

HANSER

Johann Harer
Christian Baumgartner



Anforderungen an Medizinprodukte

Praxisleitfaden für Hersteller
und Zulieferer

4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage



HANSER

Leseprobe

zu

Anforderungen an Medizinprodukte

von Johann Harer und Christian Baumgartner

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

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

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

Weitere Informationen und Bestellungen unter

<https://www.hanser-kundencenter.de/fachbuch/artikel/9783446468818>

sowie im Buchhandel

© Carl Hanser Verlag, München

Vorwort

Der Markt für Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika (wenn nicht explizit unterschieden wird, sind mit der Bezeichnung Medizinprodukte auch In-vitro-Diagnostika miteingefasst) 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 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

| | |
|---|------------|
| Vorwort | V |
| Einleitung | XXV |
| 1 QM-Systeme | 1 |
| 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 |
| 2 Risikomanagement | 21 |
| 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 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3 | Rechtliches Umfeld und Zulassungsanforderungen | 53 |
| 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 |
| 4 | Entwicklung von Medizinprodukten | 97 |
| 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 |
| 5 | Software als Medizinprodukt | 143 |
| 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 |
| 6 | Sicherheitstechnische Anforderungen | 179 |
| 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 |
| 7 | Klinische Evidenz für Medizinprodukte und IVD | 201 |
| 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 |
| 8 | GEP-/GMP-konforme Produktionsanlagen | 257 |
| 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 – Qualifizierungs- abschlussbericht | 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 |
| 9 | Prozess- und Methodvalidierung | 317 |
| 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 |
| 10 | Herstellung und Qualitätssicherung gemäß cGMP | 351 |
| 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 |
| 11 | Lieferantenmanagement | 395 |
| 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 |
| 12 | Korrektur- und Verbesserungsmanagement | 423 |
| 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 |
| 13 | Behördenanforderungen und behördliche Inspektionen | 441 |
| 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 |
| 14 | Die Benannte Stelle | 481 |
| 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 |
| 15 | Praxisbeispiel eines Start-ups | 499 |
| 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 |

| | | |
|----|-------------------|-----|
| 16 | Abkürzungen | 529 |
| 17 | Glossar | 537 |
| 18 | Index | 547 |
| 19 | Die Autoren | 555 |

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).

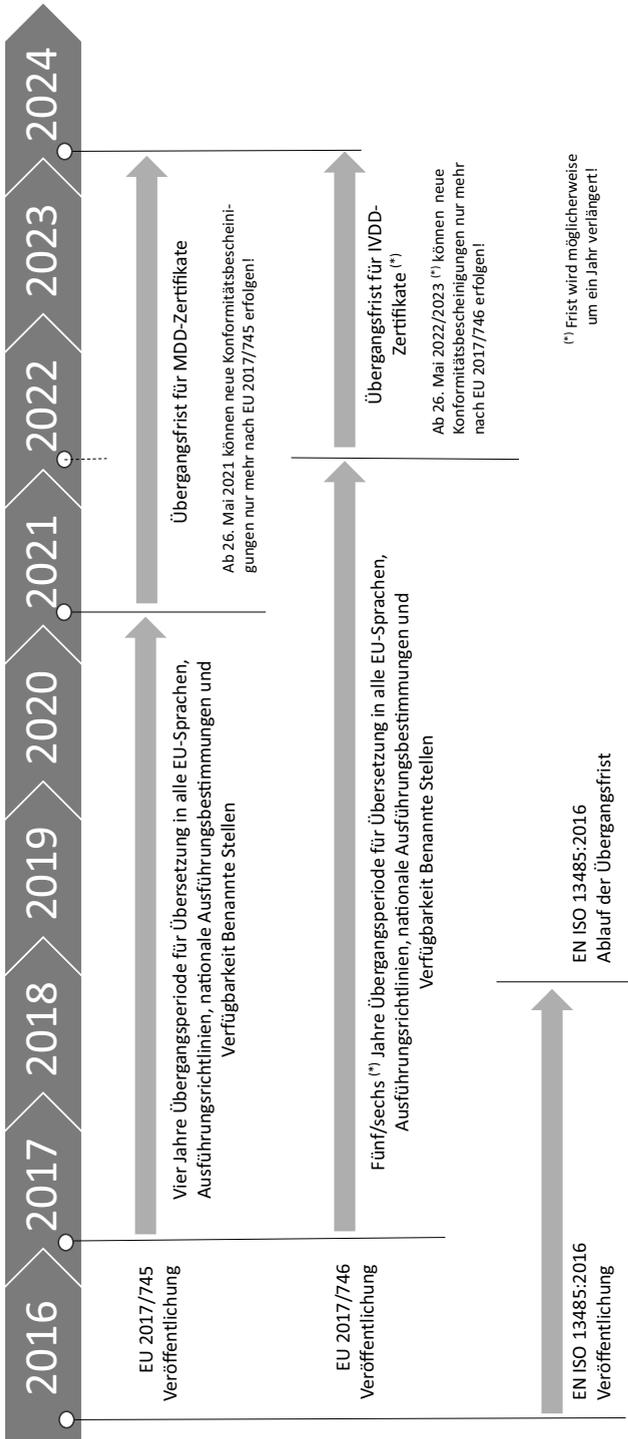


Bild 1 Übergangsfristen für die neuen EU-Verordnungen

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).

