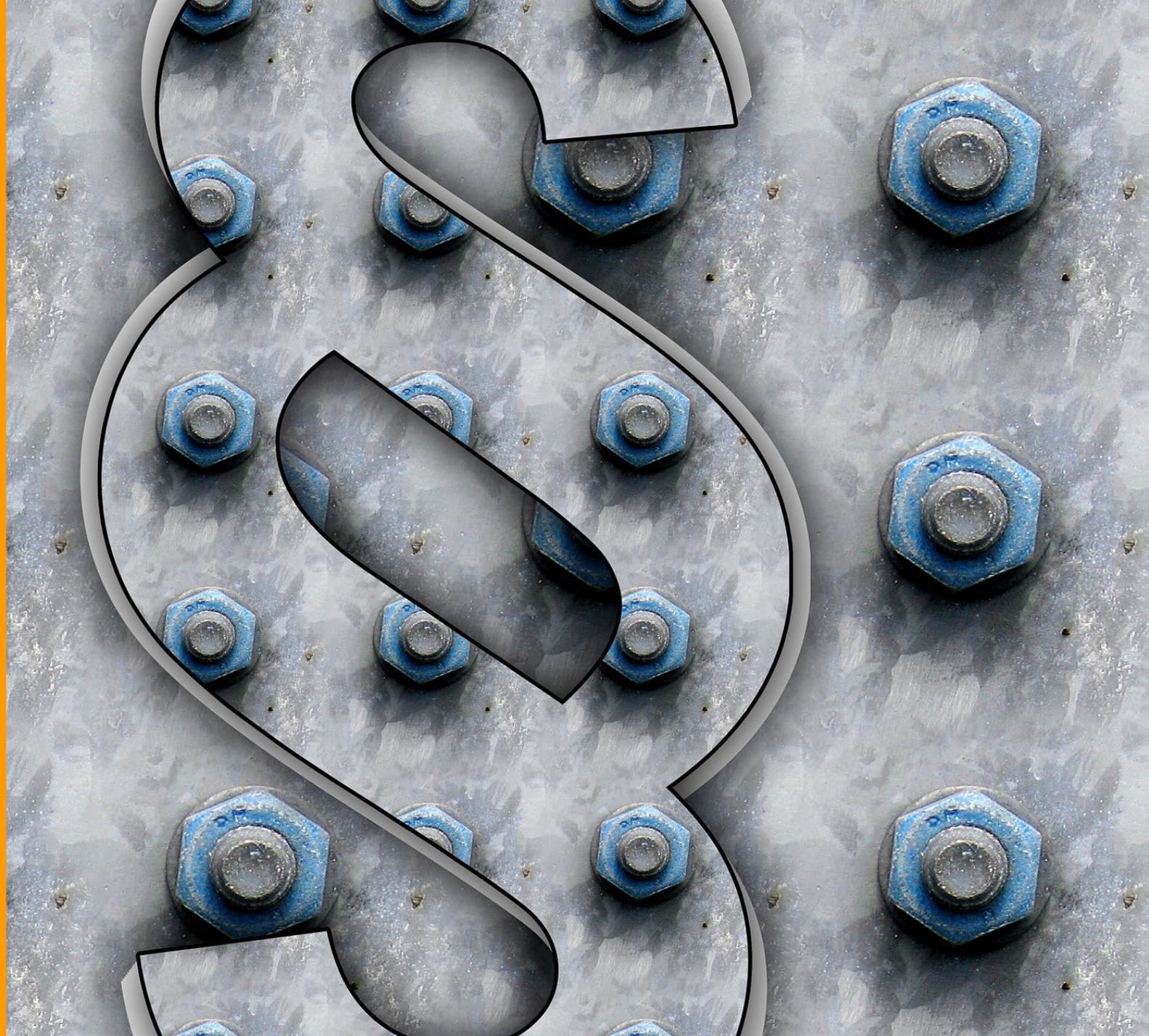
Validierungskonzepte für qualitätsrelevante Software in der Medizintechnik

AGENDA



- ▶ **REGULARIEN**
- ▶ **BESTIMMUNG DER VALIDIERUNGSPFLICHT**
- ▶ **RISIKOBASIERTER ANSATZ**
- ▶ **PROJEKTVERLAUF**
- ▶ **DOKUMENTATION**

REGULARIEN



Regularien

- ▶ 21 Code of Federal Regulations (CFR) **Part 820** – Quality System Regulation
- ▶ 21 Code of Federal Regulations (CFR) **Part 11** – Electronic Records; Electronic Signatures
- ▶ DIN EN ISO **13485:2016** – Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen für regulatorische Zwecke
- ▶ DIN EN ISO **14971** – Medizinprodukte – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte
- ▶ DIN EN **62304** - Medizingeräte-Software - Software-Lebenszyklus-Prozesse



In diesem Vortrag geht es nicht um
Software als Medizinprodukt!

Leitlinien und Standards



- ▶ **PIC/S-Guidance PI 011-3:** PIC/S Good Practices for Computerised Systems in Regulated „GxP“ Environments
- ▶ **ISPE GAMP®5:** A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems und weitere ISPE GAMP Good Practice Guides
- ▶ **FDA:** Computer Software Assurance for Production and Quality System Software Draft Guidance for Industry
- ▶ **AAMI TIR 36:** Validation of software for regulated processes
- ▶ **ISO/TR 80002-2:** Validation of software for medical device quality systems

GAMP[®]5



- ▶ GAMP 5 ist der **akzeptierte Leitfaden** für die Validierung computergestützter Systeme in GxP-regulierten Bereichen (GxP beinhaltet GMP, GCP und GDP)
- ▶ der GAMP 5 ist gesetzlich nicht bindend, sondern ein Leitfaden
→ Quasi-Standard in Audits

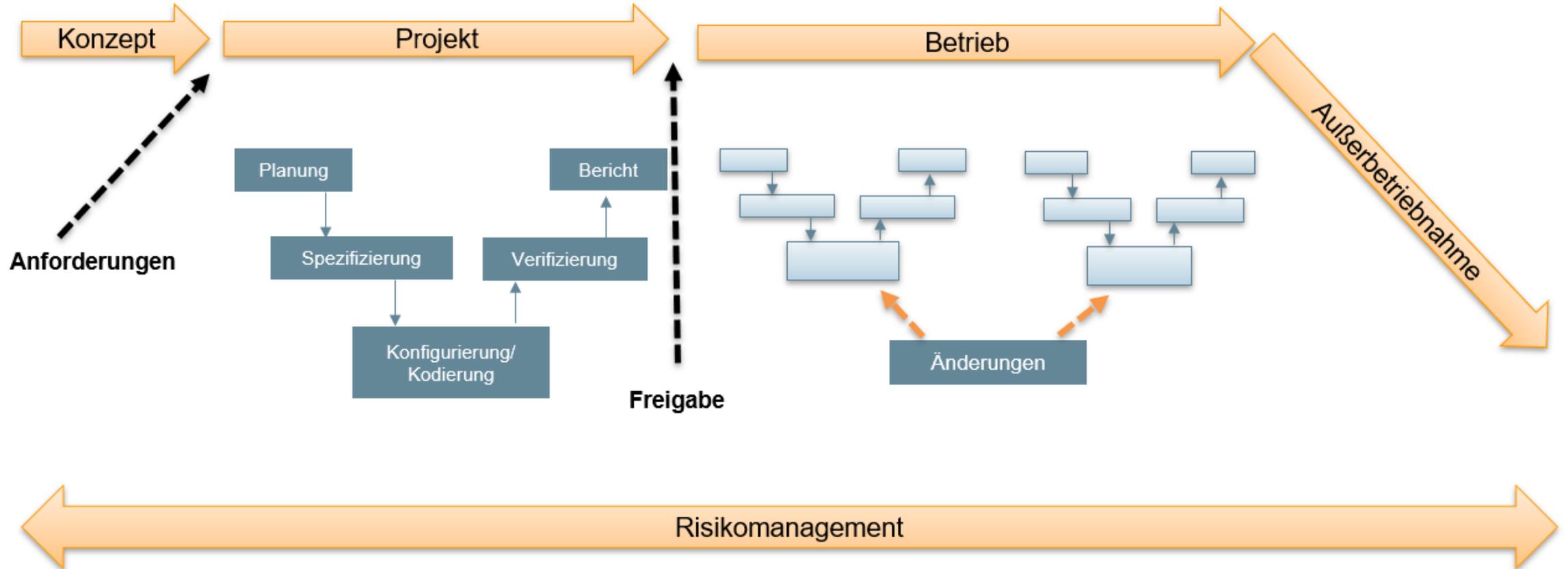
- ▶ Validierung muss **praxisgerecht** sein
- ▶ Validierung muss **effizient** ablaufen
- ▶ Verstärkte Einbindung des **Lieferanten**

