

Johann Harer  
Christian Baumgartner



# Anforderungen an Medizinprodukte

Praxisleitfaden für Hersteller  
und Zulieferer

4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage



HANSER



Harer/Baumgartner  
**Anforderungen an Medizinprodukte**



**Ihr Plus – digitale Zusatzinhalte!**

Auf unserem Download-Portal finden Sie zu diesem Titel kostenloses Zusatzmaterial. Geben Sie dazu einfach diesen Code ein:

plus-x9m37-e9j9g

[plus.hanser-fachbuch.de](http://plus.hanser-fachbuch.de)



Johann Harer, Christian Baumgartner

# **Anforderungen an Medizinprodukte**

Praxisleitfaden für Hersteller und Zulieferer

4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

**HANSER**



MIX  
Papier aus verantwortungs-  
vollen Quellen  
FSC® C083411

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek:

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de/> abrufbar.

Print-ISBN 978-3-446-46881-8

E-Book-ISBN 978-3-446-46882-5

ePub-ISBN 978-3-446-46883-2

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Alle in diesem Buch enthaltenen Verfahren bzw. Daten wurden nach bestem Wissen dargestellt. Dennoch sind Fehler nicht ganz auszuschließen.

Aus diesem Grund sind die in diesem Buch enthaltenen Darstellungen und Daten mit keiner Verpflichtung oder Garantie irgendeiner Art verbunden. Autoren und Verlag übernehmen in folgedessen keine Verantwortung und werden keine daraus folgende oder sonstige Haftung übernehmen, die auf irgendeine Art aus der Benutzung dieser Darstellungen oder Daten oder Teilen davon entsteht.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Einwilligung des Verlages in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder einem anderen Verfahren), auch nicht für Zwecke der Unterrichtsgestaltung – mit Ausnahme der in den §§ 53, 54 URG genannten Sonderfälle –, reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Rechte aller Grafiken und Bilder liegen bei den Autoren.

© 2021 Carl Hanser Verlag GmbH & Co. KG, München

[www.hanser-fachbuch.de](http://www.hanser-fachbuch.de)

Lektorat: Lisa Hoffmann-Bäuml

Herstellung: Carolin Benedix

Satz: Eberl & Koesel Studio GmbH, Krugzell

Coverrealisation: Max Kostopoulos

Druck und Bindung: CPI books GmbH, Leck

Printed in Germany

# Vorwort

Der Markt für Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika (wenn nicht explizit unterschieden wird, sind mit der Bezeichnung Medizinprodukte auch In-vitro-Diagnostika miteffasst) ist aufgrund seiner Größe, seiner Wachstumsraten und seiner (immer noch) attraktiven Margen sowohl für Hersteller als auch für Zulieferer sehr interessant. Die Hersteller von Medizinprodukten müssen allerdings auf allen wichtigen internationalen Märkten zunehmenden Regulierungsanforderungen Genüge leisten, was sich gerade für *market newcomers* als hohe Eintrittsbarriere erweist. Wer nicht alle Anforderungen der einschlägigen Gesetze und Normen befolgt, kann zwar ein technisch einwandfreies Produkt fertigen, das dann allerdings nicht oder nur nach aufwendiger Nachbringung der erforderlichen Nachweise aller relevanten Gesetzes- und Normanforderungen in den für ihn wichtigen Märkten in Verkehr gebracht werden darf. Für den europäischen Markt sind dabei insbesondere die beiden neuen EU-Verordnungen für Medizinprodukte (MPV – EU 2017/745) und In-vitro-Diagnostika (IVDV – EU 2017/746) sowie die EN ISO 13485:2016 als relevante Basisanforderungen für Hersteller derartiger Produkte zu nennen.

Das vorliegende Buch liefert eine Orientierung, wie das QM-System und die dazugehörigen Prozesse in einem Unternehmen gestaltet werden müssen, damit Medizinprodukte und Dienstleistungen dem vorgegebenen gesetzlichen Rahmen innerhalb des gesamten Lebenszyklus entsprechen, d.h. während der Entwicklung, Zulassung, Herstellung, Installation und Betreuung, wobei insbesondere relevante Neuerungen der MPV und IVDV behandelt werden. Durch zahlreiche Praxisbeispiele werden die nicht immer einfach zu interpretierenden gesetzlichen Vorschriften und Normen verständlich gemacht und auch konkrete Implementierungshinweise gegeben. Dabei werden schwerpunktmäßig all jene Fragestellungen behandelt, die sich im Laufe der Jahre als wichtig herausgestellt oder durch die neuen Verordnungen besondere Bedeutung gewonnen haben. Dazu bietet das Buch eine ausgewogene Mischung aus Expertenwissen, Erfahrungswerten und praxiserprobten Methoden. Dadurch geben die Beiträge nicht nur einen raschen Überblick, was die wichtigsten Anforderungen im Medizinproduktebereich betrifft, sondern zeigen auch konkrete und erprobte Wege auf, wie diese Anforderungen in der

Praxis umgesetzt werden können. Das Buch versteht sich dabei nicht als wissenschaftlich vollständige und detaillierte Abhandlung zu einem Spezialthema. Es richtet sich vielmehr an alle Personen, die in den Medizinproduktebereich einsteigen wollen und an einem Überblick über die wichtigsten regulatorischen *Dos & Don'ts* interessiert sind. Dies sind all jene Personen in der Entwicklung, Produktion, Qualitätssicherung, Reklamationsbearbeitung, im Einkauf und Engineering sowie im Qualitätsmanagement einer Medizinproduktefirma, die sich zu einzelnen Fragen einen Überblick verschaffen oder sich praktische Tipps holen wollen. Weiterhin werden Praktiker angesprochen, die sich ergänzende Hinweise, insbesondere zu den neuen EU-Verordnungen holen wollen, wie sie gewisse Prozesse, Methoden oder Tools besser umsetzen und optimieren können. Erfahrene Mitarbeiter aus dem QM- und Zulassungsbereich können anhand der Literaturhinweise und des zusätzlichen Downloadmaterials Anregungen und weitergehende Informationen erhalten. Das Buch sei auch allen Studierenden aus technischen und medizinischen Fächern ans Herz gelegt, die sich auf eine Karriere in einem Medtech-Unternehmen vorbereiten, ein Start-up gründen oder einfach Anregungen für den Aufbau eines adäquaten QM-Systems z. B. für In-house-Produkte in der klinischen Forschung und Anwendung suchen.

Insbesondere in Anbetracht der gesteigerten Anforderungen an Zulieferer, wie z. B. erhöhte Dokumentationspflichten oder unangekündigte Audits durch Behörden und Benannte Stellen, wird auch allen Zulieferern von kritischen Teilen, Dienstleistungen und Produkten empfohlen, sich damit vertraut zu machen, was ihre Kunden, die Hersteller von Medizinprodukten, von ihnen erwarten und welche Anforderungen auf sie zukommen. Im Zuge der Qualifizierung von Lieferanten ist nämlich oft feststellbar, dass diese zwar hervorragende technische Fähigkeiten sowie effiziente Produktionsprozesse und Anlagen vorweisen können, in vielen Fällen aber auch umfangreiche „weiße Flecken“ in der Beherrschung der für die *compliance* wichtigen Bereiche haben, d. h. die rechtskonforme Ausführung von Medizinprodukten oder Komponenten dafür nicht beherrschen. Vor allem KMU haben oft Probleme, die spezifischen regulatorischen Anforderungen an Medizinproduktehersteller wie Prozessvalidierung, Computervalidierung, Rückverfolgbarkeit, klinische Erprobung, Rückhaltmuster, Post Market Surveillance sowie die umfangreichen Dokumentations- und Aufzeichnungspflichten zu verstehen und in weiterer Folge regelkonform zu implementieren. Dabei zeigt sich auch immer wieder, wie schwierig es für eine kleine Firma ist, die in einem Großkonzern selbstverständlichen Anforderungen an Qualitätssicherung und *compliance* „mit Augenmaß“ umzusetzen. Es erfordert umfassende Kenntnisse und viel Erfahrung, um bei Forderungen an Lieferanten und Dienstleister die richtige Balance zwischen Sicherung der Produktqualität und Minimierung des Inspektionsrisikos einerseits und vertretbaren Kosten andererseits zu finden. Gerade die dabei gewonnenen Erkenntnisse und Erfahrungen sind es, die dieses Buch vermitteln will.

Ich möchte abschließend allen Autorinnen und Autoren dafür danken, dass sie ihre Kenntnisse und ihre langjährige Erfahrung aus ihren Fachgebieten in dieses Buch eingebracht und jene Punkte herausgearbeitet haben, die für das Verständnis des jeweiligen Themengebietes essenziell sind. Besonders hervorheben möchte ich in diesem Zusammenhang den Beitrag von Frau Sara Stoppacher, die neben ihrem Fachkapitel auch in der redaktionellen Arbeit stark engagiert war und insbesondere auch alle Autorinnen und Autoren mit großer Geduld an Abgabefristen und Formatvorgaben erinnert hat. Besonderer Dank gilt schließlich meiner Frau für ihr Verständnis für die vielen Abende und Wochenenden, die ich mit der Überarbeitung des vorliegenden Buches verbracht habe.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Ergänzend zu diesem Buch stehen unter [www.plus.hanser-fachbuch.de](http://www.plus.hanser-fachbuch.de) Zusatzmaterialien zum Download zur Verfügung.

Den Leserinnen und Lesern wünsche ich trotz des zeitweise vielleicht „sperrigen“ Themas eine spannende Lektüre und hoffe, dass die Vermittlung des regulatorischen Umfelds sowie die anschaulichen Beispiele dazu beitragen werden, die regulatorischen Anforderungen an Medizinprodukte besser zu verstehen. Letztlich soll das neu gewonnene Wissen dazu führen, dass Sie Ihre Produkte auch im neuen MPV-/IVDV-Umfeld rasch, effizient und gesetzeskonform auf den Markt bringen können.

Graz, Herbst 2021

*Dr. Johann Harer*



# Inhalt

<b>Vorwort</b> .....	<b>V</b>
<b>Einleitung</b> .....	<b>XXV</b>
<b>1 QM-Systeme</b> .....	<b>1</b>
1.1 Einleitung .....	1
1.2 Die wesentlichen Anforderungen der ISO 13485 .....	3
1.2.1 Die neuen Revisionen der ISO 9001 und ISO 13485 .....	5
1.2.2 Unterschiede zwischen ISO 9001 und ISO 13485 im Detail ..	7
1.2.2.1 Kundenzufriedenheit und ständige Verbesserung ..	9
1.2.2.2 Managementverantwortlichkeit .....	9
1.2.2.3 Produktentwicklung .....	10
1.2.2.4 Qualifizierung von Infrastruktur, Anlagen, Computern und Prozessen .....	10
1.2.2.5 Kontrolle der Arbeitsumgebung, Hygiene- und Bekleidungs Vorschriften .....	11
1.2.2.6 Risikomanagement .....	11
1.2.2.7 Qualifizierung von Lieferanten .....	12
1.2.2.8 Anforderungen in der Produktherstellung und Rückverfolgbarkeit .....	12
1.2.3 Dokumentenmanagement .....	14
1.3 Literatur .....	20
<b>2 Risikomanagement</b> .....	<b>21</b>
2.1 Einleitung .....	21
2.2 Grundlagen und Gesetze .....	22

2.3	Risikomanagementprozess nach ISO 14971 .....	24
2.3.1	Risikoanalyse .....	26
2.3.1.1	Zweckbestimmung und Feststellung von Sicherheitsmerkmalen .....	26
2.3.1.2	Identifizierung von Gefährdungen .....	26
2.3.1.3	Einschätzung der Risiken für jede Gefährdungs- situation .....	28
2.3.2	Risikobewertung .....	30
2.3.3	Risikobeherrschung .....	32
2.3.3.1	Optionen der Risikobeherrschung .....	32
2.3.3.2	Implementierung von Risikobeherrschungs- maßnahmen .....	33
2.3.3.3	Bewertung des Restrisikos .....	34
2.3.3.4	Risiko-Nutzen-Analyse .....	34
2.3.4	Bewertung des Gesamt-Restrisikos .....	35
2.3.5	Produktbeobachtung .....	35
2.3.6	Dokumente des Risikomanagementprozesses .....	36
2.3.6.1	Risikomanagementakte .....	36
2.3.6.2	Risikomanagementplan .....	37
2.3.6.3	Risikoanalyseaufzeichnungen .....	38
2.3.6.4	Risikomanagementbericht .....	38
2.4	Methoden im Risikomanagement .....	38
2.4.1	Voraussetzungen für die Durchführung .....	39
2.4.1.1	Festlegung des Risikomanagementteams .....	39
2.4.1.2	Festlegung des Risikoanalyseumfangs .....	40
2.4.1.3	Festlegung der Akzeptanzkriterien .....	40
2.4.1.4	Nutzung/Beschaffung von notwendigem Wissen ...	41
2.4.2	Häufig verwendete Risikomanagementmethoden .....	42
2.4.3	Fehlermöglichkeits- und -einflussanalyse .....	43
2.4.4	Fehlerbaumanalyse .....	45
2.4.5	Ishikawa-Diagramm .....	46
2.5	Wissensbasiertes Risikomanagement .....	47
2.6	Ergebnisse und Zusammenfassung .....	50
2.7	Literatur .....	50

<b>3</b>	<b>Rechtliches Umfeld und Zulassungsanforderungen</b>	<b>53</b>
3.1	Einleitung	53
3.2	Erfolgreicher Marktzugang: Zulassungsanforderungen erfüllen	54
3.2.1	Europäische Union	55
3.2.1.1	MPV und IVDV – die neuen EU-Verordnungen	59
3.2.1.2	Harmonisierte Normen/Gemeinsame Spezifikationen	66
3.2.1.3	Zentrale europäische Normen im Bereich Medizinprodukte	68
3.2.1.4	Konformitätsbewertungsverfahren	70
3.2.2	USA	76
3.2.2.1	Zulassungsverfahren gemäß 510(k)	78
3.2.2.2	Premarket Approval (PMA)	79
3.2.2.3	Investigational Device Exemption (IDE)	80
3.2.2.4	FDA-Programme	80
3.2.2.5	Premarket Requirements: Labeling, Registration, Listing	80
3.2.3	Kanada	82
3.2.4	China	84
3.2.5	Japan	87
3.2.6	Brasilien	89
3.3	Patente und Lizenzen	91
3.4	Zusammenfassung	91
3.5	Literatur	92
<b>4</b>	<b>Entwicklung von Medizinprodukten</b>	<b>97</b>
4.1	Einleitung	97
4.2	Gesetzliche Anforderungen an die Entwicklung	98
4.2.1	Aus den Direktiven der EU	98
4.2.2	Aus der Design Control der FDA	99
4.3	Eckpunkte der Produktentwicklung	99
4.3.1	Projektstart	101
4.3.2	Design und Entwicklungsplanung	102
4.3.3	Design Input	102

4.3.4	Design Output .....	103
4.3.5	Design Reviews .....	104
4.3.6	Freigabe für die Vermarktung .....	105
4.4	Weg zu den Eckpunkten: Entwicklungsphasen .....	105
4.4.1	Vorgehen nach einem Entwicklungsmodell .....	105
4.4.2	Design- und Entwicklungsphasen .....	108
4.4.2.1	Analysephase .....	108
4.4.2.2	Erstellung des Designs und der Systemarchitektur	109
4.4.2.3	Detaildesign .....	113
4.4.2.4	Realisierungsphase .....	113
4.4.2.5	Designverifizierung .....	114
4.4.2.6	Design Transfer .....	115
4.4.2.7	Designvalidierung .....	116
4.4.2.8	Design History .....	117
4.5	Prozesse für die Entwicklung .....	118
4.5.1	Projektmanagement .....	118
4.5.1.1	Projektmanagement als übergeordneter Prozess ...	119
4.5.1.2	Aufgaben der Projektleitung .....	120
4.5.1.3	Die Evaluierung der Machbarkeit des Projekts ....	121
4.5.1.4	Der Projektplan .....	122
4.5.1.5	Überprüfung und Kontrolle des Projektfortschritts	123
4.5.1.6	Projektabschluss-Review .....	123
4.5.2	Qualitätssicherung in der Entwicklung .....	124
4.5.3	Teilprozesse im Entwicklungsablauf und ihre Verbindungen .....	125
4.5.3.1	Übersicht und zeitliche Schwerpunkte .....	126
4.5.3.2	Anforderungsmanagement .....	128
4.5.3.3	Risikomanagement .....	129
4.5.3.4	Analyse der Anforderungen .....	130
4.5.3.5	Systemkonzeptionierung .....	131
4.5.3.6	Moduldesign .....	132
4.5.3.7	Implementierung .....	132
4.5.3.8	Systemintegration .....	133
4.5.3.9	Test und Verifizierung .....	133

