



— Randolph Stender

Qualitätsmanagement für Hersteller von Medizinprodukten

Praxisleitfaden zur DIN EN ISO 13485
und den neuen EU-Verordnungen

2., aktualisierte und
erweiterte Auflage

Beuth

Qualitätsmanagement für Hersteller von Medizinprodukten

(Leerseite)



Randolph Stender

Qualitätsmanagement für Hersteller von Medizinprodukten

Praxisleitfaden zur DIN EN ISO 13485
und den neuen EU-Verordnungen

2., aktualisierte und erweiterte Auflage 2019

Herausgeber:
DIN Deutsches Institut für Normung e. V.

Beuth Verlag GmbH · Berlin · Wien · Zürich

Herausgeber: DIN Deutsches Institut für Normung e. V.

© 2019 Beuth Verlag GmbH

Berlin · Wien · Zürich

Saatwinkler Damm 42/43

13627 Berlin

Telefon: +49 30 2601-0

Telefax: +49 30 2601-1260

Internet: www.beuth.de

E-Mail: kundenservice@beuth.de

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechts ist ohne schriftliche Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in elektronische Systeme.

Die im Werk enthaltenen Inhalte wurden von Verfasser und Verlag sorgfältig erarbeitet und geprüft. Eine Gewährleistung für die Richtigkeit des Inhalts wird gleichwohl nicht übernommen. Der Verlag haftet nur für Schäden, die auf Vorsatz oder grobe Fahrlässigkeit seitens des Verlages zurückzuführen sind. Im Übrigen ist die Haftung ausgeschlossen.

© für DIN-Normen DIN Deutsches Institut für Normung e. V., Berlin.

Titelbild: © Pongsaed-Studio, Benutzung unter Lizenz von
shutterstock.com

Druck: COLONEL, Kraków

Gedruckt auf säurefreiem, alterungsbeständigem Papier nach DIN EN ISO 9706

ISBN 978-3-410-28831-2

ISBN (E-Book) 978-3-410-28832-9

Über den Autor

Nach erfolgreichem Abschluss als Dipl.-Ing. für Medizintechnik arbeitete Randolph Stender in der Entwicklung von Medizingeräte-Software. Seit 2001 ist er bei dem internationalen Beratungsunternehmen PROSYSTEM GmbH als General Manager beschäftigt. Zu seinen Tätigkeiten gehören, neben der Geschäftsführung, die Einführung von Qualitäts- und Risikomanagementsystemen, Regulatory Affairs Beratung und Implementierung von Produkt-Lebenszyklusprozessen.

Des Weiteren ist er Mitglied im Normenausschuss Medizin und in der Arbeitsgruppe ISO/TC210/WG1 (u.a. ISO 13485).

Als Referent, unter anderem bei der DIN-Akademie, PROSYSTEM Academy, TÜV Süd Akademie und Vorest AG, schult er regelmäßig Medizinproduktehersteller, Pharmaunternehmen, Behörden und Benannte Stellen zu einer Vielzahl von Themen rund um die Medizintechnik.

(Leerseite)

Vorwort

Auf Hersteller von Medizinprodukten und In-vitro-Diagnostika (IVD; wenn nicht explizit unterschieden wird, deckt der Begriff Medizinprodukte bzw. Produkte im Folgenden die In-vitro-Diagnostika mit ab) sowie alle weiteren Wirtschaftsakteure kommen durch neue und überarbeitete regulatorische sowie normative Anforderungen umfangreiche Veränderungen zu. Dies wurde für den Europäischen Wirtschaftsraum in erster Linie durch das Inkrafttreten der beiden EU-Verordnungen für Medizinprodukte am 25. Mai 2017 deutlich. Aber auch die Veröffentlichung der Leitlinie MEDDEV 2.7.1. im Juni 2016 oder die Harmonisierung der EN ISO 13485:2016-03 am 17. November 2017 haben gezeigt, dass sich die Rahmenbedingungen weiter verschärfen werden und es gerade für kleine oder neue Unternehmen immer schwerer wird, Medizinprodukte erfolgreich zuzulassen und in Verkehr zu bringen.

Am 1. März 2016 wurde die dritte Ausgabe der ISO 13485 veröffentlicht. Diese Veröffentlichung umfasst die Arbeit einer Vielzahl von internationalen Experten zum Thema Qualitätsmanagement. Über vier Jahre wurde daran gearbeitet, die Norm sowohl an die internationalen regulatorischen als auch an die europäischen Anforderungen anzupassen, die seit der letzten Veröffentlichung 2003 gelten.

Im August 2016 wurde schließlich die nationale Ausgabe, die DIN EN ISO 13485:2016-08 veröffentlicht und ist Gegenstand für die folgenden Kapitel dieses Buches. Als dessen Autor habe ich aktiv an der Entstehung der ISO-Norm mitgewirkt und gebe Ihnen in diesem Buch eine detaillierte Übersicht über die bewährten, verbesserten, gelöschten und insbesondere neuen Anforderungen an ein Qualitätsmanagementsystem nach DIN EN ISO 13485:2016-08. Sie erhalten praxiserprobte Hinweise zur Implementierung der Anforderungen, aber auch eine Beschreibung bestehender Hindernisse, die bei der Interpretation der Anforderungen auftreten können.

Die Internationale Norm ISO 13485:2016-03 ist ein eigenständiger Qualitätsmanagementstandard, der sich von der internationalen Normenfamilie ISO 9000 für Qualitätsmanagementsysteme ableitet. Beide Normen basieren auf dem prozessorientierten Modell für den gesamten Produktlebenszyklus. Obwohl die ISO 13485:2016-03 auf der ISO 9001:2015-09 und dem PDCA-Zyklus (*Plan – Do – Check – Act*) basiert, wurde sie in erster Linie für regulatorische Zwecke für Medizinprodukte entwickelt. Dadurch stellt die ISO 13485:2016-03 weitaus mehr Anforderungen und fordert ein weitaus umfangreicheres dokumentiertes Qualitätsmanagementsystem als die ISO 9001:2015-09.