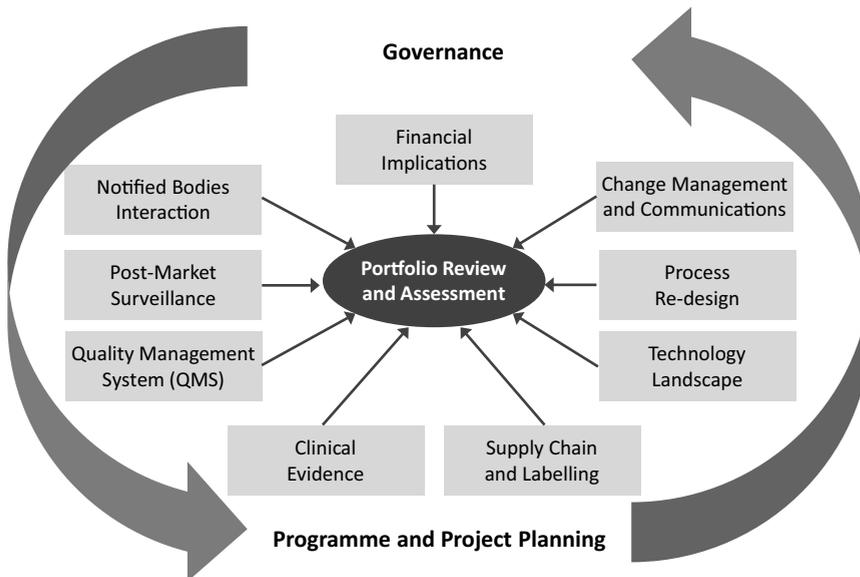


Bild 2 Überlegungen zur Umstellung des Produktportfolios auf die neuen EU-Verordnungen (© Deloitte)

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.

**BEACHTEN:**

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, 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 Risikoklasse 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.

Symbole

8D-Bericht 360
510(k) 78

A

Abschätzung 152
Abweichungen 338, 346, 371, 433
– geplante 374
Abweichungsmanagement 363
Abweichungsmeldung 361, 368
Active Implantable Medical Devices (AIMD) 442
adverse events; AE 229
Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) 472
Agilität 161, 499
Akzeptanzkriterien 326, 355, 366
Alarmgrenzen 363
Allgemeine Sicherheits- und Leistungsanforderungen 22
Alterung 186
Analysenzertifikat 408
Änderungen 19, 103, 115, 292, 294, 302, 340, 342, 414, 419, 437
Änderungsdienst 294
Änderungsdienstverfahren 258, 296
Änderungsmanagement 136
Änderungswesen 15, 324, 408
Anforderungen 108, 128, 353
– an Arbeitsplatz 362
– an Mess-/Prüfmittel 375, 377
– technische 185

Annahme 360
Appraisal 210
Arbeitsplatz 362
Arbeitsumgebung 11
Archivierung 18
Archivierungsfristen 363
Assemblierung 514
Audit 310
– beim Hersteller 85
– des Qualitätsmanagementsystems 490, 495
Audit Trail 308
Aufbereitungsanweisung 459
Aufbewahrung 18
Auftrittswahrscheinlichkeit 26, 282, 432
Aufzeichnungen 18, 300, 307, 352, 360, 363, 366, 368, 369, 372, 376, 408
Ausfallstrategie 296

B

Baseline-Audit 466
batch records 19
Behördeninspektion 124, 395, 424
Beinahe-Vorkommnis 461
Bekleidungs Vorschriften 11
Benannte Stelle 4, 14, 74, 366, 396, 438, 481, 511
– Anforderungen an 482
– Definition 481
– Konformitätsbewertungsverfahren 489

Benutzbarkeit 153
Beobachtungen 468
Betreiber 458
Betreiberanforderungen 261, 307
Bevollmächtigter 443
Bewertung
– klinische 70, 201, 455
– vorklinischer Aspekte 492
Bewertungsbericht, klinischer 217
Bewertungsplan, klinischer 207
Bezugsnormal 378
Biokompatibilität 188
Black Box 170
black box-Test 304
Brasilien-Marktzugang 89
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) 446

C

Canada Gazette 82
Canadian Medical Device Conformity Assessment System (CAMDCAS) 472
CAPA 374
CE-Kennzeichen 441
CE-Kennzeichnung 442
Certificate of Analysis 367
Certificate of Conformance 367
Certification Body (CB) 82
China-Marktzugang 84
CIA-Triade 164
Clinical Investigation and Evaluation (CIE) 202
clinical investigation plan – CIP 211
Code Coverage 151
compliance 90, 364
Computervalidierung 299
Corrective Actions and Preventive Actions (CAPA) 424, 467
current Good Manufacturing Practice (cGMP) 81, 260
custom built 402
Cyberangriff 166
Cybersecurity 306