4.5.3.10	Design-Transfer-Prozess .....	134
4.5.3.11	Designvalidierungsprozess .....	135
4.5.4	Unterstützende Entwicklungsprozesse .....	136
4.5.4.1	Änderungs- und Konfigurationsmanagement .....	136
4.5.4.2	Dokumentation und Dokumentationsmanagement .....	137
4.5.4.3	Schulung und Wissensmanagement .....	138
4.6	Zusammenfassung .....	139
4.7	Literatur .....	140
<b>5</b>	<b>Software als Medizinprodukt .....</b>	<b>143</b>
5.1	Einleitung .....	143
5.1.1	Klassifizierung medizinischer Software .....	145
5.1.2	Sicherheitsklassifizierung .....	148
5.1.2.1	Einteilung in Units .....	148
5.2	Risikomanagement in der Softwareentwicklung .....	150
5.2.1	Abschätzen von Eintrittswahrscheinlichkeiten .....	150
5.2.2	Tool-Validierung .....	152
5.3	Grundsätze in der Softwareentwicklung .....	153
5.3.1	Softwareentwicklungsplanung .....	155
5.3.2	Analyse der Softwareanforderungen .....	155
5.3.3	Design der Softwarearchitektur .....	156
5.3.4	Detailldesign .....	157
5.3.5	Implementierung und Verifizierung der Softwareeinheiten .....	157
5.3.6	Softwareintegration und Integrationsprüfung .....	158
5.3.7	Prüfung und Freigabe des Softwaresystems .....	158
5.3.8	Planung der Softwarewartung .....	159
5.3.9	Softwarekonfigurationsmanagement .....	160
5.3.10	Problemlösungsprozess .....	161
5.4	Agilität in der Softwareentwicklung .....	161
5.5	IT Security für Software in Medizinprodukten .....	164
5.6	Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) .....	168
5.7	KI und maschinelles Lernen .....	168
5.7.1	Förderung des Verständnisses .....	170
5.7.2	Ansätze von Seiten der FDA .....	170

5.8	Digitale Gesundheitsanwendung (DiGa) .....	171
5.9	Zusammenfassung .....	172
5.10	Literatur .....	175
<b>6</b>	<b>Sicherheitstechnische Anforderungen .....</b>	<b>179</b>
6.1	Einleitung .....	179
6.2	Aspekte des Sicherheitskonzepts .....	180
6.3	Technische Anforderung .....	185
6.3.1	Sicherheitsbeeinflussung durch Alterung .....	186
6.3.2	Verwendete Werkstoffe .....	187
6.3.3	Sicherheit im Normalfall .....	190
6.3.4	Sicherheit im Ersten Fehlerfall .....	193
6.3.5	Normative Anforderungen .....	194
6.4	Sicherheitstechnische Prüfungen .....	196
6.5	Literatur .....	199
<b>7</b>	<b>Klinische Evidenz für Medizinprodukte und IVD .....</b>	<b>201</b>
7.1	Klinische Bewertung von Medizinprodukten .....	201
7.1.1	Einleitung .....	201
7.1.1.1	Definition .....	201
7.1.1.2	Quellen .....	201
7.1.1.3	Bedeutung .....	202
7.1.2	Entwicklungsgeschichte .....	202
7.1.3	Klinische Bewertung und Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen .....	203
7.1.4	Was sind klinische Daten nach der MPV? .....	205
7.1.4.1	Definition klinische Daten .....	205
7.1.4.2	Nutzung klinischer Daten eines äquivalenten Medizinprodukts .....	205
7.1.5	Die Arbeitsschritte/Stufen/Phasen der klinischen Bewertung	206
7.1.5.1	Stufe 0: Scoping und klinischer Bewertungsplan ...	207
7.1.5.2	Stufe 1: Identifizierung und Generierung relevanter klinischer Daten .....	209
7.1.5.3	Stufe 2: Bewertung vorhandener klinischer Daten (Appraisal) .....	210

7.1.5.4	Stufe 3: Analyse der klinischen Daten . . . . .	212
7.1.5.5	Stufe 4: Der klinische Bewertungsbericht . . . . .	217
7.1.5.6	Stufe 5: Klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen . . . . .	218
7.1.6	Scientific Advice . . . . .	221
7.1.7	Qualifikationen und Auswahl klinischer Evaluatoren . . . . .	221
7.1.8	Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung . . . . .	222
7.1.9	Bericht (des NB) über die Begutachtung der klinischen Bewertung . . . . .	223
7.2	Klinische Prüfung von Medizinprodukten . . . . .	223
7.2.1	Einleitung . . . . .	223
7.2.1.1	Definition und Hintergrund . . . . .	223
7.2.1.2	Quellen . . . . .	224
7.2.2	Geltungsbereich der MPV . . . . .	224
7.2.3	Wesentliche Aspekte klinischer Prüfungen . . . . .	225
7.3	Leistungsbewertung von In-vitro-Diagnostika . . . . .	234
7.3.1	Einleitung . . . . .	234
7.3.1.1	Definition . . . . .	234
7.3.1.2	Quellen und Hintergrund . . . . .	234
7.3.1.3	Überblick . . . . .	235
7.3.2	Leistungsbewertungsplan . . . . .	237
7.3.2.1	Wissenschaftliche Validität eines Analyten . . . . .	238
7.3.2.2	Analyseleistung . . . . .	238
7.3.2.3	Klinische Leistung . . . . .	239
7.3.3	Klinische Evidenz und Bericht über die Leistungs- bewertung . . . . .	240
7.3.4	Nachbeobachtung der Leistung nach dem Inverkehr- bringen . . . . .	241
7.3.4.1	PMPF-Plan . . . . .	241
7.3.4.2	Bewertungsbericht über die Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen . . . . .	242
7.3.5	Kurzbericht über Sicherheit und Leistung . . . . .	242
7.3.6	Leistungsbewertung von IVD-Software . . . . .	243

7.4	Leistungsstudien von IVDs .....	243
7.4.1	Einleitung .....	243
7.4.1.1	Definition .....	243
7.4.1.2	Quellen .....	244
7.4.1.3	Hintergrund .....	244
7.4.2	Allgemeine Anforderungen an Leistungsstudien .....	245
7.4.3	Spezifische Anforderungen an „kritische“ Leistungsstudien nach der IVDV .....	245
7.5	Literatur .....	248
7.6	Endnoten .....	249
<b>8</b>	<b>GEP-/GMP-konforme Produktionsanlagen .....</b>	<b>257</b>
8.1	Einleitung .....	257
8.2	Rechtliche Grundlagen GEP/GMP .....	259
8.3	GEP-/GMP-konforme Produktion .....	260
8.3.1	GMP-konforme Spezifikation von Anlagen .....	261
8.3.2	Qualifizierung und Validierung in der Produktion .....	264
8.3.2.1	Einführung und rechtlicher Hintergrund .....	264
8.3.2.2	Definition von Qualifizierung, Commissioning, Verifizierung und Validierung .....	266
8.3.3	Ablauf der Qualifizierung – Qualifizierungsphasen .....	268
8.3.3.1	Planung der Qualifizierung .....	272
8.3.3.2	DQ, IQ, OQ, PQ .....	273
8.3.3.3	Abschluss der Qualifizierung – Qualifizierungsabschlussbericht .....	276
8.3.4	Risikobasierte Qualifizierung .....	277
8.3.4.1	Bestimmung des Qualifizierungsumfanges – Impact Assessment .....	277
8.3.4.2	Bestimmung der Qualifizierungstiefe .....	278
8.4	GMP-konformes Anlagendesign .....	288
8.4.1	Anforderungen an Produktionsräume .....	288
8.4.2	Anforderungen an Produktionsanlagen .....	290
8.4.3	GMP-konforme Technische Dokumentation .....	292
8.4.4	GMP-gerechte Kalibrierung .....	293

8.4.5	GMP-konforme Instandhaltung .....	294
8.4.5.1	Vorbeugende Instandhaltung .....	294
8.4.5.2	Risikobasierte Instandhaltung .....	296
8.5	Computervalidierung .....	299
8.5.1	Validierung – Überblick .....	301
8.5.2	Validierungsansätze .....	303
8.5.3	Festlegung des Validierungsumfanges .....	305
8.5.4	Elektronische Aufzeichnungen und Unterschriften .....	307
8.5.5	Periodische Evaluierung .....	308
8.5.6	Lieferantenbewertung .....	309
8.5.7	Best Practice .....	311
8.6	Zusammenfassung .....	312
8.7	Literatur .....	313
<b>9</b>	<b>Prozess- und Methodvalidierung .....</b>	<b>317</b>
9.1	Prozessvalidierung .....	317
9.1.1	Rechtliche Grundlagen, Normen und Richtlinien .....	318
9.1.2	Definition und Nutzen der Prozessvalidierung .....	319
9.1.2.1	Definitionen .....	319
9.1.2.2	Nutzen .....	320
9.2	Die Rolle von Prozessentwicklung und Risikomanagement .....	321
9.3	Potenzial und Stellenwert statistischer Methoden .....	322
9.4	Die Prozessvalidierung .....	324
9.4.1	Masterplanung .....	325
9.4.2	Ablauf der Prozessvalidierung .....	327
9.4.2.1	Ermittlung des Validierungsbedarfs .....	327
9.4.2.2	Arten der Validierung .....	330
9.4.2.3	Validierungsansatz .....	330
9.4.2.4	Validierungsfamilien .....	331
9.4.3	Planung, Durchführung und Abschluss .....	331
9.4.3.1	Validierungsstrategie .....	332
9.4.3.2	Validierungsplan .....	333
9.4.3.3	Durchführung und Auswertung der Ergebnisse ...	335
9.4.3.4	Validierungsbericht .....	336
9.4.3.5	Abweichungen und Mängel .....	338

9.4.4	Besondere Rahmenbedingungen .....	340
9.4.5	Der Erhalt des validen Zustands .....	340
9.4.5.1	Überwachung und Prozesskontrolle .....	340
9.4.5.2	Änderungen am Prozess oder Produkt .....	341
9.4.5.3	Gründe für eine Re-Validierung .....	342
9.5	Methodenvalidierung .....	343
9.5.1	Zweck der Methodenvalidierung .....	343
9.5.2	Ablauf der Methodenvalidierung .....	344
9.5.2.1	Welche Methoden müssen validiert werden? .....	344
9.5.2.2	Darstellung des Methodenvalidierungsprozesses ..	344
9.5.2.3	Voraussetzungen .....	345
9.5.2.4	Validierungsplan .....	345
9.5.2.5	Validierungsbericht und Ergebnisbewertung .....	346
9.5.2.6	Periodische Reviews und Re-Validierung .....	346
9.6	Zusammenfassung .....	347
9.7	Literatur .....	347
<b>10</b>	<b>Herstellung und Qualitätssicherung gemäß cGMP .....</b>	<b>351</b>
10.1	Grundlagen und Gesetze, Anforderungen .....	351
10.2	Wareneingang .....	353
10.2.1	Wareneingangsprozesse .....	354
10.2.2	Test und Inspektion von zugelieferten Produkten .....	355
10.2.3	Stichprobenprüfung .....	358
10.3	Herstellprozess .....	361
10.3.1	Mitarbeiterschulung .....	361
10.3.2	Anforderungen an den Arbeitsplatz und das Arbeits- umfeld .....	362
10.3.3	Monitoring von Umgebungsbedingungen .....	363
10.4	In-Prozess-Kontrolle .....	364
10.5	Endkontrolle .....	364
10.5.1	Kontrolle der Beschriftung und Verpackung .....	365
10.5.2	Produktfreigabe .....	366
10.5.3	Aufzeichnungen .....	366

10.6	Rückverfolgbarkeit .....	369
10.6.1	Prüfkennzeichnung von Produkten .....	369
10.6.2	Rückhaltungsmuster .....	370
10.7	Abweichungsmanagement .....	371
10.7.1	Rückweisung, Weiterverwendung, Sonderfreigabe .....	373
10.7.2	Geplante Abweichungen .....	374
10.8	Mess- und Prüfmittel .....	375
10.8.1	Grundsätze .....	376
10.8.2	Prüfmittel – Klassifizierung und Überwachung .....	377
10.8.2.1	Klassifizierung .....	377
10.8.2.2	Überwachung .....	378
10.8.3	Prüfmitteldokumentation .....	380
10.8.4	Vorgehensweise bei Abweichungen .....	381
10.8.4.1	Qualitätssicherungsmaßnahmen .....	381
10.8.4.2	Umstufung eines Prüfmittels .....	382
10.8.5	Berechnung der nächsten Fälligkeit .....	382
10.8.5.1	Starre Berechnung des nächsten Fälligkeits- zeitpunktes .....	382
10.8.5.2	Flexible Berechnung des nächsten Fälligkeits- zeitpunkts .....	383
10.8.6	Außerbetriebnahme von Prüfmitteln .....	384
10.8.7	Prüfmittel bei externen Lieferanten .....	385
10.9	Verpackung und Kennzeichnung .....	387
10.10	Lagerung und Transport .....	391
10.11	Installation und Service .....	392
10.12	Zusammenfassung .....	393
10.13	Literatur .....	393
<b>11</b>	<b>Lieferantenmanagement .....</b>	<b>395</b>
11.1	Einleitung .....	395
11.2	Rechtliche Grundlagen .....	396
11.3	Lieferantenmanagementprozess .....	399
11.3.1	Planung .....	400
11.3.2	Risikobewertung .....	402

11.3.3	Vorauswahl möglicher Lieferanten .....	403
11.3.4	Lieferantenbewertung und -auswahl .....	407
11.3.4.1	Lieferantenaudit .....	408
11.3.4.2	Dokumentenprüfung .....	412
11.3.4.3	Lieferantenannahme .....	412
11.3.5	Fixieren der Kontrollen .....	413
11.3.6	Laufende Messung und Bewertung der Lieferungen .....	415
11.3.7	Rückmeldung und Kommunikation .....	419
11.4	Zusammenfassung .....	419
11.5	Literatur .....	420
<b>12</b>	<b>Korrektur- und Verbesserungsmanagement .....</b>	<b>423</b>
12.1	Einleitung .....	423
12.2	Rechtliche Grundlagen .....	425
12.3	Phasen des Korrektur- und Verbesserungsprozesses .....	427
12.3.1	Planung .....	427
12.3.2	Datenerfassung und Analyse .....	429
12.3.3	Verbesserung .....	430
12.3.4	Managementreview .....	438
12.4	Zusammenfassung .....	439
12.5	Literatur .....	439
<b>13</b>	<b>Behördenanforderungen und behördliche Inspektionen .....</b>	<b>441</b>
13.1	Einleitung .....	441
13.2	Behördliche Zuständigkeiten in den deutschsprachigen Ländern (D-A-CH) .....	443
13.2.1	Deutschland .....	444
13.2.2	Österreich .....	446
13.2.3	Schweiz .....	447
13.3	Arten von Inspektionen .....	447
13.3.1	Ablauf der Inspektion .....	448
13.3.2	Anlassbezogene Inspektion .....	450
13.3.3	Routineinspektion beim Hersteller .....	451

13.3.3.1	Für die Einhaltung der Regulierungsvorschriften verantwortliche Person und Medizinprodukteberater .....	452
13.3.3.2	Konforme Produkte und Inspektionsschwerpunkte	452
13.3.3.3	Weitere Inspektionsschwerpunkte .....	453
13.3.3.4	Freigabe für den Vertrieb .....	455
13.3.4	Routineinspektion beim Anwender/Betreiber .....	457
13.3.4.1	Erfassung in Registern .....	457
13.3.4.2	Regelmäßige Überprüfung der Geräte .....	457
13.3.4.3	Schulung der Mitarbeiter .....	458
13.3.4.4	Aufbereitung der Produkte .....	458
13.3.5	Vigilanz und Marktüberwachung .....	460
13.3.5.1	Meldung von Vorkommnissen .....	460
13.3.5.2	Meldung von Korrekturmaßnahmen im Feld .....	464
13.4	Die FDA-Herstellerinspektion .....	465
13.5	Medical Device Single Audit Program – MDSAP .....	471
13.5.1	Teilnehmende Behörden .....	472
13.5.2	Ablauf des MDSAP-Audits .....	473
13.5.2.1	Das Management-Subsystem .....	474
13.5.2.2	Messung/Analyse und Verbesserung .....	474
13.5.2.3	Design und Entwicklung .....	474
13.5.2.4	Produktion und Dienstleistungserbringung .....	474
13.5.2.5	Marktzulassung und Registrierung .....	475
13.5.2.6	Meldesystem für Vigilanz und Korrekturmaßnahmen .....	475
13.5.2.7	Beschaffung .....	475
13.5.3	Dauer eines MDSAP-Audits .....	475
13.6	Zusammenfassung .....	476
13.7	Literatur .....	477
<b>14</b>	<b>Die Benannte Stelle .....</b>	<b>481</b>
14.1	Was ist eine Benannte Stelle? .....	481
14.2	Welche Anforderungen werden an Benannte Stellen gestellt? .....	482
14.3	Wann wird eine Benannte Stelle benötigt? .....	486