Anwendung

| Vorteile | Nachteile |
|---|--|
| Kompletter risikobasierter Ansatz mit Softwareklassifizierung | Bezieht sich auf GMP-Regularien der pharmazeutischen Industrie |
| Hinweise zum Aufbau eines gesamten Qualitätsmanagements | Großes Werk mit vielen Verweisen auf weitere Guides |
| Inhalte von Qualitäts- und Validierungsdokumenten | V-Modell lastig, wobei die 2nd Edition mehr Möglichkeiten bietet, damit aber komplexer wird. |

- ▶ Sämtliche computerisierten Systeme, bestehend aus:
 - Hardware inkl. Firmware
 - Software
 - der kontrollierte Prozess:
 - Personal
 - Equipment
 - Verfahren

Risikomanagement über den gesamten Lebenszyklus



ISO/TR 80002-2:2017

- ▶ Bezieht sich auf Software, die in ISO 13485:2016 genannt werden

- ▶ Der Technical Report ISO 80002-2 gibt konkretere Hinweise,
 - auf welche Software die Anforderungen zutreffen,
 - wie eine Validierung erfolgen kann und
 - wie der Grad dieser Validierung mit dem Risiko korrelieren sollte.

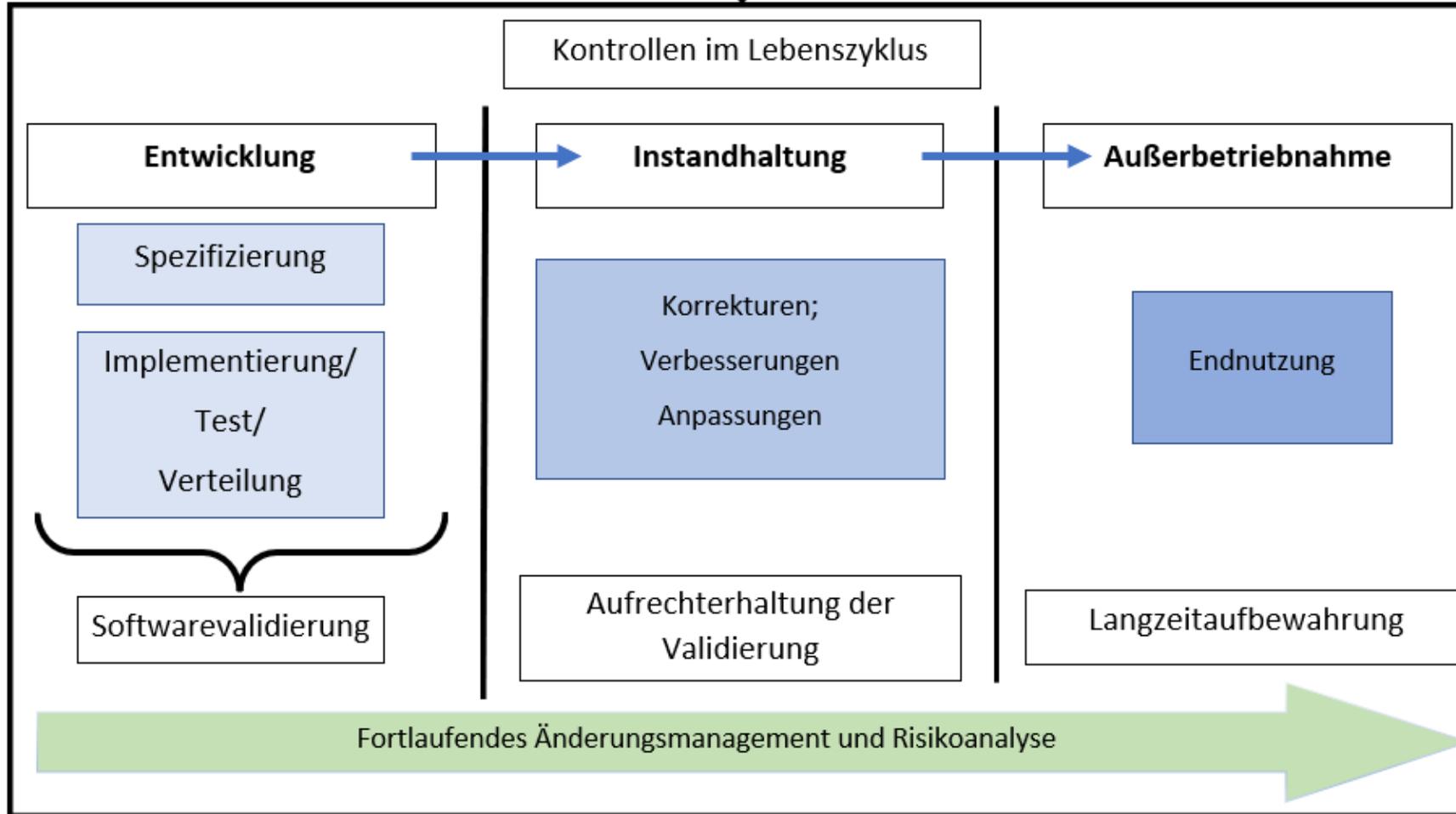
- ▶ ISO 80002-2 ist eine Empfehlung

Anwendung

| Vorteile | Nachteile |
|-------------------------------------|--|
| Auflistung von Testtools | Keine Klassifizierung von Softwarearten |
| Ausgearbeitete Beispiele | Keine genauen Angaben zur Validierung |
| Hilfestellung bei der Risikoanalyse | Vieles deckt sich mit den Empfehlungen in GAMP 5 |

► Beispiele für solche automatisierte Prozesse und Aktivitäten sind:

- Entwicklung (z.B. Build, Code-Analyse)
- Automatisiertes Testing
- Produktion
- Verpackung
- Beschriftung
- Versand
- Umgang mit Beschwerden



Darstellung nach ISO/TR 80002-2

COMPUTER SOFTWARE ASSURANCE



- ▶ Optimierung von Sicherheit und Qualität bei der Softwarevalidierung für regulierte Anwender
- ▶ Verschlankeung und Rationalisierung des Validierungsansatzes durch risikobasiertes und kritisches Denken
- ▶ Unterscheidung von Softwarefunktion mit hohem und niedrigem Prozessrisiko gemäß beabsichtigtem Einsatzzweck

Beabsichtigter Einsatzzweck der Software



Software als direkter Teil eines Produktions-/Qualitätsprozesses:

- ▶ für die Automatisierung von Produktionsprozessen, Inspektionen, Tests oder die Erfassung und Verarbeitung von Produktionsdaten
- ▶ für die Automatisierung von Prozessen im Rahmen des QMS
- ▶ für die Erfassung und Verarbeitung von Daten des QMS
- ▶ zur Führung von Qualitätsaufzeichnungen gemäß der Verordnung über das QMS.

