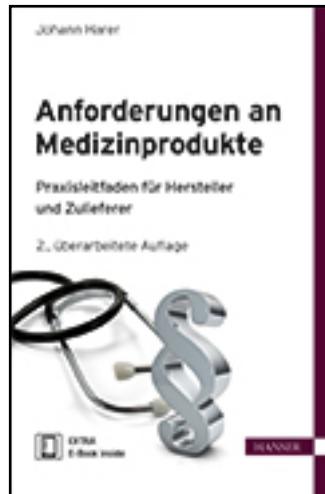


# HANSER



Leseprobe

Johann Harer

Anforderungen an Medizinprodukte

Praxisleitfaden für Hersteller und Zulieferer

ISBN (Buch): 978-3-446-44041-8

ISBN (E-Book): 978-3-446-44021-0

Weitere Informationen oder Bestellungen unter

<http://www.hanser-fachbuch.de/978-3-446-44041-8>

sowie im Buchhandel.

## ■ 1.1 Einleitung



### SCHWERPUNKTE:

- Was sind die wesentlichen Anforderungen an Medizinproduktehersteller?
- Welche Unterschiede gibt es zwischen der ISO 9001 und der ISO 13485?
- Was ist im Dokumentenmanagement besonders zu beachten?
- Weitreichende Änderungen in den nächsten Revisionen

In einem Qualitätsmanagementsystem (in weiterer Folge QM-System) legt eine Organisation ihre Organisationsstrukturen, Verfahren, Prozesse und Mittel sowie Anforderungen an ihre Produkte/Dienstleistungen mit dem Ziel fest, *reproduzierbare* Ergebnisse in entsprechender Qualität zu erhalten. Dies bedeutet insbesondere, dass ein Qualitätsmanagementsystem die Organisation dabei unterstützen soll, die Qualität der Produkte und Dienstleistungen gemäß den Kundenanforderungen aufrechtzuerhalten und zu verbessern, was meistens auch zu einer erhöhten Kundenzufriedenheit führen wird. 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]) gewinnen diese beiden Funktionen eines QM-Systems – reproduzierbare Produkt- und Dienstleistungserbringung sowie gelenkte Fehlerbehebungsmechanismen – erhöhte Bedeutung, 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 Funktion existieren. Dies hat in weiterer Folge dazu geführt, dass der Medizinproduktemarkt stark reguliert und durch vielfältige Produkt- und Marktzulassungsanforderungen gekennzeichnet ist. Ein QM-System für Medizinproduktehersteller muss daher zentral die Sicherung der Qualität

von Produkten und Dienstleistungen gewährleisten. Im Unterschied zu einem „traditionellen“ QM-System wie der ISO 9001 [1.4] resultiert daraus unmittelbar, dass die in der ISO 9001 dargelegten Regelungen zur Steigerung von Effektivität und Effizienz der Abläufe und Prozesse für Medizinproduktehersteller nur bedingt genutzt werden können. Die kurzfristigen „Stellschrauben“ einer Organisation im Medizinproduktemarkt zur Erhöhung der Geschäftsergebnisse enden dort, wo durch Produkt- oder Prozessänderungen eine Gefährdung von Anwendern oder Patienten nicht mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Dies hat dazu geführt, dass das im Bereich der Medizintechnik relevante QM-System, die EN ISO 13485 [1.5], spezielle Anforderungen stellt, die dem Thema Produktsicherheit höchste Priorität geben. Eine zentrale Stellung kommt auch dem Risikomanagement zu. Während diese Forderung in der derzeitigen ISO 9001:2008 [1.4] nicht direkt abgebildet ist, fordert die ISO 13485 an verschiedenen Stellen explizit die Etablierung und Umsetzung von Risikomanagementüberlegungen und -prozessen. Diese Forderungen werden durch eine Vielzahl an nationalen und internationalen Gesetzen, Normen und Standards ausgeführt und ergänzt. Erst im Kontext der gesamten „Regelungshierarchie“ können die Anforderungen an Medizinproduktehersteller vollständig verstanden und ins eigene QM-System implementiert werden.

Für den US-amerikanischen Markt bildet der 21 CFR 820 [1.6], 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 IMDRF (Nachfolgeorganisation der GHTF, jedoch ohne Industriebeteiligung) oder der ICH, mit der ISO 13485 harmonisiert. Es wird daher in den weiteren Ausführungen dieses Kapitels auf eine spezielle Berücksichtigung der QSR verzichtet. Allerdings werden in den Folgekapiteln bestehende relevante Unterschiede zwischen diesen beiden QM-Systemen dargestellt und erläutert.

## ■ 1.2 Die wesentlichen Anforderungen der ISO 13485

International stellt die EN ISO 13485 [1.5] die normative Basis für die Anforderungen an ein QM-System für Medizinproduktehersteller dar. Dieser Standard beschreibt ein übergreifendes Managementsystem zum Design und zur Herstellung von Medizinprodukten. Die ISO 13485 wurde erstmals 2003 veröffentlicht und löst früher gültige Dokumente, wie z.B. die ISO 46001 und ISO 46002 (beide von 1997) sowie die ISO 13488 (von 1996), ab.

Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika müssen in einem Konformitätsbewertungsverfahren ihre Übereinstimmung mit den EU-Richtlinien 93/42/EEC, 90/385/EEC bzw. 98/79/EEC [1.1 – 1.3] erfolgreich nachgewiesen haben, bevor diese in der Europäischen Union in den Verkehr gebracht werden dürfen. Die ISO-13485-Zertifizierung wird oft als erster Schritt zur Erlangung der Konformität mit den europäischen Richtlinien gesehen.

Bei Vorhandensein eines zertifizierten QM-Systems nach ISO 13485 wird angenommen, dass die auf den Markt zugelassenen Produkte allen Vorschriften im EU-Raum entsprechen (sogenannte *harmonisierte Norm*). Je nach Kritikalität eines Produkts kann dieser Nachweis durch eine Selbstdeklaration des Herstellers erfolgen, oder es ist eine zusätzliche Bestätigung durch eine sogenannte Benannte Stelle (*Notified Body*) erforderlich. Erst nach positiver Bewertung, dass ein konformes QM-System vorliegt und dessen Vorschriften eingehalten werden, gibt es, je nach Konformitätsverfahren, die Ermächtigung zur Kennzeichnung der Produkte mit dem CE-Kennzeichen, was gleichzeitig die Erlaubnis beinhaltet, ein Medizinprodukt nach Registrierung bei einer national zuständigen Behörde in der gesamten Europäischen Union in Verkehr zu bringen. Darüber hinaus haben einige Länder nationale Abweichungen bzw. Besonderheiten in den Anforderungen an ein QM-System, wie z.B. Kanada oder Japan, die, falls eine Lieferung in diese Länder geplant ist, in der Zertifizierung zu berücksichtigen sind. Details dazu siehe Kapitel 3.2, Punkt „Registrierung“.



**BEACHTE:** Es muss klar zwischen Medizinprodukteherstellern und OEMs im Sinne der Richtlinien auf der einen Seite und Zulieferern auf der anderen Seite unterschieden werden. Erstere müssen, Letztere können nach der ISO 13485 zertifiziert sein. Medizinproduktehersteller fordern jedoch bei der Auswahl ihrer Zulieferer vermehrt eine Zertifizierung nach diesem Standard oder legen die zutreffenden Anforderungen der ISO 13485 als vertragliche Bestandteile im Rahmen einer Qualitätssicherungsvereinbarung, z.B. als Zusatz zum bestehenden ISO-9001-QM-System, fest (siehe dazu auch Kapitel 8). Wichtige Zulieferer werden daher heute ohne zertifiziertes QM-System kaum noch akzeptiert, Lieferanten von produktkritischen Materialien und Dienstleistungen wird auf Dauer auch eine Zertifizierung nach ISO 13485 nahegelegt. Die vom Hersteller genannten „kritischen“ Lieferanten haben nach den Empfehlungen der Europäischen Kommission auch jederzeit mit unangemeldeten Audits von *Notified Bodies* zu rechnen.

Obwohl ein eigenständiges Dokument, wurde die ISO 13485 in vielen Bereichen auf die ISO 9001 abgestimmt. Es existieren jedoch einige Unterschiede, die im Folgenden dargestellt werden sollen:

- Die Anzahl der geforderten dokumentierten Verfahren steigt von sechs in der ISO 9001 auf 23 in der ISO 13485 an,
- keine dezidierte Forderung nach einem Kontinuierlichen Verbesserungsprozess, vorgegebene Prozesse müssen nur vorhanden und implementiert sein,
- Managementverantwortlichkeit in Bezug auf die gesetzlichen Forderungen sowie auf die Beurteilung von Abweichungen und Korrekturmaßnahmen,
- Aktivitäten und Nachweise während der Produktentwicklung,
- Qualifizierungs nachweise für Infrastruktur, Anlagen, Computer und Prozesse,

- Kontrolle der Arbeitsumgebung, insbesondere Hygiene- und Bekleidungsvorschriften,
- durchgängiger Risikomanagementprozess über den gesamten Lebenszyklus eines Produkts,
- Qualifizierung von Lieferanten,
- spezifische Anforderungen in der Produktherstellung und Rückverfolgbarkeit,
- spezifische Anforderungen zur Überprüfung der Wirksamkeit von korrekturellen und vorbeugenden Tätigkeiten,
- Anforderungen bei Vorgabe- und Nachweisdokumenten,
- spezifische Anforderungen für „Spezialprodukte“ wie z.B. transplantierbare oder sterile Produkte.

## **1.2.1 Derzeitige Unterschiede zwischen ISO 9001 und ISO 13485 im Detail**

### **1.2.1.1 Kundenzufriedenheit und ständige Verbesserung**

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

### **1.2.1.2 Managementverantwortlichkeit**

Verantwortung und Befugnisse müssen in der ISO 13485 nicht nur festgelegt und bekannt gemacht, sondern auch dokumentiert werden. Der Beauftragte der obersten Leitung muss zusätzlich zu den allgemeinen ISO-9001-Anforderungen auch die produktbezogenen gesetzlichen Anforderungen im Auge behalten. In der regelmäßigen Managementbewertung muss daher als zusätzlicher Punkt das Thema „neue oder überarbeitete gesetzliche Anforderungen bzw. Änderungen“ behandelt werden, um sicherzustellen, dass die Organisation die zutreffenden regulatorischen Vorgaben und Anforderungen erfüllt. Das können z. B. nationale Gesetze wie das Medizinproduktegesetz sein oder technische Normen wie „elektrische Sicherheitsstandards“ oder Spezialnormen

wie Risikomanagement nach ISO 14971 [1.7]. Die dahinter stehende Überlegung ist, dass aufgrund des vorhandenen Gefährdungspotenzials die Qualität von Medizinprodukten besonders abgesichert werden muss und dass dafür das Management die Letztverantwortung zu tragen hat.



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

### 1.2.1.3 Produktentwicklung

Die ISO 13485 fordert, dass für Design und Entwicklung ein festgelegtes Verfahren dokumentiert ist. Dieses Verfahren muss für jede Entwicklungsphase eine Bewertung, Verifizierung und Validierung des Designs beinhalten. Produktanforderungen (Spezifikationen bzw. Kundenanforderungen) müssen festgelegt und dokumentiert sein. Grundsätzlich müssen über alle Design- und Entwicklungsergebnisse Aufzeichnungen geführt werden. Details dazu siehe Kapitel 3.

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

Alle qualitätsrelevanten Räume, Versorgungseinrichtungen, Produktions- und Prüfequipments sowie IT-Systeme (Infrastruktur, Hard- und Software) müssen vor ihrer erstmaligen Verwendung in der Entwicklung und Serienfertigung qualifiziert sein (Details dazu siehe Kapitel 5). Unter „qualitätsrelevant“ sind dabei all jene Anlagen und Systeme zu verstehen, deren Fehlfunktion zu einer Beeinträchtigung des Endprodukts oder zu einer Gefährdung des Benutzers respektive Patienten führen könnte. Kann also eine Fehlfunktion durch z.B. nachfolgende Kontrollen oder Prüfungen nicht mit 100-prozentiger Sicherheit entdeckt werden, dann ist eine Qualifizierung oder Validierung dieser Anlagen und Systeme vorgeschrieben. Eine Qualifizierung oder Validierung kann aus wirtschaftlichen Gründen allerdings auch in Fällen 100-prozentiger Überprüfbarkeit in nachfolgenden Prozessschritten angebracht sein. Auch Prüf- und Freigabemethoden sowie Produktionsprozesse müssen validiert sein (Details dazu siehe Kapitel 6).



**BEACHTE:** Die abschließende Designvalidierung sowie klinische Studien müssen mit Serien- oder zumindest mit „seriennahen“ Teilen und Produkten durchgeführt werden. Aus diesem Grund kann die Forderung der ISO 13485 „Anlagen, Systeme, Methoden, Prozesse [...] sind vor ihrer erstmaligen Verwendung in der Serie zu qualifizieren/validieren“ schon vor „offizieller“ Serienlieferung zutreffend sein.

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

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

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

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

Details dazu siehe Kapitel 5 und 7.

### 1.2.1.6 Risikomanagementprozess über den gesamten Lebenszyklus

Während des gesamten Lebenszyklus eines Produkts (von der Entwicklung über die Produktion, Auslieferung, Inbetriebnahme und Service bis zur Außerbetriebnahme) muss das Unternehmen einen dokumentierten Risikomanagementprozess installieren. Der „Risikomanagementfile“ ist zu allen wichtigen Meilensteinen während der Produktentwicklung und in weiterer Folge in regelmäßigen Abständen auch bei Änderungen oder nach Auftreten außergewöhnlicher Ereignisse (z.B. gehäufte Ausfälle in der Produktion, Kundenreklamationen, Produktrückrufe, Hinweise aus der Literatur etc.) zu überprüfen und gegebenenfalls zu aktualisieren. Über den Ablauf des Prozesses sowie die identifizierten Risiken und die getroffenen Maßnahmen zur Reduzierung der

erkannten Risiken müssen nachvollziehbare Aufzeichnungen geführt werden. Die Ergebnisse aus dem Risikomanagementprozess sollen unter anderem auch als Anforderungen in neue Design- und Entwicklungsprojekte einfließen. Details dazu siehe auch Kapitel 2.

### **1.2.1.7 Qualifizierung von Lieferanten**

Für Lieferanten (auch Unterauftragnehmer) muss das Unternehmen ein dokumentiertes Verfahren festlegen, wie diese qualifiziert, ausgewählt und laufend in ihrer Leistungsfähigkeit überwacht werden. Das kann z.B. in Form von Verfahrensanweisungen erfolgen, die die Festlegung der Kritikalität von zugekauften Teilen und Dienstleistungen regeln, die Lieferantenauswahl inklusive Erstmusterfreigabe, die Wareneingangskontrolle etc. Die Auswahl der Lieferanten hat dabei sowohl die Kritikalität der zugekauften Teile und Dienstleistungen als auch die Prüfbarkeit/Erkennbarkeit eventueller Produktmängel zu berücksichtigen. Eine Qualitätssicherungsvereinbarung zwischen Hersteller und Lieferant soll vor Auftragsvergabe abgeschlossen werden, um sowohl die Qualität der gelieferten Produkte als auch die Fähigkeit des Lieferanten auf Dauer sicherzustellen. Diese Vereinbarung soll des Weiteren Verpflichtungen des Lieferanten umfassen, wie z.B. die Aufrechterhaltung eines QM-Systems, Durchführung von Wareneingangs- und In-Prozess-Kontrollen, Führung von Aufzeichnungen, Zustimmung zu Inspektionen, die Mitteilung von Änderungen und eine eindeutige Kommunikationsmatrix (wer wann bei welchem Ereignis zu informieren ist). Das Ergebnis aller Prüfungen und Entscheidungen muss entsprechend dokumentiert werden. Details dazu siehe auch Kapitel 8.

### **1.2.1.8 Anforderungen in der Produktherstellung und Rückverfolgbarkeit**

Für die Produktion bzw. Dienstleistungserbringung sind gemäß ISO 13485 Vorgabedokumente zur Verfügung zu stellen. Die Organisation muss festlegen, wie der Zustand eines Produkts während der internen Herstellprozesse aufrechterhalten wird. Das gilt insbesondere für Produkte mit begrenzter Haltbarkeit. Der Umgang mit Messmitteln ist in einem eigenen Vorgabedokument zu regeln. In Bezug auf Verpackung und Kennzeichnung müssen festgelegte Arbeitsvorgänge beschrieben sein. Computersoftware, die in kritischen Herstellprozessen verwendet wird, ist zu validieren. Ein beschriebenes Verfahren dafür ist gefordert. Bei der Herstellung von Produkten mit speziellen Anforderungen, z.B. bei sterilen Produkten, muss es dafür ein beschriebenes Verfahren geben.

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



**BEACHTE:** Produktfreigaben fordern in aller Regel ein Vier-Augen-Prinzip!

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

Ein spezielles Thema der ISO 13485 ist die Identifikation und Rückverfolgbarkeit von Produkten. Während der gesamten Produktherstellung muss die Organisation gewährleisten, dass das Produkt während der Herstellung und seiner gesamten Lebensdauer identifizierbar ist. Auch hier ist ein dokumentiertes Verfahren gefordert, welches die Handhabung und die geforderten Aufzeichnungen umfasst. Die Rückverfolgbarkeit soll sicherstellen, dass fehlerhafte Produkte im Markt rasch identifiziert und bei Notwendigkeit etwaige Rückrufe vom Markt ohne unnötige Zeitverzögerungen umgesetzt werden können. Eine rasche Rückverfolgung fehlerhafter Produkte im Markt wird auch durch neue gesetzliche Anforderungen (UDI *Unique Device Identification*) [1.8] [1.9] verstärkt unterstützt und gefordert.

In diesem Zusammenhang ist auch die Forderung der ISO 13485 zu sehen, wonach ein Unternehmen messen muss, ob die Kundenanforderungen erfüllt sind. Dies ist mit dem Auftrag verbunden, dass ein Rückmeldesystem vorhanden ist, welches frühzeitig über Qualitätsprobleme im Markt warnt. Die Vorgehensweise und Methoden zu diesem Zweck müssen festgelegt und beschrieben sein.

## 1.2.2 Ausblick auf neue Revisionen der Normen ISO 9001 und ISO 13485

Die zukünftig zu erwartenden Revisionen der beiden Normen werden sich grundlegend von den derzeitig gültigen unterscheiden. Speziell die in die Jahre gekommene ISO 9001 wird eine vollständige Überarbeitung der Kapitelstruktur erfahren. Anstelle der bisherigen acht Kapitel kommt in den ersten Draft-Veröffentlichungen eine neue Gliederungsstruktur mit zehn Kapiteln zur Anwendung mit den grundlegenden Kapiteln „Umfeld der Organisation“, „Führung“, „Planung“, „Ressourcen und Infrastruktur“, „Fertigung und Dienstleistungserbringung“, „Leistungsbewertung“ und „Verbesserung“. In der neuen Revision der ISO 9001 wird auch das Thema Risikomanagement eine wesentliche Forderung werden. Auch wenn noch Änderungen bis zur Veröffentlichung der Norm zu erwarten sind, steht bereits heute fest, dass die geplanten Änderungen massive Auswirkungen auf die etablierten QM-Systeme haben werden. Es bleibt in der Verantwortung des Herstellers, diese Änderungen zeitnah innerhalb der Übergangsfrist (geplant drei Jahre ab finaler Publizierung) umzusetzen.

Die derzeit geplanten Änderungen bei der ISO 13485 zeigen weitere Loslösungstendenzen von der ISO 9001 auf. Die Kapitelstruktur der acht Kapitel wird vorerst beibehalten,

jedoch werden viele Kapitel mit Hinweis auf regulatorische Anforderungen und Risikomanagement ergänzt. Weiterhin werden vertiefende Schwerpunkte auf Validierung, outgesourcete Prozesse, Lieferantenmanagement sowie Kundenrückmeldungen gelegt. Der derzeit verfügbare Entwurf zeigt in zahlreichen Unterkapiteln auch eine weitere Ergänzung der Anforderungen. Daher ist auch in dieser Norm zu erwarten, dass die Erfüllung der Anforderungen eine Erhöhung des Arbeitsaufwandes bedeuten wird. Die zu erwartenden Änderungen werden aber auch so manchen Hersteller zur Abwägung zwingen, ob er nur eine oder beide Zertifizierungen (ISO 9001/13485) in Zukunft aufrechterhalten wird. Der ursprüngliche Ansatz, den Einstieg mit der generellen ISO 9001 zur ermöglichen und anschließend eine weiterführende Spezialisierung durchführen zu lassen, wird aufgrund der unterschiedlichen Kapitelstruktur und abweichender Anforderungen neu zu überdenken sein. Jedoch muss man die finalen Drafts abwarten, um eine abschließende Bewertung durchführen zu können. Dies ist jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht möglich.

### 1.2.3 Dokumentenmanagement

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



Ungefähr in einem Viertel aller *FDA Warning Letters* des Jahres 2013 wurden schwere Verstöße gegen die Dokumentenmanagementvorschriften festgestellt. Entweder gab es keine beschriebenen Vorgaben in diesem Bereich, oder das Änderungsmanagement wies gravierende Mängel auf. Aber auch Fehler bei der Dokumentenaufbewahrung, nicht durchgeführte periodische Reviews und unzureichende Kommunikation und Schulung der Dokumente wurden beanstandet.

Dokumente lassen sich grundsätzlich in *Vorgabe- und Nachweisdokumente* unterteilen. *Vorgabedokumente* sind verbindliche Dokumente, welche Verantwortlichkeiten, Prozesse, Produkte, Arbeitsabläufe, Tools usw. beschreiben. Sie umfassen z. B. das Prozesshandbuch, Verfahrensanweisungen, Ausführungsunterlagen (z. B. Arbeitsanweisungen, Entwicklungsvorgaben, Fertigungsdokumente, Prüfanweisungen, Vertriebs- und Ser-

vicedokumente). Vorgabedokumente dürfen nicht von ein und derselben Person erstellt, geprüft und freigegeben werden. Neu erstellte Vorgabedokumente sind mit Dokumentennummer, Revision und Datum zu versehen. Vorgabedokumente müssen kontinuierlich geprüft und überarbeitet werden, um auf dem aktuellsten Stand von Wissen, Erfahrung und den anzuwendenden Regularien und Standards zu sein. Für Vorgabedokumente muss ein Änderungswesen beschrieben sein. Es hat sich bewährt, dass für die Erstellung und Lenkung von organisatorischen Vorgaben der jeweilige Bereichs- und Abteilungsverantwortliche Sorge trägt.

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



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

Im Folgenden sollen die wichtigsten Anforderungen, aber auch *Best Practice*-Erfahrungen zum Thema Dokumentation im GxP-Umfeld, wiedergegeben werden.

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

Ein vollständig beschriebenes und strikt exekutiertes Dokumentenmanagementsystem ist Grundvoraussetzung für jeden Medizinproduktehersteller. Dokumente dürfen nur von fachlich geeigneten und organisatorisch zuständigen Personen erstellt und freigegeben werden. Nach ihrer Freigabe, aber noch vor ihrem Inkrafttreten, sind Vorgabedokumente zu schulen und zu verteilen. Dabei muss sichergestellt werden, dass alle Mitarbeitenden nachweislich in alle Vorschriften eingeschult wurden, die für ihren Arbeitsbereich relevant sind.



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

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

## Erstellung, Prüfung und Freigabe von Dokumenten

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



**BEACHTE:** Wenn ein Mitarbeiter abwesend ist, unterschreibt sein offiziell benannter Vertreter gemäß Stellenbeschreibung. Der Name der ursprünglichen Person wird vom Vertreter gestrichen, muss aber noch lesbar bleiben, der Name der vertretenden Person in Klarschrift hinzugefügt werden.

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



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

- **Identifikation:** Dokumente müssen eindeutig identifizierbar sein. Um dies sicherzustellen, soll jede Seite eines Dokuments eine Dokumentennummer (oder eine andere eindeutige Identifikation), die Version oder das Datum sowie die Bezeichnung „Seite X von Y“ enthalten. Veränderungen an einem Dokument führen zu einer neuen Version des Dokuments.
  - **Referenzierung:** Verweise zwischen Dokumenten müssen eindeutig und auf allen betroffenen Dokumenten vorhanden sein. Eine eindeutige Zuordnung zwischen referenzierten Dokumenten kann durch die Angabe des Titels, der Dokumenten-ID oder eines anderen eindeutigen Merkmals des Dokuments, der Versionsnummer (falls notwendig) und des Ablageorts (falls sinnvoll und nicht aus anderen Angaben erkennbar) erreicht werden. Eine eindeutige Zuordnung zwischen Hauptdokument und Nachweisdokumenten kann erfolgen, indem ein eindeutiges Merkmal der Beilage im Hauptdokument, z. B. Versionsnummer bei Softwaretests, Seriennummer des Geräts etc., angegeben wird. Die Vollständigkeit von referenzierten Dokumenten soll einfach überprüfbar sein.
  - **Vorlagen:** Basiert ein Dokument auf einer qualitätsrelevanten Vorlage, muss die Identifikation (z. B. Dokumentennummer) der Vorlage inklusive Version auf dem Dokument ersichtlich sein.
  - **Archivierung und Aufbewahrung:** Von allen gelenkten Dokumenten (insbesondere von Nachweisdokumenten) müssen Archivierungs- und Aufbewahrungsfristen festgelegt werden. Als Grundregel für die minimale Aufbewahrungszeit eines Dokuments kann von folgender Faustregel ausgegangen werden: minimale Aufbewahrungsduauer = maximale Lebensdauer des Produkts + zwei Jahre (für eventuelle Reklamationsbearbeitung und Inspektionsnachweise).



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

Entwicklungs dokumente: Zeit bis zur Produktfreigabe + 5 +  
 $3 + 2 = 10$  Jahre ab Produktfreigabe

Produktionsaufzeichnungen Testkits:  $3 + 2 = 5$  Jahre

Reklamationsberichte: 2 Jahre



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

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

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

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

## Original und Kopie

Das *Original* eines Dokuments ist dasjenige Exemplar, das die Originalunterschrift trägt. Dies ist die manuelle Unterschrift bei Papierdokumenten oder die elektronische Signatur in einem validierten elektronischen Dokumentenmanagementsystem (siehe dazu Kapitel 5.5 „Computervalidierung“).

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



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

## Umgang mit Korrekturen auf und in Dokumenten

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

- Das Papier und die Druckfarbe müssen aus einem beständigen Material sein. Thermo-papier ist z.B. kein beständiges Material. Es empfiehlt sich, bei kritischen Dokumenten (z.B. Ausdrucke von Messergebnissen) eine Kopie des Thermoausdrucks anzuverfertigen.

- Leerfelder in Vorlagen müssen entweder ausgefüllt oder ausgestrichen werden, so dass keine nachträglichen Einträge möglich sind.
- Für handschriftliche Einträge oder Unterschriften muss ein Schreibgerät mit dauerhafter Schrift verwendet werden (z.B. Kugelschreiber, aber kein Bleistift oder Schreiber mit wasserlöslicher Tinte). Am besten sollte die Schriftfarbe Blau verwendet werden, um Originale einfach von Kopien unterscheiden zu können.
- Fehlerhafte Angaben (z. B. Schreibfehler) sind auf dem Papierdokument so auszustreichen, dass sie lesbar bleiben. Tipp-Ex, Ausradieren, Überkleben, Überschreiben und Ähnliches sind verboten.
- Alle Einträge müssen mit Visum (Kurzzeichen) und Datum versehen werden; falls erforderlich, soll der Grund für die Korrektur mitvermerkt werden.

## ■ 1.3 Literatur

- [1.1] *Europäisches Parlament und Europäischer Rat*: Amtsblatt Nr. L 169 vom 12.07.1993: Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte.
- [1.2] *Europäisches Parlament und Europäischer Rat*: Amtsblatt Nr. L 189 vom 20.07.1990: Richtlinie 90/385/EWG zum Abgleich der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte.
- [1.3] *Europäisches Parlament und Europäischer Rat*: Amtsblatt Nr. L 331 vom 27.10.1998: Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika.
- [1.4] EN ISO 9001:2008 – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen. (Deutsche Fassung: Deutsches Institut für Normung e. V.: DIN EN ISO 9001:2008, Dezember 2008.)
- [1.5] *Europäisches Komitee für elektrotechnische Normung (CENELEC)*: EN ISO 13485:2012 Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes. 2012. (Deutsche Fassung: Deutsches Institut für Normung e. V.: DIN EN ISO 13485:2012, Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen für regulatorische Zwecke. Beuth, 2012.)
- [1.6] *U. S. Food and Drug Administration (FDA)*: Code of Federal Regulations Title 21, Volume 1, Part 820 (21 CFR 820). 2012.
- [1.7] *Europäisches Komitee für elektrotechnische Normung (CENELEC)*: EN ISO 14971:2007 Medical devices – Application of risk management to medical devices. 2007. (Deutsche Fassung: Deutsches Institut für Normung e. V.: DIN EN ISO 14971:2009 Medizinprodukte – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte. Beuth, 2009.)
- [1.8] *U. S. Food and Drug Administration (FDA)*: Unique Device Identification, Doc. 2013-23059, 24.09.2013; <http://www.fda.gov/udi/>
- [1.9] *IMDRF*: UDI Guidance – Unique Device Identification (UDI) of Medical Devices, IMDRF/WG/N7FINAL:2013, Dezember 2013.