14.4	Aufgaben einer Benannten Stelle im Zuge des Konformitätsbewertungsverfahrens .....	489
14.5	Erfahrungen aus Sicht einer Benannten Stelle .....	495
14.6	Literatur .....	497
<b>15</b>	<b>Praxisbeispiel eines Start-ups .....</b>	<b>499</b>
15.1	Einleitung .....	499
15.2	Ideenfindung und Marktanalyse .....	500
15.3	Abgrenzung Medizinprodukt vs. Wellnessprodukt und Ermittlung des regulatorischen Scopes .....	501
15.4	Zusammenstellung des Teams und Kompetenzaufbau .....	503
15.5	Zeit- und Finanzierungsaspekte .....	505
15.6	Vom Prototypen zum Serienprodukt und die dazugehörige Dokumentation .....	507
15.7	In-House oder Outsourcing? .....	509
15.8	Ein QMS aus dem Nichts aufbauen .....	510
15.9	Wahl des Konformitätsbewertungsverfahrens .....	510
15.10	Frühe Einbindung einer Benannten Stelle .....	511
15.11	Der Start-up-Spirit im regulatorischen Umfeld: Das Zwei-Phasen-Programm .....	513
15.12	Lieferantenketten und Assemblierung .....	514
15.13	Klinische Prüfungen .....	515
15.14	Eigenvertrieb vs. Distributoren .....	516
	15.14.1 Produkteigenschaften .....	517
	15.14.2 Vertriebsmöglichkeiten .....	517
15.15	Pre-Marketing-Aktivitäten vor der Zulassung .....	519
15.16	Erste Schritte im Markt .....	520
15.17	Die Post Market Surveillance als Chance für die Steigerung der Produkt- und Unternehmensqualität .....	521
15.18	Krankenkassen und Internationalisierungsziele .....	522
15.19	Design/Produktmodifikation .....	523
15.20	Einsparpotenzial mit den richtigen Maßnahmen .....	525
15.21	Zusammenfassung .....	526
15.22	Literatur .....	527

<b>16</b>	<b>Abkürzungen</b> .....	<b>529</b>
<b>17</b>	<b>Glossar</b> .....	<b>537</b>
<b>18</b>	<b>Index</b> .....	<b>547</b>
<b>19</b>	<b>Die Autoren</b> .....	<b>555</b>



# Einleitung

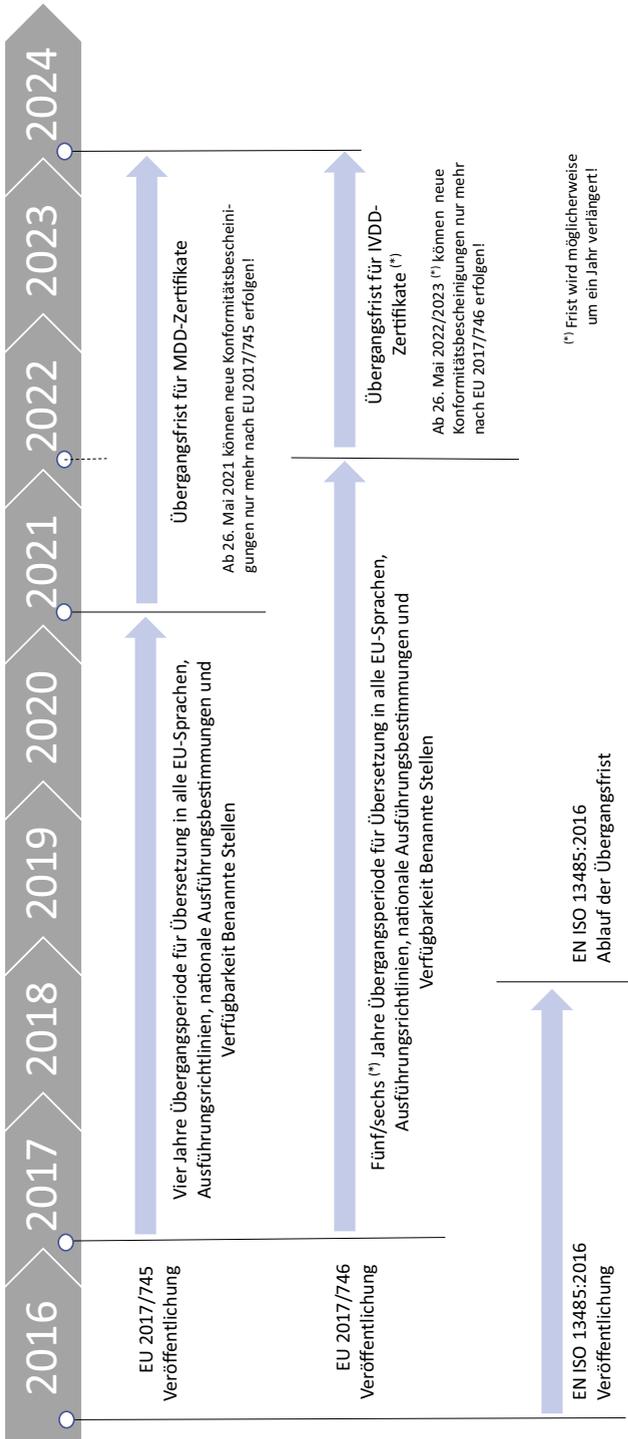
In den 1990er-Jahren wurden die wesentlichen Vorschriften in Europa betreffend Medizinprodukte [1], aktive implantierbare Medizinprodukte [2] und In-vitro-Diagnostika [3] neu geregelt. Diese waren, im Vergleich zu den in den USA geltenden Vorschriften, liberal, marktfreundlich und föderalistisch und setzten viel auf Eigenverantwortung der Hersteller. Durch einige kritische Vorfälle [4, 5] erhöhte sich jedoch der Druck der Öffentlichkeit auf die Politik, den Medizinproduktebereich (Anmerkung: Der Begriff „Medizinprodukte“ umfasst in diesem Buch, falls nicht explizit erwähnt, immer auch In-vitro-Diagnostika) strenger zu regulieren, wobei sogar eine zentrale Regelung ins Auge gefasst wurde, wie sie im Pharmabereich etabliert ist. Ausgelöst durch die oben erwähnten Probleme wurde von der EU-Kommission eine Neuregulierung des Medizinproduktebereichs in Gang gesetzt, deren Ergebnis am 5. April 2017 in Form zweier EU-Verordnungen [6, 7] im EU-Amtsblatt publiziert wurde. Auch die Rolle der zuständigen Benannten Stelle geriet bei diesen Vorfällen in Misskredit, weil lange Zeit in Diskussion war, ob diese die Mängel hätte erkennen müssen [8]. Als Reaktion darauf verschärfte die EU bereits 2013 die Zulassungsanforderungen für Benannte Stellen [9], wodurch sich deren Zahl seitdem wesentlich verringert hat (Anmerkung: Mit Stand Mai 2021 sind nur 20 Benannte Stellen nach der neuen Medizinprodukteverordnung [6] akkreditiert im Vergleich zu über 50 vor zehn Jahren. Die Anzahl Benannter Stellen, die nach der neuen In-vitro-Diagnostika-Verordnung [7] akkreditiert sind, beläuft sich sogar nur auf vier!).

Die wesentlichen Neuerungen der beiden genannten EU-Verordnungen [6, 7] sind dabei:

- Höherklassifizierung vieler Produkte, woraus ein erhöhter Aufwand für Test, Dokumentation und Berichtspflichten resultiert. So werden z. B. nach der neuen Regelung die meisten Softwareprodukte als Klasse-II-Produkt eingestuft und nicht wie bisher als Klasse I. Aber auch bestimmte stoffliche und chirurgisch-invasive Medizinprodukte werden nach der neuen MPV höher klassifiziert.

- Durch die Höherklassifizierung vieler IVDs wird die Möglichkeit zur Selbstzertifizierung stark eingeschränkt, wodurch die Mehrheit aller IVDs in Zukunft eine Benannte Stelle benötigen wird.
- Höhere Anforderungen bei der Durchführung von klinischen Prüfungen sowie eine wesentlich erweiterte Anzahl von In-vitro-Diagnostika, die sich einer Leistungsbewertungsprüfung unterziehen müssen.
- Einführung eines „Scrutiny-Verfahrens“ für Implantate der Klasse III und aktive Produkte der Klasse IIb, die Arzneimittel zuführen oder ableiten, d. h. bestimmte Hochrisikoprodukte müssen einer zusätzlichen Überprüfung durch ein Expertenpanel unterzogen werden, bevor sie auf den Markt gebracht werden dürfen.
- Zusätzliche Berichte und Pläne wie Post-Market Surveillance Plan/Report (PMS), Post-Market Clinical Follow-up Report (PMCF), Periodic Safety Update Report (PSUR), Summary of Safety and Clinical Performance (SSCP).
- Neuregelung der Marktüberwachung mit kürzeren Meldefristen.
- Verschärfte Vorschriften für Benannte Stellen und die Überwachung der Marktteilnehmer. Benannte Stellen, aber auch Behörden werden dazu angehalten, regelmäßig auch unangekündigte Audits in Unternehmen durchzuführen.
- Eine nach Risikoklassen zeitlich gestaffelte Einführung der UDI-Kennzeichnung, um eine lückenlose Rückverfolgbarkeit gewährleisten zu können.
- Aufbau einer EUDAMED-Datenbank, die alle relevanten Informationen der beteiligten Unternehmen, der Benannten Stellen, der Marktüberwachung, der klinischen Studien und Zertifikate umfassen wird.

Am 25. Mai 2017 traten die beiden Verordnungen im gesamten EU-Raum in Kraft, ohne dass es dazu einer weiteren nationalen Umsetzung bedurfte. Nach einer vierjährigen Übergangsfrist, d. h. am 26. Mai 2021, wurde die MPV für die Zulassung neuer Produkte verpflichtend. Diese Produkte können dann nicht mehr nach den bisherigen Regelungen (MDD und AIMD) zertifiziert werden. Allerdings gelten bestehende Zertifikate, die unter den alten Richtlinien ausgestellt wurden, noch maximal drei weitere Jahre. Für In-vitro-Diagnostika endet die Übergangsfrist zur Ausstellung von Zertifikaten nach der alten IVD-Richtlinie erst am 26. Mai 2022, allerdings ist auch hier die Geltungsdauer bestehender CE-Zertifikate nach der alten IVDD bis spätestens Mai 2024 limitiert (siehe Bild 1).

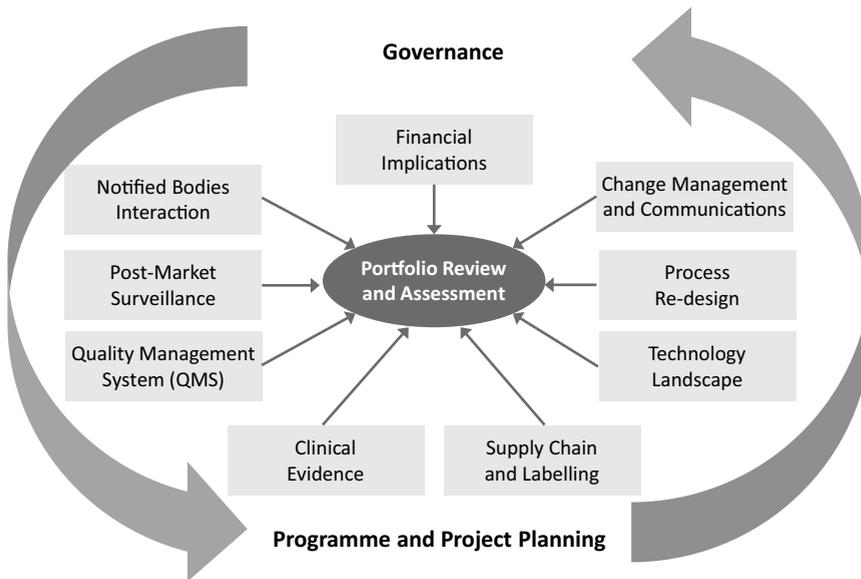


**Bild 1** Übergangsfristen für die neuen EU-Verordnungen

Diese Übergangsfristen erschienen bei der Veröffentlichung der neuen Verordnungen ausreichend lang. Sie haben sich allerdings angesichts der umfangreichen neuen Anforderungen (wie z. B. an die klinische Bewertung von Medizinprodukten bzw. Leistungsbewertung bei IVDs, durch neue Berichtspflichten und das neue EUDAMED-/UDI-Datenbanksystem und insbesondere durch die verzögerte Akkreditierung Benannter Stellen für die neuen Verordnungen) als zu knapp bemessen erwiesen. Insbesondere die verpflichtende Umstellung auf die IVDV bis Mai 2022 wird angesichts der noch sehr geringen Anzahl an akkreditierten Benannten Stellen für die IVDV heiß diskutiert. Die neuen Vorschriften werden nach Ansicht des Bundesverbandes Medizintechnologie (BVMed) insbesondere kleine und mittelständische Unternehmen (KMU) stark belasten, sowohl finanziell als auch personell. Der neue EU-Rechtsrahmen wird nämlich nicht, wie anfänglich von der EU-Kommission in Aussicht gestellt, zur Vereinfachung des Inverkehrbringens von Medizinprodukten und In-vitro-Diagnostika im EU-Binnenmarkt führen, sondern die Anforderungen für die Erstzulassung und während des gesamten Lebenszyklus zum Teil wesentlich erhöhen. Die MPV enthält beispielsweise, verglichen mit der bisherigen Richtlinie, knapp 100 Artikel mehr. Die Zahl der Anhänge steigt von zwölf auf nunmehr 17. Die MPV wird außerdem durch 32 neue durchführende und weitere elf delegierte Rechtsakte ergänzt, deren Erarbeitung zum Teil noch nicht abgeschlossen ist [10]. Die striktere Regulierung ist für große Medtech-Konzerne eher verkraftbar. Allerdings wird auch hier durch den Aufwand für die Umstellung, die zukünftige Einhaltung der MPV-/IVDV-Anforderungen sowie die Ertragsausfälle durch abgesetzte Produkte, administrative Bürden und Zeitverzögerungen beim Marktzugang mit hohen finanziellen Mehraufwendungen in Milliardenhöhe gerechnet. Noch nicht geklärt ist außerdem, wo in der kurzen zur Verfügung stehenden Zeit die vielen zusätzlichen Mitarbeiter in den QM- und Zulassungsbereichen für die Umstellung der bestehenden QM-Systeme und Produktunterlagen sowie die Neuzertifizierung der bestehenden Produkte rekrutiert werden sollen. Es ist zu erwarten, dass es zu einer großflächigen Konsolidierung des Marktes kommen wird. Es gibt sogar Stimmen, die befürchten, dass ein Drittel aller Medtech-Firmen in Europa verschwinden wird. Speziell die kleinen Firmen werden aus dem Markt gedrängt oder zu Technologiepartnern oder Zulieferern der Großkonzerne degradiert. Aufgrund der sehr schleppenden Akkreditierung Benannter Stellen nach den neuen Verordnungen haben nach wie vor viele Unternehmen Probleme (insbesondere jene, die neu auf den Markt wollen), während der Übergangsfrist eine Benannte Stelle zu finden, wodurch es zu Verzögerungen bei der Neuzertifizierung bis hin zu Lieferstopps bei bestehenden Produkten gekommen ist und noch kommen wird.

Nachdem die Kosten für *compliance* nach den neuen gesetzlichen Vorschriften für bestimmte Produktgruppen ansteigen werden, werden sowohl KMU als auch große Konzerne ihr Portfolio genau überprüfen und mit großer Wahrscheinlichkeit ihr Sortiment straffen. Dabei muss im Rahmen eines Gap Assessments analysiert wer-

den, welche Produkte, Prozesse und Dokumentationen betroffen sind. Das Produktportfolio ist dabei nach Alter, Dokumentationsaufwand, Profitabilität und anderen Kriterien zu durchleuchten, damit entschieden werden kann, welche Produkte bleiben und welche aus dem Sortiment zu nehmen oder zu ersetzen sind. Anschließend ist unter Einbeziehung aller relevanten Stakeholder der Organisation sowie der Benannten Stelle ein detaillierter Plan zur Umsetzung und Finanzierung zu erarbeiten (siehe Bild 2).



**Bild 2** Überlegungen zur Umstellung des Produktportfolios auf die neuen EU-Verordnungen (© Deloitte)

Das vorliegende Buch versucht, diesen Umstellungsprozess zu unterstützen, indem es einen Überblick über das „neue“ gesetzliche und normative Umfeld für Medizinproduktehersteller und deren Zulieferer gibt und versucht, folgende Fragen zu beantworten: Welche Vorschriften existieren, wie sind sie zu interpretieren und wie stehen sie zueinander in Wechselwirkung? Ergänzend dazu folgen praktische Tipps und Hinweise, wie diese Vorschriften in der Praxis umgesetzt werden können. Dabei wird keine 100-prozentige Abdeckung der Anforderungen an Medizinproduktehersteller und deren Zulieferer angestrebt, sondern eine schwerpunktmäßige Selektion jener Themen vorgenommen, die sich aus der Erfahrung der Autorinnen und Autoren als kritisch für die Produktqualität und *compliance* herausgestellt haben.