Die für die Implementierung eines vollständigen Qualitätsmanagementsystems harmonisierte Norm ist die EN ISO 13485:2016-03, Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen für regulatorische Zwecke. Die Norm wurde in der dritten Ausgabe veröffentlicht und mit den Mitteilungen vom 17. November 2017 als harmonisierte Norm für die drei Richtlinien 93/42/EWG, 90/385/EWG und 98/79/EG bekannt gegeben.

Obleich die EN ISO 13485-Zertifizierung keine direkte Anforderung für die Konformitätsbewertungsverfahren von Medizinprodukten gemäß den europäischen Medizinprodukterichtlinien ist, wird sie als einzige harmonisierte Norm von der Europäischen Kommission anerkannt.

Am 5. Mai 2017 veröffentlichte die Europäische Union die zuvor in Straßburg am 5. April 2017 in zweiter Lesung verabschiedeten Texte der EU-Verordnungen über Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika.

Nach mehr als vier Jahren der Verhandlungen sind 20 Tage nach der Veröffentlichung, also am 25. Mai 2017, die Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates über Medizinprodukte und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 sowie die Verordnung (EU) 2017/746 des Europäischen Parlaments und des Rates über In-vitro-Diagnostika in Kraft getreten.

Von einigen Ausnahmen abgesehen gilt die Verordnung über Medizinprodukte ab dem 26. Mai 2020 und die Verordnung über In-vitro-Diagnostika ab dem 26. Mai 2022. Die beiden Verordnungen werden die Medizinprodukte-Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG sowie die In-vitro-Diagnostika-Richtlinie 98/79/EG ablösen. Als Verordnung gelten sie in den Mitgliedstaaten der EU unmittelbar und müssen daher nicht wie die Richtlinien in nationales Recht, wie zum Beispiel das MPG in Deutschland, umgesetzt werden.

Nachfolgend eine Übersicht über die wichtigen Änderungen bzw. neuen Anforderungen der beiden EU-Verordnungen:

- Einberufung einer Koordinierungsgruppe Medizinprodukte bestehend aus jeweils einem Experten und seinem Stellvertreter eines jeden Mitgliedstaates
- Einführung eines zusätzlichen Kontrollverfahrens für die Konformitätsbewertung Benannter Stellen für Medizinprodukte mit hohem Risiko durch ein Expertengremium
- vereinheitlichte Verfahren zur Benennung und Überwachung von Benannten Stellen auf Basis konkretisierter sowie höherer Anforderungen
- Verpflichtung der Hersteller zur Deckungsvorsorge im Haftungsfall

- neue und umfangreichere Anforderungen an die Sicherheit und Leistung von Medizinprodukten
- neue und umfangreichere Anforderungen an die klinische Bewertung
- detaillierte Regelung des Verfahrens zur Genehmigung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten und Leistungsstudien für In-vitro-Diagnostika
- konkretisierte und höhere Anforderungen an die Marktüberwachung und das Vigilanzsystem
- neue Regelungen zur Aufbereitung von Einmalprodukten
- Einführung der Risikoklasse Ir („reusable“) für wiederverwendbare chirurgische Instrumente
- Verbesserung der Rückverfolgbarkeit von Medizinprodukten durch die Einführung eines Systems zur eindeutigen Produktidentifikation (UDI)
- umfangreiche Erweiterung der europäischen Datenbank für Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika (EUDAMED)
- neue Klassifizierungsregeln (zum Beispiel für Software, Produkte mit Nanomaterialien, stoffliche Medizinprodukte etc.)
- Einführung einer Liste von Medizinprodukten ohne medizinische Zweckbestimmung
- neue Klassifizierungsregeln und -klassen (A bis D) für In-vitro-Diagnostika
 - Angleichung an das Vier-Klassen-System bei Medizinprodukten
- Änderungen der Konformitätsbewertungsverfahren für In-vitro-Diagnostika
- Einführung des Konzepts einer klinischen Bewertung von In-vitro-Diagnostika

Die EU-Verordnungen erfordern nicht nur umfangreiche Anpassungen des nationalen Rechts, sondern stellen auch Hersteller, weitere Wirtschaftsakteure und Benannte Stellen sowie die zuständigen Behörden vor große Herausforderungen bei der praktischen Umsetzung. Zudem werden die Anforderungen durch die Erlassung delegierter Rechtsakte (*delegated acts*), im Zuge von Durchführungsrechtsakten (*implementing acts*) und Veröffentlichungen gemeinsamer Spezifikationen (*common specifications*) laufend erweitert oder geändert.

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat hierzu im Februar 2017 einen „Nationalen Arbeitskreis zur Implementierung der MDR/IVDR (NAKI)“ ins Leben gerufen, der Umsetzungsfragen identifizieren und so weit als möglich lösen oder zu deren Lösung auf EU-Ebene beitragen soll. Ihm gehören Vertreter aller betroffenen Kreise und der zuständigen Behörden an.

Organisationen, die im rechtlichen Sinne als Hersteller Medizinprodukte im Europäischen Wirtschaftsraum erstmalig unter ihren Namen in Verkehr bringen, müssen gemäß den gesetzlichen Vorschriften nicht nur die vom jeweiligen Konformitätsbewertungsverfahren abhängigen regulatorischen Anforderungen beachten, sondern auch ein vollständiges Qualitätsmanagementsystem vorweisen. Dieses Qualitätsmanagementsystem muss für den gesamten Produktlebenszyklus ihrer Produkte auf angemessene Weise eingerichtet, dokumentiert, angewendet, aufrechterhalten und ständig aktualisiert sowie verbessert werden.