D

Daten
– Analyse 212
– Beurteilung 210
– Generierung 209
– Identifizierung 209
– klinische 205
Datenschutz 168, 172, 174, 176
Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) 168
Design 523
Design Control 99, 467
Design History File (DHF) 103, 105, 107, 117, 138, 299
Design Input 102
Design of Experiments 323
Design Output 103
Designqualifizierung 273
Design Review 104
Design Transfer 115, 134
Designvalidierung 116, 135
Designverifizierung 114
desk audit 412
Detaildesign, Software 157
device deficiency; DD 229
Device History Record (DHR) 299, 360, 365, 414
Device Master Record (DMR) 105, 138, 299, 364, 414
Device Specific Guidance 202
Digitale Gesundheitsanwendung (DiGa) 171
Distributor 516
Dokumentation 327, 507
– Software 152, 153, 155, 156, 157, 158, 159, 161
– technische 508
Dokumentenmanagement 14
Dokumentenprüfung 412
Dokumentenprüfung/-freigabe 16
DSGVO 168

E

- Effektivität 154
- Eigenvertrieb 516
- Eignung, klinische 70
- Eingangsprüfung 457
- Einhaltung der Regulierungsvorschriften, Verantwortlicher 452
- Einsparpotenzial 525
- Eintrittswahrscheinlichkeit 150
- Einweisung der Anwender 458
- Endkontrolle 364
- Entdeckungswahrscheinlichkeit 282
- Entwicklungsphasen 99
- Entwicklungsprojekt 97, 99, 118, 137
- Entwicklungsprozess 261
- Erfahrung, klinische 71
- Erfolgswahrscheinlichkeit 500
- Erster Fehlerfall 193
- Essential Requirements 117
- Establishment Registration 80
- EU-Marktzugang 55, 186, 187, 190, 193, 194
- Europäische Datenbank für Medizinprodukte (EUDAMED) 464
- Evaluierung 412, 416
- Evidenz, klinische 201, 240

F

- Fault Tree Analysis (FTA) 152, 323
- FEFO 391
- Fehler 301, 335, 336, 433, 500
 - Auftretenswahrscheinlichkeit 282, 371
 - Entdeckungswahrscheinlichkeit 282
 - Erster 193
 - Ursachen 434, 435
- Fehlerfolge, Bedeutung der 282
- Fehlermöglichkeits- und -einflussanalyse (FMEA) 110, 323
- Fehlerwahrscheinlichkeit 152
- Field Safety Corrective Action (FSCA) 464
- FIFO 391
- Finanzierung 505

Food and Drug Administration (FDA)

- 9, 76, 321
 - Herstellerinspektion 465
- Freigabe 16
- Freigabe für den Vertrieb 455
- Funktionsqualifizierung 275
- FURLS 81

G

- Gebrauchstauglichkeit 68, 153
- Gefährdung 2, 10, 26
 - schwerwiegende 461
- Gefährdungslage 1
- Gefährdungssituation 26
- Global Harmonization Task Force (GHTF) 318
- GMP Agreement 356
- Good Engineering Practice (GEP) 257
- Good Manufacturing Practice (GMP) 257, 259
- Grundlegende Anforderungen 98, 453

H

- Health Canada 472
- Health Technology Assessment (HTA) 210
- Hersteller 304, 396, 443
- Herstelleraudit 85
- Herstellprozess 361
- Herstellung 351
- Hygiene 11, 288
- Hygienic Design 290

I

- Ideenfindung 500
- IMDRF 3
- Impact Assessment 277
- Increments 162
- In-House 509
- Innovation 499
- In-Prozess-Kontrolle (IPK) 364
- Inspectional Observations 469

Inspektion 90, 295, 398, 447
 – anlassbezogene 450
 – durch Behörde 124, 395, 424
 Inspektionsschwerpunkte 453
 Installation 275, 310, 392
 Installation Qualification 324
 Installationsqualifizierung 274
 Instandhaltung 376
 – risikobasierte 296
 – vorbeugende 295
 Instandhaltungsstrategie
 – präventive zeitgesteuerte 296
 – präventive zustandsorientierte 296
 Instrumente, wiederverwendbare
 chirurgische 459
 Integrationsprüfung 158
 Integrität 164
 Intellectual Property (IP) 509
 Intended Use 98, 102, 119
 Internationalisierung 522
 Inverkehrbringen 55, 74, 75
 Investigational Device Exemption (IDE)
 80
 Investigational [Medical] Devices; IMD
 226
 In-vitro-Diagnostika-Verordnung 442
 ISO-13485-Zertifizierung 3, 403
 IT Security 164, 165
 IT-Sicherheit 144, 145, 164, 165, 166,
 167, 168, 172, 176
 IVDD 442
 IVD-Software 243