Nicht nur in der EU ist ein den nationalen regulatorischen Vorschriften entsprechendes QM-System Voraussetzung, um ein Medizinprodukt in einem Mitgliedsland in Verkehr bringen zu können. Deshalb bezieht sich dieses Buch in seinen

Ausführungen auch immer wieder auf zwei global relevante Regelungen: einerseits auf die ISO 13485 [11], welche in den meisten Ländern das für Medizinproduktehersteller anerkannte QM-System ist. Des Weiteren wird auf die *Quality System Regulation* (21 CFR 820/QSR/cGMP) [12] Bezug genommen, welche die rechtliche Basis für Medizinproduktehersteller in den USA darstellt, aber auch in vielen anderen Ländern als „Quasi-Standard“ für Medizinprodukte und IVDs anerkannt wird. Bei deren Einhaltung wird von den Behörden angenommen, dass ein Medizinproduktehersteller in der Lage ist, seine Produkte so zu entwickeln, herzustellen und zu betreuen, dass sie in der Serie sicher und spezifikationskonform funktionieren. Dabei steht speziell die Forderung nach einem *sicheren* Produkt im Mittelpunkt des Interesses von Behörden und Anwendern, und viele der gesetzlichen und normativen Regelungen im Medizinproduktebereich sind nur aus diesem Blickwinkel heraus zu verstehen. Falls der Hersteller grundlegende gesetzliche Anforderungen nicht erfüllt, kann dies zu behördlichen Zwangsmaßnahmen führen, angefangen bei der Verpflichtung zu Korrekturmaßnahmen über den Rückruf von Produkten aus dem Markt bis hin zum Entzug der Zulassung oder zu Geld- und Gefängnisstrafen.

Der Aufbau dieses Buches folgt einem Gedankenfluss, der sich am Lebenszyklus eines Produkts orientiert. Kapitel 1 stellt überblicksmäßig die speziellen Anforderungen an ein adäquates *QM-System* vor. Es wird dabei speziell auf die Forderungen der *ISO 13485:2016* respektive der *Quality System Regulation* eingegangen, wobei auch die Unterschiede zu den Anforderungen der ISO 9001 [13] hervorgehoben werden. Insbesondere die Ausführungen zu den Dokumentationsanforderungen sind essenziell, wenn die in den nachfolgenden Kapiteln erläuterten Forderungen gesetzeskonform umgesetzt werden sollen.

In Kapitel 2 wird das Thema *Risikomanagement* abgehandelt. Risikomanagement spielt eine zentrale Rolle in nahezu allen Prozessen einer Medizinprodukteorganisation. In allen Folgekapiteln wird bei Ausführungen zu diesem Thema daher dieses Kapitel entweder referenziert oder spezifisch adaptiert angewandt.

Kapitel 3 gibt einen Überblick über das *rechtliche Umfeld und die Zulassungsanforderungen* und erläutert, welche spezifischen Anforderungen in den wichtigsten internationalen Märkten zu befolgen sind, um von den Behörden eine Genehmigung für den Verkauf eines neuen Produkts in diesen Märkten zu erlangen. Es folgt das Kapitel *Entwicklung von Medizinprodukten*. Dieses beschreibt im Detail, wie ein neues Produkt entwickelt werden soll, damit es *sicher* und *funktionsfähig* ist, d. h. es geht um *Quality by Design* sowie die dabei einzuhaltenden Prozesse.

Kapitel 5 wurde neu in dieses Buch aufgenommen, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass eine immer größere Anzahl an Medizinprodukten „reine“ Softwarelösungen darstellen. Dies reicht von „einfachen“ Handy-Apps bis hin zu komplexen „Decision-Support-Systemen“ und „Machine-Learning-Applikationen“ für die Diag-

nose oder Therapieunterstützung. In diesem Zusammenhang werden Fragen nach der richtigen Klassifizierung dieser Produkte und nach den erforderlichen Anforderungs- und Nachweisdokumenten beantwortet. In Kapitel 6 werden die *sicherheitstechnischen Anforderungen* bei neuen Produkten vertiefend behandelt, wobei die EN 60601-1 [14], die Hauptnorm für sicherheitstechnische Anforderungen an medizinisch-elektrische Geräte, im Mittelpunkt der Ausführungen steht. Wurden in den ersten beiden Ausgaben dieser Norm vor allem elektrische und mechanische Sicherheitsaspekte betrachtet, wurde die dritte Edition unter anderem durch Einbeziehung von Biokompatibilität, Gebrauchstauglichkeit (Usability) sowie die Verknüpfung mit dem Risikomanagement wesentlich erweitert. Kapitel 7 behandelt mit der *klinischen Bewertung von Medizinprodukten* einen zentralen Anforderungspunkt der neuen EU-Vorschriften [6, 7]. Gerade in diesem Bereich haben sich die Anforderungen gegenüber den bisher geltenden Richtlinien [1, 2, 3] wesentlich verschärft, insbesondere bei In-vitro-Diagnostika, wo Leistungsnachweise in Zukunft wesentlich umfangreicher als bisher erbracht werden müssen.

Stabile Prozesse und Anlagen sowie eine definierte Arbeitsumgebung sind Voraussetzung dafür, dass *sichere* und *funktionsfähige* Produkte auch in der Serienproduktion mit hoher Wahrscheinlichkeit garantiert werden können. Speziell für automatisierte Produktionsanlagen sowie für Produktionsprozesse mit speziellen Anforderungen an die Produktreinheit bzw. -sterilität sind qualifizierte Anlagen sowie validierte Methoden und Prozesse die Basis jeder guten Herstellpraxis und stehen damit auch im Fokus jeder Behördeninspektion. Die wichtigsten Anforderungen zu diesen Themen werden in Kapitel 8, *GEP/GMP-konforme Produktionsanlagen*, und Kapitel 9, *Prozess- und Methodvalidierung*, vorgestellt.

Kapitel 10, *Herstellung und Qualitätssicherung gemäß cGMP*, konzentriert sich demgegenüber stärker darauf, wie Herstell- und Prüfprozesse im Wareneingang, im Herstellprozess, in der Endkontrolle sowie während Lagerung und Transport aufgesetzt werden müssen, damit eine *reproduzierbare Produktqualität* erreicht werden kann. Ergänzend wird besprochen, wie Prüfmittel gemanagt und welche Maßnahmen im Fall von Fehlern und Abweichungen ergriffen werden müssen, welche Anforderungen an das Labeling und insbesondere an den Unique Device Identifier (UDI) gestellt werden und wie Aufzeichnungen zu führen sind, damit eine Rückverfolgbarkeit sichergestellt ist.

Kapitel 11, *Lieferantenmanagement*, beschreibt einerseits einen gesetzeskonformen Lieferantenqualifizierungsprozess, andererseits weist es auf jene kritischen Anforderungen hin, die der Hersteller bei seinem Zulieferer sicherstellen muss, damit er ein spezifikations- und *cGMP-konformes Produkt* erhält. Die standardisierte Auswahl, Qualifizierung, Überwachung und Entwicklung eines Lieferanten tragen nicht nur wesentlich dazu bei, Kosten und Qualität eines Produkts zu verbessern, sondern sind auch wesentliche regulatorische Anforderungen.

Jeder Hersteller muss seine Produkte nach dem Inverkehrbringen angemessen überwachen, Daten über die Qualität, Sicherheit und Leistung seiner Produkte sammeln und analysieren und etwaige Präventiv- oder Korrekturmaßnahmen in die Wege leiten. Kapitel 12, *Korrektur- und Verbesserungsmanagement*, beschreibt die Pflichten des Herstellers nach dem Inverkehrbringen und widmet sich im Besonderen dem Thema, wie Produktmängel und Abweichungen in der Serie adäquat zu adressieren sind. Die Anforderungen an ein funktionierendes und effizientes *Korrektur- und Verbesserungsmanagement* werden erklärt, wobei eine wirksame Ursachenanalyse von entscheidender Bedeutung ist, damit Fehler rasch beseitigt und ein Wiederauftreten verhindert werden können. Auch die Wichtigkeit einer ausreichenden Einbindung des Managements in den *CAPA-Prozess* wird betont.

Die beiden folgenden Kapitel stellen die „Außensicht“ auf eine Medizinproduktfirma dar. Aus Behördensicht wird in Kapitel 13, *Behördenanforderungen und behördliche Inspektionen*, dargestellt, welche Aufgaben die Behörden auf EU- und nationaler Ebene zu erfüllen haben und wie die Behörde die gesetzlichen Anforderungen an die Marktteilnehmer kontrolliert und ihnen Nachdruck verleiht, wobei insbesondere auf die Inspektionstätigkeit der Behörden eingegangen wird. Außerdem wird das Thema *Post-Market Surveillance/Vigilanz* kurz umrissen, welches nach der neuen MPV/IVDV eine wesentliche Forderung an Hersteller von Medizinprodukten ist.

Die Sicht der *Benannten Stelle* zeigt in Kapitel 14 exemplarisch auf, welche Anforderungen ein Medizinproduktehersteller bezüglich QM-System und Technischer Dokumentation zu erfüllen hat, um von der Benannten Stelle die CE-Konformität seines Produkts bestätigt zu bekommen.

Im abschließenden neuen Kapitel 15 kommt ein Startup zu Wort, das darlegt, welche Herausforderungen ein *market newcomer* im Medizinproduktebereich zu bedenken und zu bewältigen hat. Besonders wertvoll sind die jeweils zusammengefassten „Learnings“, die anderen „Einsteigern“ dabei helfen können, die größten Fehler zu vermeiden und damit Zeit, Ressourcen und Kosten zu sparen.

Die Abfolge der einzelnen Kapitel folgt einer gewissen Logik. Trotzdem können die Kapitel auch einzeln und in beliebiger Reihenfolge gelesen werden, da sie inhaltlich nicht zwingend aufeinander aufbauen. Entsprechende Literaturverweise und Querverweise zu anderen Kapiteln ermöglichen es der Leserin und dem Leser, weiterführende Erklärungen nachzuschlagen. Das Buch versteht sich dabei nicht als wissenschaftliche Abhandlung. Es richtet sich, gestützt auf relevante Literatur, vielmehr an alle Personen, die im Medizinproduktebereich einen Überblick über die wichtigsten regulatorischen *Dos and Don'ts* erhalten oder sich zu einzelnen Fragen praktische Tipps und ergänzende Hinweise holen wollen.

Leitfragen am Anfang jedes Kapitels verschaffen dem Leser einen raschen Überblick über den Zweck und die inhaltlichen Schwerpunkte dieses Kapitels. Vier ver-

schiedene Typen von Informationskästchen zeigen an, wenn einzelne Themenbereiche besondere Aufmerksamkeit verdienen. Dabei wird zwischen „Merke“, „Beachte“, „Tipp“ und „Beispiel“ unterschieden.

**MERKE:**

Fasst bereits Gesagtes zusammen.

**BEACHT:**

Verweist auf kritische gesetzliche Anforderungen, deren Nichtbeachtung negative Konsequenzen nach sich ziehen kann.

**TIPP:**

Gibt praktische Hinweise zur Umsetzung.

**BEISPIEL:**

Gibt Beispiele zum Verständnis an.

Am Ende jedes Kapitels gibt es einen Literaturanhang, der die wichtigsten Quellen des jeweiligen Kapitels enthält, vor allem Gesetze, Normen und Kommentare. Weiterführende Literatur wird, soweit sinnvoll, angeführt, wobei jedoch bewusst auf eine umfangreiche Bibliografie verzichtet wird. Am Ende des Buches erleichtern ein Glossar, ein Abkürzungsverzeichnis sowie ein Stichwortverzeichnis das Verständnis und ein rasches Nachschlagen von interessierenden Themen.

Als Besonderheit erhalten Sie zu diesem Buch noch zusätzliches Download-Material mit nützlichen Vorlagen und Beispielen.

## Literatur

- [1] *Europäisches Parlament und Europäischer Rat*: Amtsblatt Nr. L 169 vom 12. 07. 1993: Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte (MDD).
- [2] *Europäisches Parlament und Europäischer Rat*: Amtsblatt Nr. L 189 vom 20. 07. 1990: Richtlinie 90/385/EWG zum Abgleich der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte (AIMD).
- [3] *Europäisches Parlament und Europäischer Rat*: Amtsblatt Nr. L 331 vom 27. 10. 1998: Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika (IVDD).
- [4] 2010 mussten „Metall auf Metall (MoM)“-Hüftimplantate einer amerikanischen Firma zurückgerufen und ausgetauscht werden, weil sich an der Gleitfläche ein Abrieb gebildet hatte und Chrom- und Kobaltpartikel in den Körper gelangten, die zu Gesundheitsschäden führten. In den weiteren Jahren kam es zu weiteren Rückrufen schadhafter Hüftimplantate (siehe dazu „Hohe Versagensrate – Johnson & Johnson ruft Hüftprothesen zurück“, in: Handelsblatt vom 14. 02. 2013. Verfügbar unter: <http://www.handelsblatt.com/unternehmen/industrie/hohe-versagensrate-johnson-und-johnson-ruft-hueftprothesen-zurueck/7787658.html>, abgerufen am 19. 06. 2021).

- [5] 2010 wurde bei einem französischen Hersteller eine große Anzahl von schadhafte Brustimplantaten diagnostiziert. Dieser hatte illegal Industrie- anstelle von medizinisch zugelassenem Silikon verwendet. Weltweit waren rund 400 000 Frauen davon betroffen, welche ihre Brustimplantate (zum Teil vorsorglich) ersetzen lassen mussten (siehe dazu Wikipedia: „Poly Implant Prothèse“, verfügbar unter: [https://de.wikipedia.org/wiki/Poly\\_Implant\\_Prothèse](https://de.wikipedia.org/wiki/Poly_Implant_Proth%C3%A8se), abgerufen am 19. 06. 2021). Verschlimmert wurde die Situation durch eine mangelnde Rückverfolgbarkeit, die keine eindeutigen Schlüsse zuließ, welche Patientin welches Implantat erhalten hatte.
- [6] *Europäisches Parlament und Europäischer Rat*: Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates (MPV).
- [7] *Europäisches Parlament und Europäischer Rat*: Verordnung (EU) 2017/746 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika und zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und des Beschlusses 2010/227/EU der Kommission (IVDV).
- [8] Helene Bubrowski: „Wohl kein Schmerzensgeld im Implantate-Skandal“, in: FAZ vom 16. 02. 2017. Verfügbar unter: <http://www.faz.net/aktuell/gesellschaft/kriminalitaet/eugh-urteil-zum-brustimplantate-skandal-tuev-muss-nicht-zahlen-14880659.html>, abgerufen am 19. 06. 2021.
- [9] *Europäisches Parlament und Europäischer Rat*: Amtsblatt Nr. L 253/8 Durchführungsverordnung (EU) Nr. 920/2013 der Kommission vom 24. 09. 2013 über die Benennung und Beaufsichtigung Benannter Stellen gemäß der Richtlinie 90/385/EWG des Rates über aktive implantierbare medizinische Geräte und der Richtlinie 93/42/EWG des Rates über Medizinprodukte.
- [10] *EU-Parlament verabschiedet Medizinprodukte-Verordnung*: BVMed für „nationales Förderprogramm für MedTech-KMU“, 05. 04. 2017. Berlin. Verfügbar unter: <https://www.devicemed.de/eu-parlament-verabschiedet-neue-medizinprodukte-verordnung-a-597388/>, abgerufen am 19. 06. 2021.
- [11] *Europäisches Komitee für elektrotechnische Normung*: EN ISO 13485:2016 Medical devices – Quality Management Systems – Requirements for regulatory purposes. 2016. (Deutsche Fassung: Deutsches Institut für Normung e. V.: DIN EN ISO 13485:2016, Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen für regulatorische Zwecke. Beuth 2016).
- [12] *U. S. Food and Drug Administration (FDA)*: Code of Federal Regulations Title 21, Volume 1, Part 820 (21 CFR 820), Quality System Regulation, <https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=3620d26f64d1b0bdb3605145d6211b4a&mc=true&node=pt21.8.820&rgn=div5>, abgerufen am 19. 06. 2021.
- [13] *Deutsches Institut für Normung e. V.*: DIN EN ISO 9001:2015-11, Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen.
- [14] *Europäisches Komitee für elektrotechnische Normung (CENELEC)*: EN 60601–1:2006+A1:2013 Medizinische elektrische Geräte, Teil 1: Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale. EN 60601–1-1:2015 Medizinische elektrische Geräte Teil 1–11: Besondere Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale – Ergänzungsnorm: Anforderungen an medizinische elektrische Geräte und medizinische elektrische Systeme für die medizinische Versorgung in häuslicher Umgebung.