Software, die einen Produktions-/Qualitätsprozess unterstützt:

- ▶ SW zur Verwendung als Entwicklungswerkzeuge zum Testen oder Überwachen von Softwaresystemen
- ▶ SW zur Automatisierung der Testaktivitäten für Software, die als Teil der Produktion oder des QMS verwendet wird, z. B. für die Entwicklung und Ausführung von Skripten
- ▶ SW, die zur Automatisierung allgemeiner Aufzeichnungen bestimmt ist, die nicht Teil der Qualitätsaufzeichnungen sind.

Anwendung



| Vorteile | Nachteile |
|---|--|
| Unterscheidung von Entwicklung von Medizinprodukte-Software und von Entwicklung von Software unterscheidet, die im Rahmen von QM-Systemen eingesetzt wird | Das Dokument nutzt eigene Konzepte ohne auf Definitionen/Methoden von SW-Engineering Experten einzugehen |
| Möglichkeit von risikobasiertem Testen (geskriptet/ungeskriptet) | Software-Qualitätssicherung wird auf Softwaretestung reduziert |
| Anwendungsbeispiele | Kein Lebenszyklusansatz |

WAS MUSS VALIDIERT WERDEN?
**VALIDIERUNGS-
PFLICHT UND -
UMFANG**



Betroffene Systeme

- ▶ Prüfmittelmanagement
- ▶ Dokumentenmanagement
- ▶ Abweichungsmanagement
- ▶ Änderungsmanagement
- ▶ Reklamationsbearbeitung
- ▶ Monitoring Systeme
- ▶ LIMS-Systeme
- ▶ ERP-Systeme
- ▶ Produktionssysteme
- ▶ Komplexe Software in der Qualitätskontrolle

Was ist der beabsichtigte Einsatzzweck und welchen Einfluss hat die Software auf **die Qualität des Produkts** bzw. auf **das QM-System**?



Matrix zur Entscheidung auf Basis DIN 13485



| Software | Verwendungszweck | Einfluss auf QM-System | Einfluss auf Produkt | Einstufung |
|-------------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|----------------------|
| Dokumentenmanagement | SOP-Verwaltung | Ja / Nein | Ja / Nein | Ja / Nein |
| Prüfmittelmanagement | Kalibrierung | Ja / Nein | Ja / Nein | Ja / Nein |
| Monitoringsoftware | Raumüberwachung | Ja / Nein | Ja / Nein | Ja / Nein |
| QM-Tools (z. B. TrackWise) | CAPAs | Ja / Nein | Ja / Nein | Ja / Nein |
| Word | Dokumentenerstellung | Ja / Nein | Ja / Nein | Ja / Nein |

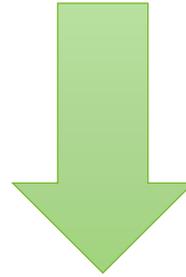
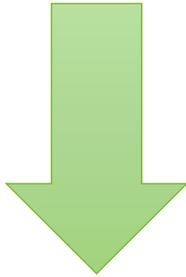
Entscheidung, ob validiert werden muss

Detailgrad der Validierung ist abhängig vom Einfluss aufs Produkt

Wann muss validiert werden?



Validierungspflichtig



DIREKT:
Teil des Produktion- oder
QM-Systems

INDIREKT:
Unterstützung des
Produktion- oder QM-
Systems

Nicht
Validierungspflichtig



Infrastruktur, die nicht
produktions-/
qualitätsspezifisch ist
oder
Verwaltung allgemeiner
Geschäftsprozesse

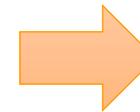
Kategorisierung nach GAMP 5

Kategorie 1

- ▶ Bewährte oder kommerziell verfügbare untergelagerte Software: Betriebssysteme, Datenbankmanager, Programmiersprachen, Systemdienste
- ▶ Infrastruktur-Software-Werkzeuge: Netzwerküberwachungssoftware, Sicherheitssoftware, Antivirus-Programme

Kategorie 3

- ▶ Serienprodukte für Geschäftszwecke
- ▶ Standardsoftware, die nicht konfigurierbar ist oder mit Standardkonfiguration (z. B. Druckerkonfiguration)



Ziel ist die Einbindung des Lieferanten und dessen Dokumentation

Kategorie 4

- ▶ Komplexere Software die vom Anwender konfiguriert werden kann: LIMS, Datenerfassungssysteme, ERP, Tabellenkalkulation

Kategorie 5

- ▶ Kundenspezifisch entwickelte und kodierte Software passend zum Geschäftsprozess