J

Japan-Marktzugang 87
 JGMP-Inspektion 88

K

Kalibrierung 376, 379, 380
 – GMP-gerechte 293
 Kanada-Marktzugang 82
 Kennzeichnung 13, 365, 369, 387
 KI/ML 145

Klassifizierung 59, 77, 82, 85, 89, 305,
 311, 453
 Kompatibilität 153
 Kompetenzaufbau 503
 Konformitätsbestätigung 408
 Konformitätsbewertungsverfahren 70,
 486, 510
 – Beanstandungen 495
 Konformitätserklärung 55, 74, 441
 Konformitätszertifikat 414
 Kontinuierlicher Verbesserungsprozess
 (KVP) 8, 105, 123, 339
 Korrekturen 19, 360, 366, 367, 393,
 430, 433
 Korrekturmaßnahmen 9, 338, 341, 411,
 416, 419
 – im Feld 464
 Korrektur- und Verbesserungs-
 maßnahmen 434
 Korrektur- und Verbesserungs-
 prozess 427
 Krankenkasse 522
 Kritikalität 308, 371, 404, 412, 413, 416,
 432, 439
 Kritikalitätsklassen 406, 416, 432
 – Kriterien 432
 Kulturunterschied 499
 Kundenreklamationen 428, 433
 Kundenzufriedenheit 9
 Künstliche Intelligenz (KI) 168
 Kyoka 87

L

Labeling 80, 84, 90
 Lagerung 391
 Lastenheft 130
 Lebenszyklus 11, 75, 99, 309, 457
 Leistung 242
 Leistungsanforderung 203
 Leistungsbewertung 73, 234
 Leistungsbewertung, Bericht 240
 Leistungsbewertungsplan 237
 Leistungsfähigkeit 153, 155, 169
 Leistungsqualifizierung 276

Leistungsstudie 243
 Leistungsstudie, kritische 245
 Lernen, maschinelles 169
 Lieferant 12, 291, 304, 309, 355, 356, 426
 Lieferantenannahme 412
 Lieferantenaudit 408, 416
 Lieferantenauswahl 407
 Lieferantenbewertung 310, 356, 407
 Lieferantenkette 514
 Lieferantenmanagement 395, 399
 Lieferantenvorauswahl 403
 line clearance 456
 Literatur, wissenschaftliche 71

M

Machine Learning 500
 Machine-Learning-Modell 170
 Managementreview 438
 Managementverantwortlichkeit 9
 Mängel 338, 409
 Marketing Authorization Holder 87
 Markt 520
 Marktanalyse 500
 Marktbeobachtung 75
 Marktüberwachung 442, 443, 460
 Marktüberwachung, behördliche 442
 Marktüberwachungssystem 55
 Maßnahmenempfehlung 464
 Masterplan 269, 325
 MDD 442
 Medical Device Reporting 81, 84
 Medical Device Single Audit Program (MDSAP) 470, 471
 Medizinprodukt 55, 397
 Medizinprodukteberater 452, 458
 Medizinprodukte-Betreiberverordnung 457
 Medizinprodukte-Datenbank, EUDAMED 443, 465
 Medizinprodukteverordnung 442
 Meilenstein 123
 Meldefristen 75, 462
 Meldepflichten 461

Messmittel 293, 303, 323, 375
 Messtechnische Kontrolle (MTK) 457
 Methoden
 – analytische 323, 343
 – statistische 322, 392
 Methodvalidierung 343
 Mindestqualifikation 505
 MPV, Geltungsbereich 224

N

Nacharbeit 365
 Nachbeobachtung
 – klinische 218
 – Leistung 241
 Nachweisdokument 15, 17
 Ninsho 87
 non-compliance 396
 Normal 343, 378, 380
 – harmonisierte 66
 Notified Body (NB) 59, 76, 88

O

Official Journal 58
 off the shelf (OTS) 402
 Operational Qualification 275, 324
 Organisationsstruktur 483
 Original Equipment Manufacturer 354
 Outsourcing 509

P

Parameter, kritische 321, 327
 Performance Qualification 276, 324
 Portfolioanalyse 404
 Portierbarkeit 154
 Post-Market Clinical Follow-up (PMCF) 202, 203, 460
 Post-Market Surveillance (PMS) 2, 460, 521
 Präventivmaßnahmen 416, 419
 Premarket Approval (PMA) 79, 466
 Pre-Marketing-Aktivität 519
 Private Label Manufacturer 354