Diese geänderten und neuen Anforderungen der beiden EU-Verordnungen haben einen großen Einfluss auf das Qualitätsmanagementsystem der Hersteller und anderer Wirtschaftsakteure. Daher hat das Technical Committee CEN/CLC/JTC 3, *“Quality management and corresponding general aspects for medical devices”* einen Technischen Report CEN/TR 17223:2018-03 geschrieben, der die Anforderungen der EU-Verordnungen mit den Anforderungen der EN ISO 13485:2016-03 vergleicht bzw. den Zusammenhang beschreibt. Im Rahmen dieses Vergleichs wurde auch festgestellt, dass viele harmonisierte oder Internationale Normen nicht den EU-Verordnungen entsprechen oder teilweise sogar widersprechen. Das hat dazu geführt, dass die Normungsgruppen aufgefordert wurden, die bestehenden Normen so weit wie möglich an die Anforderungen der EU-Verordnungen anzupassen.

Das bedeutet für jede Organisation, dass die alleinige Berücksichtigung der Anforderungen der EN ISO 13485:2016-03 nicht ausreichen, um die regulatorischen Anforderungen zu erfüllen, sondern dass auch die zutreffenden Anforderungen der beiden EU-Verordnungen an ein Qualitätsmanagementsystem für den Europäischen Wirtschaftsraum berücksichtigt werden müssen.

Die zweite Ausgabe dieses Buches erläutert neben den neuen und geänderten Anforderungen der DIN EN ISO 13485:2016-08 die regulatorischen, also gesetzlichen Anforderungen, der beiden EU-Verordnungen an ein Qualitätsmanagementsystem von Organisationen. Dazu zählen Hersteller von Medizinprodukten, weitere Wirtschaftsakteure, Zulieferer (auch Lieferanten) und externe Parteien (auch Unterauftragnehmer), die regulatorische Anforderungen einhalten wollen. Hierzu wurden auch die Ergebnisse des CEN/TR 17223:2018-03 kritisch hinterfragt und mögliche Interpretationen zur Diskussion gestellt.

Die Anforderungen der beiden EU-Verordnungen an ein Qualitätsmanagementsystem von Benannten Stellen wurden in diesem Buch nicht berücksichtigt. Es basiert auf Informationen, die zum jetzigen Zeitpunkt vorliegen und nach bestem Wissen von mir zusammengestellt wurden. Es beschreibt mein persön-

liches Verständnis über die Anforderungen an ein Qualitätsmanagementsystem nach DIN EN ISO 13485:2016-08 und an Medizinprodukte in der Europäischen Union.

Danksagung

Mein Dank gebührt dem Beuth Verlag für die Unterstützung während der Erstellung dieses Buches.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinen Kollegen von NSF und der PROSYSTEM GmbH für die Zusammenarbeit bedanken.

Abschließend bedanke ich mich bei Verena, Finn und Robin.

Randolph Stender

Hamburg, den 31. Januar 2019

Inhaltsverzeichnis

Über den Autor	V
Vorwort	VII
Danksagung	XII
1 Gesetzliche Anforderungen an Medizinprodukte	1
1.1 Einführung in die gesetzlichen Anforderungen an Medizinprodukte ...	1
1.2 Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte	3
1.3 Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika	6
1.4 Hersteller und weitere Wirtschaftsakteure	7
1.5 Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	10
1.6 Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)	11
1.7 Überwachungsbehörden	12
1.8 Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln (ZLG)	13
1.9 Benannte Stellen	15
1.10 Beratungsunternehmen	16
2 Grundlagen Qualitätsmanagement	19
2.1 ISO 9001:2015-09	21
2.2 DIN EN ISO 13485:2016-08	26
2.3 21 CFR 820 Quality System Regulation	28
2.4 Einführung in die DIN EN ISO 13485:2016-08	31
2.5 Anwendungsbereich der DIN EN ISO 13485:2016-08	33
2.6 Normative Verweisungen	33
2.7 Begriffe und ihre Definitionen	34
3 Qualitätsmanagementsystem	37
3.1 Allgemeine Anforderungen	37
3.2 Dokumentationsanforderungen	54
4 Verantwortung der Leitung	70
4.1 Verpflichtung der Leitung	70
4.2 Kundenorientierung	72
4.3 Qualitätspolitik	75
4.4 Planung	77

4.5	Verantwortung, Befugnisse und Kommunikation	79
4.6	Managementbewertung	85
5	Management von Ressourcen	90
5.1	Bereitstellung von Ressourcen	90
5.2	Personelle Ressourcen	92
5.3	Infrastruktur	95
5.4	Arbeitsumgebung und Beherrschung der Kontamination	98
6	Produktrealisierung	103
6.1	Planung der Produktrealisierung	103
6.2	Kundenbezogene Prozesse	106
6.3	Entwicklung	113
6.4	Beschaffung	140
6.5	Produktion und Dienstleistungserbringung	148
6.6	Lenkung von Überwachungs- und Messmitteln	174
7	Messung, Analyse und Verbesserung	178
7.1	Allgemeines	178
7.2	Überwachung und Messung	179
7.3	Lenkung nichtkonformer Produkte	197
7.4	Datenanalyse	204
7.5	Verbesserung	205
8	Zusammenfassung	211
9	Begriffe und ihre Definitionen aus der DIN EN ISO 13485:2016-08	214
10	Begriffe und ihre Definitionen aus der EU-Verordnung 2017/745	221
11	Begriffe und ihre Definitionen aus der EU-Verordnung 2017/746	234
12	Abbildungsverzeichnis	239
13	Normenverzeichnis	241
14	Leitlinien	242
15	Weiterführende Links	242

1 Gesetzliche Anforderungen an Medizinprodukte

1.1 Einführung in die gesetzlichen Anforderungen an Medizinprodukte

Medizinprodukte im Europäischen Wirtschaftsraum unterliegen zurzeit einem ineinandergreifenden System von europäischen Regularien, verbunden mit der jeweiligen Umsetzung in nationales Recht in den Mitgliedstaaten, zum Zwecke der Realisierung eines geregelten Warenverkehrs und der gegenseitigen Anerkennung eines gemeinsamen Ansatzes für diese Produkte.

In diesem System müssen für die jeweiligen Medizinprodukte das zu erreichende Niveau zum Schutz der Allgemeinheit sowie die grundlegenden Sicherheitsmerkmale in den Rechtsvorschriften festgelegt sein. Vorzuschreiben sind auch die Pflichten und Anforderungen für die Wirtschaftsakteure wie Hersteller, Vertriebsorganisationen, Importeure, Bevollmächtigte etc. Soweit dies erforderlich ist, gilt dies auch für das Kompetenzniveau der Benannten Stellen, die Konformitätsbewertungen von Medizinprodukten oder Zertifizierungen von Qualitätsmanagementsystemen durchführen, und die Kontrollmechanismen für diese Stellen. Außerdem sind Bestimmungen über die anzuwendenden Konformitätsbewertungsverfahren (Module, die auch die Konformitätserklärung der Hersteller umfassen) in die Rechtsvorschriften aufzunehmen und es sind Regelungen für die internen und externen Marktüberwachungsmechanismen zu treffen, damit das gesamte Rechtsinstrument wirksam und reibungslos funktioniert.

Medizinprodukte sind allgemein im Markt befindliche Produkte mit einer medizinischen Zweckbestimmung, wie zum Beispiel zur Therapie oder Diagnose, die vom Hersteller für die Anwendung am Menschen bestimmt sind. Anders als bei Arzneimitteln, die pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch wirken, wird die bestimmungsgemäße Hauptwirkung bei Medizinprodukten primär auf physikalischem Weg erreicht.

Es gibt auch Produkte, die keine medizinische Zweckbestimmung haben, aber vom Gesetzgeber als Medizinprodukt klassifiziert werden, wie zum Beispiel farbige Kontaktlinsen oder Desinfektionsmittel für Endoskope. Die genaue gesetzliche Definition eines Medizinprodukts und des Herstellers sind in § 3 des Gesetzes über Medizinprodukte (MPG) beschrieben.

Im Europäischen Wirtschaftsraum regeln zurzeit noch drei Richtlinien maßgeblich das Auslegen, Herstellen und Inverkehrbringen von Medizinprodukten. Als ausführendes Organ der Europäischen Union erarbeitet die Europäische

Kommission notwendige Harmonisierungen der gesetzlichen Anforderungen in Form von Richtlinien, welche durch den Europäischen Rat oder gegebenenfalls durch das Europäische Parlament verabschiedet werden. Jede dieser Richtlinien beschreibt die Übereinkunft, die erzielt wurde, und enthält eine Frist für die Umsetzung dieses europäischen Konsenses in das nationale Recht der Mitgliedstaaten.

Regulatorische Anforderungen gelten auf verschiedenen Ebenen, der gesetzlichen und der untergesetzlichen Ebene. Die auf gesetzlicher Ebene von der Europäischen Kommission verabschiedeten Richtlinien werden auf Landesebene in nationale Gesetze und Verordnungen umgesetzt.

Richtlinien auf untergesetzlicher Ebene sind nicht rechtsbindend, sondern haben nur einen hinweisenden Charakter. Sie werden als Begleitdokumente bezeichnet und sind als Hilfestellung zur Umsetzung von Gesetzen, Verordnungen und Normen zu betrachten.

Die Anforderungen der europäischen Richtlinien für Medizinprodukte finden sich in Deutschland in erster Linie im Medizinproduktegesetz (MPG) wieder.

Das deutsche Medizinproduktegesetz wird durch verschiedene Verordnungen ergänzt, welche ebenfalls die europäischen Anforderungen wiedergeben. Hierzu gehören unter anderem die Sicherheitsplanverordnung, die Medizinprodukteverordnung und die Medizinproduktebetreiberverordnung.

Folgerichtig unterliegen Medizinprodukte in Deutschland dem Medizinproduktegesetz (MPG), das zusammen mit seinen Verordnungen und Bekanntmachungen die drei europäischen Richtlinien

- 90/385/EWG (über aktive implantierbare medizinische Geräte),
- 98/79/EG (über In-vitro-Diagnostika) und
- 93/42/EWG (über Medizinprodukte)

in nationales Recht umsetzt.

Aufgrund der neuen europäischen Verordnungen 2017/745 und 2017/746, auf die in den folgenden Kapiteln weiter eingegangen wird, und der bestehenden Übergangsfristen für deren Umsetzung haben die Richtlinien 90/385/EWG und 90/385/EWG noch eine Gültigkeit für die Anwendung bis Mai 2020 und die Richtlinie 98/79/EG bis Mai 2022.

Nach § 6 Abs. 1 MPG dürfen Medizinprodukte nur in Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen werden, wenn sie mit einer CE-Kennzeichnung versehen sind. Die CE-Kennzeichnung darf angebracht werden, wenn die Medizinprodukte die Grundlegenden Anforderungen einer Richtlinie erfüllen, das vorgeschriebene Konformitätsbewertungsverfahren durchlaufen wurde und der

Hersteller des Medizinprodukts die Konformität erklärt hat. Ausnahmen sind Medizinprodukte aus In-Haus-Herstellung, Sonderanfertigungen, Medizinprodukte für klinische Prüfungen und In-vitro-Diagnostika für die Leistungsbewertungsprüfung.

1.2 Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte

Wie bereits im Vorwort erwähnt, veröffentlichte die Europäische Kommission im September 2012 die ersten Vorschläge zweier EU-Verordnungen, und zwar der *Medical Devices Regulation (MDR)* und der *In-vitro-Diagnostic Medical Device Regulation (IVDR)*. Nach der Europawahl im Mai 2014 hat der federführende ENVI-Ausschuss am 5. November 2014 den Berichterstattem das Mandat für die sogenannten Trilog-Gespräche mit dem Rat erteilt.

Nach einer Vielzahl von Ratsarbeitsgruppen- und Expertensitzungen wurde im Juni 2016 ein politischer Kompromiss zwischen dem Europaparlament und dem Rat gefunden. Der Umfang der beiden EU-Verordnungen hat sich, gegenüber den ersten Vorschlägen der Kommission, mehr als verdoppelt.

Im Juni 2016 wurden die konsolidierten Fassungen der EU-Verordnungen über Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika veröffentlicht. Der Text beruht auf den Ergebnissen des „informellen Trilogs“ von Parlament, Rat und Kommission vom 25. Mai 2016.

Am 5. Mai 2017 veröffentlichte die Europäische Union schließlich die zuvor in Straßburg am 5. April 2017 in zweiter Lesung verabschiedeten Texte der beiden EU-Verordnungen über Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika. Zwanzig Tage später, also am 25. Mai 2017, sind die beiden EU-Verordnungen in Kraft getreten. Für die Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte beträgt die Übergangszeit drei Jahre und für die Verordnung (EU) 2017/46 über In-vitro-Diagnostika fünf Jahre. Es gibt jedoch Ausnahmen zu diesem Grundsatz. Einige Vorschriften gelten bereits früher (zum Beispiel die Vorschriften in Bezug auf die Benannten Stellen oder die Einsetzung einer Koordinierungsgruppe Medizinprodukte), andere erst später (zum Beispiel die Kennzeichnungs- und Registrierungspflicht).

Alle Artikel der Verordnungen, die ein funktionierendes Datenbanksystem (EUDAMED) voraussetzen, werden erst anwendbar, wenn die Europäische Kommission eine Mitteilung über die volle Funktionsfähigkeit von EUDAMED im Europäischen Anzeiger veröffentlicht hat. Sollte dieser Termin nach dem 26. Mai 2020 bzw. 2022 liegen, verlängert sich die Übergangsfrist um jeweils weitere sechs Monate. Es ist aber davon auszugehen, dass die Funktionsfähigkeit von EUDAMED rechtzeitig angezeigt wird. Die Wirtschaftsakteure sind

dann aufgefordert, sich in einem Zeitraum von 18 Monaten zu registrieren und alle notwendigen Daten und Informationen in EUDAMED einzugeben (siehe Artikel 120 Absatz 8).

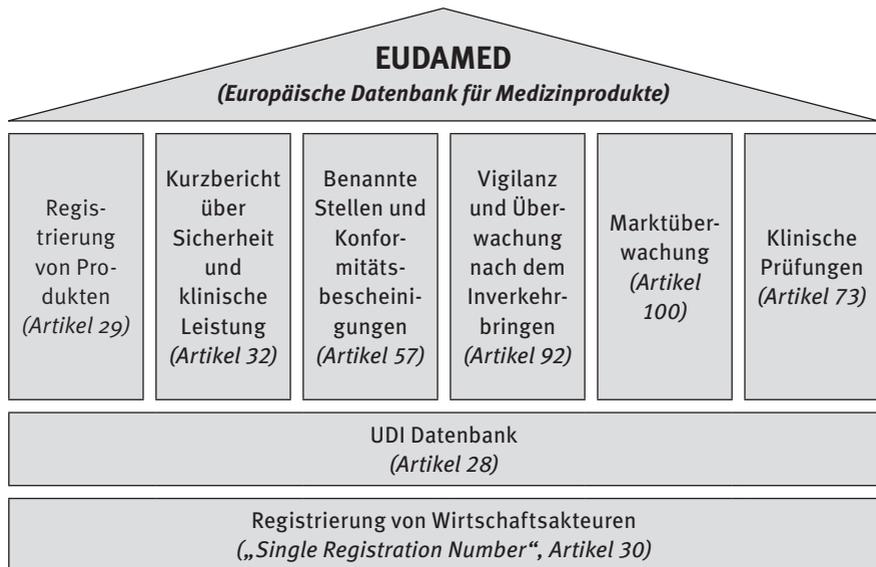


Abbildung 1: Struktur EUDAMED nach Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte

Da es in den Verordnungen viele neue und veränderte Anforderungen gibt, eine Vielzahl an Themen noch nicht eindeutig geklärt sind und sich die Übergangszeiten laufend ändern können, wird die Umsetzung der Verordnungen nur schrittweise erfolgen.

Insbesondere die Hersteller von Medizinprodukten sollten wie im folgenden Beispiel die einzelnen Arbeitspakete identifizieren und die Umsetzung in einer chronologischen Reihenfolge schrittweise planen. Selbstverständlich hängt diese Umsetzung unter anderem von der Größe der Organisation, der jeweiligen Benannten Stelle(n) und der Risikoklasse der bereitgestellten Medizinprodukte ab.

Als Erstes sollte der Hersteller bewerten, welchen Einfluss die beiden EU-Verordnungen auf bestehende Produkte (Bestandsprodukte) und laufende Entwicklungsprojekte haben. Hierbei ist es empfehlenswert, Themen wie Zweckbestimmung, Risikoklassifizierung, Zubehörregelung, vorliegende Be-

scheinungen, generische Produktgruppen etc. in die Bewertung mit einfließen zu lassen. Abhängig vom Ergebnis der Bewertung sollte zuerst die Technische Dokumentation, insbesondere im Zusammenhang auf die Grundlegenden Anforderungen (Anhang I, der jeweiligen Richtlinie) überprüft werden. Hierzu sind alle relevanten (harmonisierten) Normen und Leitlinien zu identifizieren, die Qualität der dazugehörigen Aufzeichnungen zu bewerten und gegebenenfalls zu aktualisieren.

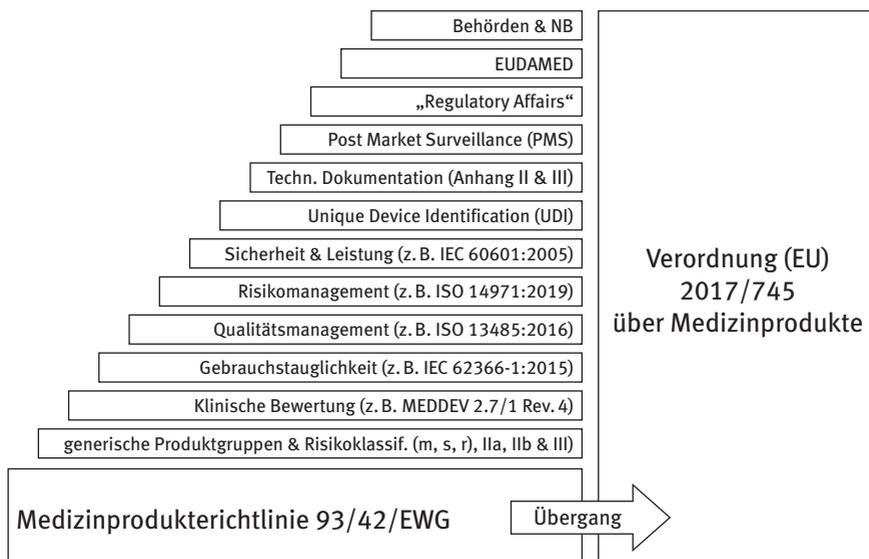


Abbildung 2: Beispiel zur Umsetzung der EU-Verordnung 2017/745 über Medizinprodukte

Eine Besonderheit ist hier mit Sicherheit die klinische Bewertung von Medizinprodukten. Im Juni 2016 wurde hierzu die MEDDEV 2.7/1 in der Revision 4 ohne Übergangszeit veröffentlicht. Diese Leitlinie deckte zu diesem Zeitpunkt bereits die meisten Anforderungen der EU-Verordnung über Medizinprodukte ab. Auch die Themen Gebrauchstauglichkeit (zum Beispiel nach EN 62366-1: 2015-04) und Qualitätsmanagement (EN ISO 13485:2016-03) werden zum größten Teil durch die aktuell gültigen Normen abgedeckt.

Im November 2016 hat das Technische Komitee 210 der ISO entschieden, die Risikomanagementnorm ISO 14971:2007-03 zu überarbeiten. Es ist geplant, den finalen Entwurf Mitte 2019 zu veröffentlichen, sodass mit der Harmoni-

sierung der neuen Ausgabe der EN ISO 14971 noch 2019 zu rechnen ist. Zum jetzigen Zeitpunkt ist davon auszugehen, dass in der neuen Ausgabe der ISO 14971 nur wenige Unterschiede oder Widersprüche zu den EU-Verordnungen existieren werden.

Folgende Themen sind in der neuen Ausgabe der ISO 14971 geplant:

- Konkretisierung der bestehen Anforderungen an das Risikomanagement
- Erweiterung des Anwendungsbereichs um das Thema Informationssicherheit (*Security*)
- Risiko-Nutzen-Analyse und -Verhältnis
- Schnittstellen zu den Begleitprozessen, wie zum Beispiel der Gebrauchstauglichkeit
- Anpassung des Technischen Reports ISO/TR 24971:2013-07 zum Risikomanagement

Zu vielen Themen, wie zum Beispiel die eindeutige Identifizierung von Medizinprodukten (UDI), Anforderungen an die Technische Dokumentation bezüglich Sicherheit und Leistung, Marktbeobachtung, Regulatory Affairs, EUDAMED, Behörden und Benannte Stellen (NB), fehlen zum Teil noch die konkreten Anforderungen und Übergangszeiten sowie die genauen Umsetzungsstrategien.

1.3 Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika

Die Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro Diagnostika beschreibt einen neuen gesetzlichen Rahmen für die Regulierung von In-vitro-Diagnostika. In 113 Artikeln und 15 Anhängen stellt die EU-Verordnung Medizinproduktehersteller von In-vitro-Diagnostika vor neue regulatorische Herausforderungen. Die EU-Verordnung ist ab dem am 26. Mai 2022 gültig und ersetzt die Richtlinie 98/79/EG.

Bei einem Vergleich der EU-Verordnung (EU) 2017/746 mit der EU-Verordnung 2017/745 über Medizinprodukte stellt sich heraus, dass ungefähr 80 % der Anforderungen bzw. Inhalte gleich sind.

Folgende Themen unterscheiden sich grundsätzlich von den Anforderungen der EU-Verordnung über Medizinprodukte:

- einige Begriffsbestimmungen (zum Beispiel In-vitro-Diagnostikum, Probenbehältnis, Produkte zur Eigenanwendung oder therapiebegleitendes Diagnostikum)
- die Klassifizierungsregeln (Risikoklasse A–D) von In-vitro-Diagnostika

- Konformitätsbewertungsverfahren für In-vitro-Diagnostika
- klinischer Nachweis, Leistungsbewertung und -studien

Die EU-Verordnung über In-vitro-Diagnostika fordert alle Hersteller von In-vitro-Diagnostika dazu auf, ihr Qualitätsmanagementsystem sowie die Technische Dokumentation sämtlicher Produkte vollständig zu überarbeiten. Die neuen Klassifizierungsregeln (Risikoklassen A bis D) wurden an die vier Klassen bei Medizinprodukten angepasst. Es ist davon auszugehen, dass die meisten Hersteller von In-vitro-Diagnostika, die in der Vergangenheit keine Produkte aus der Liste A, B oder zur Eigenanwendung hatten, zukünftig eine Benannte Stelle benötigen. Neue Prozesse müssen im Qualitätsmanagementsystem implementiert werden, um die steigenden Anforderungen zu adressieren. Themen wie eindeutige Produktidentifizierung (*Unique Device Identification*), Leistungsstudien (*performance studies*) oder Marktbeobachtung (*post-market surveillance*) sind nur Beispiele einer Vielzahl aufkommender Veränderungen.

Die allgemeinen Pflichten des Herstellers von In-vitro-Diagnostika, insbesondere die Anforderungen an ein angemessenes Qualitätsmanagementsystem stimmen mit den Anforderungen der EU-Verordnung über Medizinprodukte grundsätzlich überein.

1.4 Hersteller und weitere Wirtschaftsakteure

Die Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte und Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika führten unter anderem den Begriff der Wirtschaftsakteure ein. Allerdings ist der Begriff in den beiden EU-Verordnungen unterschiedlich definiert. Nach der EU-Verordnung 2017/745 ist ein Wirtschaftsakteur ein Hersteller, Bevollmächtigter, Importeur oder Händler und im Speziellen ein Hersteller von Behandlungseinheiten oder Systemen (nach Artikel 22).

In der Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika gehören Organisationen, die sogenannte „Kits“ (eine Gruppe von zusammen verpackten Komponenten, die zur Verwendung für die Durchführung einer spezifischen In-vitro-Untersuchung bestimmt sind, oder einen Teil davon) auf dem Unionsmarkt bereitstellen, nicht zu den Wirtschaftsakteuren. Die Begriffe Behandlungseinheit und Systeme werden in der EU-Verordnung 2017/746 nicht verwendet.

Im Artikel 10 der beiden EU-Verordnungen werden die allgemeinen Pflichten der Hersteller im Detail beschrieben. Es wird zum Beispiel die Einrichtung, Dokumentation, Anwendung und Aufrechterhaltung eines Risiko- und Qualitätsmanagementsystems gefordert. Des Weiteren führt der Hersteller eine klinische

Bewertung und Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen bzw. eine Leistungsbewertung und Nachbeobachtung der Leistung nach dem Inverkehrbringen durch.

In den beiden EU-Verordnungen wird gefordert, dass der Hersteller jederzeit in der Lage ist, der zuständigen Behörde die vollständige Technische Dokumentation oder Auszüge aus dieser vorzulegen. Dadurch werden unter anderem sogenannte OEM-PLM-Konstellationen, die zurzeit weit verbreitet sind, nicht mehr möglich sein. Das gilt zum Beispiel für den Fall, wenn der OEM aus Gründen der Geheimhaltung die Bereitstellung seiner Technischen Dokumentation verweigert.

Private Label Manufacturer (PLM)

Unternehmen, das als Hersteller im Sinne des Medizinprodukterechts auftritt, aber nicht selber produziert. Die Produkte werden vom Private Label Manufacturer nicht oder nur unwesentlich verändert; sie werden in der Regel nur beschafft, gelagert und unter eigenem Namen vertrieben.

Original Equipment Manufacturer (OEM)

Unternehmen, das fertige Produkte für einen Private Label Manufacturer produziert und in diesem Fall nicht als Hersteller im Sinne des Medizinprodukterechts auftritt.

[Quelle: 3.9 B 16 – EK-Med Beschluss].

Eine Lösungsmöglichkeit ist, dass der OEM zukünftig als Hersteller und der PLM als Händler auf dem Etikett identifizierbar ist. Allerdings ist diese Lösungsmöglichkeit für die meisten PLMs nicht praktikabel bzw. wettbewerbsfähig, da seine Kunden den eigentlichen Hersteller identifizieren können und die Produkte gegebenenfalls direkt beim OEM günstiger beziehen können.

Eine andere Lösung ist es, den OEM in einem Vertrag als ausgelagerten oder ausgegliederten Prozess an sich zu binden. Das bedeutet, der PLM tritt im Markt als Hersteller auf und der OEM als externe Partei/Unterauftragnehmer (auch „verlängerte Werkbank“). Der Vertrag muss den vollständigen Zugriff des PLMs auf die vollständige Technische Dokumentation jederzeit gewährleisten.

Für den Fall, dass der OEM bestimmte Teile seiner Technischen Dokumentation nicht zur Verfügung stellen möchte, bietet sich für diesen schützenswerten Teil der Technischen Dokumentation, wie zum Beispiel Rezepturen, Quellcode oder Produktionsverfahren, das „Trustee-Modell“ an. Hier wird eine dritte unabhängige Partei eingeschaltet, die im Auftrag des OEMs und PLMs den geschützten

Teil bewertet, verwaltet und im Namen des PLMs mit der Benannten Stelle und zuständigen Behörde kommuniziert. Grundlage für dieses Modell ist eine detaillierte vertragliche Vereinbarung zwischen OEM, „Trustee“ und PLM (siehe Abbildung 3).

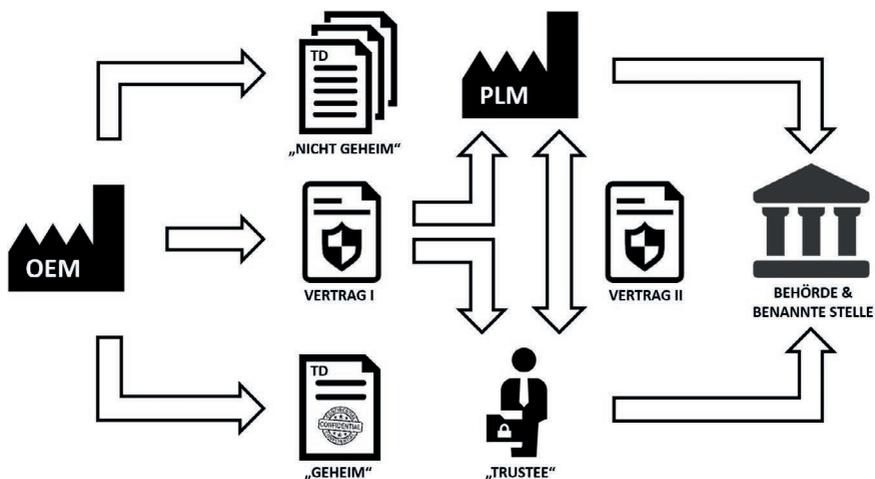


Abbildung 3: Trustee-Modell

Ist der Hersteller eines Produkts nicht in einem der Mitgliedstaaten der Union niedergelassen, so kann das Produkt nur dann in Verkehr gebracht werden, wenn der Hersteller einen einzigen Bevollmächtigten pro generische Produktgruppe benennt. Die Pflichten eines Bevollmächtigten werden im Artikel 11 und der Wechsel eines Bevollmächtigten im Artikel 12 beschrieben. Neu ist, dass dieser Bevollmächtigte die Technische Dokumentation überprüft hat und eine Kopie der gesamten Technischen Dokumentation jederzeit bereitstellen kann.

Im Artikel 13 werden die allgemeinen Pflichten der Importeure und im Artikel 14 die der Händler beschrieben. Bevor ein Produkt, bei dem es sich nicht um eine Sonderanfertigung handelt, in Verkehr gebracht werden darf, müssen sich der Hersteller, Importeur und Bevollmächtigte zukünftig im elektronischen Datenbanksystem EUDAMED registrieren. Die Registrierung der Händler unterliegt der Entscheidung der einzelnen Mitgliedstaaten.

In der DIN EN ISO 13485:2016-08 wird die Festlegung und Dokumentation von Rollen gefordert, die die anwendbaren regulatorischen Anforderungen

übernehmen. In den Anmerkungen werden ebenfalls die Hersteller, Bevollmächtigten, Importeure und Händler als mögliche Rollen beschrieben, die die anwendbaren regulatorischen Anforderungen übernehmen. Die Definitionen der einzelnen Wirtschaftsakteure/Rollen unterscheiden sich erst einmal nicht, wenn man von dem Bezug zum europäischen Markt („Unionsmarkt“) einmal absieht.

1.5 Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine selbständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG).

Im BfArM arbeiten rund 1.100 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter – darunter Ärzte, Apotheker, Chemiker, Biologen, Juristen, Ingenieure, technische Assistenten und Verwaltungsmitarbeiter – an der Zulassung, der Verbesserung der Sicherheit von Arzneimitteln, der Risikoerfassung und -bewertung von Medizinprodukten und der Überwachung des Betäubungsmittel- und Grundstoffverkehrs. Oberstes Ziel aller Maßnahmen ist die Erhöhung der Patientensicherheit. Auf diese Weise leistet das BfArM einen wichtigen Beitrag zur Abwehr von Gesundheitsgefahren für die Bürgerinnen und Bürger.

Das BfArM hat seinen Sitz in Bonn. Mit dem Regierungsumzug von Bonn nach Berlin wurde im Berlin/Bonn-Gesetz festgelegt, dass der Sitz der Behörde als Ausgleichsmaßnahme für die Bundeshauptstadt Bonn von Berlin nach Bonn verlegt wird. Die Einnahmen und Ausgaben des BfArM sind im Kapitel 1510 des Bundeshaushaltplans beschrieben, die ordnungsgemäße Haushaltsführung wird vom Bundesministerium für Gesundheit und vom Bundesrechnungshof überprüft. Die Einnahmen bestehen im Wesentlichen aus Gebühren für Amtshandlungen. Zusätzliche Einnahmen entstehen aus Aufträgen der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA und anderer Einrichtungen auf dem Gebiet des Gesundheitswesens. Das BfArM betreibt keinerlei Werbung und hat keine Einnahmen durch Werbung.

Die Aufgaben des BfArM im Bereich der Medizinprodukte ergeben sich durch das Medizinproduktegesetz (MPG), die Medizinproduktesicherheitsverordnung (MPSV) und die Verordnung über klinische Prüfung von Medizinprodukten (MPKPV).

Sie liegen insbesondere in der Bewertung sogenannter Vorkommismeldungen. Dabei handelt es sich um Meldungen zu Ereignissen, die bei sich bereits

auf dem Markt befindlichen Produkten auftreten, und die vermutlich einen Produktmangel als Ursache für einen Todesfall oder eine schwerwiegende Verschlechterung des Gesundheitszustandes, z. B. eines Patienten, haben.

Diese Meldungen erhält das BfArM von Anwendern (z. B. Ärzten, Kliniken) und Herstellern der Medizinprodukte. Es führt dann eine Risikobewertung des Vorkommnisses durch. Kommt das BfArM zu dem Ergebnis, dass aus Sicherheitsgründen Änderungen am Produkt erforderlich sind und veranlasst der Hersteller dies nicht bereits gemäß seiner gesetzlichen Eigenverantwortung, spricht es eine Empfehlung an den Hersteller bzw. die für die Überwachung zuständige Landesbehörde aus. Bei den letztgenannten Stellen liegen die gesetzlichen Möglichkeiten, um diese Empfehlungen nötigenfalls anzuordnen und ihre Umsetzung zu überwachen.

Das BfArM ist darüber hinaus zuständig für die Genehmigung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten. Eine klinische Prüfung wird an freiwilligen Probanden vorgenommen, um Daten zu den Aspekten der Sicherheit und/oder Leistungsfähigkeit eines Medizinprodukts zu erheben, die sich nur in der klinischen Praxis überprüfen lassen. Eine solche Prüfung ist erforderlich, wenn klinische Daten aus der Literatur, aus klinischer Erfahrung oder aus bisher durchgeführten klinischen Prüfungen nicht ausreichen.

Das BfArM entscheidet außerdem auf Antrag einer zuständigen Landesbehörde, einer Benannten Stelle oder des Herstellers über die Klassifizierung einzelner Medizinprodukte und deren Abgrenzung zu anderen Produkten.

[Quelle: BfArM]

1.6 Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)

Das DIMDI erfüllt als Behörde im Ressort des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) Aufgaben an zentralen Schaltstellen des deutschen Gesundheitssystems.

Das Medizinproduktegesetz (MPG) schreibt in § 33 die Einrichtung und den Betrieb eines datenbankgestützten Informationssystems für Medizinprodukte sowie die Bereitstellung von Daten für die europäische Datenbank für Medizinprodukte EUDAMED vor. Die Einzelheiten des Informationssystems sind in der Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Medizinprodukte des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI-Verordnung) geregelt.