# 1

# QM-Systeme

J. Harer



## SCHWERPUNKTE:

- Was sind die wesentlichen Anforderungen an das QM-System von Medizinprodukte- und In-vitro-Diagnostika-Herstellern?
- Erfüllt die ISO 13485:2016 die Anforderungen der neuen EU-Verordnungen für Medizinprodukte (MPV) und In-vitro-Diagnostika (IVDV)?
- Welche Unterschiede existieren zwischen der ISO 9001:2015 und der ISO 13485:2016?
- Was ist im Dokumentenmanagement besonders zu beachten?

## ■ 1.1 Einleitung

In einem Qualitätsmanagementsystem (in weiterer Folge QM-System) legt eine Organisation ihre Organisationsstrukturen, Verfahren, Prozesse und Ressourcen sowie die Anforderungen an ihre Produkte und Dienstleistungen fest mit dem Ziel, *reproduzierbare* Ergebnisse zu erhalten, d.h. die Qualität ihrer Produkte und Dienstleistungen gemäß den Kundenanforderungen aufrechtzuerhalten und zu verbessern. Darüber hinaus soll ein funktionierendes QM-System sicherstellen, dass im Fall von Mängeln diese frühzeitig erkannt und nachvollziehbar gelenkt werden können.

Bei Medizinprodukteherstellern (im Sinne der Richtlinien [1.1] bis [1.3] bzw. der neuen Verordnungen [1.4] und [1.5]) stehen die beiden Funktionen eines QM-Systems – reproduzierbare Produkt- und Dienstleistungserbringung sowie gelenkte Fehlerbehebungsmechanismen – im Fokus, weil die Fehlfunktion eines Produkts nicht nur den Anwender betreffen, sondern darüber hinaus einen direkten oder indirekten gesundheitsgefährdenden Einfluss auf den Patienten haben kann. Aus dieser potenziellen Gefährdungslage heraus ist es verständlich, dass für die Entwicklung, die Herstellung und die Vermarktung von Medizinprodukten hohe

Anforderungen hinsichtlich Sicherheit und Einhaltung der Leistungsmerkmale existieren. Dies hat dazu geführt, dass Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika stark reguliert sind und hohe Anforderungen an das QM-System des Herstellers gestellt werden.

So fordern beide Verordnungen [1.4], [1.5] in Art. 10 (9): *„Die Hersteller von Produkten, ..., müssen ein Qualitätsmanagementsystem einrichten, dokumentieren, anwenden, aufrechterhalten, ständig aktualisieren und kontinuierlich verbessern, das die Einhaltung dieser Verordnung auf die wirksamste Weise sowie einer der Risiko-klasse und der Art des Produkts angemessenen Weise gewährleistet.“*

In den Unterpunkten a) bis m) dieses Artikels werden folgende Mindestanforderungen an das QM-System gefordert, und zwar:

- a) ein Konzept zur Einhaltung der Regulierungsvorschriften,
- b) die Feststellung der anwendbaren grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen,
- c) die Verantwortlichkeit der Leitung,
- d) ein Ressourcenmanagement, einschließlich der Auswahl und Kontrolle von Zulieferern und Unterauftragnehmern,
- e) ein Risikomanagement,
- f) die klinische Bewertung einschließlich der klinischen Nachbeobachtung,
- g) Vorgaben zur Produktrealisierung,
- h) ein UDI-System,
- i) ein PMS-System (zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen),
- j) die Kommunikation mit den zuständigen Behörden, Benannten Stellen, etc.,
- k) ein Verfahren für die Meldung von schwerwiegenden Vorkommnissen und Sicherheitskorrekturmaßnahmen im Feld,
- l) das Management korrektiver und präventiver Maßnahmen sowie
- m) Verfahren zur Überwachung und Messung der Ergebnisse, Datenanalyse und Produktverbesserung.

Viele der genannten Anforderungen finden sich nicht im weltweit am weitesten verbreiteten QM-System, der ISO 9001:2015 [1.6]. Im Unterschied zum „traditionellen“ ISO 9001 QM-System finden sich in den beiden genannten Verordnungen allerdings keine Vorgaben in Hinblick auf „business excellence“ (z.B. Steigerung von Effizienz der Abläufe und Prozesse, Wissens- und Chancenmanagement, Kundenzufriedenheit ...), weil die kurzfristigen „Stellschrauben“ einer Organisation im Medizinproduktmarkt zur Verbesserung der Geschäftsergebnisse dort enden müssen, wo durch Produkt- oder Prozessänderungen eine Gefährdung von Anwendern oder Patienten nicht mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann.

Das im Bereich der Medizintechnik relevante QM-System ist daher die EN ISO 13485:2016 [1.7]. Sie enthält spezielle Anforderungen, die dem Thema Produktsicherheit höchste Priorität geben. Eine zentrale Stellung kommt dabei dem Risikomanagement zu, wo an all jenen Stellen explizit die Etablierung und Umsetzung eines risikobasierten Vorgehens gefordert wird, wo die Produktfunktionalität oder die Sicherheit des Patienten beeinträchtigt werden könnte. Die Forderungen der ISO 13485 werden durch eine Vielzahl an nationalen und internationalen Gesetzen, Normen und Standards ausgeführt und ergänzt. Erst im Kontext der gesamten „Regulierungshierarchie“ können die Anforderungen an Medizinproduktehersteller vollständig verstanden und in ein „hinreichendes“ QM-System implementiert werden.

Für den US-amerikanischen Markt bildet der 21 CFR 820 [1.8], auch QSR oder cGMP abgekürzt, die gesetzliche Basis für Medizinproduktehersteller. Sie ist in wesentlichen Punkten, insbesondere über die „Auslegungsregeln“ der FDA bzw. internationaler Gremien wie z. B. der GHTF/IMDRF oder der ICH, weitgehend mit der ISO 13485 abgestimmt. Es wird daher in den weiteren Ausführungen dieses Kapitels auf eine spezielle Berücksichtigung der QSR verzichtet, es sei denn, relevante Unterschiede zwischen diesen beiden QM-Systemen sollen hervorgehoben und erläutert werden.

## ■ 1.2 Die wesentlichen Anforderungen der ISO 13485

Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika müssen in einem *Konformitätsbewertungsverfahren* ihre Übereinstimmung mit den EU-Richtlinien [1.1] bis [1.3] bzw. ab 2021/2022 mit den EU-Verordnungen [1.4] und [1.5] erfolgreich nachgewiesen haben, bevor diese in der Europäischen Union in den Verkehr gebracht werden dürfen. Die ISO 13485:2016-Zertifizierung kann dabei als erster, aber nicht hinreichender Schritt zur Erlangung der Konformität mit den europäischen Richtlinien gesehen werden.



### BEACHTEN:

Bei Vorhandensein eines zertifizierten QM-Systems nach ISO 13485 wurde bisher angenommen, dass die auf dem Markt zugelassenen Produkte allen Vorschriften im EU-Raum, insbesondere [1.1] bis [1.3] entsprechen (sogenannte *harmonisierte Norm*). Die aktuelle Version der ISO 13485 aus dem Jahr 2016 [1.7] wurde jedoch, wie etliche andere Normen, nicht mehr mit der neuen Medizinprodukte- bzw. In-vitro-Diagnostik-Verordnung [1.4] und [1.5] harmonisiert, sodass sich bei Erfüllung der ISO-13485:2016-Normforderungen nicht automatisch eine Erfüllung aller Forderungen der beiden oben genannten EU-Verordnungen ergibt.

**Tabelle 1.1** Beispiele für nicht in der ISO 13485:2016 abgedeckte Forderungen der MPV und IVDV

MPV/IVDV Art. 10, Abs. 9	ISO 13485:2016
a) Konzept zur Einhaltung der Regulierungsvorschriften, Konformitätsbewertungsverfahren und das Management von Änderungen	Nicht vorhanden
b) Feststellung der anwendbaren grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen und die Ermittlung von Möglichkeiten zur Einhaltung dieser Anforderungen	Nicht vorhanden, Standards fehlen
f) klinische Bewertung gemäß Artikel 61 und Anhang XIV einschließlich der klinischen Nachbeobachtung	Nicht vorhanden
h) UDI-System gemäß Artikel 27(3) und 29	Details aus Art. 27 fehlen
i) System zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen gemäß Artikel 83 (PMS)	Details aus Art. 83 fehlen
j) Kommunikation mit den zuständigen Behörden, Benannten Stellen, weiteren Wirtschaftsakteuren, Kunden und/oder anderen interessierten Kreisen	Bezeichnung „Benannte Stelle“ fehlt
k) die Verfahren für die Meldung von schwerwiegenden Vorkommnissen und Sicherheitskorrekturmaßnahmen im Feld im Rahmen der Vigilanz;	Details für Vigilanz-Reporting und Termine fehlen

Auch wenn ein QM-System nach ISO 13485:2016 nicht mehr eine „automatische Übereinstimmung und Compliance“ mit den Anforderungen der MPV bzw. IVDV bedeutet und jeder Hersteller angehalten ist zu prüfen, ob die neuen EU-Verordnungen zusätzliche Anforderungen enthalten, kann die ISO 13485:2016 trotzdem sehr gut als Basis und Ausgangspunkt für ein „Medizinprodukte-/In-vitro-Diagnostika-konformes QM-System“ herangezogen werden.

Je nach Kritikalität eines Produkts kann der Nachweis der Übereinstimmung des QM-Systems mit den Anforderungen der angeführten EU-Vorschriften entweder durch eine Selbstdeklaration des Herstellers erfolgen oder es bedarf einer zusätzlichen Bestätigung durch eine sogenannte *Benannte Stelle (Notified Body)*. Erst nach positiver Bewertung, dass ein mit den EU-Vorschriften konformes QM-System vorliegt, gibt es die Ermächtigung zur Kennzeichnung der Produkte mit dem *CE-Kennzeichen*, was gleichzeitig die Erlaubnis beinhaltet, ein Medizinprodukt oder In-vitro-Diagnostikum nach Registrierung bei einer national zuständigen Behörde in der gesamten Europäischen Union in Verkehr zu bringen. Darüber hinaus haben einige Länder außerhalb der EU spezielle nationale Anforderungen an das QM-System, wie z. B. Kanada oder Japan, die, falls eine Vermarktung in diesen Ländern geplant ist, in der Zertifizierung zu berücksichtigen sind. Details dazu siehe Abschnitt 3.2, Punkt „Registrierung“.

**BEACHTEN:**

Es muss klar zwischen Medizinprodukteherstellern auf der einen Seite und Zulieferern auf der anderen Seite unterschieden werden. Erstere *müssen* ein den Gesetzen [1.1] bis [1.5] konformes QM-System aufrechterhalten, währenddessen für Letztere ein zertifiziertes QM-System keine unbedingte Notwendigkeit darstellt. Medizinproduktehersteller fordern jedoch bei der Auswahl ihrer Zulieferer vermehrt eine Zertifizierung nach einem internationalen Standard oder legen die zutreffenden Anforderungen der MPV oder IVDV als vertragliche Bestandteile im Rahmen einer Qualitätssicherungsvereinbarung fest, z. B. als Zusatz zum einem bestehenden ISO-9001-QM-System des Zulieferers (siehe dazu auch Kapitel 11, *Lieferantenmanagement*). Relevante Zulieferer von Medizinprodukteherstellern ohne zertifiziertes QM-System werden heute kaum noch akzeptiert. Lieferanten von produktkritischen Materialien und Dienstleistungen wird auf Dauer auch eine Zertifizierung nach ISO 13485 nahegelegt. Die vom Hersteller als „kritisch“ genannten Zulieferer haben nach den neuen EU-Verordnungen [1.4] und [1.5] auch jederzeit mit unangemeldeten Audits von Behörden oder *Notified Bodies* zu rechnen (Anhang VII (4.5.2) MPV/IVDV).

Beachte in diesem Zusammenhang auch die Anforderungen an *Bevollmächtigte, Importeure* und *Händler* lt. Art. 11 bis 16 MPV und IVDV.

### 1.2.1 Die neuen Revisionen der ISO 9001 und ISO 13485

Die **ISO 9001** ist die global verbreitetste QM-Systemnorm. Sie wurde 1994 erstmalig eingeführt und dann in insgesamt drei größeren Revisionen 2000, 2008 und 2015 weiterentwickelt.

Speziell die in die Jahre gekommene ISO 9001:2008 erfuhr 2015 eine vollständige Überarbeitung, um notwendige Erweiterungen einzubringen und die Angleichung an andere Managementsystemnormen zu verbessern. Offensichtlich ist die grundlegende Änderung der Kapitelstruktur. Anstelle der bisherigen acht Kapitel ist die Ausgabe 2015 in zehn Kapitel unterteilt – in „Anwendungsbereiche“, „Normative Verweise“, „Begriffe“, „Kontext der Organisation“, „Führung“, „Planung“, „Unterstützung“, „Betrieb“, „Bewertung der Leistung“ und „Verbesserung“. Die neue Kapitelgliederung orientiert sich jetzt stärker an den Anforderungen anstelle der Ziele und Prozesse der Organisation. Wesentlich geändert wurde auch der Kontext der Organisation. Dieser weitet sich von einer reinen Kundenorientierung auf ein *Stakeholder Management* nach dem EFQM-/*Business Excellence*-Modell [1.12] aus. Es gilt, alle für die Organisation relevanten Parteien zu identifizieren und deren Erwartungen im QM-System angemessen abzubilden. Dies betrifft auch Anforderungen gesetzlicher und behördlicher Natur. In der neuen Revision der ISO 9001 wurde auch das Thema *Risikomanagement* wesentlich stärker betont und zieht sich

jetzt durch die gesamte Norm, wobei neben den Risiken auch die Chancen, im Sinn des Kontinuierlichen Verbesserungsprozesses, angesprochen werden. Planung, Durchführung und Bewertung der Leistung wurden getrennt und damit transparenter zuordenbar. Themen wie Kommunikation und Kompetenz erhielten eine stärkere Betonung, Wissen und das Managen von Wissen wurden erstmalig explizit gefordert. Spätestens ab September 2018 müssen alle nach ISO 9001 zertifizierten Organisationen ihr QM-System auf die Revision 2015 umgestellt haben.

International stellt die EN ISO 13485 die normative Basis für die Anforderungen an ein QM-System für Medizinproduktehersteller dar. Dieser Standard beschreibt ein übergreifendes *Managementsystem* zum Design, zur Herstellung und zum Vertrieb von *Medizinprodukten*. Die ISO 13485 wurde *erstmalig* 2003 veröffentlicht und löste früher gültige Dokumente ab, z. B. die ISO 46001 und ISO 46002 (beide von 1997) sowie die ISO 13488 (von 1996). Diese Erstausgabe wurde in den Jahren 2007, 2009 und 2012 geringfügig modifiziert, bevor sie 2016 umfangreich überarbeitet und den internationalen Guidelines der IMDRF/GHTF und dem CFR 21 Part 820 angepasst wurde.

Die ISO **13485:2016** [1.7] hat ihre Kapitelstruktur mit acht Kapiteln vorerst beibehalten und sich damit noch weiter als bisher von der ISO 9001-Familie entfernt. Auch inhaltlich wurde die Distanz zwischen den beiden Normen größer. Während sich die neue ISO 9001:2015 verstärkt in Richtung *Business Excellence*-Modell entwickelt, orientiert sich die ISO 13485:2016 weiterhin vordringlich an der Produktsicherheit und -leistung. Das drückt sich unter anderem in den zahlreichen Forderungen nach einem umfassenden Risikomanagement aus. So wird allein in Kapitel 7, „Produktrealisierung“, achtmal die adäquate Berücksichtigung des „verbundenen Risikos“ gefordert. Ein risikobasierter Ansatz ist z. B. bei der Validierung und Revalidierung von Computersoftware gefordert (Abschnitt 7.5.6) und auch im Beschaffungsprozess (Abschnitt 7.4.1) wird stärker als bisher auf das Risiko des beschafften Produkts im Zusammenhang mit dem Endprodukt abgestellt. Sowohl die (initiale) Auswahl von Lieferanten als auch Maßnahmen mit dem Lieferanten aufgrund der Nichterfüllung von Beschaffungsanforderungen müssen im Verhältnis zum Risiko und unter Einhaltung der geltenden gesetzlichen Bestimmungen erfolgen. In diesem Zusammenhang ist wichtig zu erwähnen, dass sich in der ISO 13485:2016 die Hinweise auf „regulatorische Anforderungen“ (Gesetze, Vorschriften, Bestimmungen, Verordnungen) gegenüber der Ausgabe 2012 von bisher sieben auf nunmehr 36 erhöht haben. So muss z. B. der Umfang der Rückverfolgbarkeit den regulatorischen Anforderungen entsprechen und, falls regulatorisch gefordert, ein dokumentiertes System zur eindeutigen Geräteidentifikation umfassen (Abschnitt 7.5.8). Da ein Unique Device Identifier (UDI) in der MPV bzw. IVDV gefordert wird, ist dies damit automatisch eine Anforderung des QM-Systems! Um das Produkt vor Veränderung, Verunreinigung oder Beschädigung unter den zu erwartenden Bedingungen bei der Verarbeitung, Lagerung, Handhabung

und Verteilung zu schützen, sind geeignete Verpackungen und Transportbehälter zu gestalten und zu konstruieren (Abschnitt 7.5.11). Abschnitt 8.2.2 fordert einen dokumentierten Reklamationsbehandlungsprozess mit folgenden Anforderungen:

- Eingang und Aufzeichnung von Rückmeldungen,
- Bewertung, ob die Rückmeldung eine Reklamation ist,
- Untersuchung der Reklamation (dokumentierte Begründung bei Nichtuntersuchung),
- Ermittlung, ob eine Meldung an die Behörde erforderlich ist,
- Handhabung der reklamationsrelevanten Produkte,
- Ermittlung, ob Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen erforderlich sind.