- Problemlösungsprozess 161
 - Production and Process Control 467
 - Produkt 415
 - Produktakte 360
 - Produktbeobachtung 35
 - Produktbewertungsmatrix 406
 - Produktentstehungsakte 366
 - Produktentwicklung 10
 - Produktentwicklungsprozess 507
 - Produktfehler 13, 404
 - Produktfreigabe 13, 366
 - Produktionsanlage 258
 - Produktionsraum 288, 289
 - Produktionsumgebung 342
 - Produktlebenszyklus 165
 - Produktmodifikation 523
 - Produktprüfung 491
 - Beanstandungen 496
 - Produktisiko 404
 - Project Backlog 162
 - Projektrisiko 130
 - Projektrisikooanalyse 109, 122
 - Prototyp 507
 - Prozessentwicklung 321
 - Prozesskontrolle, kritische 293
 - Prozessparameter, kritische (CPP) 279, 280
 - Prozessvalidierung 317, 318, 324
 - Ablauf 327
 - Definition 319
 - Prüfaufzeichnungen 366
 - Prüfmittel 293, 303, 375
 - Prüfmittelspezifikationen 380
 - Prüfmittelüberwachung 377
 - Prüfstatus 458
 - Prüfung
 - Beanstandungen bei klinischer 497
 - klinische 72, 223, 225, 515
 - sicherheitstechnische 196
- Q**
- QM-System 1, 397
 - Qualifizierung 10, 266
 - Qualifizierungsabschlussbericht 276
 - Qualifizierungsmaßnahmen 404
 - Qualifizierungsmasterplan 273
 - Qualifizierungstiefe 278
 - Qualifizierungsumfang 278
 - Qualitätsattribut, kritisches (cQA) 277
 - Qualitätsmanagement 483
 - Qualitätsmanagementsystem (QMS) 510
 - Qualitätsregelkarte 323
 - Qualitätsrelevanz 10
 - Qualitätssicherung 351
 - Qualitätssicherungsvereinbarung 12, 356, 413
 - Quality System Regulations 466
- R**
- Räumlichkeiten 362
 - Re-Evaluierung 365
 - Registrierung 74
 - Regulatory Affairs 525
 - Reinigungsvalidierung 264
 - Reklamationen 9, 370, 414, 419, 426, 428, 433, 460
 - Release Planning 162
 - Ressourcen 483
 - Re-Validierung 309, 330, 338, 341, 342
 - Richtlinien, europäische 442
 - Risiko 26, 359, 375, 379, 397, 402, 413
 - Risikoanalyse 129, 280, 322
 - Risikoanalyseaufzeichnung 38
 - Risikoanalyseumfang 40
 - Risikobeherrschung 32, 282, 283
 - Risikobeurteilung 24
 - Risikobewertung 30, 374, 378, 402
 - Risikoklassifizierung 146
 - Risikomanagement 3, 11, 68, 129, 150, 165, 173, 321, 420
 - Softwaresysteme 48
 - wissensbasiertes 47
 - Risikomanagementbericht 38
 - Risikomanagementmethoden 38, 42
 - Risikomanagementprozess 11, 24, 100, 321
 - Risikomanagementteam 39
 - Risikominderung 32

Risiko-Nutzen-Analyse 34
 Risikoprioritätszahl (RPZ) 283
 Rückhaltemuster 370, 414
 Rückruf 464
 Rückverfolgbarkeit 13, 369, 371, 376
 Rückweisung 360, 373

S

Safety 166
 Safety Level 152
 Schaden 26
 Schadensausmaß 30, 432
 Schulung 138, 295, 326, 336, 361, 458
 Schweizerisches Heilmittelinstitut
 (Swissmedic) 447
 Schweregrad 26
 Scope, regulatorischer 501
 Scoping 207
 Scrum 162, 163
 Security 166
 Security by Design 165
 Serienprodukt 507
 serious adverse events; SAE 229
 Service 392
 Shonin 87
 Sicherheit 154, 179, 190, 242
 – hinweisende 192
 – mittelbare 192
 – Normen 194
 – unmittelbare 190
 Sicherheitsanforderung 203
 Sicherheitsbeauftragter 461
 Sicherheitsklasse 154
 Sicherheitsklassifizierung 148
 Sicherheitskonzept 180
 Sicherheitslevel 167
 Sicherheitstechnik 179
 – Prüfungen 196
 Sicherheitstechnische Kontrolle (STK)
 457
 SL-A (Security Level – Achieved) 166
 SL-C (Security Level – Capability) 166
 SL-T (Security Level – Target) 166
 Sofortmaßnahmen 374

Software 143
 – Klassifizierung 145
 – Lebenszyklus 68
 Softwareanforderung 155
 Softwarearchitektur 156
 Softwareentwicklung, agile 161
 Softwareentwicklung, Grundsätze 153
 Softwareentwicklungsplanung 155
 Softwareintegration 158
 Softwarekonfigurationsmanagement 160
 Softwarelebenszyklus 144
 Softwarewartung 159
 Sonderfreigabe 373, 374
 SOUP 152, 160
 Sperrlager 355, 360, 391
 Stand der Technik 182
 Start-up 499
 Statistik
 – Grundlagen 359
 – Methoden 322, 392
 Stichproben 365
 Stichprobenanzahl 322
 Stichprobenprüfung 358, 359
 Stichprobenumfang 357, 359
 Stories 162
 STRIDE 165
 Systemarchitektur 131
 Systemintegration 133