Softwaregruppen

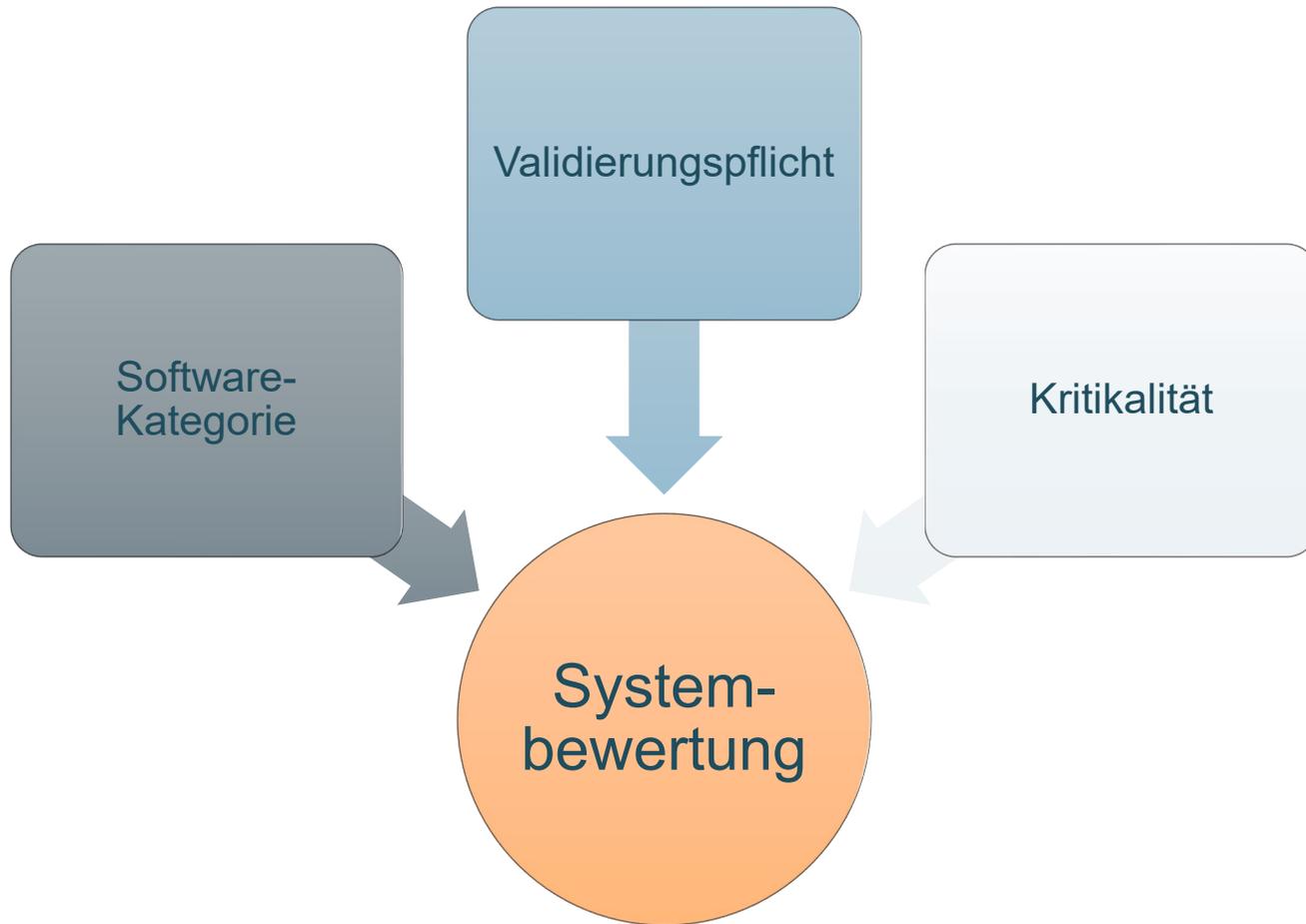


- ▶ Neben der GAMP 5-Systemeinteilung weitere Gruppen zu definieren, wie zum Beispiel:
 - IT-Systeme (Applikation z. B. mit Datenbanken)
 - Prozessanlagen (Prozessleitsysteme, SPS), ggf. Equipment
 - Laborsysteme (Geräte)
 - Tabellenkalkulationsprogramme

- ▶ System als Einzelplatzlösung oder im IT-Netzwerk betrieben wird.

- ▶ Über die Systemkategorien (GAMP®5) und Gruppen (nutzerspezifisch) → verschiedene Validierungsprozesse (skalierbare Modelle) definieren

Beispielvorgehen zur Klassifizierung



Detailierungsgrad in einer SOP festlegen, z. B. anhand der Kritikalität:

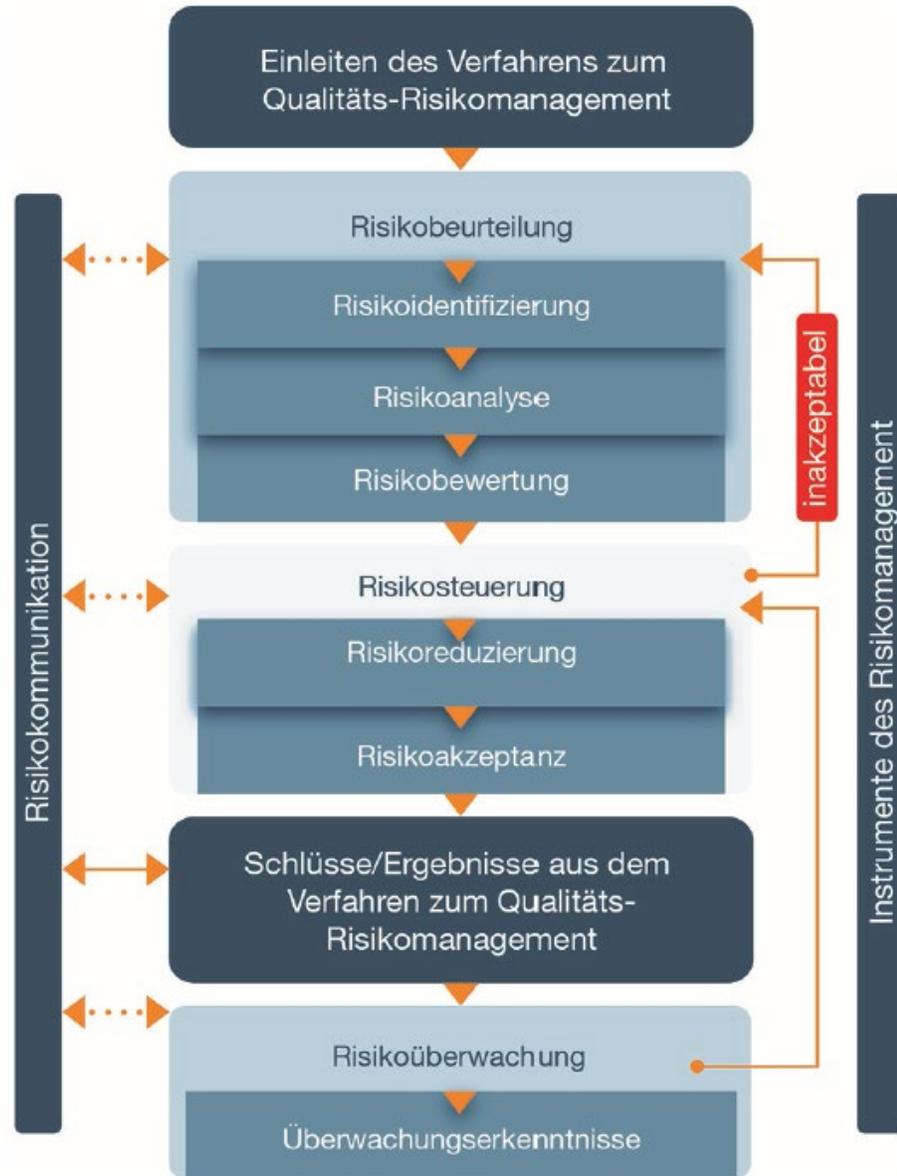
- ▶ Review-Zeiträume festlegen,
- ▶ Umfang der Datensicherung,
- ▶ Umfang der Validierungsdokumentation,
- ▶ Testtiefen

RISIKOBASIERTER ANSATZ



Verfahren

- ▶ Die drei Phasen:
 - Risikobeurteilung
 - Risikosteuerung
 - Risikoüberwachung



Quelle: Risikomanagementprozess gemäß ICH Q9

1. Risikobeurteilung

▶ **Welcher Fehler kann auftreten?**

= **Risikoidentifikation:** Systematische Nutzung von Informationen zur Identifikation von Gefahren

▶ **Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens und der Entdeckung des Fehlers?**