Neu bei den Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen ist, dass ein expliziter Marktbeobachtungsprozess (*Post-Market Surveillance* – PMS) gefordert wird und dass Korrekturmaßnahmen verifiziert werden müssen, um sicherzustellen, dass keine unerwünschten Nebeneffekte auftreten (siehe u. a. Abschnitt 8.4 und 8.5).

Aufgrund der zahlreichen zusätzlichen Forderungen, inklusive Hinweisen auf regulatorische Anforderungen und Risikomanagement, zusätzlicher Anforderungen an Validierung, ausgegliederte Prozesse, Lieferantenmanagement, Kundenrückmeldungen sowie an Vorgaben und Aufzeichnungen, hat das QM-System nach der neuen ISO 13485:2016 eine Erhöhung des Arbeitsaufwandes gegenüber der Vergangenheit mit sich gebracht. Der nunmehr große systemische Unterschied zwischen der ISO 9001:2015 und der ISO 13485:2016 und der dadurch zu erwartende Mehraufwand werden so manchen Hersteller zur Abwägung zwingen, ob er in Zukunft beide Zertifizierungen (ISO 9001 und ISO 13485) aufrechterhalten will oder ob er mit einer Zertifizierung nach ISO 13485 alleine sein Auskommen findet. Der ursprüngliche Ansatz, den Einstieg mit der generellen ISO 9001 zu ermöglichen und anschließend eine weiterführende Spezialisierung durchzuführen, wird aufgrund der unterschiedlichen Kapitelstruktur und abweichender Anforderungen neu zu überdenken sein. Es kann jedoch für Firmen, die nicht nur Medizinprodukte herstellen, sondern auch andere Märkte beliefern, sehr wohl gerechtfertigt sein, auch weiterhin beide QM-Systeme aufrechtzuerhalten. Dies ist jedoch im Einzelfall zu bewerten.

## 1.2.2 Unterschiede zwischen ISO 9001 und ISO 13485 im Detail

In der Vergangenheit war die ISO 13485 in vielen Bereichen auf die *ISO 9001* abgestimmt. Wie im vorangegangenen Kapitel ausgeführt haben sich jedoch die systemischen und inhaltlichen Unterschiede in den neuesten Ausgaben der beiden

Normen wesentlich vergrößert. Die ISO 13485:2016 [1.7] unterscheidet sich von der ISO 9001:2015 [1.6] in Kurzform vor allem in folgenden Punkten:

- Fokus auf Produktsicherheit und -leistung, wohingegen *Business Excellence* kein Thema ist,
- hohe Anzahl an geforderten dokumentierten Verfahren (33),
- spezifische Anforderungen bei der Erstellung, Freigabe, Änderung und Archivierung von Vorgabe- und Nachweisdokumenten,
- vielfacher Verweis auf die Beachtung und Befolgung regulatorischer Vorgaben,
- Stakeholder Management eingeschränkt auf Kunden- und regulatorische Forderungen,
- Managementverantwortlichkeit in Bezug auf die gesetzlichen Anforderungen sowie auf die Beurteilung von Abweichungen und Korrekturmaßnahmen,
- vorgegebene Aktivitäten und Nachweise während der Produktentwicklung, insbesondere spezielle Anforderungen an die Produktakte (*Design History File - DHF*),
- Qualifizierungs- und Validierungsnachweise für Infrastruktur, Anlagen, Computer und Prozesse,
- Kontrolle der Arbeitsumgebung, insbesondere Hygiene- und Bekleidungs Vorschriften,
- „Kompetenzen und Wissen“ nur in eingeschränkter Form gefordert (Befähigungsermittlung, Schulungsvorgaben und Nachweise),
- durchgängiger Risikomanagementprozess über den gesamten Lebenszyklus eines Produkts, wobei die jeweiligen Vorkehrungen und Maßnahmen von den möglichen Auswirkungen auf die Produktsicherheit und -funktionalität abhängen,
- risikobasierte Qualifizierung und Bewertung von Lieferanten,
- spezifische Anforderungen in der Produktherstellung, insbesondere bezüglich Aufzeichnungen (z. B. eindeutige Produktkennzeichnung),
- spezifische Anforderungen zur Überprüfung der Wirksamkeit von korrektiven und vorbeugenden Maßnahmen,
- Forderung nach einem Post-Market-Surveillance-Prozess und Meldung schwerwiegender Vorfälle und Sicherheitsrisiken an die Behörden,
- spezifische Anforderungen für „Spezialprodukte“ wie z. B. transplantierbare Teile oder sterile Produkte,
- keine dezidierte Forderung nach einem kontinuierlichen Verbesserungsprozess, vorgegebene Prozesse müssen nach jeder größeren Änderung neu validiert werden.

### 1.2.2.1 Kundenzufriedenheit und ständige Verbesserung

Die Themen Kundenzufriedenheit und ständige Verbesserung des Managementsystems wurden in der ISO 13485 ersetzt durch die Erfüllung der gesetzlichen und Kundenanforderungen und der Aufrechterhaltung der Wirksamkeit gesetzter Maßnahmen. Der Gesetzgeber erteilt damit offensichtlich einem „sicheren“ Produkt eine höhere Wertigkeit als einem „verbesserten“ Produkt, wohl auch aus der Erfahrung, dass jede Änderung an einem Produkt oder Prozess zu einem potenziellen Risiko führt, Produktfehler zu erhalten, und es damit verbunden, zu einer Gefährdung von Anwendern oder Patienten kommen könnte. Eine weitere Ursache ist, dass Produkte vor ihrer Inverkehrbringung in sehr umfangreichen und aufwendigen Verifikations- und Validierungsschritten bzw. Zulassungsverfahren nachweisen müssen, dass sie ihre spezifizierten Leistungsmerkmale erfüllen und „sicher“ sind. Jede größere Änderung bedeutet nun, dass ein Teil oder sogar alle dieser Schritte und Zulassungen neu gestartet werden müssen. Dieser Aufwand kann in vielen Fällen durch den erwarteten Zusatznutzen nicht begründet werden.

### 1.2.2.2 Managementverantwortlichkeit

Verantwortung und Befugnisse müssen in der ISO 13485 nicht nur festgelegt und bekannt gemacht, sondern auch dokumentiert werden. In der regelmäßigen Managementbewertung muss der Punkt „anwendbare neue oder überarbeitete regulatorische Anforderungen“ behandelt werden, um sicherzustellen, dass die Organisation die zutreffenden regulatorischen Vorgaben und Anforderungen erfüllt. Das können z. B. nationale Gesetze wie das Medizinproduktegesetz sein, technische Normen wie „elektrische Sicherheitsstandards“ oder Spezialnormen wie Risikomanagement nach ISO 14971 [1.9]. Die dahinterstehende Überlegung ist, dass aufgrund des vorhandenen Gefährdungspotenzials die Leistungsdaten von Medizinprodukten besonders abgesichert werden müssen und dass dafür das Management die Letztverantwortung zu tragen hat.



#### **BEACHTEN:**

Bei vielen Inspektionen, speziell durch die FDA, werden Abweichungen zum Punkt *Managementverantwortlichkeit* festgestellt. Vom Management wird in diesem Punkt erwartet, dass es insbesondere über Reklamationen und Abweichungen regelmäßig informiert wird und geeignete Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen aktiv unterstützt (durch geeignete Prozesse, ausreichende Ressourcen, trainierte Mitarbeiter und Vorgabe und Nachhalten geeigneter Ziele). Außerdem muss das Management durch regelmäßige interne Audits sicherstellen, dass alle Vorgaben des QM-Systems wirksam und nachhaltig umgesetzt werden.

### 1.2.2.3 Produktentwicklung

Die ISO 13485 fordert in Abschnitt 7.3, dass für Design und Entwicklung ein festgelegtes Verfahren dokumentiert ist. Dieses Verfahren muss für jede Entwicklungsphase eine Bewertung, Verifizierung und Validierung des Designs beinhalten. Produktanforderungen (Spezifikationen bzw. Kundenanforderungen) müssen festgelegt und dokumentiert sein, insbesondere Festlegungen zur Gebrauchstauglichkeit. Dokumentierte Vorgaben für die Übertragung der Entwicklungsergebnisse in die Produktion sowie für die Lenkung von Design- und Entwicklungsänderungen sind gefordert. Grundsätzlich müssen über alle Design- und Entwicklungsergebnisse Aufzeichnungen geführt werden (*Design History File*). Details dazu siehe Kapitel 4, *Entwicklung von Medizinprodukten*.

### 1.2.2.4 Qualifizierung von Infrastruktur, Anlagen, Computern und Prozessen

Alle qualitätsrelevanten Räume, Versorgungseinrichtungen, Produktions- und Prüfequipments sowie IT-Systeme (Infrastruktur, Hard- und Software) müssen vor ihrer erstmaligen Verwendung in der Entwicklung und Serienfertigung qualifiziert sein (Details dazu siehe Kapitel 8, *GEP/GMP-konforme Produktionsanlagen*). Unter „qualitätsrelevant“ sind dabei all jene Anlagen und Systeme zu verstehen, deren Fehlfunktion zu einer Beeinträchtigung des Endprodukts oder zu einer Gefährdung des Benutzers respektive Patienten führen könnte. Kann also eine Fehlfunktion durch z.B. nachfolgende Kontrollen oder Prüfungen nicht mit 100-prozentiger Sicherheit entdeckt werden, dann ist eine Qualifizierung oder Validierung dieser Anlagen und Systeme vorgeschrieben. Eine Qualifizierung oder Validierung kann aus wirtschaftlichen Gründen allerdings auch in Fällen 100-prozentiger Überprüfbarkeit in nachfolgenden Prozessschritten angebracht sein. Auch Prüf- und Freigabemethoden sowie Produktionsprozesse müssen validiert sein (Details dazu siehe Kapitel 9, *Prozess- und Methodvalidierung*).

**BEACHTE:**

Die abschließende Entwicklungsvalidierung ebenso wie klinische Studien müssen mit Serien- oder zumindest mit „seriennahen“ Teilen und Produkten durchgeführt werden (siehe auch ISO 13485:2016 Abschnitt 7.3.7).

Für qualitätsrelevante Anlagen müssen Wartungspläne vorhanden sein, die Durchführung der vorgeschriebenen Wartungstätigkeiten ist zu dokumentieren. Das Personal ist entsprechend dokumentiert zu schulen.

### 1.2.2.5 Kontrolle der Arbeitsumgebung, Hygiene- und Bekleidungsvorschriften

Da viele Medizinprodukte in aseptischen Bereichen (z. B. Operationssaal) eingesetzt werden oder direkt mit dem Patienten in Kontakt kommen, ist „Hygiene“ eine wichtige Forderung bei vielen Medizinprodukteherstellern. Dies berücksichtigt die ISO 13485 mit speziellen Vorgaben für Sterilprodukte. Aber auch Produkte, die per se nicht steril sein müssen (wie z. B. In-vitro-Diagnostika), können durch nicht kontrollierte Umgebungsbedingungen (Luftpartikel, Luftfeuchte, Raumtemperatur, bakterielle Kontamination) oder Versorgungseinrichtungen (Wasser, Gase) in ihrer spezifizierten Leistung beeinträchtigt werden. Dies kann von einer Verkürzung der Lagerdauer bis zu falschen Messwerten führen. Um die Kontamination von Produkten so weit wie möglich zu eliminieren, verlangen daher die ISO 13485 und weitere Vorschriften, dass das Unternehmen dokumentierte Anforderungen an Hygiene, Arbeitsumgebung und Sauberkeit von Produkten festlegt, falls die Arbeitsumgebung und die darin handelnden Personen die Produktqualität direkt oder indirekt beeinflussen können. Dies trifft zu für:

- Ausbildung, Gesundheit, Sauberkeit und Arbeitskleidung des Personals; so ist z. B. in einem Reinraum eine detaillierte Bekleidungsvorschrift verpflichtend,
- die Arbeitsumgebung, z. B. Partikelzahl, Temperatur, Luftfeuchtigkeit,
- das Personal, das unter besonderen Umgebungsbedingungen arbeiten muss.

Details dazu siehe Kapitel 8 bis 10 in diesem Buch.

### 1.2.2.6 Risikomanagement

MPV und IVDV fordern in Art. 10(2), dass der Hersteller ein Risikomanagementsystem einrichten, dokumentieren, anwenden und aufrechterhalten muss. Wie in Anhang I, Abschnitt 3 der Verordnungen ausgeführt, muss das Unternehmen einen kontinuierlichen iterativen Risikomanagementprozess während des gesamten Lebenszyklus eines Produkts (von der Entwicklung über die Produktion, Auslieferung, Inbetriebnahme und Service bis zur Außerbetriebnahme) aufrecht erhalten. Das heißt, das „Risikomanagement-File“ ist zu allen wichtigen Meilensteinen während der Produktentwicklung und in weiterer Folge in regelmäßigen Abständen, vor allem aber auch bei Änderungen oder nach Auftreten außergewöhnlicher Ereignisse (z. B. gehäufte Ausfälle in der Produktion, Kundenreklamationen, Produktrückrufe, Hinweise aus der Literatur etc.) zu überprüfen und gegebenenfalls zu aktualisieren. Über den Ablauf des Prozesses sowie die identifizierten Risiken und die getroffenen Maßnahmen zur Reduzierung der erkannten Risiken müssen nachvollziehbare Aufzeichnungen geführt werden. Die Ergebnisse aus dem Risikomanagementprozess sollen unter anderem auch als Anforderungen in neue Design- und Entwicklungsprojekte einfließen. Details dazu siehe auch Kapitel 2, *Risikomanagement*.

**BEACHTEN:**

Im Medizinprodukte- und im In-vitro-Diagnostika-Bereich hat sich die EN ISO 14971:2019 [1.9] als Standard für den Risikomanagementprozess etabliert. Diese Norm legt die Terminologie, die Grundsätze und den Prozess für das Risikomanagement fest. Obwohl die aktuelle Version dieses Standards (noch) nicht mit der MPV/IVDV harmonisiert ist, sind die Anforderungen weitgehend abgestimmt und können, mit geringfügigen Ergänzungen als Leitlinie für eine „State of the Art“-Umsetzung herangezogen werden.

Hinweise zur Anwendung der ISO 14971 inklusive Informationen zum Zusammenhang zwischen den EU-Richtlinien über Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika können dem Leitfaden der ISO/TR 24971 entnommen werden.

Gegenüber der vorangegangenen Version ISO 14971:2013 wurden vor allem Festlegungen zur Risiko-Nutzen-Analyse, zur Bewertung des Restrisikos sowie Kriterien für die Akzeptanz, Offenlegung und Kommunikation des Restrisikos getroffen.

### 1.2.2.7 Qualifizierung von Lieferanten

Für Lieferanten (auch Unterauftragnehmer) muss das Unternehmen ein dokumentiertes Verfahren festlegen, wie Lieferanten qualifiziert, ausgewählt und laufend in ihrer Leistungsfähigkeit überwacht werden. Das kann z. B. in Form von Verfahrensanweisungen erfolgen, die die Festlegung der Kritikalität von zugekauften Teilen und Dienstleistungen regeln, die Lieferantenauswahl inklusive Erstmusterfreigabe, die Wareneingangskontrolle etc. Die Auswahl der Lieferanten hat dabei sowohl die Kritikalität der zugekauften Teile und Dienstleistungen als auch die Prüfbarkeit/Erkennbarkeit eventueller Produktmängel zu berücksichtigen. Eine Qualitätssicherungsvereinbarung zwischen Hersteller und Lieferant soll vor Auftragsvergabe abgeschlossen werden, um sowohl die Qualität der gelieferten Produkte als auch die Fähigkeit des Lieferanten auf Dauer sicherzustellen. Diese Vereinbarung soll des Weiteren Verpflichtungen des Lieferanten umfassen, wie z. B. die Aufrechterhaltung eines QM-Systems, Durchführung von Wareneingangs- und In-Prozess-Kontrollen, Führung von Aufzeichnungen, Erlaubnis von Inspektionen, die Mitteilung von Änderungen und eine eindeutige Kommunikationsmatrix (wer wann bei welchem Ereignis zu informieren ist). Das Ergebnis aller Prüfungen und Entscheidungen muss entsprechend dokumentiert werden. Details dazu siehe in Kapitel 11, *Lieferantenmanagement*.