T

Team 503
 Technische Dokumentation 13, 14, 396
 Teile, fehlerhafte 360, 365
 testing into compliance 13
 Therapeutic Goods Administration
 of Australia (TGA) 472
 Todokede 87
 Transport 392
 Trends 341, 363
 Trial and Error 525

U

- Übergangsfrist 442
- Überwachung durch Behörden/
Benannte Stellen 75
- UDI Device Identifier (UDI-DI) 388
- UDI Production Identifier (UDI-PI) 388
- Umgebungsbedingungen 363
- Unique Device Identification 14
- Unique Device Identifier (UDI) 388
- United States agent 81
- United States Food and Drug
Administration (FDA) 472
- Units 148
- Unverzüglichkeit 462
- Ursachenanalyse 374, 435
- Usability 461
- User Requirement Specification (URS)
261, 279
- US-Marktzugang 76

V

- Validierung 144, 152, 153, 169, 176, 264
- Validierungsansatz 330
- Validierungsbericht 336
- Validierungsfamilien 331
- Validierungsplan 325, 333
- Validierungsstrategie 332
- Verbesserungsmaßnahmen 436
- Verbesserung, ständige 9
- Verfahrensanforderungen 485
- Verfügbarkeit 164
- Verifizierung 133, 144, 154, 156, 157, 169,
266, 328
- Verpackung 387
- Vertraulichkeit 164
- Verwechslungen 365

- Vier-Augen-Prinzip 380
- Vigilance Reporting 86, 90
- Vigilanz 14, 429, 433, 460
- V-Modell 105, 111, 174
- Vorbeugemaßnahmen 9, 341
- Vorgabedokument 15
- Vorkommnis 460

W

- Wareneingang 353, 397
 - Wareneingangskontrolle (WEK) 12, 275,
354, 355, 371
 - Warngrenzen 363
 - Warning Letter (WL) 14, 99, 395, 401,
469
 - Wartbarkeit 154
 - Wartung 295
 - Wasserfallmodell 105
 - Weiterverwendung 373, 374
 - Well Established Technologies of low risk,
WET 213
 - Wellnessprodukt 501
 - Werkstoffe 187
 - White Box 170
 - Wiederaufbereitung 458
 - Wiederholbarkeit 143, 169
- Z
- Zeit 505
 - Zertifikat 291, 356
 - Zertifizierung 5, 413
 - Zuverlässigkeit 143, 154, 169
 - Zweckbestimmung 501
 - festgelegte 55

Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Christian Baumgartner, Jahrgang 1968

Universitätsprofessor und Vorstand des Institutes für Health Care Engineering mit Europaprüfstelle für Medizinprodukte an der Technischen Universität Graz. Diplomstudium der Elektrotechnik mit Schwerpunkt Biomedizinische Technik, Promotion und Habilitation für das Fachgebiet Biomedizinische Technik. Industrietätigkeit bei Tecan Austria, Salzburg, Forschungsaufenthalt an der Northeastern University und Harvard Medical School, Boston, danach Professor und Leiter des Institutes für Elektrotechnik und Biomedizinische Technik an der UMIT Tirol, Hall in Tirol. 2015 Berufung an die TU Graz. Staatlich befugter und beeideter Ziviltechniker für Elektrotechnik und Biomedizinische Technik (derzeit ruhende Befugnis). Forschungs- und Lehrtätigkeit in den Bereichen Elektrophysiologie & Computational Biology, biomedizinische Sensorik und Messtechnik, Geräteentwicklung und Technologiebewertung, Medizinprodukterecht und Regulatory Affairs. Mehr als 180 wissenschaftliche Publikationen, Buchbeiträge und Patente.

**Dr. Wolfgang Ecker, Jahrgang 1953**

Studium der Humanmedizin an der Universität Wien und Turnusausbildung zum Praktischen Arzt an mehreren Krankenanstalten in Wien. Ab 1985 im österreichischen Gesundheitsministerium tätig, zuletzt als Abteilungsleiter für Arzneimittel und Medizinprodukte. War Mitglied in mehreren Arbeitsgruppen der EU für Medizinprodukte, Arzneimittel und Health Technology Assessment, u. a. in der Ratsarbeitsgruppe für Medizinprodukte (Verhandlung der IVD-Richtlinie 98/79/EG, der Novelle 2007/47/EG und der neuen Medizinpro-



dukte- und IVD-Verordnung), als Vorsitzender der AG CIE (Clinical Investigation and Evaluation) der Kommission und als Vertreter Europas in der GHTF Study Group 5 Clinical Evidence. Seit Juli 2016 im Ruhestand.

Er unterrichtet Regulatory Affairs an der FH Technikum Wien und an der FH Linz Medizintechnik, hält Seminare und arbeitet in der Normung für Medizinprodukte.