= **Risikoanalyse:** Einschätzung/ Gewichtung des Risikos

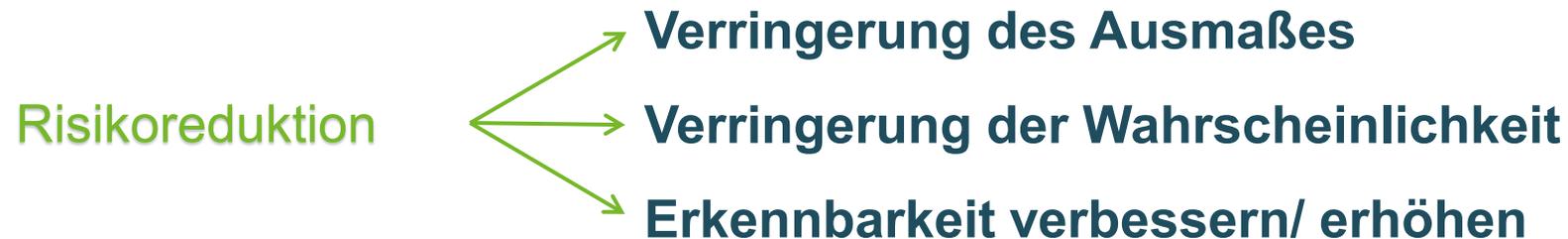
▶ **Was sind die Folgen (Ausmaß)?**

= **Risikobewertung:** vergleicht erkannte und analysierte Risiken mit festgelegten Risikokriterien

2. Risikosteuerung

- ▶ Risikoreduktion: = Prozesse zur Verringerung oder Vermeidung von Qualitätsrisiken
- ▶ Risikoakzeptanz: = Entscheidung ein Risiko zu akzeptieren

- ▶ Die Risikosteuerung beinhaltet die Entscheidung zur Reduktion bzw. Akzeptanz von Risiken
- ▶ d.h. Reduzierung von Risiken auf ein akzeptables Niveau



Nach der Implementierung eines Prozesses zur Reduzierung der Risiken sollte die **Risikobeurteilung erneut überprüft** werden und mögliche Veränderungen beurteilen.

Risikobewertung nach GAMP 5



Analyse des Risikos des Softwareausfalls (1)



▶ Schäden am Medizinprodukt:

- Eine Werkzeugmaschine, die eine kritische Toleranz nicht einhält
- Ein Kalibrierungssystem kalibriert ein Medikamentenabgabegerät falsch
- Eine Sterilisator-Steuerung versagt in einer Weise, dass unsterile Komponenten produziert werden
- Das Versagen eines Endprüfungssystems führt dazu, dass verborgene Produktfehler nicht entdeckt werden

▶ Schädigung des Herstellungsprozesses:

- Der Ausfall eines softwaregesteuerten Prozesses führt zu einer Verlangsamung der Produktionsrate, da manuelle Umgehungslösungen verwendet werden
- Ein Ausfall von softwaregesteuerten Prozessen führt zu einem hohen Prozentsatz von Teilen, die außerhalb der Toleranzen liegen

Analyse des Risikos des Softwareausfalls (2)



▶ **Beeinträchtigung der Einhaltung von Vorschriften:**

- Ein Verlust der Integrität einer Datenbank für implantierte Produkte
- Ein Verlust von Qualitätskontrollaufzeichnungen im Zusammenhang mit Sicherheitsprüfungen an hergestellten Produkten eintritt
- Verlust von Konformitätsdaten
- Ein Verlust von Produktvalidierungsdaten

▶ **Schaden für das Fertigungspersonal oder die Umwelt:**

- Ein Bediener wird verletzt
- Giftige Chemikalien werden freigesetzt.
- IT-Infrastruktur wird geschädigt.

Wenn es schwierig ist, die Wahrscheinlichkeit eines Schadens abzuschätzen, können die Akzeptanzkriterien **nur auf dem Schweregrad** beruhen.

Risikobewertung CSA



- ▶ Risikobasierte Analyse für SW-Features, -Funktionen, -Bedienungen, die Teil der Produktion / des QMS sind
- ▶ Identifikation von hohen Prozessrisiken bei Softwareausfall/-fehler
- ▶ Faktoren, die den beabsichtigten Zweck beeinflussen:
 - ordnungsgemäße Systemkonfiguration und -verwaltung,
 - Sicherheit des Systems,
 - Datenspeicherung,
 - Datenübertragung oder Betriebsfehler

Ungleich bei Software als Medizinprodukt gemäß DIN 14971 : Auftrittswahrscheinlichkeit kann nicht auf historischen Daten oder Modellierung geschätzt werden

Prozessrisiken

Potential, die Produktion / das Qualitätssystem zu beeinträchtigen

Medizinprodukte-Risiken

Potential, eines Produkts die Patienten-/ Anwendersicherheit zu beeinträchtigen
→ resultierend aus einem Qualitätsproblem

Einteilung von Risiken

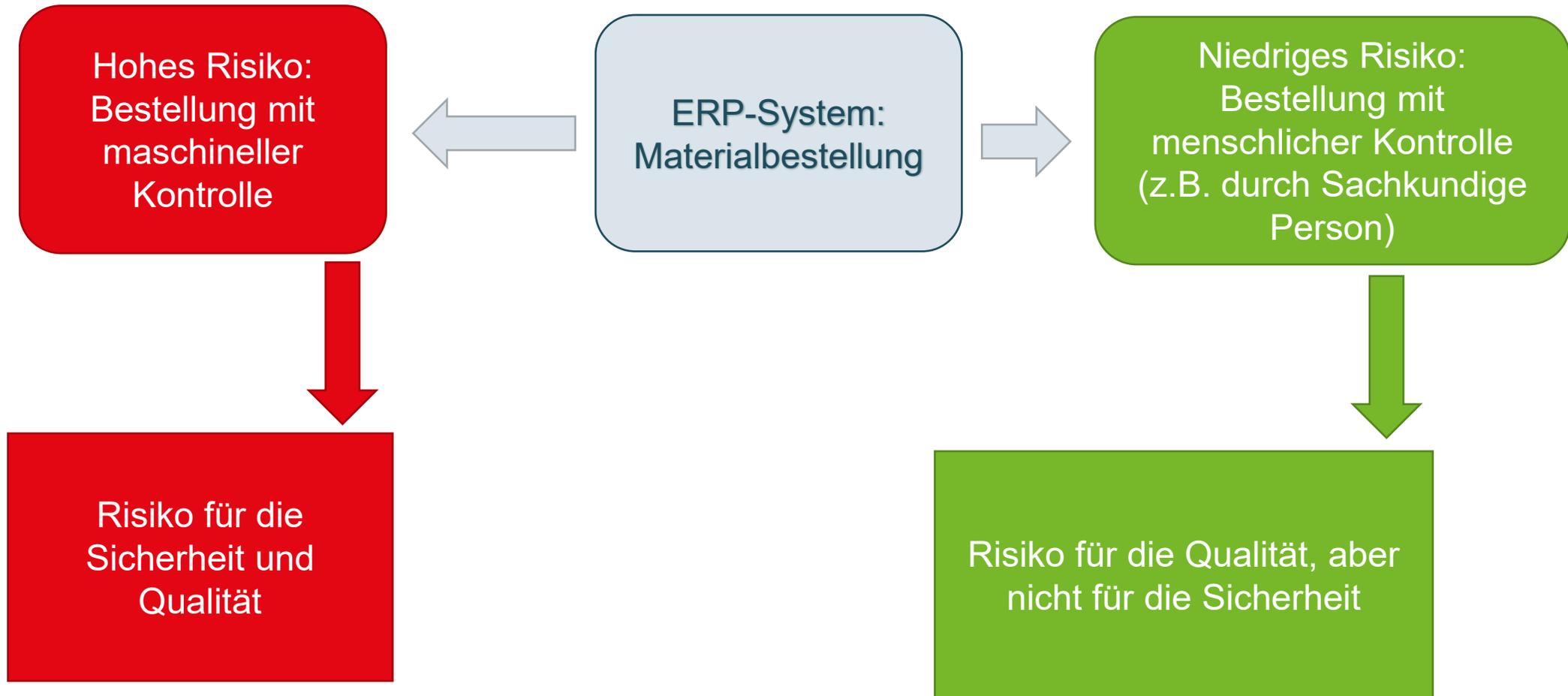


| Hohes Risiko | Niedriges Risiko |
|--|--|
| Beibehalten von Prozessparametern mit hohem Einfluss auf Sicherheit/Qualität | Überwachung und Überprüfung von Daten ohne direkten Einfluss auf Prozessleistung |
| Messung, Inspektion, Analyse eines Produkts/Prozesses ohne zusätzliche menschliche Überprüfung | CAPA-Maßnahmen, Änderungskontrolle, Verfahrensverwaltung, Verfolgung von Reklamationen |
| Automatisierte Anpassungen von Prozessen/Parametern nach Monitoring ohne menschliche Überprüfung | Verwaltung von Daten, Automatisierung bestehender Berechnungen, der Verbesserung der Prozessüberwachung oder |
| Automatisierte Trenderstellung, Überwachung, Datenerfassung von Daten mit hohem Einfluss auf Sicherheit/Qualität | Warnmeldungen beim Auftreten von Abweichungen in einem etablierten Prozess dienen |
| Gebrauchsanweisung/Kennzeichnung, die für den sicheren Betrieb des Medizinprodukts erforderlich sind | Unterstützung von Produktion oder QMS |

Sicherheit darf nicht gefährdet werden



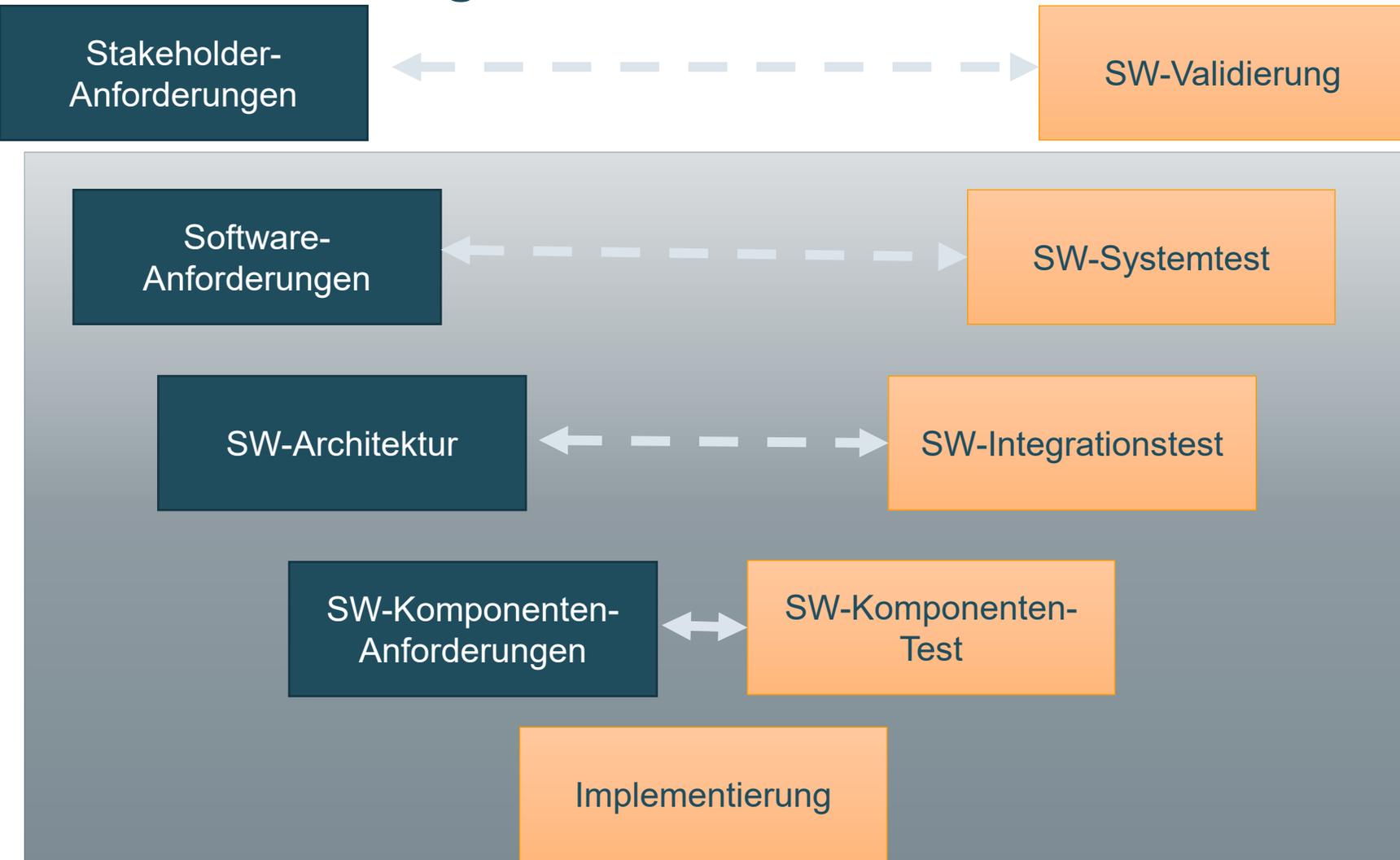
Einteilung von Risiken



PROJEKTVERLAUF

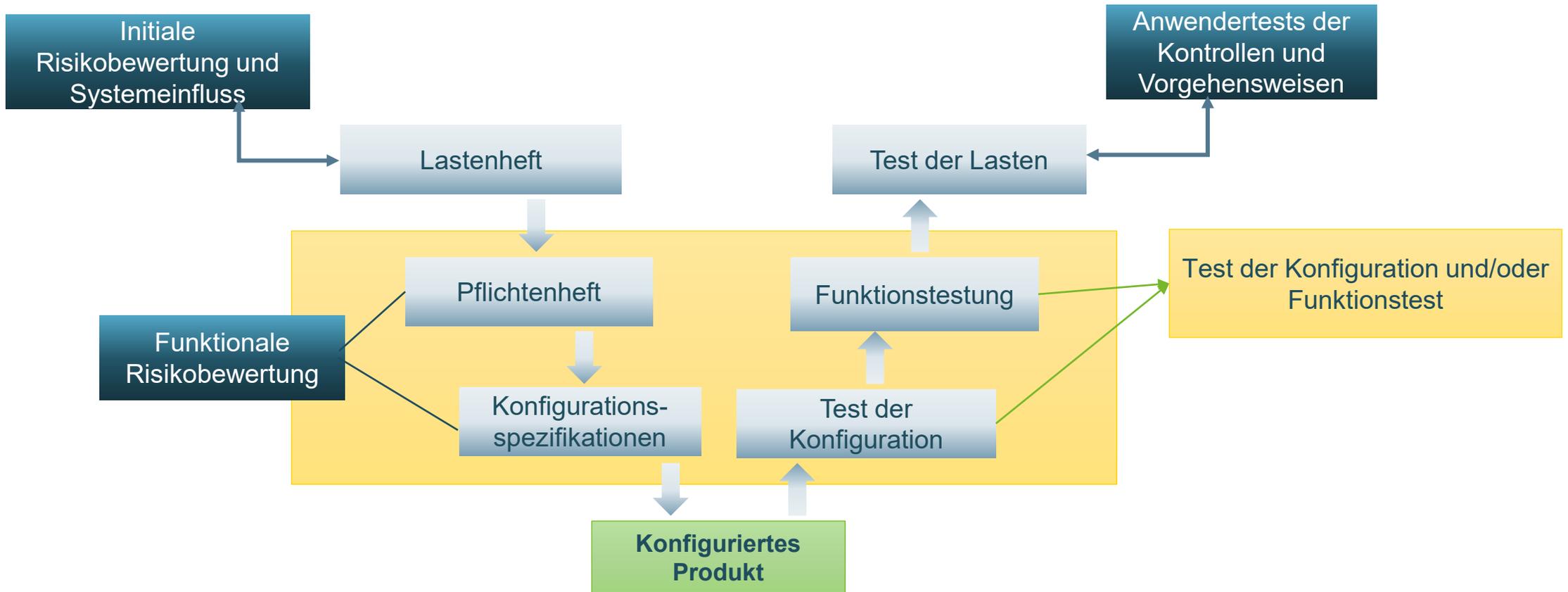


Entwicklung von Software

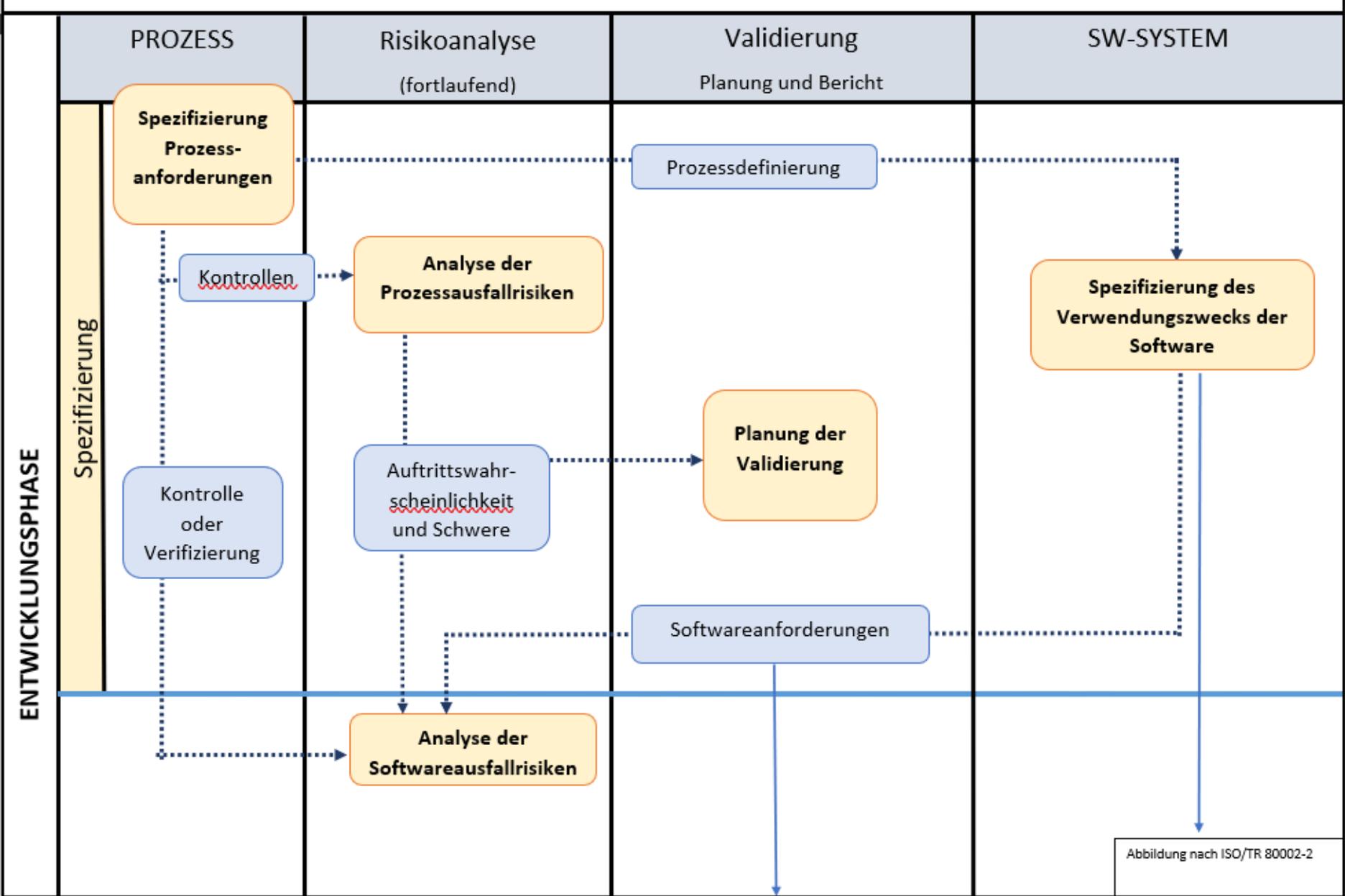


Entwicklung von Software - hier gemäß IEC 62304 für „Medizingeräte-Software“: Software wird u.a. durch Software-Tests verifiziert

V-Modell für Validierung von GAMP-Kategorie 4



VALIDIERUNG



Vorgehen zur Identifizierung von Anforderungen gemäß ISO/TR 80002-2

Abbildung nach ISO/TR 80002-2

Aktivitäten für die Ausroll-Phase

| Aktivität | Definition |
|---|---|
| Überprüfung der Anwenderverfahren | Überprüfung der Benutzerverfahren und Anweisungen |
| Internes Training der Applikation und Anwenderzertifikate | Dokumentierte softwarespezifische Schulungsaktivitäten |
| Installationsqualifizierung | Software ist gemäß den dokumentierten Installationsanweisungen installiert und funktioniert |
| Funktions- und Leistungsqualifizierung | <p>OQ: der Fertigungsprozess und die zugehörigen Systeme sind der Lage, innerhalb der festgelegten Grenzen/ Toleranzen zu arbeiten.</p> <p>PQ: Sicherstellung der Wirksamkeit und Reproduzierbarkeit des Prozesses.</p> |
| Abschließende Akzeptanztests | Endabnahmetests / "Go-Live"-Tests |

DOKUMENTATION



GMP-Anforderungen aus dem Annex 11

- ▶ Validierungsdokumentation und –berichte
- ▶ Beschreibung der erforderlichen Funktionen des computergestützten Systems
- ▶ Dokumentierte Risikobewertung
- ▶ Testspezifikation, Testplanung, Testdokumentation
- ▶ Migrationsplan und –bericht

- ▶ 3 Arten von Dokumenten:
 - Pläne
 - Aufzeichnungen
 - Berichte

GAMP 5 liefert Inhalte für sämtliche Qualitätsdokumente im Rahmen des Lebenszyklus.

Dokumentation in ISO 80002-2



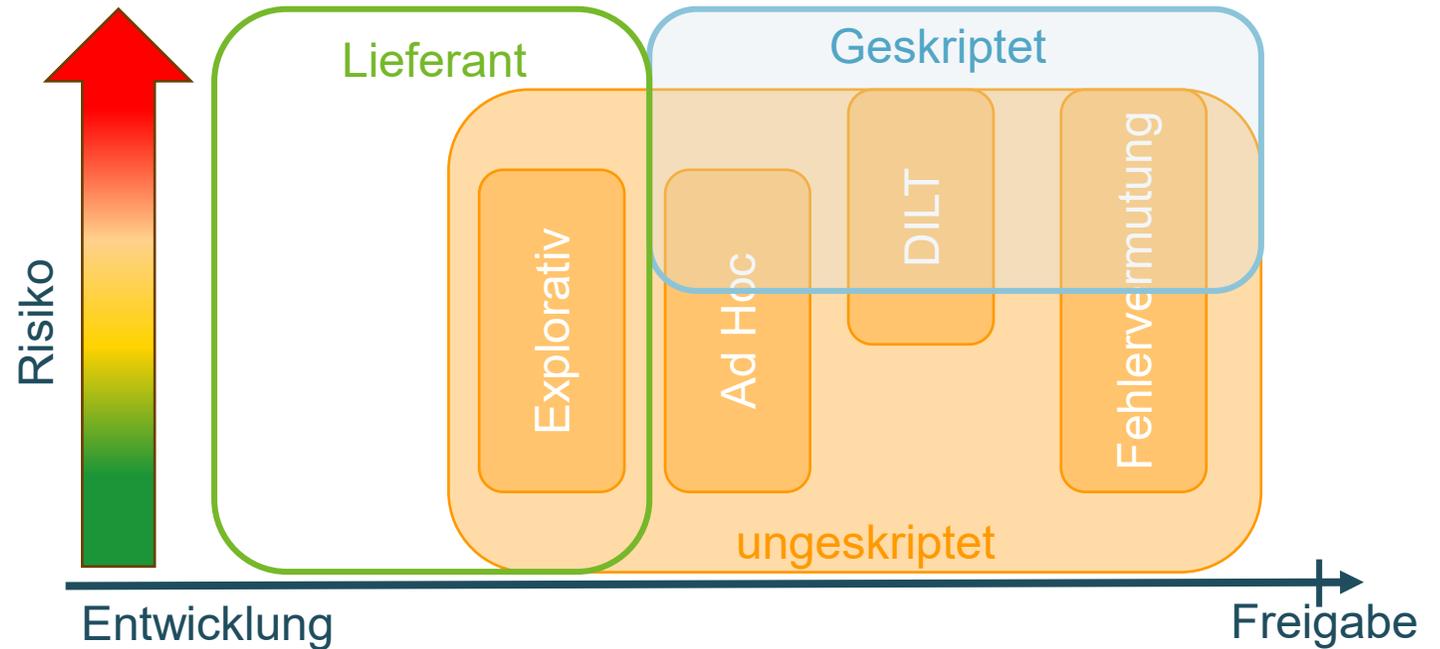
- ▶ Alle Aktivitäten, die der Kontrolle des Lebenszyklus dienen, sollten dokumentiert werden
- ▶ Eine dokumentierte Softwarespezifikation ermöglicht, das Verstehen des Verwendungszwecks und die Möglichkeit den Einfluss von Änderungen abzuschätzen
- ▶ Ein Validierungsplan ist ein Nachweis über die getroffenen Entscheidungen.
- ▶ Der Validierungsplan sollte alle Bewertungen und die daraufhin genutzten Werkzeuge aufzeichnen, die risikobasiert ausgewählt wurden
- ▶ Das Ausmaß der Dokumentation sollte basierend auf der Risikoanalyse sein.

Norm enthält systematische Listung der Aktivitäten und Dokumentation für verschiedene Lebenszyklusphasen

Ungeskriptetes Testen

Dynamisches Testen, bei dem die Aktionen des Testers nicht durch schriftliche Anweisungen in einem Testfall vorgeschrieben sind. Es umfasst:

- ▶ Ad-hoc-Tests
 - Tests ohne Dokumentation
- ▶ Fehlervermutung
 - Tests auf Grundlage früherer Fehler
- ▶ Exploratives Testen
 - Erfahrungsbasiertes Testen
 - zufällige Benutzungssituationen
- ▶ Day in the life testing (DILT)



Darstellung gemäß GAMP 5

➔ GAMP 5 liefert Möglichkeit für den Einsatz und die Dokumentation von ungeskripteten Tests (auf für agile Ansätze oder SaaS)

Beispiel E-Signaturen im Abweichungsmanagement



Funktionen:

- Zwei Komponenten
- Aufzeichnung im Audit Trail
- Informationen über Aufzeichnung:
 - Name
 - Bedeutung
 - Datum, Uhrzeit

Verwendungszweck der Software:

Normgerechte Erfassung und Aufbewahrung elektronischer Unterschriften

Risikoanalyse:

- Bei Ausfall des Systems:
 - Kein Nachweis von Genehmigungen
 - Mangelhafte Auditierbarkeit
 - Evtl. Verletzung von Normen
- Qualitäts- aber kein Sicherheitsrisiko

Sicherungsmaßnahmen:

- Bewertung der Systemkapazität, Lieferantenqualifizierung IQ,
 - Ad-Hoc Testungen mit Anwendern
- Nachweis der richtigen Funktionsweise für den Einsatzzweck

Niedriges Risiko

Dokumentation:

- Verwendungszweck
- Risikoanalyse
- Ausgeführte Tests und deren Ergebnis
- Aussage über die Akzeptanz der Software
- Datum und Ausfühler der Tests

Beispiel für risikobasiertes Testen



| Teststufe | Risiko niedrig | Risiko mittel | Risiko hoch |
|-------------------|-------------------------|---------------------|------------------|
| Unit Tests | Positiver Funktionstest | Variablendefinition | Quellcodereview |
| Integrationstests | | Interfaces | Verzweigungstest |
| Systemtests | | Stresstest | Kapazitätstest |
| Akzeptanztests | | Negativer Test | |

Vorschlag aus GMP-Berater Kapitel 9E

Kombinationsmöglichkeiten

- ▶ Systembewertung inklusive Prozessrisiken
- ▶ Softwarekategorisierung ähnlich GAMP 5
- ▶ Funktionale Risikobewertung je nach Komplexität mit Schadensausmaß (ggf. Auftrittswahrscheinlichkeit, Entdeckungswahrscheinlichkeit)
 - Entscheidung über die jeweilige Rationale
 - oder eine Kombination verschiedener Risiken (GAMP 5 / ISO 80002-2 / CSA)
- ▶ Testtiefen und deren Dokumentation je nach Kritikalität festlegen (Beispiel: geskriptetes und ungeskriptetes Testen)
- ▶ Maßnahmen für den Lebenszyklus definieren

Umsetzung:

Modular anpassbare SOP mit Vorlagen für:

- Verschiedene Softwaregruppen/Kategorien
- Verschiedene Risikogruppen



als Baukasten für ein individuellen Konzept

Fazit

Die Auswahl an Guides bietet die Möglichkeit, einen passenden Validierungsprozess zu etablieren mit angemessenem Dokumentationsaufwand – individuell auf Unternehmensprozesse zugeschnitten.



Für weitere Fragen



Dr. Susan Spiller

Qualifizierungsingenieurin & CSV-Beauftragte

- **Testo Industrial Services GmbH**
Gewerbestraße 3 · 79199 Kirchzarten
Tel.: +49 15129236404
E-Mail: sspiller@testotis.de