### 1.2.2.8 Anforderungen in der Produktherstellung und Rückverfolgbarkeit

Für die Produktion bzw. Dienstleistungserbringung muss die Organisation gemäß ISO 13485:2016 festlegen, wie der spezifikationsgemäße Zustand eines Produkts während des gesamten Herstellprozesses aufrechterhalten wird und wie es vor

Veränderung, Verunreinigung oder Beschädigung unter den zu erwartenden Bedingungen bei der Verarbeitung, Lagerung, Handhabung und Verteilung geschützt werden kann. Das gilt insbesondere für Produkte mit begrenzter Haltbarkeit. Der Umgang mit Messmitteln ist in einem eigenen Vorgabedokument zu regeln. In Bezug auf Verpackung und Kennzeichnung müssen festgelegte Arbeitsvorgänge beschrieben sein. Computersoftware, die in kritischen Herstellprozessen verwendet wird, ist zu validieren. Bei der Herstellung von Produkten mit speziellen Anforderungen, z. B. bei sterilen Produkten, muss es dafür ein beschriebenes Verfahren geben.

**BEACHTEN:**

Laut Anhang II Kapitel 3 MPV und IVDV [1.4] und [1.5] muss der Hersteller in der Technischen Dokumentation vollständige Informationen und Spezifikationen vorlegen, die es erlauben, alle Auslegungsphasen, die das Produkt durchläuft, zu verstehen, einschließlich der Herstellungsprozesse und ihrer Validierung, der verwendeten Hilfsstoffe, der laufenden Überwachung und der Prüfung des Endprodukts.

Fehlerhafte Produkte müssen vor Gebrauch, Freigabe oder Sonderfreigabe einem Genehmigungsprozess unterzogen werden. Es muss ersichtlich sein, wer diese Genehmigungen erteilen darf und wer diese tatsächlich durchgeführt hat, um welche Art von Fehlern es sich gehandelt hat und welche Maßnahmen ergriffen wurden, um diese Fehler zu beheben. Ein nachbearbeitetes Teil/Produkt muss zum Nachweis der Konformität erneut geprüft und freigegeben werden.

**BEACHTEN:**

Produktfreigaben fordern in aller Regel ein Vier-Augen-Prinzip!

Konnte eine Produktprüfung oder Freigabe nicht erfolgreich bestanden werden, muss zuerst versucht werden, die Ursache dafür zu ergründen. Anschließend sind geeignete Abhilfemaßnahmen zu setzen, bevor die Prüfungen wiederholt werden können. Ein *testing into compliance* ist ein schwerer Verstoß gegen die Anforderungen des QM-Systems.

Ein spezielles Thema der ISO 13485 ist die Identifikation und *Rückverfolgbarkeit* von Produkten. Während der gesamten Produktherstellung und während dessen gesamter Lebensdauer muss das Unternehmen gewährleisten, dass das Produkt eindeutig identifizierbar ist. Auch hier ist ein dokumentiertes Verfahren gefordert, welches die Handhabung und die geforderten Aufzeichnungen umfasst. Die Rückverfolgbarkeit soll einerseits sicherstellen, dass keine fehlerhaften Produkte den Markt erreichen; andererseits müssen fehlerhafte Produkte im Markt rasch identifiziert und bei Notwendigkeit etwaige Rückrufe vom Markt, ohne unnötige Zeitver-

zögerungen, umgesetzt werden können. Eine rasche Rückverfolgung und eindeutige Identifizierbarkeit (*Unique Device Identification - UDI*) fehlerhafter Produkte im Markt werden auch in den neuen EU-Verordnungen [1.4], [1.5] gefordert, wie bereits seit Längerem in anderen internationalen Anforderungen [1.10] und Richtlinien [1.11].

In diesem Zusammenhang ist auch die Forderung der ISO 13485 zu sehen, wonach ein Unternehmen messen muss, ob die Kundenanforderungen erfüllt sind. Dies ist mit dem verpflichtenden Auftrag verbunden, dass ein Rückmeldesystem (Vigilanzsystem sowie eine *Post-Market Surveillance - PMS*) vorhanden ist, welches frühzeitig über Qualitätsprobleme im Markt warnt. Die Vorgehensweisen und Methoden zu diesem Zweck müssen festgelegt und beschrieben sein.

### 1.2.3 Dokumentenmanagement

Eine der Hauptforderungen der ISO 13485, aber auch des 21 CFR 820 ist, dass sowohl alle Vorgaben als auch alle Nachweise dokumentiert sein müssen. Ein bei Medizinprodukteherstellern in der Zwischenzeit allgemein anerkannter Grundsatz der FDA lautet deshalb: „What is not documented is not existent.“ Dieser Grundsatz ist aus den beiden Anforderungen nach *Wiederholbarkeit* und *Rückverfolgbarkeit* zu erklären. *Wiederholbarkeit* als Voraussetzung für einen stabilen Prozess und daraus folgend reproduzierbare Ergebnisse und „sichere“ Produkte; *Rückverfolgbarkeit* als Voraussetzung für die eindeutige Identifikation von fehlerhaften Produkten und die damit verbundene rasche Einleitung von entsprechenden Korrekturmaßnahmen. Ein gut beschriebenes, implementiertes und vor allem „gelebtes“ Dokumentenmanagement ist daher eine der Hauptsäulen eines funktionierenden QM-Systems für Medizinproduktehersteller.



#### BEACHTEN:

Die Anforderung an die Dokumentation hat sich bei den EU-Verordnungen [1.4] und [1.5] gegenüber den bisherigen Richtlinien [1.1] bis [1.3] wesentlich erhöht, und es ist zu erwarten, dass in Zukunft von den *Benannten Stellen* mehr Beanstandungen in diesem Bereich zu erwarten sind, insbesondere betreffend die *Technische Dokumentation* lt. Anhang II. Auch bei den *Warning Letters* der FDA werden in ungefähr einem Viertel schwere Verstöße gegen die Dokumentenmanagementvorschriften festgestellt. Entweder gibt es keine beschriebenen Vorgaben in diesem Bereich oder das Änderungsmanagement weist gravierende Mängel auf. Aber auch Fehler bei der Dokumentenaufbewahrung, nicht durchgeführte periodische Reviews und unzureichende Kommunikation und Schulung der Dokumente werden beanstandet.

Dokumente lassen sich grundsätzlich in *Vorgabe- und Nachweisdokumente* unterteilen.

*Vorgabedokumente* sind verbindliche Dokumente, welche Verantwortlichkeiten, Prozesse, Produktanforderungen, Arbeitsabläufe, Tools usw. beschreiben. Sie umfassen z. B. das Prozesshandbuch, Verfahrensanweisungen, Ausführungsunterlagen (z. B. Arbeitsanweisungen, Entwicklungsvorgaben, Fertigungsdokumente, Prüfanweisungen, Vertriebs- und Servicedokumente). Vorgabedokumente dürfen nicht von ein und derselben Person erstellt, geprüft und freigegeben werden, sondern erfordern zumindest die Unterschrift von zwei unterschiedlichen Personen. Neu erstellte Vorgabedokumente sind mit Dokumentennummer, Revision und Datum zu versehen. Vorgabedokumente müssen kontinuierlich geprüft und überarbeitet werden, um auf dem aktuellsten Stand von Wissen, Erfahrung und den anzuwendenden Regularien und Standards zu sein. Für Vorgabedokumente muss ein Änderungswesen beschrieben sein. Es hat sich bewährt, dass für die Erstellung und Lenkung von Vorgaben der jeweilige Bereichs- oder Prozessverantwortliche Sorge trägt.

Die Ergebnisse von qualitätsrelevanten Tätigkeiten (z. B. Entwicklung, Test, Prüfung, Montage, Wartung, Überwachung, Registrierung, Audit) müssen aufgezeichnet werden. Diese *Nachweisdokumente* sollen die Qualität der Produkte und Prozesse sowie das Funktionieren des Managementsystems gegenüber Kunden und Behörden nachweisen. Nachweisdokumente (und/oder Rohdaten) weisen die Durchführung oder die Ergebnisse der Arbeit nach oder dokumentieren einen bestimmten Sachverhalt.

**TIPP:**

Sitzungsprotokolle, wie z. B. Protokolle von Management- oder Projektteamsitzungen, sind nur dann qualitätsrelevant und müssen gelenkt werden, wenn Sachverhalte oder Entscheidungen, die Gegenstand oder Ergebnis der Sitzung sind, einen Einfluss auf die Funktionalität oder Sicherheit der Produkte oder Prozesse haben könnten und jene Entscheidungen nur in diesen Protokollen dokumentiert werden.

Im Folgenden sollen die wichtigsten Anforderungen, aber auch *Best Practice*-Erfahrungen zum Thema Dokumentation im GxP-Umfeld (GxP = Good x Practice), wiedergegeben werden (siehe dazu auch ISO 13485:2016, Abschnitt 4.2.4 und 4.2.5).

### **Grundlegende Regeln für die Dokumentation im GxP-Umfeld**

Ein vollständig beschriebenes und strikt exekutiertes Dokumentenmanagementsystem ist Grundvoraussetzung für jeden Medizinproduktehersteller. Dokumente dürfen nur von fachlich geeigneten und organisatorisch zuständigen Personen erstellt und freigegeben werden. Nach ihrer Freigabe, aber noch vor ihrem Inkrafttreten, sind Vorgabedokumente zu schulen und zu verteilen. Dabei muss sicher-

gestellt werden, dass alle Mitarbeitenden nachweislich in alle Vorschriften eingeschult wurden, die für ihren Arbeitsbereich relevant sind.

**TIPP:**

Alle Mitarbeiter sollen in die grundlegenden Prinzipien des Dokumentenmanagements eingeschult werden.

Änderungen am Dokument sollen gelenkt und nur von jenen Personen bewertet und genehmigt werden, die das schon in der Originalversion durchgeführt haben. Sind einzelne Personen nicht mehr verfügbar, müssen Personen der entsprechenden Funktionseinheit oder entsprechend fachlich versierte Personen als Ersatz gefunden werden.

### **Erstellung, Prüfung und Freigabe von Dokumenten**

- **Vorgaben:** Die Erstellung und Lenkung von qualitätsrelevanten Vorgabedokumenten muss beschrieben werden.
- **Prüfung und Freigabe:** Dokumente müssen vor ihrer Anwendung geprüft und freigegeben werden. Typische Rollen bei der Erstellung und Freigabe von Dokumenten sind dabei:
  - Der *Ersteller* ist eine Person (in Ausnahmefällen auch mehrere Personen) aus der betroffenen Fachabteilung oder aus einem Projektteam. Der Ersteller ist für den Inhalt verantwortlich. Er hat auch den Geltungsbereich des Dokuments genau zu spezifizieren.
  - Üblicherweise kommen die *Prüfer* des Dokuments aus den betroffenen Bereichen und Abteilungen. Sie prüfen das Dokument auf Umsetzbarkeit und inhaltliche Richtigkeit sowie auf Einhaltung der geltenden Vorschriften für den in ihrer Verantwortung liegenden Tätigkeitsbereich. Der Prüfer aus der Qualitätsabteilung prüft das Dokument auf die Einhaltung aller Regularien. Weiterhin stellt er die folgenden Punkte sicher:
    - Sind die Freigeber und Prüfer des Dokuments richtig gewählt?
    - Ist der Geltungsbereich richtig definiert?
    - Ist eine Versionshistorie vorhanden?
    - Stimmen die Verweise auf andere Vorgabedokumente?
    - Sind Begriffe und Abkürzungen korrekt?
    - Ist die generelle Plausibilität des Dokuments vorhanden?
    - Ist die Systemkonformität vorhanden?
  - Der *Freigeber* setzt das Dokument mit seiner Unterschrift gültig und in Kraft.

**BEACHTEN:**

Wenn ein Mitarbeiter abwesend ist, unterschreibt sein offiziell benannter Vertreter gemäß den dokumentierten Regelungen. Der Name der ursprünglichen Person muss vom Vertreter gestrichen, der Name der vertretenden Person in Klarschrift hinzugefügt werden.

- **Änderung von Dokumenten:** Änderungen an Dokumenten müssen ebenfalls geprüft und freigegeben werden, und zwar von denselben Personen (Verantwortlichkeiten/Funktionen), die bereits die vorherige(n) Version(en) geprüft und freigegeben haben, oder von Personen, die über die notwendigen Hintergrundinformationen verfügen. Die vorgenommenen Veränderungen müssen nachvollziehbar sein, typischerweise beschrieben im ersten Kapitel des Dokuments. Alle freigegebenen Versionen eines Dokuments müssen gemäß Archivierungsrichtlinien aufbewahrt werden. Vorgabedokumente, die produktbezogen sind, unterliegen dem Produktänderungsprozess.

**BEACHTEN:**

Nachweisdokumente dürfen nur dann geändert werden, wenn sie fehlerhaft oder unvollständig sind.

- **Identifikation:** Dokumente müssen eindeutig identifizierbar sein. Um dies sicherzustellen, soll jede Seite eines Dokuments eine Dokumentennummer (oder eine andere eindeutige Identifikation), die Version oder das Datum sowie die Bezeichnung „Seite X von Y“ enthalten. Veränderungen an einem Dokument führen zu einer neuen Version des Dokuments.
- **Referenzierung:** Verweise zwischen Dokumenten müssen eindeutig und auf allen betroffenen Dokumenten vorhanden sein. Eine eindeutige Zuordnung zwischen referenzierten Dokumenten kann durch die Angabe des Titels, der Dokumenten-ID oder eines anderen eindeutigen Merkmals des Dokuments, der Versionsnummer (falls notwendig) oder des Freigabedatums und des Abgaborts (falls sinnvoll und nicht aus anderen Angaben erkennbar) erreicht werden. Eine eindeutige Zuordnung zwischen Hauptdokument und Nachweisdokumenten kann erfolgen, indem ein eindeutiges Merkmal der Beilage im Hauptdokument, z. B. Versionsnummer bei Softwaretests, Seriennummer des Produkts etc., angegeben wird. Die Vollständigkeit von referenzierten Dokumenten soll einfach überprüfbar sein.
- **Vorlagen:** Basiert ein Dokument auf einer qualitätsrelevanten Vorlage, muss die Identifikation (z. B. Dokumentennummer) der Vorlage inklusive Version auf dem Dokument ersichtlich sein.

- **Archivierung und Aufbewahrung:** Von allen gelenkten Dokumenten (insbesondere von Nachweisdokumenten) müssen Archivierungs- und Aufbewahrungsfristen festgelegt werden. Als Grundregel für die minimale Aufbewahrungszeit eines Dokuments kann von folgender Faustregel ausgegangen werden: minimale Aufbewahrungsdauer = festgelegte Lebensdauer des Produkts + zwei Jahre (für eventuelle Reklamationsbearbeitung und Inspektionsnachweise).

**BEISPIEL:**

Ein diagnostisches Testkit wird fünf Jahre lang vermarktet. Die maximale Verwendungsdauer beträgt drei Jahre ab Produktion. Daraus ergibt sich folgende minimale Aufbewahrungsdauer für

Entwicklungsdokumente: Zeit bis zur Produktfreigabe + 5 + 3 + 2 = 10 Jahre ab Produktfreigabe/Beginn Serienproduktion

Produktionsaufzeichnungen Testkits: 3 + 2 = 5 Jahre

Reklamationsberichte: 2 Jahre (für Reklamationsstatistiken und -trends gelten in der Regel wesentlich längere Aufbewahrungsverpflichtungen)

**TIPP:**

In der Realität haben sich Aufbewahrungsfristen von zehn Jahren etabliert, welche sich aus verschiedenen Gründen (z. B. Schutz geistigen Eigentums) auch noch wesentlich verlängern können. Alle Dokumente müssen innerhalb der Aufbewahrungszeit vor Zerstörung oder Veränderung geschützt werden. Bewahren Sie daher Ihre qualitätsrelevanten Papierdokumente und -aufzeichnungen in feuer-, wasser- und einbruchssicheren Schränken oder Räumen auf.

Für elektronische Daten sind geeignete Sicherungsverfahren vorzusehen.

Legen Sie elektronische Daten nur auf solchen Speichermedien ab, die für die vorgesehene Aufbewahrungszeit geeignet sind. Handelsübliche CDs/DVDs sind z. B. nicht für Aufbewahrungszeiten von über zehn Jahren geeignet.

Stellen Sie bei elektronischen Daten sicher, dass diese auch auf einer zukünftigen Hardware- und Softwareplattform gelesen werden können. Ansonsten müssen Sie die entsprechenden IT-Systeme mitarchivieren.

Stellen Sie sicher, dass alle Ihre qualitätsrelevanten Dokumente und Daten innerhalb vertretbar kurzer Fristen zugreifbar sind (sogenannte Inspektionsvorlagefrist).