Dipl.-Ing. Dr. Brigitte Gübitz, Jahrgang 1968

Studium der Technischen Chemie an der TU Graz. Dissertation mit dem Titel „Risikomanagement in Quality by Design“. Seit fast 25 Jahren in der Pharma- und Medizintechnikindustrie tätig. Seit 20 Jahren bei VTU Engineering GmbH, zuerst als Projektleiterin im Bereich Qualifizierung/Validierung sowie GMP-Beratung, nunmehr verantwortlich für die Entwicklung und Implementierung des VTU Risikomanagement-Expertensystems REXS sowie für den integrierten Commissioning & Qualifizierungsansatz der VTU. Sie unterstützt nationale und internationale Kunden bei der Einführung von Lebenszyklus-Risikomanagementprozessen und moderiert zahlreiche GxP-Risikoanalysen nach dem FMEA-Modell. Zertifizierte GxP- und Medizinprodukte-Auditorin und erfahrene GxP-Trainerin.



Dipl.-Ing. Meinrad Guggenbichler, Jahrgang 1977

Meinrad Guggenbichler studierte Maschinenbau mit Schwerpunkt Medizintechnik in Erlangen und an der TU-München. Bereits während des Studiums erstellte er Software zur Dokumentation von klinischen Prüfungen (eCRF) und beschäftigte sich mit Werkstoffen für die Medizintechnik.

Nach dem Studium startete er bei Fa. Ceramtec AG, einem deutschen Hersteller von Endoprothesen-Komponenten im Bereich Forschung und Entwicklung. Für ca. 10 Jahre arbeitete er als Inspektor, Fachexperte und Gruppenleiter für Medizinprodukte bei der österreichischen Marktaufsichtsbehörde für Medizinprodukte (BASG/AGES). Im Anschluss übernahm er die Aufgaben als Regulatory Affairs Manager bei Fa. nstim Services GmbH, einer Tochter der Otto Bock AG und österreichischen Hersteller von aktiven Implantaten, zuständig für die Zulassung der AIMDs für den europäischen und US-amerikanischen Markt.



Seit 2016 ist er als leitender Auditor und Fachexperte – insbesondere im Bereich aktive Produkte, Instrumente und Sterilisation – bei der Benannten Stelle mdc – medical device certification GmbH tätig und hat 2020 die Leitung der Benannten Stelle übernommen.

Daneben hält er Vorträge zum Thema Qualitätsmanagement, Einstufung und Klassifizierung von Medizinprodukten, Zulassungsverfahren für Medizinprodukte, Risikomanagement bzw. Aufbereitung von Medizinprodukten. Auch war er für 10 Jahre an der FH Oberösterreich als Universitätslektor im Bereich Regulatory Affairs im Master-Studiengang „Medical Engineering“ tätig.

Dipl.-Ing. Dr. Johann Harer, Jahrgang 1955

Studium der Elektrotechnik an der Technischen Universität Graz und der Rechtswissenschaften an der Karl-Franzens-Universität in Graz. 1980 erste Industrierfahrung als Entwickler und Projektleiter bei einem österreichischen Industrieunternehmen. 1986 Wechsel zu einem deutschen Großkonzern im Bereich der Netz- und Industrieautomation. Ab 1990 bei AVL Medical Systems, verantwortlich für das Business Development, das Produktmanagement sowie in weiterer Folge auch für den globalen System Support für In-vitro-Diagnostiksysteme. Ab 2001 bei Roche Diagnostics, unter anderem als globaler Leiter QM des Geschäftsbereiches Near Patient Testing sowie als Leiter QM & Regulatory Affairs bei Roche Diagnostics Graz. Seit 2014 Geschäftsführer des steirischen Humantechnologie-Clusters mit der Aufgabe, die regionalen Forschungs- und Wirtschaftspartner aus dem Medizintechnik- und Pharmabereich zu vernetzen, zu unterstützen und international sichtbar zu machen. Regelmäßige Schulungen und Vorträge auf Fachkonferenzen sowie Audittätigkeit und Firmen-Assessments.



Dipl.-Ing. Udo Klinger, Jahrgang 1970

Studium der Telematik mit Schwerpunkt Medizintechnik an der Technischen Universität Graz. Acht Jahre Teamleiter für Softwaretests und als Projektleiter für Produktverifizierung und -validierung und weitere sechs Jahre Leitung der Qualitätssicherung für den Bereich Neuproduktentwicklung bei Roche Diagnostics Graz. Seit 2015 Qualitätsmanager bei EXIAS Medical. Nebenberuflicher Lektor an der Fachhochschule Oberösterreich. Spezialist für Entwicklungsprozesse im Medizinproduktesegment und die dafür anzuwendenden Normen, speziell Softwareentwicklung, Usability, Risiko-, Requirements- und Testmanagement. Zertifizierter Qualitätsmanager.



Dipl.-Ing. Peter Müllner, Jahrgang 1969

Nach seiner Maschinenbauausbildung in Linz Studium der Elektrotechnik, mit dem Spezialgebiet Elektro- und Biomedizinische Technik, Medizinische Informatik und Neuroinformatik an der Technischen Universität Graz. Seit 2018 Master of Business Administration von der LIMAK – Johannes Kepler Universität Linz (JKU).

Fachexperte und Auditor in den Bereichen Qualitätsmanagement und Regulatory Affairs sowie für die dabei anwendbaren Normen bei aktiven Medizinprodukten inkl. Software und In-vitro-Diagnostika. Umfangreiche Erfahrungen aus Positionen und Funktionen bei GE Healthcare, Roche Diagnostics Graz, nstim Services und OttoBock. Seit 2018 bei OttoBock HealthCare Products GmbH in Wien.



Ing. Robert Neubauer, Jahrgang 1975

Nach Abschluss der Matura an der HTBLuVa Graz Gösting Ausbildungszweig Nachrichtentechnik, Arbeit in Entwicklungs- und Qualitätsmanagement-Abteilungen mehrerer elektromedizinischer Unternehmen. Wechselte im Jahre 1998 als Testingenieur an die Prüfstelle für Medizintechnik der TU-Graz. Seit 2014 stellvertretender Leiter an der staatlich akkreditierten Europaprüfstelle für Medizinprodukte (PMG). Schwerpunkt Prüfung der Erfüllung von normativen Anforderungen von medizinischen elektrischen Geräten und medizinischer Software.



Assoc.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Jörg Schröttner, Jahrgang 1975

Herrn Jörg Schröttner wurde nach Absolvierung des Diplomstudiums im Jahre 2003 der Titel Dr. techn. an der Technischen Universität Graz verliehen. Gegenwärtig ist er als Assoc.-Prof. an der TU Graz am Institut für Health Care Engineering mit Europaprüfstelle für Medizinprodukte tätig. In seiner wissenschaftlichen Tätigkeit befasst sich Herr Schröttner angesichts aktueller soziodemographischer Entwicklungen mit der höchst aktuellen Problematik einer Verbesserung der Effizienz der einsetzbaren Mittel im Gesundheitswesen. Ziel ist es, den Patienten effizient, ökonomisch, ohne vermeidbare Risiken und qualitätsgesichert zur Heilung oder Linderung der Krankheit zu verhelfen. Herr Schröttner ist auch seit über 20 Jahren im Bereich der Medizinproduktezulassung an der staatlich akkreditierten Prüf- und Zertifizierstelle für Medizinprodukte (kurz PMG) tätig. Er ist QM/GMP-Experte für Medizinprodukte Entwicklung und Herstellung und Lead-Auditor für Qualitätsmanagementsysteme nach EN ISO 13485 und 9001.

**Dipl.-Ing. Sara Stoppacher, Jahrgang 1992**

Seit 2020 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Health Care Engineering mit Europaprüfstelle für Medizinprodukte der Technischen Universität Graz. Promotionsarbeit im Bereich der experimentellen Elektrophysiologie, Modellbildung und Simulation sowie Überführung computergestützter Algorithmen und Software zu Medizinprodukten. Bachelor- und Masterstudium Biomedical Engineering an der TU Graz. Während des Studiums Marketing Managerin bei der Up to Eleven Digital Solutions GmbH sowie drei Jahre lang Assistentin im Qualitätsmanagement und der Qualitätssicherung in der Tyromotion GmbH. Unterstützung der Auditvorbereitungen für die ISO 27001 Zertifizierung der IKTMT Abteilung der Landeskrankenanstalten-Betriebsgesellschaft – KABEG.



Dipl.-Ing. Tibor Zajki-Zechmeister, Jahrgang 1990

Studium der Medizintechnik an der Fachhochschule Kärnten in Klagenfurt. Ab 2011 selbständige Tätigkeit in der Medtech-Start-up-Szene mit eigener Projektgründung basierend auf einer patentierten Erfindung im Fachgebiet Neurologie. Eigenständiger Aufbau eines Medizintechnikunternehmens als Gründer und Geschäftsführer mit regulatorischen und nichtregulatorischen Tätigkeitsfeldern. Zu diesen gehören unter anderem die Entwicklung und Zulassung von Medizinprodukten mit involvierten Benannten Stellen, in-house Assemblierung, Einrichtung und Umsetzung eines QMS nach ISO 13485, Risikomanagement, Vorbereitung und Umsetzung von klinischen Prüfungen und PMS. Seit 2017 ein verstärkter Fokus auf Regulatory Affairs, insbesondere MDD Übergangsperiode und MDR. Laufende akademische Fortbildung, unter anderem am Massachusetts Institute of Technology und California Lutheran University sowie fachliche Fortbildung bei notifizierten Benannten Stellen. Seit 2019 Begleitung und Unterstützung von Medtech-Start-ups.

