

Johann Harer

# Anforderungen an Medizinprodukte

Praxisleitfaden für Hersteller  
und Zulieferer

2., überarbeitete Auflage



HANSER

Johann Harer

## **Anforderungen an Medizinprodukte**



### **QZ** - News

Der wöchentliche Newsletter mit Branchennews, Produktneuheiten und Stellenanzeigen sowie neuen Büchern und Terminen rundum das Qualitätsmanagement. Gleich anmelden unter [www.qz-online.de/newsletter](http://www.qz-online.de/newsletter)



Johann Harer

# **ANFORDERUNGEN AN MEDIZINPRODUKTE**

Praxisleitfaden für Hersteller und Zulieferer

2., überarbeitete Auflage

HANSER



**MIX**  
Papier aus verantwortungsvollen Quellen  
**FSC® C014889**

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

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

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdrucks und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, sind vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren), auch nicht für Zwecke der Unterrichtsgestaltung, reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Zu diesem Buch gehört eine CD/DVD. Sollte diese nicht beiliegen, kann sie unter [fachbuch@hanser.de](mailto:fachbuch@hanser.de) unentgeltlich angefordert werden.

© 2014 Carl Hanser Verlag München  
<http://www.hanser-fachbuch.de>

Lektorat: Lisa Hoffmann-Bäuml  
Herstellung: Thomas Gerhardy  
Satz: Kösel Media GmbH, Krugzell  
Umschlaggestaltung: Stephan Rönigk  
Druck & Bindung: Friedrich Pustet, Regensburg  
Printed in Germany

ISBN 978-3-446-44041-8  
E-Book-ISBN 978-3-446-44021-0

**»Der Weltuntergang steht bevor,  
aber nicht so, wie Sie denken.  
Dieser Krieg jagt nicht alles in die Luft,  
sondern schaltet alles ab.«**



**Tom DeMarco**  
**Als auf der Welt das Licht ausging**

ca. 560 Seiten. Hardcover  
ca. € 19,99 [D] / € 20,60 [A] / sFr 28,90  
ISBN 978-3-446-43960-3  
Erscheint im November 2014

**Hier klicken zur  
Leseprobe**

Sie möchten mehr über Tom DeMarco und seine Bücher erfahren.  
Einfach reinklicken unter [www.hanser-fachbuch.de/special/demarco](http://www.hanser-fachbuch.de/special/demarco)

# Geleitwort

*Mag. DDr. Alexander Hönel, MSc, MBA, LL.M  
Leiter Institut Inspektionen, Medizinprodukte & Hämovigilanz  
Österreichisches Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen*

Kaum eine Materie ist derzeit mehr in Bewegung und grundlegender Veränderung begriffen als jene zum Medizinproduktrecht. Ausgehend von mehreren Zwischenfällen mit Hüft- und Brustimplantaten nimmt sich die Europäische Kommission derzeit des Themas an und arbeitet an einer grundlegend neuen Rechtsbasis für die Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika. Zwar bleibt für den Anwender vieles beim Alten, neu ist jedoch der EU-politische Druck und wie rasch diese Rechtsmaterie in den Fokus der Europäischen Kommission gerückt ist. Zugleich handelt es sich um eine komplexe Materie mit zahlreichen Schnittstellen – zum Arzneimittelrecht im Fall von Kombinationsprodukten, Überlappungen im „Borderline“-Bereich der Einstufung, zum Blut- und Geweberecht, um nur einige zu nennen.

Schwierig in der Umsetzung eines derartig komplexen Normengefüges wird es speziell dann, wenn das im Markt verfügbare Know-how nicht den Anforderungen entspricht. Dies ist im Medizinproduktebereich häufig der Fall, wie man als Behörde tagtäglich im Zuge der Abarbeitung von Vigilanzfällen, der Beantwortung von Anfragen und der Bewilligung von klinischen Prüfungen wahrnehmen kann. Verständlich einerseits in Anbetracht der steten Veränderung und der Interpretationsspielräume der Rechtsmaterie, aber auch der vielen KMU und der Zulieferer zur Medizinprodukteindustrie, die sich mit Medizinprodukten niedriger Risikoklassen befassen und vielfach nicht die personelle Kapazität aufweisen, sich umfassend mit all den angesprochenen Themenkomplexen zu beschäftigen. Zulieferer müssen beispielsweise geeignete Prozesse implementieren, damit der Hersteller die compliance seiner Produkte belegen kann. Auch handelt es sich beim Medizinproduktewesen um einen, im Vergleich zu Arzneimitteln, relativ jungen Themenkomplex. Dass er sich wesentlich vom gut etablierten Arzneimittelzulassungsprozess unterscheidet, erschwert den Zugang zusätzlich.

Andererseits jedoch ist diese Frage unlösbar mit der Patientensicherheit verbunden. Jede Maßnahme, das Know-how aufzuwerten, den handelnden Personen Mittel in die Hand zu geben, das zu tun, und Wege in Richtung Markt, Registrierung, Qualitätssicherung und damit Produktsicherheit aufzuzeigen, ist ausdrücklich zu begrüßen.

Nach meiner Meinung ist das im vorliegenden Fall hervorragend geglückt. Umso mehr, als Literatur, die nicht nur die rechtlichen Aspekte des Medizinproduktesektors, sondern auch den Praxiszugang übersichtlich und damit gut umsetzbar erläutert, Mangelware ist. Dem Werk sei daher wohlwollende Aufnahme am Markt im Sinne einer steten Steigerung der Produktqualität und -vielfalt zur Förderung der Therapieoptionen und der Patientensicherheit zu wünschen.

# Geleitwort

*Prof. (FH) Dipl.-Ing. Dr. Martin Zauner  
Leiter Studiengang Medizintechnik, Campus Linz, FH Oberösterreich*

Nachdem von der Entdeckung der Röntgenstrahlen bis zum Routineeinsatz der ersten Computertomografen mehr als 70 Jahre vergingen, stellt sich die Entwicklung der Medizintechnik aus heutiger Sicht in atemberaubender Geschwindigkeit dar. Getrieben durch den rasanten technologischen Fortschritt einerseits, wie aber auch durch den Kostendruck im Gesundheitswesen andererseits dürfen wir in immer kürzeren Abständen neue Forschungsergebnisse entlang der und zwischen den Innovationsdimensionen der Medizintechnik wahrnehmen und in marktreifen Medizinprodukten wiederfinden. So angenehm dies klingen mag, für Hersteller von Medizinprodukten sind damit hohe Anforderungen an fachliche Kenntnisse von modernen Technologien ebenso verbunden wie das Wissen um die regulatorischen Anforderungen für die Inverkehrbringung ihrer Produkte in den jeweiligen Zielmärkten. Sowohl erfahrene Hersteller, die zunehmend Zulieferer in die Herstellungsprozesse einbinden, wie auch Einsteiger in die Welt der Medizintechnik müssen sich dazu ständig mit den Neuerungen und damit verbundenen Herausforderungen auseinandersetzen. Da gerade in den letzten Jahren eine Vielzahl an Normen weiterentwickelt und auch wesentliche regulatorische Anforderungen erneuert wurden, stellen sich immer wieder Fragen an das „Was“ und „Wie“ bei der Herstellung von Medizinprodukten. Aber auch, wo man rasch und zusammenhängend diese Informationen findet.

Das vorliegende Werk gibt dazu effektive und praxisnahe Antworten. Es ist als Einstiegswerk für Personen vorgesehen, die Medizinprodukte herstellen und in bestimmten Zielmärkten in Verkehr bringen möchten. So zeigt es als Überblicks- und Nachschlagewerk, neben den fachlichen Grundlagen und wichtigen praktischen Tipps, die wichtigen Aspekte des qualifizierten und vollständigen Herstellungsprozesses für Medizinprodukte – für die Sicherheit von Patienten, Anwendern und Dritten.

# Vorwort

Der Markt für Medizinprodukte ist durch seine Größe, seine hohen Wachstumsraten, seine attraktiven Margen und seine technologischen Anforderungen in den letzten Jahren auch für Firmen interessant geworden, die bisher ihr Geschäftsfeld in anderen Bereichen etabliert hatten. Die Hersteller von Medizinprodukten unterliegen allerdings auf den internationalen Märkten einer zunehmenden Regulierung, die sich gerade für Newcomer oft als hohe Eintrittsbarriere erweist. Wer nicht alle Anforderungen der einschlägigen Gesetze und Normen befolgt, kann sich schnell mit einem zwar fertigen Produkt wiederfinden, das dann allerdings nicht in allen für ihn wichtigen Märkten in Verkehr gebracht werden darf. Erst durch die nachweisliche Erfüllung aller relevanten Richtlinien und Gesetze, die am besten durch die Implementierung eines geeigneten Qualitätsmanagementsystems erreicht wird, ist sichergestellt, dass ein Medizinprodukt ohne Verzögerungen am internationalen Markt zugelassen werden kann.

Das vorliegende Buch soll eine Orientierung liefern, wie das Qualitätsmanagementsystem 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, Herstellung, Installation und Betreuung. Durch zahlreiche Praxisbeispiele und Hinweise 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 haben. Dazu bietet das Buch eine ausgewogene Mischung aus Expertenwissen, Erfahrungswerten und praxiserprobten Methoden. Dadurch vermittelt das Werk nicht nur einen raschen Überblick über die wichtigsten Anforderungen im Medizinproduktebereich, sondern zeigt auch konkrete und erprobte Wege auf, wie diese Anforderungen in der Praxis erfüllt werden können.

Das Buch wendet sich an Personen aus allen Bereichen der Organisation, die die ersten Schritte in den Medizinproduktebereich gehen wollen, sowie an Praktiker, die den einen oder anderen Tipp mitnehmen wollen, wie sie Prozesse, Methoden oder Tools in Zukunft besser nutzen oder optimieren können. Erfahrene Mitarbeiter aus dem Medizinproduktebereich werden in den Literaturhinweisen und auf der beiliegenden CD-ROM Anregungen und weitergehende Informationen erhalten.

In der zweiten Auflage des Buches haben wir, soweit möglich, Anregungen unserer Leserinnen und Lesern zur Erstaufgabe aufgenommen, die sich vor allem in der Neu-

gliederung des Inhalts und zahlreichen Ergänzungen widerspiegeln. Zudem wurden anstehende Neuerungen wie z. B. die geplanten Normenänderungen der ISO 9001 und ISO 13485, die neuen EU-Medizinprodukteverordnungen, die Einführung eines Unique Device Identifiers und vieles andere mehr berücksichtigt. Damit erfahren Sie als Leser nicht nur den aktuellen Stand der Normen und Vorschriften, sondern können sich bereits ein Bild davon machen, wie sich das regulatorische Umfeld in den kommenden ein bis zwei Jahren verändern wird. Für die praktische Arbeit wurde ergänzend dazu auch die beigelegte CD erweitert und inhaltlich überarbeitet.

Den Leserinnen und Lesern wünsche ich trotz des zeitweise vielleicht „sperrigen“ Themas eine spannende Lektüre und hoffe, dass das praxisnahe Vermitteln des regulatorischen Umfeldes dazu beiträgt, die in ihren Organisationen vorhandenen Abläufe und Methoden zu verbessern.

*Johann Harer*

# Einleitung

Das wichtigste Mittel, um den richtigen Weg zu finden, ist, die falschen zu vermeiden.

*Manfred Rommel, Oberbürgermeister von Stuttgart von 1974 bis 1996.*

Die Idee zu diesem Buch nahm vor ungefähr drei Jahren im Zuge der Entwicklung einer neuen Produktfamilie erstmals konkrete Formen an. Die Anforderungen an das neue Produkt machten es notwendig, neue Wege bei der Qualitätsplanung und präventiven Qualitätssicherung zu erarbeiten. Das führte nicht nur zu einer „Nachjustierung“ der internen Entwicklungs-, Herstell- und Prüfprozesse, wie z.B. Design of Experiments (DoE), Fehlermöglichkeits- und -influssanalyse (FMEA), Designverifizierung, Methoden- und Prozessvalidierung oder statistische Prüfplanung, sondern es erforderte auch eine wesentlich engere Zusammenarbeit und Abstimmung mit externen Lieferanten und Partnern, als dies bei vorangegangenen Produktgenerationen der Fall war.

Im Zuge der Qualifizierung der neuen Lieferanten stellte sich heraus, dass diese zwar hervorragende technische Fähigkeiten sowie effiziente Produktionsprozesse und -anlagen vorweisen konnten, die meisten von ihnen aber umfangreiche „weiße Flecken“ in Bereichen hatten, deren Beherrschung für die compliance, d.h. die rechtskonforme Ausführung im Medizinproduktebereich, Voraussetzung ist. Vor allem kleine und mittlere Firmen hatten Probleme, die spezifischen Anforderungen an Medizinproduktehersteller – wie „Prozessvalidierung“, „Computervalidierung“, „Rückverfolgbarkeit“, „Rückhaltmuster“, „Vier-Augen-Prinzip“ oder umfangreiche Dokumentations- und Aufzeichnungspflichten – zu verstehen und in weiterer Folge zu implementieren.

Auch bei der Implementierung zeigte sich immer wieder, wie schwierig es ist, die in einem Großkonzern selbstverständlichen Anforderungen an Qualitätssicherung und compliance auch bei kleineren Firmen „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.

Das vorliegende Buch gibt einen Überblick über das gesetzliche und normative Umfeld für Medizinproduktehersteller und deren Zulieferer: Welche Vorschriften existieren, wie sind sie zu interpretieren und wie stehen sie zueinander in Wechselwirkung? Das Buch gibt des Weiteren praktische Tipps und Hinweise, wie diese Vorschriften in der Praxis umgesetzt werden können. (Anmerkung: Der Begriff „Medizinprodukte“ umfasst

in diesem Buch, falls nicht explizit erwähnt, immer auch In-vitro-Diagnostik- und aktive implantierbare Medizinprodukte.) Dabei werden schwerpunktmäßig jene Kapitel herausgegriffen, die sich aus unserer Sicht als kritisch für die Produktqualität und -compliance herausgestellt haben. Es richtet sich an alle Personen, die in den Medizinproduktebereich einsteigen wollen und an einem Überblick über die wichtigsten regulatorischen Dos and Don'ts interessiert sind. Weiterhin an all jene Personen in der Entwicklung, Produktion, Qualitätssicherung, Reklamationsbearbeitung, im Einkauf und Engineering sowie im Qualitätsmanagement (QM) einer Medizinproduktefirma, die sich zu einzelnen Fragen praktische Tipps oder ergänzende Hinweise holen wollen.

Ein den regulatorischen Vorschriften entsprechendes QM-System ist in vielen Ländern Voraussetzung, um ein Medizinprodukt in einem Land in Verkehr bringen zu können. Global haben sich zwei QM-Systeme, die ISO 13485 für die EU, Kanada, Australien und viele weitere Länder sowie die Quality System Regulation 21 CFR 820 in den USA etabliert. 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 – 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 Geld- und Gefängnisstrafen.

Der Aufbau dieses Buches folgt einem Gedankenfluss, der sich am Lebenszyklus eines Produkts orientiert. Zu Beginn werden in Kapitel 1 überblicksmäßig die wesentlichen Anforderungen der ISO 13485 respektive der US-amerikanischen Quality System Regulations im Vergleich zu den Anforderungen der ISO 9001 vorgestellt. Insbesondere die Ausführungen zur Dokumentation sind essenziell, wenn die Forderungen der nachfolgenden Kapitel normenkonform umgesetzt werden sollen. Risikomanagement erhält ein eigenständiges Kapitel 2, weil das Risikomanagement die zentrale Rolle in nahezu allen Prozessen einer Medizinprodukteorganisation spielt. In allen Folgekapiteln werden die Ausführungen zu diesem Thema entweder referenziert oder spezifisch adaptiert ausgeführt. Es folgt in Kapitel 3 eine Vorstellung des regulatorischen Umfeldes, das mit entsprechenden Zulassungsanforderungen in den wichtigsten Märkten abschließt. Entsprechend der Wertschöpfungskette werden die zentralen Prozesse – Entwicklung, Produktion und deren Begleitprozesse – diskutiert. Das Kapitel 4, Entwicklung von Medizinprodukten, hat vor allem zum Inhalt, wie ein neues Produkt entwickelt werden soll, damit es sicher, funktionsfähig und nachvollziehbar ist, d. h., es geht um das Thema Quality by Design und traceability. Die vorschriftenkonforme Umsetzung der Kapitel 5 und 6, GEP/GMP-konforme Produktionsanlagen, Qualifizierung und Computervalidierung sowie Prozess- und Methodvalidierung, sind die Basis jeder guten Herstellpraxis und leiten in die eigentliche Produktion über. Kapitel 7, Produktion und Prozesskontrolle gemäß cGMP, konzentriert sich vor allem auf die Anforderungen spezifisch für Medizinprodukte, wie Herstell- und Prüfvorgaben, Arbeitsumgebungen, Mitarbeiterschulung, Anlagen und Prüfmittel, damit in der Serie eine reproduzierbare Produktqualität

erreicht werden kann. Weiterhin, welche Maßnahmen im Fall von Fehlern und Abweichungen ergriffen werden müssen und wie Aufzeichnungen zu führen sind, damit eine Rückverfolgbarkeit sichergestellt ist. Das folgende Kapitel 8, Lieferantenmanagement, steht im engen Zusammenhang mit den Abläufen und Forderungen während der Entwicklung und auch während der Serienproduktion. Auswahl, Qualifizierung, Monitoring und Entwicklung eines Lieferanten tragen nicht nur wesentlich dazu bei, Kosten und Qualität eines Produkts zu verbessern, sondern sind auch wesentliche regulatorische Anforderungen.

Trotz guter Design- und Herstellprozesse sind Mängel und Abweichungen bei Produkten und Prozessen nicht auszuschließen. Den Anforderungen nach einem funktionierenden und effizienten Korrektur- und Verbesserungsmanagement kommt daher eine wichtige Rolle zu und wird in einem eigenen Kapitel 9 beschrieben. Zentral ist hierbei eine wirksame Ursachenanalyse, da diese entscheidend dafür ist, ob ein Fehler rasch beseitigt und ein Wiederauftreten verhindert werden kann. Auch die Bedeutung einer ausreichenden Einbindung des Managements in den Korrektur- und Verbesserungsprozess wird betont. Die beiden abschließenden Kapitel stellen die „Außensicht“ auf eine Medizinproduktefirma dar. Aus Behördensicht werden in Kapitel 10 Behördenanforderungen und behördliche Inspektionen dargestellt, wie die gesetzlichen Anforderungen kontrolliert und ihnen Nachdruck verliehen werden. Die Sicht eines Zulieferers zeigt im abschließenden Kapitel 11 exemplarisch auf, wie der Weg von einer ISO-9000er-Organisation zu einem ISO-13485-zertifizierten Hersteller aussehen kann und welche Herausforderungen auf diesem Weg überwunden werden müssen.

Auch wenn die einzelnen Kapitel logisch aufeinander aufbauen, können die Kapitel auch einzeln und in beliebiger Reihenfolge gelesen werden. Entsprechende Querverweise stellen die jeweils notwendigen Verbindungen zu anderen Kapiteln her und erlauben, bei Interesse weiterführende Erklärungen in diesen Kapiteln nachzuschlagen.

Leitfragen am Anfang jedes Kapitels verschaffen dem Leser einen raschen Überblick über den Zweck und die inhaltlichen Schwerpunkte dieses Kapitels. Vier verschiedene Typen von Informationskästchen zeigen an, wenn einzelne Themenbereiche besondere Aufmerksamkeit verdienen. Dabei wird zwischen „Beachte“, „Merke“, „Tipp“ und „Beispiel“ unterschieden.



**MERKE:** Fasst vorher bereits Gesagtes zusammen



**BEACHT:** Verweist auf kritische gesetzliche Anforderungen, deren Nichtbeachtung negative Konsequenzen nach sich zieht



**TIPP:** Gibt praktische Hinweise zur Umsetzung



**BEISPIEL:** Gibt Beispiele zum Verständnis an

Zusätzlich enthält jedes Kapitel einen Literaturanhang, der die wichtigsten Quellen, vor allem Gesetze, Normen und Kommentare, enthält. Weiterführende Literatur wird, soweit sinnvoll, angeführt, wobei jedoch bewusst auf eine allzu 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 besondere Beigabe liegt dem Buch eine CD-ROM bei, die nicht nur nützliche Vorlagen und Beispiele enthält, sondern auch das gesamte Buch im PDF-Format.

## **Dank**

Allen Autorinnen und Autoren sei dafür gedankt, dass sie ihre Kenntnisse und ihre langjährige Erfahrung aus ihren Fachgebieten in dieses Buch eingebracht haben und dafür auch bereit waren, viele Stunden ihrer Freizeit dafür einzusetzen. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die Bereitschaft aller Autorinnen und Autoren, neben ihrem Fachkapitel auch in fachverwandten Kapiteln mitzuarbeiten bzw. diese einem Review zu unterziehen. Durch ihre Vorschläge und Kommentare ergaben sich zum Teil völlig neue Aspekte und Blickwinkel, die in den finalen Text eingearbeitet werden konnten.

Den Herren DDr. Alexander Hönel und Dr. Martin Zauner sei für die Geleitworte herzlichst gedankt. Besonderer Dank der Firma Roche dafür, dass sie mir die Möglichkeit geboten hat, in einem globalen Umfeld jene Erfahrungen zu machen, die in dieses Buch eingeflossen sind. Dem Cluster Human.technology Styria danke ich für die zur Verfügung gestellten Plattformen, die den Dialog zwischen Herstellern, Zulieferern, Forschungseinrichtungen und Behörden wesentlich gefördert haben. Abschließend möchte ich meiner Familie für ihr Verständnis danken, dass ich viele Stunden in das Verfassen der Artikel und in die redaktionelle Arbeit investiert habe.

# Inhalt

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>QM-Systeme</b> .....  | <b>1</b>  |
| 1.1      | Einleitung .....   | 1         |
| 1.2      | Die wesentlichen Anforderungen der ISO 13485 .....                         | 2         |
| 1.2.1    | Derzeitige Unterschiede zwischen ISO 9001 und<br>ISO 13485 im Detail ..... | 4         |
| 1.2.2    | Ausblick auf neue Revisionen der Normen ISO 9001<br>und ISO 13485 .....    | 8         |
| 1.2.3    | Dokumentenmanagement .....   | 9         |
| 1.3      | Literatur .....  | 14        |
| <b>2</b> | <b>Risikomanagement</b> .....  | <b>15</b> |
| 2.1      | Einleitung .....   | 15        |
| 2.2      | Grundlagen und Gesetze .....   | 16        |
| 2.3      | Risikomanagementprozess nach ISO 14971 .....                               | 18        |
| 2.3.1    | Risikoanalyse .....  | 19        |
| 2.3.2    | Risikobewertung .....  | 24        |
| 2.3.3    | Risikobeherrschung .....   | 26        |
| 2.3.4    | Restrisikoakzeptanz .....  | 28        |
| 2.3.5    | Produktbeobachtung .....   | 28        |
| 2.3.6    | Dokumente des Risikomanagementprozesses .....                              | 29        |
| 2.4      | Methoden im Risikomanagement .....   | 31        |
| 2.4.1    | Voraussetzungen für die Durchführung .....                                 | 32        |
| 2.4.2    | Häufig verwendete Risikomanagementmethoden .....                           | 34        |
| 2.4.3    | Fehlermöglichkeits- und -influssanalyse .....                              | 35        |
| 2.4.4    | Fehlerbaumanalyse .....  | 37        |
| 2.4.5    | Ishikawa-Diagramm .....  | 39        |
| 2.5      | Wissensbasiertes Risikomanagement .....                                    | 40        |
| 2.5.1    | Risikomanagement-Softwaresysteme .....                                     | 41        |
| 2.6      | Ergebnisse und Zusammenfassung .....                                       | 42        |
| 2.7      | Literatur .....  | 42        |

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| <b>3</b> | <b>Rechtliches Umfeld und Zulassungsanforderungen</b>       | <b>45</b>  |
| 3.1      | Einleitung  | 45         |
| 3.2      | Erfolgreicher Marktzugang: Zulassungsanforderungen erfüllen | 46         |
| 3.2.1    | Europäische Union   | 46         |
| 3.2.2    | USA   | 66         |
| 3.2.3    | Kanada  | 71         |
| 3.2.4    | China   | 73         |
| 3.2.5    | Japan   | 75         |
| 3.2.6    | Brasilien   | 77         |
| 3.3      | Patente und Lizenzen  | 79         |
| 3.4      | Zusammenfassung   | 79         |
| 3.5      | Literatur   | 80         |
| <b>4</b> | <b>Entwicklung von Medizinprodukten</b>                     | <b>85</b>  |
| 4.1      | Einleitung  | 85         |
| 4.2      | Gesetzliche Anforderungen an die Entwicklung                | 86         |
| 4.2.1    | Aus den Direktiven der EU                                   | 86         |
| 4.2.2    | Aus der Design Control der FDA                              | 87         |
| 4.3      | Eckpunkte der Produktentwicklung                            | 87         |
| 4.3.1    | Projektstart  | 88         |
| 4.3.2    | Design und Entwicklungsplanung                              | 89         |
| 4.3.3    | Design Input  | 89         |
| 4.3.4    | Design Output   | 90         |
| 4.3.5    | Design Reviews  | 91         |
| 4.3.6    | Freigabe für die Vermarktung                                | 92         |
| 4.4      | Weg zu den Eckpunkten: Entwicklungsphasen                   | 92         |
| 4.4.1    | Vorgehen nach einem Entwicklungsmodell                      | 92         |
| 4.4.2    | Design- und Entwicklungsphasen                              | 94         |
| 4.5      | Prozesse für die Entwicklung                                | 104        |
| 4.5.1    | Projektmanagement   | 104        |
| 4.5.2    | Qualitätssicherung in der Entwicklung                       | 109        |
| 4.5.3    | Teilprozesse im Entwicklungsablauf und ihre Verbindungen    | 110        |
| 4.5.4    | Unterstützende Entwicklungsprozesse                         | 120        |
| 4.6      | Software als Medizinprodukt                                 | 122        |
| 4.6.1    | Besonderheiten für die Software                             | 122        |
| 4.6.2    | IT Security für Software in Medizinprodukten                | 125        |
| 4.7      | Zusammenfassung   | 127        |
| 4.8      | Literatur   | 128        |
| <b>5</b> | <b>GEP/GMP-konforme Produktionsanlagen</b>                  | <b>131</b> |
| 5.1      | Einleitung  | 131        |
| 5.2      | Rechtliche Grundlagen GEP/GMP                               | 133        |

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| 5.3      | GEP/GMP-konforme Produktion                           | 134        |
| 5.3.1    | GMP-konforme Spezifikation von Anlagen                | 135        |
| 5.3.2    | Qualifizierung und Validierung in der Produktion      | 137        |
| 5.3.3    | Ablauf der Qualifizierung – Qualifizierungsphasen     | 141        |
| 5.3.4    | Risikobasierte Qualifizierung                         | 148        |
| 5.4      | GMP-konformes Anlagendesign                           | 157        |
| 5.4.1    | Anforderungen an Produktionsräume                     | 158        |
| 5.4.2    | Anforderungen an Produktionsanlagen                   | 159        |
| 5.4.3    | GMP-konforme technische Dokumentation                 | 161        |
| 5.4.4    | GMP-gerechte Kalibrierung                             | 161        |
| 5.4.5    | GMP-konforme Instandhaltung                           | 163        |
| 5.5      | Computervalidierung                                   | 167        |
| 5.5.1    | Validierung – Überblick                               | 169        |
| 5.5.2    | Validierungsansätze                                   | 171        |
| 5.5.3    | Festlegung des Validierungsumfanges                   | 173        |
| 5.5.4    | Elektronische Aufzeichnungen und Unterschriften       | 174        |
| 5.5.5    | Periodische Evaluierung                               | 176        |
| 5.5.6    | Lieferantenbewertung                                  | 176        |
| 5.5.7    | Best Practice   | 178        |
| 5.6      | Zusammenfassung                                       | 179        |
| 5.7      | Literatur   | 180        |
| <b>6</b> | <b>Prozess- und Methodvalidierung</b>                 | <b>183</b> |
| 6.1      | Prozessvalidierung                                    | 183        |
| 6.1.1    | Rechtliche Grundlagen, Normen und Richtlinien         | 184        |
| 6.1.2    | Definition und Nutzen der Prozessvalidierung          | 185        |
| 6.2      | Die Rolle von Prozessentwicklung und Risikomanagement | 186        |
| 6.3      | Potenzial und Stellenwert statistischer Methoden      | 187        |
| 6.4      | Die Prozessvalidierung                                | 189        |
| 6.4.1    | Masterplanung   | 190        |
| 6.4.2    | Ablauf der Prozessvalidierung                         | 192        |
| 6.4.3    | Planung, Durchführung und Abschluss                   | 196        |
| 6.4.4    | Besondere Rahmenbedingungen                           | 203        |
| 6.4.5    | Der Erhalt des validen Zustands                       | 204        |
| 6.5      | Methodvalidierung                                     | 206        |
| 6.5.1    | Zweck der Methodvalidierung                           | 206        |
| 6.5.2    | Ablauf der Methodvalidierung                          | 207        |
| 6.6      | Zusammenfassung                                       | 210        |
| 6.7      | Literatur   | 211        |
| <b>7</b> | <b>Produktion und Prozesskontrolle gemäß cGMP</b>     | <b>213</b> |
| 7.1      | Grundlagen und Gesetze, Anforderungen                 | 213        |

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| 7.2      | Wareneingang  | 215        |
| 7.2.1    | Wareneingangsprozesse                                   | 215        |
| 7.2.2    | Test und Inspektion von zugelieferten Produkten         | 216        |
| 7.2.3    | Stichprobenprüfung                                      | 219        |
| 7.3      | Herstellprozess   | 221        |
| 7.3.1    | Mitarbeiterschulung                                     | 221        |
| 7.3.2    | Anforderungen an den Arbeitsplatz und das Arbeitsumfeld | 222        |
| 7.3.3    | Monitoring von Umgebungsbedingungen                     | 223        |
| 7.4      | In-Prozess-Kontrolle                                    | 224        |
| 7.5      | Endkontrolle  | 224        |
| 7.5.1    | Kontrolle der Beschriftung und Verpackung               | 225        |
| 7.5.2    | Produktfreigabe   | 225        |
| 7.5.3    | Aufzeichnungen  | 226        |
| 7.5.4    | Rückhaltmuster  | 228        |
| 7.6      | Abweichungsmanagement                                   | 228        |
| 7.6.1    | Rückweisung, Weiterverwendung, Sonderfreigabe           | 230        |
| 7.6.2    | Geplante Abweichungen                                   | 232        |
| 7.7      | Rückverfolgbarkeit                                      | 232        |
| 7.8      | Mess- und Prüfmittel                                    | 234        |
| 7.8.1    | Grundsätze  | 234        |
| 7.8.2    | Prüfmittel – Klassifizierung und Überwachung            | 235        |
| 7.8.3    | Prüfmitteldokumentation                                 | 238        |
| 7.8.4    | Vorgehensweise bei Abweichungen                         | 239        |
| 7.8.5    | Berechnung der nächsten Fälligkeit                      | 240        |
| 7.8.6    | Außerbetriebnahme von Prüfmitteln                       | 242        |
| 7.8.7    | Prüfmittel bei externen Lieferanten                     | 243        |
| 7.9      | Lagerung und Transport                                  | 245        |
| 7.10     | Installation und Service                                | 246        |
| 7.11     | Zusammenfassung   | 246        |
| 7.12     | Literatur   | 247        |
| <b>8</b> | <b>Lieferantenmanagement</b>                            | <b>249</b> |
| 8.1      | Einleitung  | 249        |
| 8.2      | Rechtliche Grundlagen                                   | 250        |
| 8.3      | Lieferantenmanagementprozess                            | 252        |
| 8.3.1    | Planung   | 253        |
| 8.3.2    | Risikobewertung   | 254        |
| 8.3.3    | Vorauswahl möglicher Lieferanten                        | 255        |
| 8.3.4    | Lieferantenbewertung und -auswahl                       | 259        |
| 8.3.5    | Fixieren der Kontrollen                                 | 265        |
| 8.3.6    | Laufende Messung und Bewertung der Lieferungen          | 267        |
| 8.3.7    | Rückmeldung und Kommunikation                           | 269        |

|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| 8.4       | Zusammenfassung .....   | 271        |
| 8.5       | Literatur .....   | 271        |
| <b>9</b>  | <b>Korrektur- und Verbesserungsmanagement .....</b>                             | <b>273</b> |
| 9.1       | Einleitung .....  | 273        |
| 9.2       | Rechtliche Grundlagen .....   | 275        |
| 9.3       | Phasen des Korrektur- und Verbesserungsprozesses .....                          | 276        |
| 9.3.1     | Planung .....   | 277        |
| 9.3.2     | Messung und Analyse .....   | 279        |
| 9.3.3     | Verbesserung .....  | 279        |
| 9.3.4     | Managementreview .....  | 286        |
| 9.4       | Zusammenfassung .....   | 287        |
| 9.5       | Literatur .....   | 288        |
| <b>10</b> | <b>Behördenanforderungen und behördliche Inspektionen ....</b>                  | <b>289</b> |
| 10.1      | Einleitung .....  | 289        |
| 10.2      | Behördliche Zuständigkeiten in den deutschsprachigen<br>Ländern (D_A_CH) .....  | 290        |
| 10.2.1    | Deutschland .....   | 290        |
| 10.2.2    | Österreich .....  | 291        |
| 10.2.3    | Schweiz .....   | 292        |
| 10.3      | Arten von Inspektionen .....  | 292        |
| 10.3.1    | Ablauf der Inspektion .....   | 293        |
| 10.3.2    | Anlassbezogene Inspektion .....   | 294        |
| 10.3.3    | Routineinspektion beim Hersteller .....   | 295        |
| 10.3.4    | Routineinspektion beim Anwender/Betreiber .....                                 | 301        |
| 10.3.5    | Dokumentation des Vigilanzsystems .....   | 303        |
| 10.3.6    | Die FDA-Herstellerinspektion .....  | 306        |
| 10.4      | Zusammenfassung .....   | 312        |
| 10.5      | Literatur .....   | 313        |
| <b>11</b> | <b>Erfahrungsbericht eines Zulieferers .....</b>                                | <b>317</b> |
| 11.1      | Einleitung .....  | 317        |
| 11.2      | Der strategische Ansatz .....   | 318        |
| 11.3      | Anforderungen an das QM-System eines Lieferanten<br>in der Medizintechnik ..... | 320        |
| 11.4      | Dokumentationsanforderungen .....   | 323        |
| 11.5      | Risikomanagement des Lieferanten .....  | 325        |
| 11.6      | Entwicklungsprozess eines Medizinproduktelieferanten .....                      | 327        |
| 11.7      | Herstellung von Medizinprodukten .....  | 329        |
| 11.7.1    | Anforderungen an die Umgebungsbedingungen .....                                 | 329        |
| 11.7.2    | Rückverfolgbarkeit .....  | 330        |

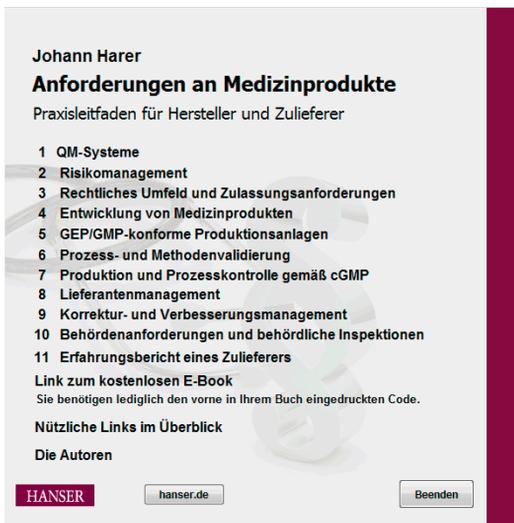
|                              |   |            |
|------------------------------|---|------------|
| 11.7.3                       | Fertigungsvorgaben und Arbeitsanweisungen ..... | 332        |
| 11.7.4                       | Qualitätssicherung .....                        | 333        |
| 11.7.5                       | Wartung und Instandhaltung .....                | 334        |
| 11.8                         | Beschwerdemanagement eines Lieferanten .....    | 335        |
| 11.9                         | Validierung .....                               | 337        |
| 11.10                        | Zusammenfassung .....                           | 338        |
| 11.11                        | Literatur .....                                 | 338        |
| <b>Glossar</b>               | .....   | <b>339</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> | .....   | <b>350</b> |
| <b>Index</b>                 | .....   | <b>356</b> |
| <b>Autoren</b>               | .....   | <b>361</b> |

# Informationen zur CD

Die CD startet automatisch und läuft problemlos auf:

- Windows 2000, Windows XP, Windows Vista, Windows 7 oder höher,
- Prozessor: Pentium 4 (oder Equivalent, 120 MHz) oder höher,
- 32 MB RAM oder höher,
- 1024 × 768-Display mit 16 Bit oder höher.

Sie können bequem die Daten von der CD starten und die Dateien in Ihre gewünschten Verzeichnisse abspeichern. Legen Sie die CD in das entsprechende Laufwerk, es erscheint dann automatisch die Startmaske (Bild 1).



**Bild 1:** Anforderungen an Medizinprodukte - Startmaske

Die CD ist entsprechend dem Buch gegliedert. Sie erhalten zu jedem Kapitel die Arbeitshilfen vorwiegend in den gängigen Microsoft-Formaten. Bei den in die CD eingebundenen Dateien handelt es sich jeweils um die Version 2007.

Sollte die CD nicht automatisch starten, dann drücken Sie bitte die Anwendungsdatei „Anforderungen\_für\_Medizinprodukte\_starten.exe“. Sie können auch direkt über den Explorer auf die CD zugreifen und die Daten beliebig abspeichern. Unter dem Ordner „Alle\_Daten“ finden Sie noch mal alle Daten ohne die Einbindung in die Anwendung. Hier sind die Dateien auch in den 2003-Versionen abgespeichert.

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an Lisa Hoffmann-Bäumli,  
E-Mail: [Lisa.Hoffmann@hanser.de](mailto:Lisa.Hoffmann@hanser.de).



# 1

# QM-Systeme

J. Harer

## ■ 1.1 Einleitung



### SCHWERPUNKTE:

- Was sind die wesentlichen Anforderungen an Medizinprodukt-hersteller?
- 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 GHTE, 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“.



**BEACHTEN:** 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,
- Qualifizierungsnachweise 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 korrektiven 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 potenziellen Risiko führt, Produktfehler zu erhalten, und es, damit verbunden, zu einer Gefährdung von Anwendern oder Patienten kommen könnte. Eine weitere Ursache ist, dass Produkte vor ihrer Inverkehrbringung in sehr umfangreichen und aufwendigen Verifikations- und Validierungsschritten bzw. Zulassungsverfahren nachweisen müssen, dass sie ihre spezifizierten Leistungsmerkmale erfüllen und „sicher“ sind. Jede größere Änderung bedeutet nun, dass ein Teil oder sogar alle 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.



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

### 1.2.1.3 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).



**BEACHTEN:** 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 Bekleidungs Vorschriften

Da viele Medizinprodukte in aseptischen Bereichen (z. B. Operationsaal) 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 Bekleidungs Vorschrift 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 derzeit 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,