**BEACHTEN:**

Mit Inkrafttreten der neuen EU-Verordnungen gelten verlängerte Mindestaufbewahrungsfristen relevanter Dokumente von zehn Jahren und im Falle von implantierbaren Produkten von 15 Jahren (siehe u. a. [1.4] Anhang IX Abschnitt 8 und [1.5] Anhang IX Abschnitt 7).

## Original und Kopie

Das *Original* eines Dokuments ist dasjenige Exemplar, das die Originalunterschrift trägt. Dies ist die manuelle Unterschrift bei Papierdokumenten oder die elektronische Signatur in einem validierten elektronischen Dokumentenmanagementsystem (siehe dazu Abschnitt 8.5, *Computervalidierung*).

*Kopien* sollten in einem GxP-relevanten Umfeld nur dann als Vorgabe für qualitätsrelevante Prozesse oder als Basis für qualitätsrelevante Entscheidungen herangezogen werden, wenn sichergestellt ist, dass sie mit dem aktuell gültigen Original übereinstimmen. Dies kann durch entsprechende automatische Aufdrucke (z. B. versehen mit Druckdatum und dem Vermerk „nur gültig am Tag des Ausdrucks“ oder mit Stempel „gültige Kopie“) gelenkt werden. Möglich ist auch eine entsprechende Verknüpfung von Originalfile und Ausgabemedium (z. B. File liegt auf einem zugriffsgeschützten Speichermedium, Zugriff erfolgt ausschließlich über die Homepage des Firmen-Intranets).



### BEACHTEN:

Wenn Sie ein ursprüngliches Papieroriginaldokument, z. B. Produktionsaufzeichnungen (*batch records*), einscannen, elektronisch archivieren und anschließend vernichten wollen, müssen Sie vorab genaue Festlegungen treffen, wie dies zu geschehen hat, damit das elektronische Dokument von einer Behörde als äquivalent anerkannt wird. Stellen Sie vor allem sicher, dass ein zumindest stichprobenartiger Vergleich Papier-/elektronisches Dokument durch eine entsprechend geschulte Person erfolgt.

## Umgang mit Korrekturen auf und in Dokumenten

Grundsätzlich gilt, dass alle Dokumente vor *Manipulation* und *Zerstörung* geschützt und dass alle Änderungen eindeutig nachvollziehbar sein müssen. Daher gilt zu beachten:

- Das Papier und die Druckfarbe müssen aus einem beständigen Material sein. Thermopapier ist z. B. kein beständiges Material. Es empfiehlt sich, bei kritischen Dokumenten (z. B. Ausdrücke von Messergebnissen auf Thermotransferpapier) eine Kopie anzufertigen.
- Leerfelder in Vorlagen müssen entweder ausgefüllt oder ausgestrichen werden, sodass keine nachträglichen Einträge möglich sind.
- Für handschriftliche Einträge oder Unterschriften muss ein Schreibgerät mit dauerhafter Schrift verwendet werden (z. B. Kugelschreiber, aber kein Bleistift oder Schreiber mit wasserlöslicher Tinte). Am besten sollte die Schriftfarbe Blau verwendet werden, um Originale einfach von Kopien unterscheiden zu können.

- Fehlerhafte Angaben (z.B. Schreibfehler) sind auf dem Papierdokument so auszustreichen, dass sie lesbar bleiben. Tipp-Ex, Ausradieren, Überkleben, Überschreiben und Ähnliches sind verboten.
- Alle Einträge müssen mit Visum (Kurzzeichen) und Datum versehen werden; falls erforderlich, soll der Grund für die Korrektur mitvermerkt werden.

## ■ 1.3 Literatur

- [1.1] *Europäisches Parlament und Europäischer Rat*: Amtsblatt Nr. L 169 vom 12.07.1993: Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte (MDD).
- [1.2] *Europäisches Parlament und Europäischer Rat*: Amtsblatt Nr. L 189 vom 20.07.1990: Richtlinie 90/385/EWG zum Abgleich der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte (AIMD).
- [1.3] *Europäisches Parlament und Europäischer Rat*: Amtsblatt Nr. L 331 vom 27.10.1998: Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika (IVDD).
- [1.4] *Europäisches Parlament und Europäischer Rat*: Amtsblatt Nr. L117/1 vom 05.05.2017: Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates (MPV). Verfügbar unter: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/deu>, abgerufen am 19.04.2021.
- [1.5] *Europäisches Parlament und Europäischer Rat*: Amtsblatt Nr. L 117/176 vom 05.05.2017: Verordnung (EU) 2017/746 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika und zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und des Beschlusses 2010/227/EU der Kommission (IVDV). Verfügbar unter: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj/deu>, abgerufen am 19.04.2021.
- [1.6] *Deutsches Institut für Normung e. V.*: DIN EN ISO 9001:2015-11 Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen.
- [1.7] *Europäisches Komitee für elektrotechnische Normung (CENELEC)*: EN ISO 13485:2016 Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes. 2016. (Deutsche Fassung: *Deutsches Institut für Normung e. V.*: DIN EN ISO 13485:2016-08, Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen für regulatorische Zwecke. Beuth, 2016.).
- [1.8] *U. S. Food and Drug Administration (FDA)*: Code of Federal Regulations Title 21, Volume 1, Part 820 (21 CFR 820), Quality System Regulation 2012, <https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=3620d26f64d1b0bdb3605145d6211b4a&mc=true&node=pt21.8.820&rgn=div5>, abgerufen am 19.06.2021.
- [1.9] *Europäisches Komitee für elektrotechnische Normung (CENELEC)*: EN ISO 14971:2019 Medical devices – Application of risk management to medical devices. 2019. (Deutsche Fassung: *Deutsches Institut für Normung e. V.*: DIN EN ISO 14971:2019 Medizinprodukte – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte. Beuth, 2020-07.).
- [1.10] *U. S. Food and Drug Administration (FDA)*: Unique Device Identification, Doc. 2013–23059, 24.09.2013. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/udi/>.
- [1.11] *IMDRF*: UDI Guidance – Unique Device Identification (UDI) of Medical Devices, IMDRF/WG/N7FINAL:2013, Dezember 2013.
- [1.12] The EFQM Excellence Model. Verfügbar unter: <https://www.efqm.org/efqm-model/>, abgerufen am 28.03.2021.

# 2

# Risikomanagement

B. Gübitz, U. Klinger



## SCHWERPUNKTE:

- Welche rechtlichen Grundlagen müssen Sie als Medizinproduktehersteller beachten?
- Was sind die Phasen des Risikomanagementprozesses?
- Welche Dokumente müssen Sie erstellen?
- Welche Voraussetzungen gibt es für die Durchführung von Risikoanalysen?
- Welche Methoden und Werkzeuge sind sinnvoll einzusetzen?

## ■ 2.1 Einleitung

Risikomanagement wird bei der Realisierung von Medizinprodukten als zentrale Methode eingesetzt, um einerseits die Qualität der entwickelten und hergestellten Produkte sicherzustellen und andererseits die Konformität mit den behördlichen Anforderungen zu gewährleisten.

Ziel des Risikomanagements ist es, Produkte bzw. Prozesse hinsichtlich ihrer Kritikalität zu bewerten und darauf aufbauend entsprechende Maßnahmen zur Risikokontrolle bzw. Risikominimierung zu entwickeln. Dadurch kann die Qualität der Produkte und Prozesse gesteigert werden. Zusätzlich werden auch nur die wirklich notwendigen Maßnahmen zur Risikokontrolle ermittelt, was beispielsweise bei Korrektur- und Präventionsmaßnahmen zur Reduktion der Kosten bzw. Ressourcen führen kann.

Im folgenden Kapitel werden die rechtlichen Grundlagen und die Anforderungen an den Risikomanagementprozess für Medizinprodukte beschrieben. Dabei werden die einzelnen Phasen des Risikomanagementprozesses sowie die zu erstellenden Dokumente allgemein erläutert. Weiterhin werden mögliche Methoden zur Umsetzung des Risikomanagementprozesses dargestellt.

Der systematische Umgang mit Risiken durchläuft verschiedene Phasen im Lebenszyklus eines Medizinprodukts – Risikomanagement ist also ein Lebenszyklus-Konzept [2.1]. Daher wird auf die Anwendung des Risikomanagementprozesses während der einzelnen Phasen des Lebenszyklus eines Medizinprodukts auch in den Folgekapiteln dieses Buches eingegangen.

## ■ 2.2 Grundlagen und Gesetze

Für Medizinproduktehersteller ist die Etablierung eines Risikomanagementprozesses in den nationalen Medizinproduktegesetzen (z. B. [2.2], [2.3]) sowie in den seit 2017 in Kraft getretenen europäischen Verordnungen für Medizinprodukte [2.18] und In-vitro-Diagnostik-Produkte [2.19] gefordert. Die neuen Verordnungen lösen die bislang geltenden Richtlinien [2.4], [2.5], [2.6] ab, die im Vergleich zu den Verordnungen das Thema Risikomanagement nun etwas detaillierter behandeln.

Wesentlicher Bestandteil beider Verordnungen sind die in den Anhängen I festgehaltenen „Allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen“ (*general safety and performance requirements*), die Hersteller bzw. Inverkehrbringer von Medizinprodukten zu erfüllen haben.

In den allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen wird auch auf die Sicherheit von Patienten und Anwendern Wert gelegt, wie z. B. in der Anforderung 1, Anhang I aus [2.18] und [2.19] definiert ist:

*„Die Produkte erzielen die von ihrem Hersteller vorgesehene Leistung und werden so ausgelegt und hergestellt, dass sie sich unter normalen Verwendungsbedingungen für ihre Zweckbestimmung eignen. Sie sind sicher und wirksam und gefährden weder den klinischen Zustand und die Sicherheit der Patienten noch die Sicherheit und die Gesundheit der Anwender oder gegebenenfalls Dritter, wobei etwaige Risiken im Zusammenhang mit ihrer Anwendung gemessen am Nutzen für den Patienten vertretbar und mit einem hohen Maß an Gesundheitsschutz und Sicherheit vereinbar sein müssen; hierbei ist der allgemein anerkannte Stand der Technik zugrunde zu legen.“*

Die EU-Verordnungen und die nationalen Medizinproduktegesetze fordern somit die Anwendung von Risikomanagement als essenziellen Bestandteil bei der Entwicklung und Produktion von Medizinprodukten.

Die ISO 13485 [2.7] fordert explizit einen dokumentierten Risikomanagementprozess in Kapitel 7, *Produktrealisierung*:

### ■ „7.1 Planung der Produktrealisierung

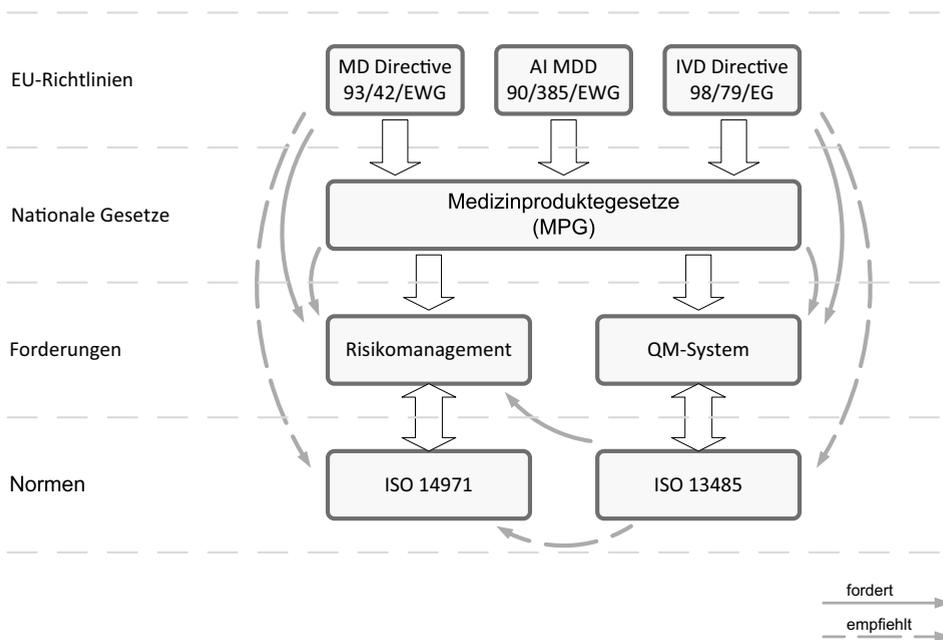
*Die Organisation muss einen oder mehrere Prozesse für das Risikomanagement in der Produktrealisierung dokumentieren. Es müssen Aufzeichnungen über die Tätigkeiten im Bereich Risikomanagement aufrechterhalten werden (siehe 4.2.5).“*

- „ANMERKUNG Für weitere Informationen siehe ISO 14971.“
- „7.3.3 Entwicklungseingaben

*Eingaben in Bezug auf die Produkthanforderungen müssen ermittelt und Aufzeichnungen aufrechterhalten werden (siehe 4.2.5). Diese Eingaben müssen enthalten ... c) anwendbare(s) Ergebnis(se) aus dem Risikomanagement ...“.*

Die ISO 14971 „Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte“ [2.8] ist eine harmonisierte Norm unter den genannten EU-Richtlinien bzw. gilt auch als anerkannter Standard unter den EU-Verordnungen (solange diese Norm unter den Verordnungen nicht harmonisiert ist) und ist somit für Medizinproduktehersteller eine passende Hilfestellung für die korrekte Anwendung des Risikomanagements. Die korrekte Umsetzung des Risikomanagements ist auch bezüglich der Konformitätsbewertungsverfahren relevant.

Bild 2.1 zeigt den Zusammenhang zwischen Direktiven (Richtlinien), Gesetzen, Forderungen und Normen.



**Bild 2.1** Zusammenhang zwischen Direktiven (Richtlinien), Gesetzen, Forderungen und Normen in der EU

In der Norm ISO 14971 wird die Vorgehensweise für die Umsetzung eines Risikomanagementprozesses für Medizinproduktehersteller dargestellt. Dabei sind sämtliche Phasen des Produktlebenszyklus (von der Konzeption bis zur endgültigen Außerbetriebnahme und Entsorgung) zu betrachten. Die Umsetzung des Risiko-

managements für Medizinprodukte wird weiterhin in Leitfäden (*Guidelines* bzw. *Guidance*-Dokumenten) näher beschrieben. International relevante Dokumente sind dabei z. B. die *Guideline* der *Global Harmonization Task Force* (GHTF) bezüglich Risikomanagement [2.9]. Auch Risikomanagementprozesse aus verwandten Bereichen – z. B. dem Arzneimittelbereich – können wertvolle Ergänzungen zur Norm ISO 14971 liefern. So beschreibt z. B. die harmonisierte GMP-Richtlinie *ICH Q9 Quality Risk Management* [2.10] Umsetzungsmöglichkeiten, die sich speziell bei der Herstellung von Medizinprodukten anwenden lassen.

Die ISO 14971 ist zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Ausgabe des Buches in der Version EN ISO 14971:2019 [2.8] gültig. Gegenüber der bis zuletzt gültigen Version EN ISO 14971:2012 ist eine Umstrukturierung der Anhänge vorgenommen worden. Viele dieser Anhänge sind nun in die neue Norm ISO/TR 24971:2020 [2.20], die derzeit als Technical Report aufliegt, ausgelagert worden. Die 24971 ist als praktikabler Leitfaden für die Umsetzung des Risikomanagementprozesses zu empfehlen.

## ■ 2.3 Risikomanagementprozess nach ISO 14971

Die Anwendung von Medizinprodukten birgt für Patienten bzw. Anwender immer ein gewisses Risiko. Daher müssen Medizinprodukte so entwickelt, hergestellt und angewendet werden, dass das Restrisiko für den Patienten bzw. den Anwender minimiert ist bzw. der Nutzen der Anwendung überwiegt. Nur durch eine hohe Produktsicherheit und Produktqualität kann eine hohe Patienten- bzw. Anwendersicherheit gewährleistet werden. Aus diesem Grunde ist ein Medizinproduktehersteller verpflichtet, über den kompletten Produktlebenszyklus einen Risikomanagementprozess zu etablieren.

Bei Risikobeurteilungen für Medizinprodukte betrachtet man generell die Eignung des inverkehrzubringenden Produkts für seine Zweckbestimmung, wobei die Sicherheit für Patienten, Anwender und Dritte im Vordergrund steht, aber auch Auswirkungen auf Umwelt oder Eigentum behandelt werden.

Für Risikobeurteilungen bei der Herstellung von Medizinprodukten steht die Qualität des herzustellenden Medizinprodukts im Fokus.

Für die Etablierung eines Risikomanagementprozesses ist es einerseits notwendig, die rechtlichen Grundlagen und Anforderungen an den Risikomanagementprozess zu kennen und andererseits die Anforderungen praxisgerecht umzusetzen. Die Norm ISO 14971 beschreibt einen Risikomanagementprozess mit folgenden Elementen: