



Johanna Zikulnig, BSc

**Schnittstellenanalyse eines Qualitätsmanagementsystems für die
Entwicklung und Produktion medizintechnischer Geräte und
In-Vitro-Diagnostika**

MASTERARBEIT

zur Erlangung des akademischen Grades

Diplom-Ingenieurin

Masterstudium Biomedical Engineering

eingereicht an der

Technischen Universität Graz

Betreuer

Assoc.Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Jörg Schröttner

Institut für Health Care Engineering

EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG AFFIDAVIT

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen/Hilfsmittel nicht benutzt, und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Das in TUGRAZonline hochgeladene Textdokument ist mit der vorliegenden Masterarbeit identisch.

I declare that I have authored this thesis independently, that I have not used other than the declared sources/resources, and that I have explicitly indicated all material which has been quoted either literally or by content from the sources used. The text document uploaded to TUGRAZonline is identical to the present master's thesis.

Ort, Datum

Unterschrift

Die Technische Universität Graz übernimmt mit der Betreuung und Bewertung einer Masterarbeit keine Haftung für die erarbeiteten Ergebnisse: Eine positive Bewertung und Anerkennung (Approbation) einer Arbeit bescheinigt nicht notwendigerweise die vollständige Richtigkeit der Ergebnisse.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich während des Studiums fachlich, finanziell und emotional unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gebührt dabei meinen Eltern, Gudrun und Karl Zikulnig, die mir das Studium in erster Linie ermöglicht haben und deren emotionaler und finanzieller Unterstützung ich mir zu jedem gegebenen Zeitpunkt sicher sein konnte und kann.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meinen Geschwistern, Helene, Matthias und Gregor Zikulnig, bedanken für den bedingungs- und beispiellosen Rückhalt.

Danken möchte ich auch meinem Partner, Michael Pirolt, für die beständige und liebevolle Beziehung, bei gleichermaßen anregenden Diskussionen auf fachlicher Ebene während des gesamten Studiums.

Ganz besonders möchte ich Herrn Wolfgang Stiegmaier und Herrn Mario Rodler danken, die mir diese Masterarbeit überhaupt erst ermöglicht haben und mich von Beginn an bis zum Abschluss der vorliegenden Ausführungen fachlich und persönlich unterstützt haben.

Weiters möchte ich meiner Tante, Edith Zikulnig-Rusch, dafür danken, dass sie mir immer ein inspirierendes Vorbild war und ist, sowie für ihre konstruktive Kritik zur vorliegenden Arbeit.

GENDER HINWEIS

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Masterarbeit die allgemein gebräuchliche Sprachform des generischen Maskulinums verwendet. Es wird an dieser Stelle jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sämtliche personenbezogenen Bezeichnungen geschlechtsneutral zu verstehen sind.

Kurzfassung

Die ISO 13485 Norm und die US-Amerikanische Regulative 21 CFR 820 gehören international gesehen zu den bedeutendsten regulatorischen Vorgaben für das Qualitätsmanagementsystem von Herstellern von Medizinprodukten. In dieser Arbeit werden die Forderungen der beiden genannten Dokumente im Hinblick auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede anhand direkter Gegenüberstellung analysiert und die abgeleiteten Konsequenzen auf den bestehenden Entwicklungsprozess eines Contract Manufacturers beurteilt. Mängel und Unzulänglichkeiten des im Unternehmen bestehenden Prozesses werden identifiziert und Lösungsvorschläge erarbeitet. Der direkte Vergleich der Forderungen der ISO 13485 und des 21 CFR 820 zeigt, dass sich die beiden regulatorischen Vorgaben nicht widersprechen, sondern sinnvoll ergänzen und somit in einem einzigen Qualitätsmanagementsystem implementiert werden können.

Schlüsselwörter: ISO 13485, 21 CFR 820, Qualitätsmanagement, Entwicklungsprozess, Contract Manufacturer

Abstract

The ISO 13485 standard and the US-American regulation 21 CFR 820 are, amongst others, the most significant international regulatory requirements regarding the quality system of manufacturers of medical devices. This thesis outlines the similarities and differences of the mentioned documents and evaluates the consequences on the existing development process of a contract manufacturer. The deficiencies and inadequacies within the existing process are identified and solutions are proposed. The direct comparison of the documents shows that the regulatory requirements complement each other reasonably and allow the implementation of a quality system complying with both the standard and the regulation.

Keywords: ISO 13485, 21 CFR 820, quality management, development process, contract manufacturer

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG AFFIDAVIT	1
DANKSAGUNG	2
GENDER HINWEIS	3
Kurzfassung	4
Abstract	4
Inhaltsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	7
Anhänge	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung	10
1.1 Überblick über das EU-Recht im Bereich Medizinprodukte.....	10
1.1.1 Beziehung zwischen EU-Richtlinien und harmonisierte Normen.....	11
1.1.2 Klassifizierung von Medizinprodukten in der EU	11
1.2 Die EN ISO 13485	12
1.3 Die EN ISO 14971	12
1.4 Überblick über das US-Recht im Bereich Medizinprodukte.....	13
1.4.1 Beziehung zwischen dem United States Code und dem Code of Federal Regulations	14
1.4.2 Klassifizierung von Medizinprodukten in den USA	14
1.5 Der 21 CFR Part 820 – Quality System Regulation	15
1.6 Guidance Documents	16
1.6.1 ISO/TR 14969	17
1.6.2 Design Control Guidance for Medical Device Manufacturers	17
1.7 Regulatorische Anforderungen im Rahmen der Entwicklung von Medizinprodukten	17
1.7.1 Design and Development Planning.....	18
1.7.2 User Needs	18
1.7.3 Design Input	19
1.7.4 Design Process	19
1.7.5 Design Output	19
1.7.6 Medical Device	19

1.7.7	Design Reviews	20
1.7.8	Design Verification	21
1.7.9	Design Validation	22
1.7.10	Design Transfer	22
1.7.11	Design History File (DHF)	23
1.7.12	Device Master Record (DMR)	23
1.7.13	Weitere Aspekte	23
1.8	Deutung des Begriffs „Contract Manufacturer“	24
1.8.1	Das betrachtete Unternehmen	25
2	Aufgabenstellung	27
3	Methoden	28
4	Ergebnisse	30
4.1	Vergleich der EN ISO 13485 und des 21 CFR 820	30
4.1.1	Allgemeines	30
4.1.2	Gültigkeitsbereich	31
4.1.3	Dokumentation	32
4.2	Untersuchung des Entwicklungsprozesses eines Contract Manufacturers	34
4.2.1	Analyse des Entwicklungsprozesses	34
4.2.2	Maßnahmen für den Entwicklungsprozess	37
4.2.3	Phasenweiser Soll-Ist-Vergleich des Entwicklungsprozesses	39
5	Diskussion	61
5.1	Methoden - Diskussion	61
5.2	Vergleich der EN ISO 13485 und des 21 CFR 820 - Diskussion	61
5.3	Untersuchung des Entwicklungsprozesses eines Contract Manufacturers – Diskussion	63
5.3.1	Der Prozess im Allgemeinen	63
5.3.2	Dokumentation	64
5.3.3	Verifizierung und Validierung	65
5.3.4	Risikomanagement	Fehler! Textmarke nicht definiert.
5.3.5	Design Transfer	67
6	Schlussfolgerung	68
7	Literaturverzeichnis	69

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Struktur der Rechtsquellen des EU Rechts</i>	10
<i>Abbildung 2: Struktur der Rechtsquellen des US-Rechts</i>	14
<i>Abbildung 3: Position der Quality System Regulation innerhalb des CFR</i>	15
<i>Abbildung 4: Entwicklung nach 21 CFR Part 820, modifiziert aus [24]</i>	18
<i>Abbildung 5: Einflussfaktoren auf den, in Abbildung 4 dargestellten, Entwicklungsprozess aus regulatorischer Sicht</i>	24
<i>Abbildung 6: Beziehung zwischen den in der EN ISO 13485 verwendeten Begriffe Lieferant, Organisation und Kunde [8]</i>	24
<i>Abbildung 7: Position des Kompetenzbereiches des betrachteten Unternehmens als Contract Manufacturer, modifiziert aus [24]</i>	26
<i>Abbildung 8: Darstellung der Input-Output Relationen und Verantwortlichkeiten</i>	29
<i>Abbildung 9: Überblick über die Entwicklungsphasen im betrachteten Unternehmen</i> ..	39
<i>Abbildung 10: Beziehung zwischen den Prozessphasen im Unternehmen und den Entwicklungsphasen gemäß den regulatorischen Anforderungen.</i>	41
<i>Abbildung 11: Schnittstellen zwischen den Projektphasen</i>	60

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Ist-Soll Vergleich Phase 1 (Feasibility)</i>	42
<i>Tabelle 2: Ist-Soll Vergleich Phase 2 (Requirements)</i>	45
<i>Tabelle 3: Ist-Soll Vergleich Phase 3 (Concept Development)</i>	49
<i>Tabelle 4: Ist-Soll Vergleich Phase 4 (Design Development)</i>	52
<i>Tabelle 5: Ist-Soll Vergleich Phase 5 (Realization)</i>	53
<i>Tabelle 6: Ist-Soll Vergleich Phase 6 (Transition to Production)</i>	57

Anhänge

<i>Anhang A: Vergleich der EN ISO 13485 und des 21 CFR 820</i>	72
<i>Anhang B: Analyse des Entwicklungsprozesses eines Contract Manufacturers</i>	101
<i>Anhang C: Entwurf Verfahrensanweisung für die Entwicklung</i>	113
<i>Anhang D: Entwurf Verifizierungsplan</i>	141
<i>Anhang E: Entwurf Verifizierungsreport</i>	151

Abkürzungsverzeichnis

BD	Business Development
BOM	Bill of Materials (Stückliste)
CAD	Computer Aided Design (rechnerunterstütztes Konstruieren)
CFR	Code of Federal Regulations
CGMP	Current Good Manufacturing Practice
CRM	Customer Relationship Management
DHF	Design History File
DHR	Device History Record
DMR	Device Master Record
DPMS	Development Project Management System
e-CFR	Electronic Code of Federal Regulations
EG	Europäische Gemeinschaft
EN	Europäische Norm
ERP	Enterprise Ressource Planning (Unternehmensressourcenplanung)
EU	Europäische Union
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
FDA	Food and Drug Administration
FL	Fertigungsleiter
FMEA	Fehler-Möglichkeiten- und -einflussanalyse
FTA	Fail Tree Analysis (Fehlerbaumanalyse)
GBL	Geschäftsbereichsleiter
GMP	Good Manufacturing Practice
HACCP	Hazard Analysis on Critical Control Points (Gefahrenanalyse an kritischen Kontrollpunkten)
HAZOP	Hazardand Operability Study (Studie über Gefährdung und Beherrschbarkeit)
HRD	Human Resource Development (Personalentwicklung)
ISO	International Organization for Standardization

IT	Informationstechnik
IVD	In-Vitro-Diagnostikum
K	Kunde
KVP	Kontinuierlicher Verbesserungsprozess
MA	Mitarbeiter
PHA	Preliminary Hazard Analysis (Vorläufige Gefährdungsanalyse)
PLD	Project Leader Development (Projektleiter Entwicklung)
PM	Project Manager
PPM	Project Leader Product Management
PTMS	Product Transfer Management System
QM	Quality Management (Qualitätsmanagement)
QMVA	Qualitätsmanagement Verfahrensanweisung
QSR	Quality System Regulation
RM	Risk Management (Risikomanagement)
RQM	Requirement Management (Anforderungsmanagement)
SCM	Supply Chain Management (Lieferantenmanagement)
SL	Standortleiter
TLA	Team Leader Assembling (Teamleiter Montage)
TLD	Team Leader Development (Teamleiter Entwicklung)
US	United States
USC	United States Code

1 Einleitung

1.1 Überblick über das EU-Recht im Bereich Medizinprodukte

Die Führung und Überwachung der Gesetzgebung der EU gegenüber ihren Mitgliedsstaaten besitzt sowohl supranationalistischen, als auch intergouvernementalistischen Charakter [1].

Supranationalismus beschreibt die Übergabe von Entscheidungskompetenzen an eine übergeordnete Stelle, wie sie der EU entspricht. Als Intergouvernementalismus wird das Zusammenwirken von Staaten innerhalb einer übergeordneten Stelle bezeichnet, wobei die Entscheidungskompetenzen bei den Staaten verbleiben und Entscheidungen einstimmig getroffen werden. [1] Das Europarecht besitzt Anwendungsvorrang gegenüber dem nationalen Recht der einzelnen Mitgliedsstaaten. [2]

Überblicksmäßig können die Rechtsquellen des EU-Rechts, wie in Abbildung 1 dargestellt, in primäre, sekundäre und tertiäre Rechtsquellen unterteilt werden [1][2]. Sekundäre Rechtsquellen stehen in der Hierarchie unter den primären Rechtsquellen, während tertiäre Rechtsquellen der Vervollständigung des primären und sekundären Rechts dienen [2].

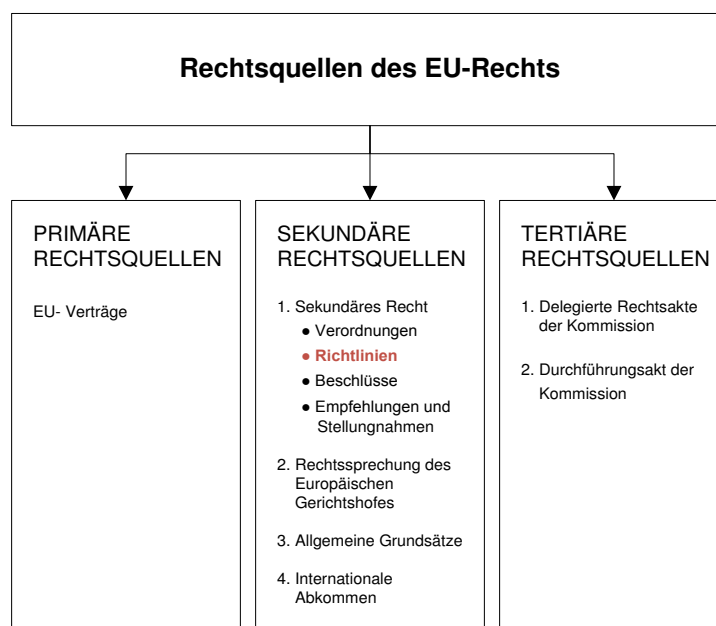


Abbildung 1: Struktur der Rechtsquellen des EU Rechts

1.1.1 Beziehung zwischen EU-Richtlinien und harmonisierte Normen

Die EU-Richtlinien als sekundäre Rechtsquellen, in Abbildung 1 farblich hervorgehoben, haben eine Rechtsangleichung der Mitgliedsstaaten zum Ziel [2]. Sie sind verpflichtend in Hinblick auf das Ergebnis, das durch ihre Anwendung erzielt werden soll, jedoch bleibt die Wahl der Form der Umsetzung den Mitgliedsstaaten freigestellt [1].

Richtlinien, die vor dem Abschaffen der EG und der EWG erlassen wurden, tragen noch die Bezeichnung EG-Richtlinien oder EWG-Richtlinien.

EU-Richtlinien sind allgemein verfasst und aufgrund ihres breiten Umfangs in der Praxis schwer zu implementieren. Daher wird von der EU ein europäisches Normungsinstitut mit dem Verfassen einer europäischen Norm beauftragt. Diese Europäische Norm wird anschließend von nationalen Normungsinstituten übernommen, wobei diese verpflichtet, sind Europäische Normen in unveränderter Form zu übernehmen. [3] Folglich bilden EU-Richtlinien häufig die Basis für harmonisierte Normen [1].

Alternativ dazu können auch bereits bestehende Normen überarbeitet und als harmonisierte Normen adaptiert werden [4].

Demnach entsprechen harmonisierte Normen einer Hilfestellung um Konformität mit EU-Richtlinien zu erreichen, sind aber nicht unweigerlich rechtswirksam. Die Anwendung von Normen erfolgt in vielen Fällen also auf freiwilliger Basis. Wird das Einhalten einer bestimmten Norm von einer Rechtsvorschrift vorgeschrieben, so wird diese jedoch rechtswirksam. [5]

1.1.2 Klassifizierung von Medizinprodukten in der EU

Medizinprodukte müssen in der EU in Abhängigkeit des von ihnen ausgehenden Anwendungerrisikos, der Invasivität und der Dauer der Anwendung den Klassen I, IIa, IIb und III zugeordnet werden. Die Klassifizierung erfolgt dabei auf Basis von Regeln, die in der Medizinprodukte - Richtlinie 93/42/EWG angeführt sind. [6]

In-Vitro Diagnostika werden, unabhängig von den Medizinproduktklassen, gemäß 98/79/EG („IVD-Richtlinie“) in IVD zur Eigenanwendung, IVD laut Liste A und Liste B, sowie IVD, die in keine der genannten Kategorien fallen, klassifiziert. Die allgemeine Klasse umfasst dabei alle In-Vitro Diagnostika, die nicht zur Eigenanwendung konzipiert sind und weder Liste A noch Liste B zuzuordnen sind. Ausschlaggebend für die Klassifizierung ist die Risikoeinschätzung der jeweiligen Produkte. [7]

1.2 Die EN ISO 13485

Die EN ISO 13485 ist eine harmonisierte Europäische Norm, die thematisch dem Bereich des Qualitätsmanagements zuzuordnen ist. Sie trägt den Titel „Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen für regulatorische Zwecke“ und dient der Erfüllung der Anforderungen an ein Qualitätsmanagementsystem bei der Entwicklung, Produktion und dem Inverkehrbringen von Medizinprodukten und In-Vitro-Diagnostika innerhalb der EU. Dabei werden von dieser Norm die Rahmenbedingungen festgelegt, die bei der Erfüllung der Anforderungen für das Erreichen von EG-Konformität des Qualitätsmanagementsystems von Herstellern von Medizinprodukten notwendig sind. [8]

Der Inhalt der EN ISO 13485 ist auf die Forderungen der Richtlinien 90/385/EWG („Aktive Implantate“), 93/42/EWG („Medizinprodukterichtlinie“) und 98/79/EG („IVD-Richtlinie“) abgestimmt. Die Norm wurde vom technischen Komitee ISO/TC 210 „Quality management and corresponding general aspects for medical devices, Working Group 1“ erarbeitet und anschließend als Europäische Norm adaptiert [8].

Die aktuell gültige Version der EN ISO 13485 stammt aus dem Jahr 2012, ein Normenentwurf aus dem Jahr 2015 ist bereits veröffentlicht. [9] Im Rahmen dieser Arbeit wird die EN ISO 13485 aus dem Jahr 2012 betrachtet.

Im Folgenden wird die EN ISO 13485 gelegentlich auch als „die Norm“ bezeichnet.

In dieser Arbeit werden wechselnd die Bezeichnungen „ISO 13485“ und „EN ISO 13485“ verwendet, was eine, im Folgenden beschriebene, Systematik besitzt. Bei der Analyse und Abstimmung der Forderungen der Norm und der Regulative (siehe Kapitel 4.1), sowie der Analyse des Entwicklungsprozesses des betrachteten Unternehmens (siehe Kapitel 4.2) wird die EN ISO 13485 (europäische Adaption der ISO-Norm) in der aktuell gültigen Fassung betrachtet. Einige erwähnte Dokumente hingegen, wie beispielsweise der 21 CFR 820 (siehe Kapitel 1.5) und die ISO/TR 14969 (siehe Kapitel 1.6.1) beziehen sich auf die ISO 13485 (ISO-Norm).

1.3 Die EN ISO 14971

Die EN ISO 14971 trägt den Titel „Medizinprodukte – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte“ und beschreibt die Anforderungen an das Risikomanagement in allen Phasen des Lebenszyklus von Medizinprodukten und medizini-

schen Systemen. Die Bedeutung eines Risikos setzt sich aus dem Schweregrad des entstehenden Schadens und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieses Schadens zusammen. Grundsätzlich beschreibt die Norm das Risikomanagement als Abfolge von Tätigkeiten, welche die Risikoanalyse, Risikobewertung, Risikobeherrschung, Bewertung des Gesamt-Restrisikos und die Informationen aus der Herstellung und der Herstellung nachgelagerten Phasen beinhalten. Zu diesem Zweck werden in der Norm mehrere Techniken des Risikomanagements genannt, dazu zählen die vorläufige Gefährdungsanalyse (PHA), die Fehlerbaumanalyse (FTA), die Fehler-Möglichkeiten- und -einflussanalyse (FMEA), sowie weitere Methoden. [10]

Die EN ISO 14971 ist eine internationale Norm, die mit den EU-Richtlinien 90/385/EWG („Aktive Implantate“), 93/42/EWG („Medizinprodukterichtlinie“) und 98/79/EG („IVD-Richtlinie“) harmonisiert ist. Diese Norm wurde vom technischen Komitee ISO/TC 210 „Quality management and corresponding general aspects for medical devices“ verfasst. [10]

Die aktuell geltende Version der EN ISO 14971 stammt aus dem Jahr 2013 [11]. Im Rahmen dieser Arbeit wird die EN ISO 14971 aus dem Jahr 2013 betrachtet.

Die EN ISO 13485 (siehe Kapitel 1.2) verweist im Hinblick auf das von ebendieser Norm geforderte Risikomanagement auf die EN ISO 14971 [8].

1.4 Überblick über das US-Recht im Bereich Medizinprodukte

Die Vereinigten Staaten von Amerika sind in ihrer politischen Struktur föderalistisch organisiert. Eine einheitliche Definition für den Begriff des Föderalismus existiert nicht, jedoch kann der Föderalismus als eine politische Organisationsform in der die entscheidenden Strukturelemente des Staates, also Legislative, Judikative und Exekutive, sowohl im Gesamtstaat als auch in den Mitgliedsstaaten zu finden sind, beschrieben werden. [12]

Das US-amerikanische Recht ist, wie aus Abbildung 2 ersichtlich strukturiert.

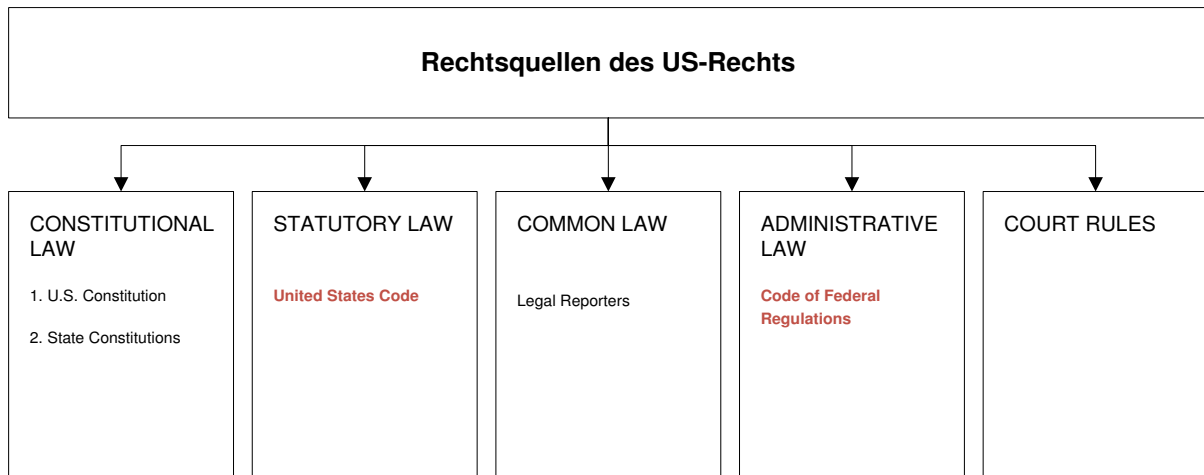


Abbildung 2: Struktur der Rechtsquellen des US-Rechts

1.4.1 Beziehung zwischen dem United States Code und dem Code of Federal Regulations

Der United States Code (USC) ist der US-amerikanischen Rechtsquelle des „Statutory Laws“, in Abbildung 2 farblich hervorgehoben, zuzuordnen und entspricht einer Sammlung von Gesetzen, die für alle Mitgliedsstaaten geltend sind [13]. Die im USC enthaltenen Gesetze sind sehr allgemein verfasst, es werden keine Handlungsweisen, Situationen oder Beispiele, die dem Verständnis dienen, beschrieben. Der Code of Federal Regulations (CFR), als Teil des „Administrative Laws“ (siehe Abbildung 2), beschreibt auf Basis des USC wie die einzelnen Gesetze anzuwenden sind. Die US-Amerikanische Regierung beauftragt staatliche Stellen mit dem Erstellen ebendieser Regulativen. [14]

Der Code of Federal Regulations wird jährlich aktualisiert: Titel 1-16 am 1. Januar, Titel 17-27 am 1. April, Titel 28-41 am 1. Juli und Titel 42-50 am 1. Oktober eines jedes Jahres [15]. Eine inoffizielle Aktualisierung des CFR erfolgt hingegen täglich durch das U.S. Government Publishing Office in Form des so genannten Electronic Code of Federal Regulations (e-CFR). Der e-CFR ist dabei nicht rechtskräftig, sondern dient der Information, in welche Richtungen sich der CFR ziemlich wahrscheinlich entwickeln wird und welche Änderungen abzusehen sind. [16]

1.4.2 Klassifizierung von Medizinprodukten in den USA

In den USA werden Medizinprodukte in Abhängigkeit der von ihnen ausgehenden Risiken in die Klassen I, II und III eingeteilt [17]. Für eine geeignete Zuordnung des Medizinproduktes muss die auf das Produkt zutreffende Beschreibung im CFR re-

cherchiert werden. Der 21 CFR enthält in den Teilen 860-892 Beschreibungen zu mehr als 1700 unterschiedlichen Medizinprodukten und deren zugehörige Klassifizierung. Im Gegensatz zur Klassifizierung innerhalb der EU (siehe Kapitel 1.1.2) unterliegen In-Vitro Diagnostika in den USA keinen eigenständigen Klassifizierungsregeln, sondern sind in den Teilen 860-892 des 21 CFR anhand ihrer Funktionsweise und Beschreibungen als Medizingerät enthalten. [18]

1.5 Der 21 CFR Part 820 – Quality System Regulation

Der Code of Federal Regulations umfasst 50 Titel, wobei die Titel eine grobe Übersicht über alle enthaltenen Themenbereiche bieten. Diese Titel werden weiter in Kapitel und Subkapitel mit sinkendem thematischen Abstraktionsgrad unterteilt. Die nächste Unterteilung, in so genannte Parts, umfasst die bereits konkretisierte Zuordnung zu einzelnen Programmen und/oder Funktionen. Die Quality System Regulation entspricht als Teil des CFR dem Titel 21 “Food and Drugs“, Kapitel I „Food and Drug Administration“, Subkapitel 800 „Medical Devices“, Part 820, wie Abbildung 3 zu entnehmen ist. [19]

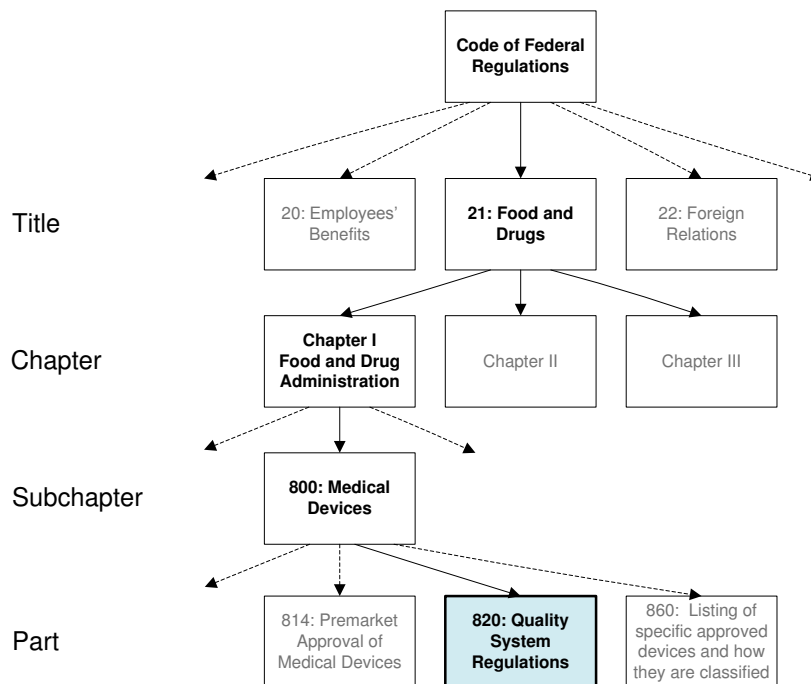


Abbildung 3: Position der Quality System Regulation innerhalb des CFR

Die QM-Systeme für Produkte, die von der US-Amerikanischen „Food and Drug Administration“ (FDA) gelenkt werden (Nahrungsmittel, Arzneimittel, biologische Präpa-

rate und Geräte), werden als „Current Good Manufacturing Practice“ (CGMP) bezeichnet. [20]

Der 21 CFR 820 enthält Anforderungen an das QM-System eines Herstellers von fertigen Medizinprodukten für den Humanbereich, die in einem Staat oder Gebiet der Vereinigten Staaten von Amerika, dem District of Columbia oder dem Commonwealth of Puerto Rico hergestellt, importiert oder zum Verkauf angeboten werden sollen. Dabei soll in erster Linie sichergestellt werden, dass das fertige Produkt sicher und effektiv ist. [21]

Die Anwendung des 21 CFR 820 ist für Hersteller, die lediglich Komponenten oder Teile von fertigen Medizinprodukten entwickeln und/oder fertigen, nicht verpflichtend vorgeschrieben [22].

Im Jahr 1996 wurde die CGMP von der FDA mit dem Ziel überarbeitet, ein vollständiges QM-System für die Hersteller von Medizinprodukten abzubilden. So entstand, in Zusammenarbeit mit der „Global Harmonization Task Force“ und dem „ISO Technical Committee 210“, die so genannte „Quality System Regulation“ (QSR, alternative Bezeichnung für den 21 CFR 820). Dabei fand auch eine Annäherung der Forderungen der FDA an die Forderungen der ISO 13485 und der ISO 9001 statt. Ein Kernelement der Überarbeitung stellt das Hinzufügen von Design Controls dar. Diese Design Controls beschreiben, ähnlich der ISO 13485, die regulatorischen Rahmenbedingungen für die Entwicklung und das Design von Medizinprodukten und In-Vitro-Diagnostika. Obwohl der 21 CFR 820 nun inhaltlich auf die entsprechenden Europäischen Normen abgestimmt ist, sind diese nicht harmonisiert. Eine EN ISO 13485 Zertifizierung impliziert nicht, dass das QM-System den Anforderungen des 21 CFR 820 entspricht. [23][24]

Im Folgenden wird der 21 CFR 820 gelegentlich auch als „die Regulative“ bezeichnet.

1.6 Guidance Documents

Guidance Documents können Hilfestellung bieten um Normen und andere regulatorische Vorgaben für den Leser verständlich aufzubereiten. Sie stellen Handlungsempfehlungen dar, die aus praktischen Überlegungen entstanden sind. Zu diesem Zweck enthalten Guidance Documents Beispiele aus der Praxis unter Verwendung von technischen Begriffen. Solche Dokumente sind ausschließlich informativer Natur und

werden meistens von den zuständigen Regulierungsbehörden veröffentlicht. Die exemplarisch genannten Maßnahmen und Methoden dienen nur der Illustration und werden von den Regulierungsbehörden nicht präferiert. [24][25]

1.6.1 ISO/TR 14969

Die ISO/TR 14969 ist ein technischer Report, der eine Sammlung von möglichen Vorgehensweisen für die praktische Umsetzung der Anforderungen der ISO 13485 umfasst. Dazu wird der Inhalt der ISO 13485 in der ISO/TR 14969 kapitelweise aufgearbeitet. Die Anforderungen der ISO 13485 werden in diesem Dokument keinesfalls ergänzt oder gar verändert dargestellt. [25]

1.6.2 Design Control Guidance for Medical Device Manufacturers

Dieses Guidance Document bietet Anleitungen und Beispiele um die Design Controls in die betriebliche Routine von Herstellern von Medizinprodukten und In-Vitro-Diagnostika zu integrieren. Der Inhalt des 21 CFR 820.30 wird hierfür kapitelweise diskutiert und mit Positivbeispielen, sowie Negativbeispielen, illustriert. [24]

1.7 Regulatorische Anforderungen im Rahmen der Entwicklung von Medizinprodukten

Obwohl sich die EN ISO 13485 und der 21 CFR 820 in einigen Punkten inhaltlich unterscheiden, sind die Anforderungen an die Kernprozesse der Entwicklung und des Designs von Medizinprodukten und In-Vitro-Diagnostika nahezu ident.

Abbildung 4 zeigt die Grundelemente der Entwicklung aus regulatorischer Sicht. Die in der EN ISO 13485 und dem 21 CFR 820 beschriebenen Prozessschritte unterscheiden sich fast ausschließlich nur in ihrer Terminologie. Daher werden im Folgenden, in Anlehnung an das Wasserfallmodell in Abbildung 4, die Bezeichnungen aus dem 21 CFR 820 zur Beschreibung der Prozessschritte herangezogen.

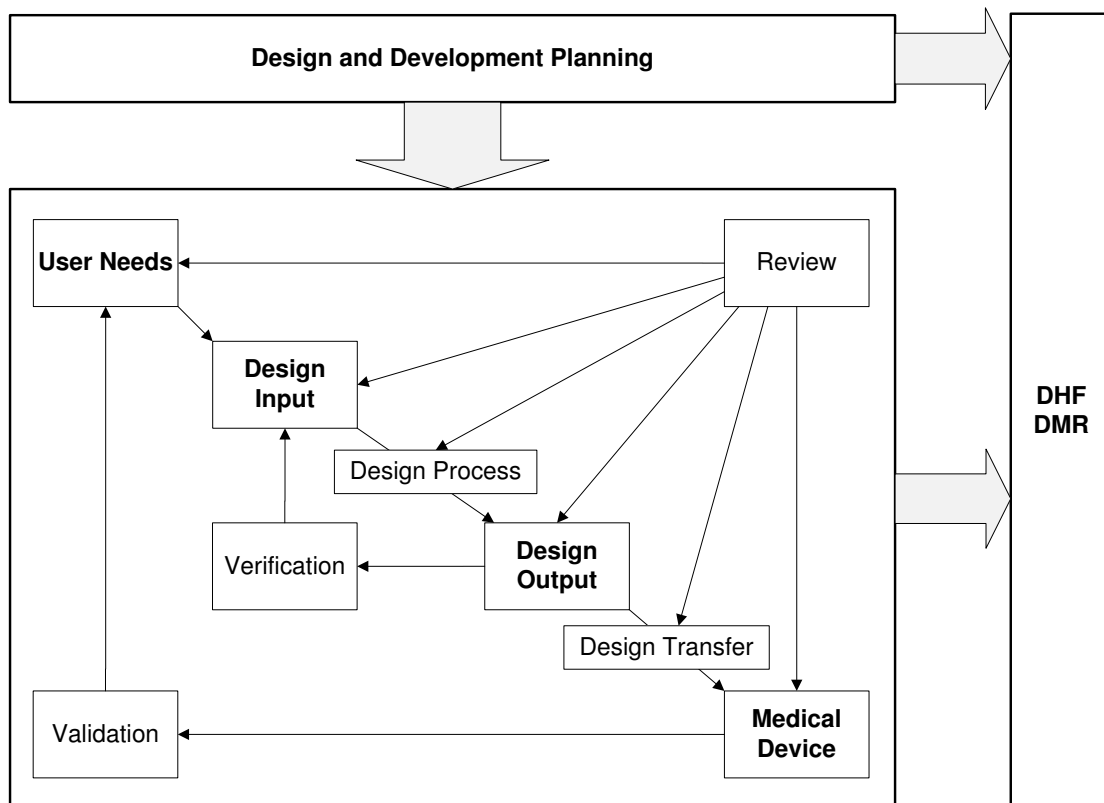


Abbildung 4: Entwicklung nach 21 CFR Part 820, modifiziert aus [24]

1.7.1 Design and Development Planning

Das „Design and Development Planning“ (21 CFR 820.30 (b)) entspricht der Design- und Entwicklungsplanung, wie in der EN ISO 13485 unter Kapitel 7.3.1 beschrieben [8].

Die Planung von Design und Entwicklung muss im Vorfeld des Entwicklungsprozesses erfolgen. Dabei werden die Verantwortlichkeiten festgelegt, der zeitliche Rahmen des Projektes und die benötigten Ressourcen abgeschätzt, die Projektphasen definiert und die Bewertungen, sowie Verifizierungen und Validierungen geplant. Das Ergebnis dieser Planung muss dokumentiert und gegebenenfalls mit Fortschreiten der Entwicklung aktualisiert werden. [8][26]

1.7.2 User Needs

Die „User Needs“ laut 21 CFR 820 entsprechen den, in der EN ISO 13485 unter Kapitel 7.2 „Kundenbezogene Prozesse“ beschriebenen, Anforderungen an das Produkt [8].

Darunter versteht man die Anforderungen an das Endprodukt, die von dem Endanwender ausgehen. Endanwender können im Bereich der Medizintechnik zum Beispiel

Ärzte, Chirurgen, Krankenpfleger, Laborassistenten, medizinisch-technische Assistenten oder auch der Patient selbst sein. Die User Needs sind in der Regel weniger technisch sondern eher intuitiv formuliert. [23][26]

Im Folgenden werden die User Needs auch als Benutzeranforderungen bezeichnet.

1.7.3 Design Input

Die Anforderungen hinsichtlich des „Design Inputs“ (21 CFR 820.30 (c)) finden sich in der deutschen Fassung der EN ISO 13485 in Kapitel 7.3.2 unter der Bezeichnung „Design- und Entwicklungsvorgaben“ wieder [8].

Die User Needs werden in technische Produkthanforderungen (Design Input) übersetzt, die die Ausgangsbasis für die Produktentwicklung bilden. Design Inputs müssen einen ausreichenden technischen Detailgrad besitzen, ohne dabei bereits spezifische Lösungswege vorzuschreiben. [24][26]

Im Folgenden wird der Design Input auch als Produkthanforderungen bezeichnet.

1.7.4 Design Process

Zum Design Prozess (siehe Abbildung 4) selbst ist weder in der EN ISO 13485 noch im 21 CFR 820 ein direkt korrespondierendes Kapitel enthalten. Allgemein versteht man darunter den Kernaspekt der Entwicklung im eigentlichen Sinne, also die Transformation des Design Inputs in einen Design Output. [24]

1.7.5 Design Output

Ein Design Output (21 CFR 820.30 (d)), oder „Design- und Entwicklungsergebnis“ (EN ISO 13485, Kapitel 7.3.3), muss die Merkmale des fertigen Produktes festlegen, die für dessen sicheren und bestimmungsgemäßen Gebrauch notwendig sind und in so einer Form vorliegen, dass dieser gegenüber dem Design Input verifiziert werden kann. [8][26]

1.7.6 Medical Device

Die Global Harmonization Task Force liefert folgende Definition für ein Medizinprodukt [8]:

„alle einzeln oder miteinander verbunden verwendeten Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Stoffe oder anderen Gegenstände einschließlich der für ein ein-

wandfreies Funktionieren des Medizinprodukts eingesetzten Software, die vom Hersteller zur Anwendung für Menschen für folgende Zwecke bestimmt sind:

- *Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten,*
- *Erkennung, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen,*
- *Untersuchung, Ersatz oder Veränderung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs,*
- *Lebenserhaltung oder Lebensunterstützung,*
- *Empfängnisregelung,*
- *Desinfektion von Medizinprodukten,*
- *Bereitstellung von Informationen für medizinische Zwecke mittels In-vitro-Untersuchung von Probestücken des menschlichen Körpers,*

und deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch erreicht wird, deren Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann“

In diesem Kontext stellt das Medical Device im Entwicklungsprozess nach Abbildung 4 ein fertiges, unter seriennahen Bedingungen gefertigtes Produkt dar [24].

1.7.7 Design Reviews

Von der EN ISO 13485 (Kapitel 7.3.4) und dem 21 CFR 820.30 (e) werden systematische Design- und Entwicklungsbewertungen an geeigneter Stelle im Rahmen der Entwicklung gefordert. An solchen Bewertungen müssen zumindest eine in die Entwicklung involvierte Person und eine weitere unbeteiligte, technisch fachkundige Person teilnehmen [8][26].

Im Rahmen der Design Reviews soll überprüft werden, ob die Ziele für den jeweiligen Projektabschnitt erreicht wurden und die zugehörige Dokumentation vorliegt. Abweichungen vom Design- und Entwicklungsplan sollen diskutiert und Maßnahmen für die folgende Entwicklungsphase definiert werden. [27]

Mit fortschreitendem Design verändert sich auch die Art der Bewertungen. Reviews in frühen Entwicklungsstadien erhöhen die Wahrscheinlichkeit, dass Fehler im Design entdeckt werden und können so den Aufwand für kostenintensive Änderungsmaßnahmen in späteren Entwicklungsphasen oder am fertigen Produkt senken. [24]

1.7.8 Design Verification

Die EN ISO 13485 (Kapitel 7.3.5) und der 21 CFR 820.30 (f) fordern eine Verifizierung des Design Ergebnisses. Das bedeutet, dass unter definierten Bedingungen mit geeigneten Methoden demonstriert werden muss, dass der Design Output den Anforderungen des Design Inputs entspricht. Die Planung der Verifizierung soll unmittelbar nach dem Vorliegen des Design Inputs initiiert werden, da die Verifizierungsplanung zusätzlich der Überprüfung dient, ob die Produkthanforderungen eindeutig formuliert wurden und inwieweit diese testbar sind. [27]

Für die Durchführung der Verifizierung gibt es vier grundsätzliche, gebräuchliche Ansätze. Die Genauigkeit der Methoden steigt direkt proportional zu ihrem Aufwand in angeführter Reihenfolge [28]:

1. Demonstration
2. Inspektion
3. Analyse
4. Test

Die Demonstration als Verifizierungsmethode wird ohne Messgeräte durchgeführt. Dabei soll durch simples Ausprobieren überprüft werden, ob die Anforderungen des Design Inputs durch den Design Output erfüllt werden. [28]

Eine Verifizierung durch Inspektion wird typischerweise zum Überprüfen von physischen Charakteristika gewählt. Die Inspektion entspricht in den meisten Fällen einer visuellen, akustischen, olfaktorischen oder haptischen Kontrolle. Bei dieser Methode können auch einfache physikalische Messmethoden, zum Erfassen von Gewicht, geometrischen Abmessungen oder Ähnlichem, zum Einsatz kommen. [28]

Die Analyse durch Simulation oder ein Modell kann gewählt werden, wenn ein Test aus Kosten- oder Machbarkeitsgründen nicht durchgeführt werden kann oder die Risiken, die vom betrachteten Design Input ausgehen, gering sind. Alternativ dazu kann eine Analyse auch durch Vergleich erfolgen, wenn die Eigenschaften oder verwendeten Materialien ähnlich sind, wie bei einem anderen Produkt, das bereits verifiziert wurde. [28]

Ein Test entspricht in diesem Kontext dem empirischen Beweis, dass das getestete Objekt bestimmte vordefinierte Anforderungen erfüllt. Dabei werden unter Verwendung von wissenschaftlichen Prinzipien und Verfahren quantitative Ergebnisse ge-

wonnen. [28] Wenn für den zu verifizierenden Design Output ein standardisiertes Testverfahren existiert, so ist dieses im Allgemeinen anzuwenden. Sollte kein solches Testverfahren existieren, so kann ein spezifischer Test entworfen werden. [29]

Die Wahl der Verifizierungsmethode hängt stark vom Risiko ab, das von dem zu verifizierenden Design Output ausgeht. Je gravierender sich ein Nicht-Entsprechen auf den bestimmungsgemäßen Gebrauch und das Anwenderrisiko des fertigen Produktes auswirken könnte, umso exakter und zuverlässiger soll die gewählte Verifizierungsmethode sein. Weitere Entscheidungsfaktoren bei der Wahl der Verifizierungsmethode sind Kosten und Zeitaufwand, der Komplexitätsgrad der Entwicklung, sowie aus vorhergehenden Projekten abgeleitete Erfahrungen. [29]

1.7.9 Design Validation

Eine Design Validation bzw. Design Validierung wird in der EN ISO 13485 unter Kapitel 7.3.6 und vom 21 CFR 820.30 (g) gefordert [8][26].

Unter Design Validation versteht man die Überprüfung, ob das fertige, unter realen Produktionsbedingungen hergestellte Medizinprodukt den ursprünglichen Anforderungen des Endanwenders (User Needs) entspricht. Die Validierung muss unter Verwendung von einem oder mehreren Produkten erfolgen, die unter seriennahen Bedingungen hergestellt wurden. Weiters muss die Validierung durch Personen, die die Charakteristika eines Endanwenders aufweisen, unter den im bestimmungsgemäßen Gebrauch zu erwartenden Umgebungsbedingungen erfolgen. [24]

1.7.10 Design Transfer

Der Design Transfer (21 CFR 820.30 (h)) wird in der EN ISO 13485 in einer Anmerkung unter Kapitel 7.3.1 „Design- und Entwicklungsplanung“ beschrieben [8][26].

Unter dem Design Transfer versteht man die Übertragung des Designs des Medizinproduktes in Produktionsspezifikationen. Diese Produktionsspezifikationen müssen so umfassend sein, dass die betreffenden Produkte entsprechend ihrer vorgesehenen Ausführung wiederholt und zuverlässig produziert werden können. Im Rahmen des Design Transfers muss der Hersteller sicherstellen, dass die Produktionsspezifikationen vollständig sind. Die Qualitätssicherung muss gewährleisten können, dass die Dokumente und übrigen Bestandteile der Produktionsspezifikationen bewertet

und freigegeben werden und nur freigegebene Spezifikationen für die Produktion verwendet werden. [24]

1.7.11 Design History File (DHF)

Der 21 CFR 820 fordert, im Gegensatz zur EN ISO 13485, explizit ein Design History File. Darunter versteht man ein umfassendes Dokument, welches alle Dokumente und Aufzeichnungen beinhaltet, oder auf diese verweist, die beweisen können, dass das betreffende Medizinprodukt gemäß der vorgesehenen Design- und Entwicklungsplanung und den Anforderungen des 21 CFR 820 entwickelt wurde. Ein solches DHF muss für jeden Produkttyp im Rahmen der Entwicklung erstellt werden. [24]

1.7.12 Device Master Record (DMR)

Der 21 CFR 820 fordert für jeden Typ von Medizinprodukten ein so genanntes Device Master Record. Dieses Dokument enthält oder verweist auf alle Dokumente, die für die Produktion eines Produktes notwendig sind. Typischerweise umfasst dieses die Gerätespezifikationen, die Spezifikationen des Herstellungsprozesses, Verfahren zur Qualitätssicherung, Spezifikationen zu Kennzeichnung und Verpackung des Produkts und Anweisungen zur Installation, Instandhaltung und Wartung. [30][24]

Die EN ISO 13485 fordert unter Kapitel 4.1 „Allgemeine Anforderungen“ ein sinngemäß entsprechendes Dokument. Diese Akte soll die Produktspezifikationen, den Herstellungsvorgang, Anweisungen zu Installation und Instandhaltung, sowie die Anforderungen an das Qualitätsmanagementsystem umfassen oder auf die jeweilige Dokumentation verweisen. [8]

1.7.13 Weitere Aspekte

Die Entwicklung nach EN ISO 13485 und 21 CFR 820 beschränkt sich nicht nur auf die vorhergenannten Aspekte. Ein Großteil der regulatorischen Anforderungen an das Herstellungsverfahren als Gesamtes und das daraus resultierende fertige Produkt nimmt Einfluss auf den Entwicklungsprozess und muss in geeigneter Form an geeigneter Stelle der Entwicklung berücksichtigt werden. [8][20]

Abbildung 5 gibt einen Überblick über einige der wichtigsten dieser regulatorischen Einflussfaktoren.

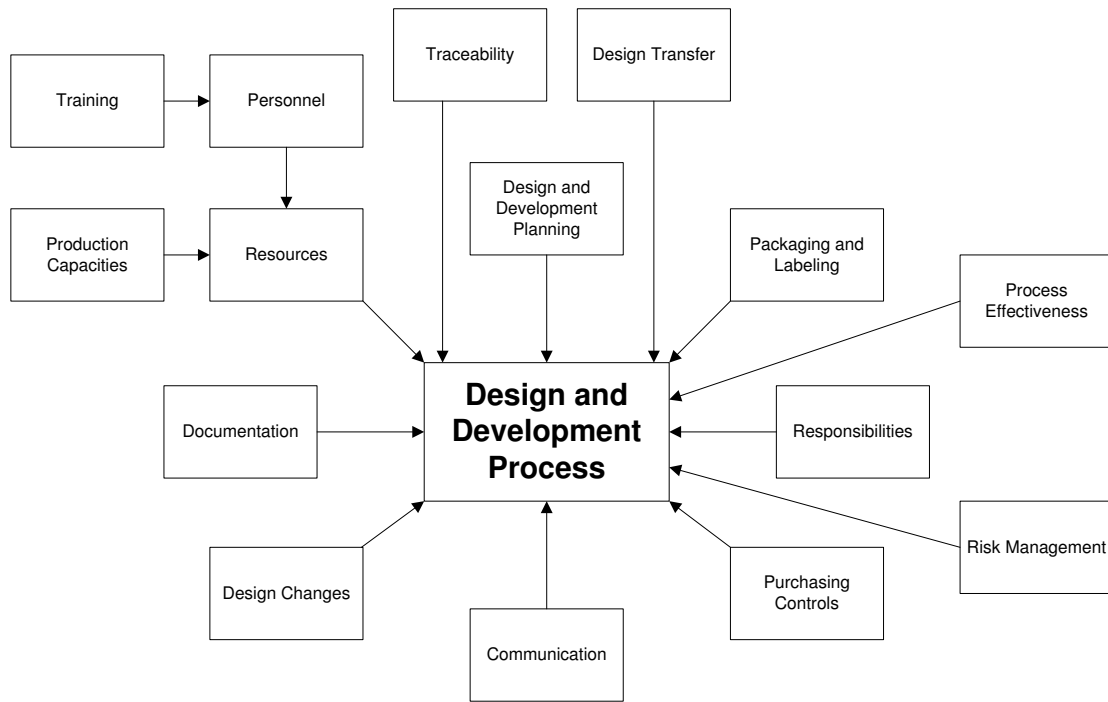


Abbildung 5: Einflussfaktoren auf den, in Abbildung 4 dargestellten, Entwicklungsprozess aus regulatorischer Sicht

1.8 Deutung des Begriffs „Contract Manufacturer“

Der Begriff des Contract Manufacturer ist im Rahmen der vorliegenden Arbeit der, in der EN ISO 13485 unter Kapitel 3 „Begriffe“ verwendeten, Bezeichnung des Lieferanten (siehe Abbildung 6) gleichzusetzen. Die EN ISO 13485 beschreibt an dieser Stelle, dass die Inhalte der Norm auf die „Organisation“ anzuwenden sind, wonach sich die Anforderungen nicht direkt an den Contract Manufacturer richten. [8]

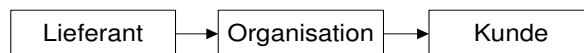


Abbildung 6: Beziehung zwischen den in der EN ISO 13485 verwendeten Begriffe Lieferant, Organisation und Kunde [8]

Ein Qualitätsmanagementsystem nach EN ISO 13485 ist demnach für einen Lieferanten nicht unbedingt notwendig. Aus mehreren Gründen ist die Implementierung eines solchen Systems in den meisten Fällen dennoch sinnvoll, da so die Anforderungen des Legalherstellers an das Produkt besser verstanden und erfüllt werden können, sowie die gemeinsame Entwicklung und deren Dokumentation effizienter gestaltet werden können. [31]

Es ist zu beachten, dass gemäß der jeweiligen Europäischen Richtlinien der Hersteller und nicht der Contract Manufacturer die Verantwortung für das Anbringen der CE-Kennzeichnung am betreffenden Medizinprodukt trägt und aus diesem Grund rechtlich gesehen auch für die Qualität des Endprodukts verantwortlich ist [31].

1.8.1 Das betrachtete Unternehmen

Das betrachtete Unternehmen wurde in den 1970er Jahren zunächst als verlängerte Werkbank eines Herstellers von Optik, Elektronik, Feinmechanik und Vermessungstechnik gegründet. Seit 1995 besteht es als eigenständiges Unternehmen an mehreren Standorten mit den Kompetenzbereichen der Entwicklung und Produktion von Elektronik, technischer Optik, Medizintechnik und In-Vitro Diagnostika. Laut aktueller Definition der Wirtschaftskammer Österreich zählt das Unternehmen mit einer Mitarbeiterzahl von über 250 Mitarbeitern und einem Jahresumsatz von mehr als 50 Mio. Euro zu den Großunternehmen [32].

Seit dem Jahr 2014 ist das Qualitätsmanagementsystem des Unternehmens EN ISO 9001 und EN ISO 13485 zertifiziert. Aktuell sind zwei Produkte der Firma im Establishment Registration and Device Listing der FDA registriert, wobei das Unternehmen hier als Contract Manufacturer verzeichnet ist [33].

Abbildung 7 visualisiert die Zuständigkeitsbereiche des Unternehmens bei der Entwicklung von Medizinprodukten und In-Vitro Diagnostika. Der Kompetenzbereich des Unternehmens ist dabei rot hervorgehoben, während Prozesse, die in Zusammenarbeit mit dem Kunden erfolgen, weiß-rot schattiert sind. Es ist aus dem Kontext erkennbar, dass sich die Verantwortlichkeiten im Rahmen der Entwicklung in der Firma auf die drei Kernbereiche „Design-Input“, „Design-Process“ und „Design-Output“ und die damit verbundenen Reviews und Verifizierung, sowie den Design Transfer und die Herstellung von seriennahen Pilotprodukten reduzieren. Weiters ist das Unternehmen für die Planung der jeweiligen Prozesse zuständig, sowie für die zugehörige Dokumentation. Da das Unternehmen nicht als Hersteller fungiert, steht es in keiner direkten Verbindung zu Endkunden und Endanwendern der hergestellten Medizinprodukte. Aus diesem Grund besitzt das Unternehmen keine umfassende Information zu den Benutzeranforderungen und führt grundsätzlich keine Design-Validierung durch.

Der Entwicklungsprozess der Firma ist in einer eigens zu diesem Zweck gestalteten IT-Lösung, das im Folgenden als Development Project Management System (kurz: DPMS) (Windows SharePoint, Microsoft Corp., Redmont, USA) bezeichnet wird, abgebildet. Das DPMS wurde nach EN ISO 13485 gestaltet und soll die zuständigen Mitarbeiter im Unternehmen durch den Prozess und die zu erstellende Dokumentation führen, sowie als Plattform für den Informations- und Datenaustausch zwischen allen unternehmensintern an der Produktentwicklung beteiligten Personen dienen. Der Prozess und das danach gestaltete DPMS sollen einen vollständigen Entwicklungsprozess abbilden, auch wenn gewisse Aspekte der Entwicklung nicht vom Unternehmen selbst durchgeführt werden. Da das Unternehmen sehr unterschiedliche Produkte und Komponenten mit wechselndem Komplexitätsgrad entwickelt, stellt der Entwicklungsprozess keine strikte Vorschrift sondern einen Leitfaden dar. Auf die jeweilige Produktentwicklung nicht zutreffende Aspekte können mit dokumentierter Begründung vernachlässigt werden.

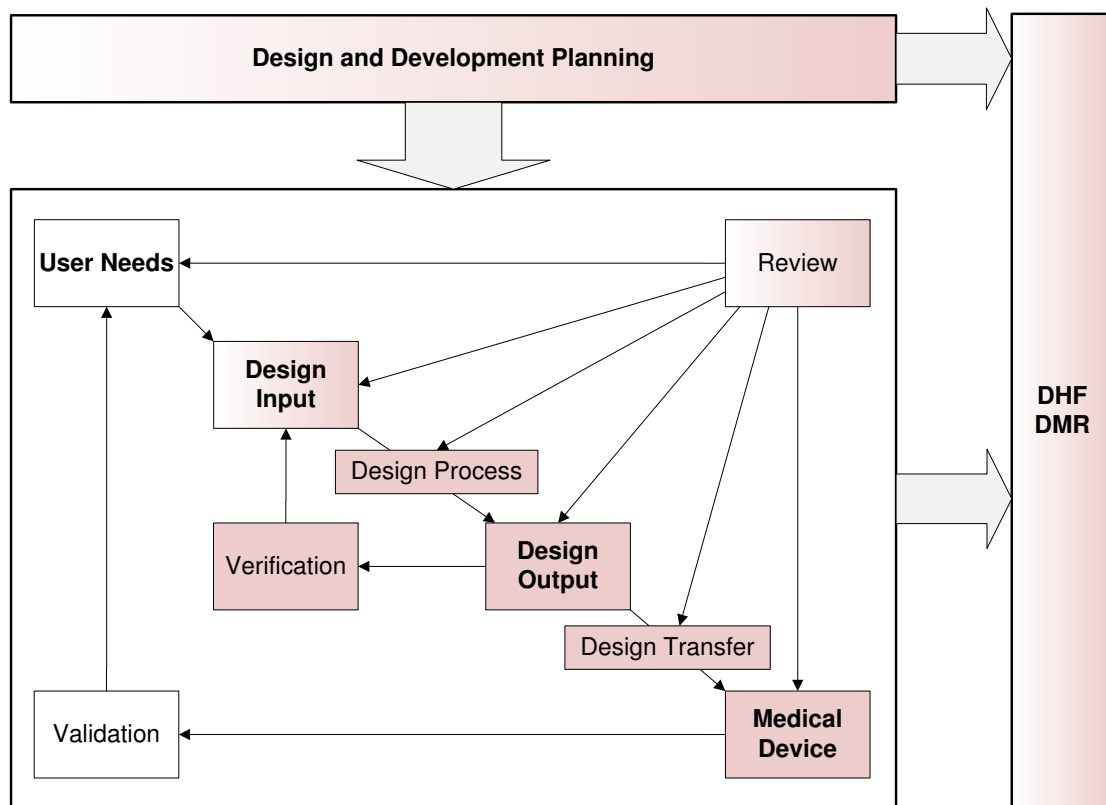


Abbildung 7: Position des Kompetenzbereiches des betrachteten Unternehmens als Contract Manufacturer, modifiziert aus [24]

2 Aufgabenstellung

Zunächst soll ermittelt werden, inwieweit die EN ISO 13485 und der 21 CFR 820 in ihren Forderungen sinngemäß übereinstimmen und welche inhaltlichen Unterschiede zwischen der Norm und der Regulative bestehen. Daraus sollen die Konsequenzen der fehlenden Harmonisierung auf das QM-System eines Medizinprodukteherstellers, dessen Produkte sowohl in der EU als auch in den USA in Verkehr gebracht werden sollen, ermittelt und bewertet werden.

Auf Basis dieser Analyse soll das nach EN ISO 13485 gestaltete DPMS (Windows SharePoint, Microsoft Corp., Redmont, USA) eines Contract Manufacturers hinsichtlich der Konformität mit den regulatorischen Anforderungen im Rahmen der Produktentwicklung untersucht werden und die internen und externen Prozessschnittstellen identifiziert werden. Eventuell bestehende Unzulänglichkeiten des Systems im betrachteten Unternehmen sollen eruiert und Verbesserungsvorschläge erarbeitet und bewertet werden.

Die Ergebnisse aus den vorhergehenden Analysetätigkeiten sollen anhand der praktischen Umsetzung im Unternehmen diskutiert werden.

3 Methoden

Zur Einarbeitung in die Problemstellung wurde zunächst eine Literaturrecherche durchgeführt und die zu betrachtenden Normen und regulatorischen Anforderungen studiert. Um einen groben Überblick über die zu diesem Thema verfügbare Literatur zu schaffen, erfolgte im ersten Schritt eine Onlinerecherche mittels Google (Google Inc., Mountain View, USA), Google Books (Google Inc., Mountain View, USA) und Google Scholar (Google Inc., Mountain View, USA). Auf Basis dieser Suchergebnisse und den von diesen Diensten bereitgestellten Leseproben wurde eine differenziertere Suche nach Titeln und Autoren ermöglicht. Zu den Auswahlkriterien zählten dabei die inhaltliche Aktualität der Literatur und die Sprachverfügbarkeit in Deutsch oder Englisch. Thematisch relevante Websites wurden auf ihre Zitierwürdigkeit und Zitierfähigkeit hin überprüft, wobei der Fokus auf die Vertrauenswürdigkeit der Herausgeber und die Aktualität der Websites gelegt wurde. Auch die Domain kann auf die Zitierwürdigkeit einer Quelle hinweisen, so ist die Domain `.gov` zum Beispiel Regierungsbehörden der USA vorbehalten. Unter anderen wurden dabei Seiten der US-Amerikanischen Regierung und von Organen der Europäischen Union, sowie die Internetseiten des Austrian Standards Institutes und der Wirtschaftskammer Österreich als zitierwürdig eingestuft. Ungeachtet dessen wurde versucht das Zitieren von Internetquellen in der vorliegenden Arbeit auf ein unumgängliches Minimum zu beschränken.

Die letztendlich verwendete Literatur kann dem angehängten Literaturverzeichnis entnommen werden.

Zum Zweck der Abstimmung der Forderungen der EN ISO 13485 und des 21 CFR 820 wurden diese in aktueller Form kapitelweise detailliert inhaltlich untersucht, korrespondierende Forderungen identifiziert und in tabellarischer Form gegenübergestellt. Die strukturelle Basis dieser Untersuchungen bildeten dabei die Kapitel der EN ISO 13485. Die Gegenüberstellung kann Anhang A entnommen werden.

Der kapitelweise Vergleich der EN ISO 13485 und des 21 CFR 820 diente als Grundlage um den Entwicklungsprozess und das DPMS der betrachteten Firma auf regulatorische Konformität hin zu analysieren. Die Intention und Grundstruktur des DPMS konnten aus einer im Unternehmen vorhandenen Broschüre zu diesem System er-

mittelt werden. Die genauen Tätigkeiten im Rahmen der Entwicklung im Unternehmen wurden durch eine Betrachtung der Situation vor Ort ermittelt. Darüber hinaus wurden im Zeitraum der Untersuchungen zwei Audits zum Entwicklungsprozess durch externe Auditoren vorgenommen. Die unternehmensinternen Diskussionen im Rahmen dieser Audits konnten teilweise als Hilfestellung für diverse Überlegungen in dieser Arbeit herangezogen werden.

Die Betrachtung des Prozesses erfolgte dabei sowohl Top-Down, als auch Bottom-Up. Zum einen wurden die regulatorischen Anforderungen als Basis herangezogen und deren Umsetzung im Unternehmen analysiert, zum anderen wurde der Entwicklungsprozess im Detail betrachtet und die einzelnen Vorgehensweisen den regulatorischen Vorgaben zugeordnet.

Auf Basis der Ergebnisse aus der Analyse des Entwicklungsprozesses des Unternehmens wurden mögliche Maßnahmen definiert und Entwürfe für die fehlende oder mangelhafte Dokumentation erarbeitet. Es wurde ein umstrukturierter und erweiterter Soll-Entwurf für ebendiesen Entwicklungsprozess entworfen, wobei die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse (siehe Kapitel 4.2.2 und Kapitel 4.2.3) in jedem Fall nur Empfehlungen darstellen.

Die in dieser Arbeit dargestellten Flussdiagramme und Grafiken wurden mithilfe von Microsoft Visio 2007 (Microsoft Corp., Redmont, USA) gestaltet. Die Darstellung des im Folgenden erarbeiteten Entwurfes für den Entwicklungsprozess erfolgt gemäß Abbildung 8. Die Spalten beinhalten (von links nach rechts) zunächst den Input des jeweiligen Prozessschritts, den Prozessschritt bzw. Arbeitsfluss und den entstehenden Output. Darauf folgen Spalten, die die Verantwortlichkeiten definieren und eine Spalte, die auf die zugehörige Dokumentation oder generierte Information verweist. Dabei steht E für „Entscheidend“, D für „Durchführend“, M für „Mitwirkend“ und I/D für „Information oder Dokumentation“.

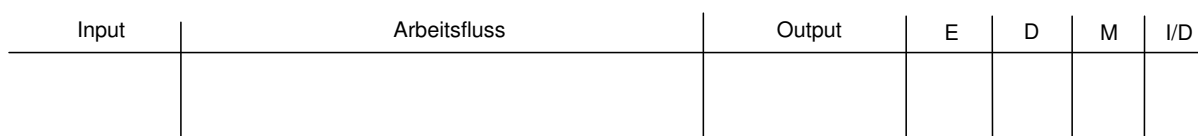


Abbildung 8: Darstellung der Input-Output Relationen und Verantwortlichkeiten

4 Ergebnisse

4.1 Vergleich der EN ISO 13485 und des 21 CFR 820

Ein detaillierter Vergleich der EN ISO 13485 und des 21 CFR 820 ist in Anhang A zu finden. Im Folgenden werden nur die wesentlichen Beobachtungen und Unterschiede genannt.

4.1.1 Allgemeines

Wie aus der Einleitung (Kapitel 1) hervor geht, unterscheiden sich die EN ISO 13485 und der 21 CFR 820 bereits grundsätzlich in ihrer juristischen Natur.

Die EN ISO 13485 hebt die Notwendigkeit hervor Prozesse einzuführen, diese zu überwachen und zu lenken. Die Prozessorientierung ist eine der fundamentalsten Aspekte der Norm und ist in diesem Ausmaß nicht Teil des 21 CFR 820. Im 21 CFR 820 reduziert sich die Prozessorientierung auf die Produktion.

In der EN ISO 13485 findet sich die grundsätzliche Forderung nach Verbesserung des Qualitätsmanagementsystems wieder. Neben dem Kapitel 8.4 Datenanalyse, in dem explizit gefordert wird, dass nach Möglichkeit eine Verbesserung der Wirksamkeit des Qualitätsmanagementsystems angestrebt werden soll, findet sich diese Forderung implizit auch an anderer Stelle der EN ISO 13485 wieder (Unter anderem fordert die Norm vom Hersteller Rückmeldungen über das Medizinprodukt nach der Auslieferung zu sammeln, während sich der 21 CFR 820 auf das Einholen von Beschwerden reduziert). Eine Verbesserung des Systems oder Produktes wird hingegen vom 21 CFR 820 an keiner Stelle direkt gefordert.

Kundenorientierung und kundenbezogene Prozesse sind an verschiedener Stelle Teil der EN ISO 13485. Darüber hinaus fordert die EN ISO 13485 vom Hersteller die Implementierung von wirksamen Regelungen für die Kommunikation mit dem Kunden. Der 21 CFR 820 fordert zwar auch, dass der Design Input den Anforderungen des Endanwenders und des Patienten an das Produkt entspricht, allerdings soll der Fokus in der Entwicklung eher darauf liegen das Produkt sicher und wirksam zu gestalten. Die EN ISO 13485 ist demnach deutlich anwenderorientierter als der 21 CFR 820.

Von der EN ISO 13485 wird ein durchgängiges Risikomanagement während der gesamten Produktentwicklung gefordert, wobei auch auf die ISO 14971 verwiesen wird. Der 21 CFR 820 fordert lediglich, falls angemessen, eine Risikoanalyse im Rahmen der Design-Validierung.

Die aktuelle Version der EN ISO 13485 stammt aus dem Jahr 2012, die Norm wird allgemein nur bei Überarbeitungsbedarf aktualisiert. Der 21 CFR 820 wird hingegen standardmäßig offiziell jedes Jahr am 1. April erneuert und inoffiziell elektronisch sogar täglich aktualisiert [15][16].

Die EN ISO 13485 ist kostenpflichtig, während der 21 CFR 820 kostenfrei in aktueller Version zu jedem Zeitpunkt online von der FDA bezogen werden kann.

In einigen Aspekten sind die Forderungen der beiden Vorgaben jeweils deutlich detaillierter formuliert oder ergänzen sich sinnvoll, wie Anhang A zu entnehmen ist.

4.1.2 Gültigkeitsbereich

Sowohl die EN ISO 13485, als auch der 21 CFR 820 richten sich an Hersteller von Medizinprodukten. Dabei unterscheidet sich aber die Definition des Begriffes „Hersteller“ für die beiden Vorgaben. Die Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte definiert einen Hersteller als [34]

„die natürliche oder juristische Person, die für die Auslegung, Herstellung, Verpackung und Etikettierung eines Produkts im Hinblick auf das Inverkehrbringen im eigenen Namen verantwortlich ist, unabhängig davon, ob diese Tätigkeiten von dieser Person oder stellvertretend für diese von einer dritten Person ausgeführt werden.“

Die Europäische Richtlinie versteht unter einem Hersteller demnach den Inverkehrbringer eines Medizinproduktes, unabhängig davon, ob er dieses Produkt entwickelt oder produziert hat. Laut 21 CFR 820 ist ein Hersteller jedoch jene Person oder Organisation, die ein fertiges Medizinprodukt designt, herstellt, produziert, zusammensetzt oder aufbereitet. Ein fertiges Medizinprodukt entspricht dabei einem Gerät oder Zubehör zu einem Gerät, das für die Anwendung geeignet ist und funktioniert. Das heißt, dass der 21 CFR 820 im Gegensatz zur EN ISO 13485 auch für Contract Manufacturer gemäß 1.8 gilt.

Die EN ISO 13485 richtet sich an Inverkehrbringer von Medizinprodukten, während der 21 CFR 820 auch für Hersteller (im Sinne der Regulative) gilt, die ihre Produkte z.B. in den USA produzieren, aber außerhalb der USA verkaufen.

Die EN ISO 13485 gilt allgemein für Medizinprodukte, während die Gültigkeit des 21 CFR 820 sich auf Medizinprodukte der Klasse II und III, sowie einige Ausnahmen aus Klasse I beschränkt. Dabei ist aber zu beachten, dass die Klassifizierungen von Medizinprodukten in den USA und in der EU unterschiedlich sind, worauf in der Diskussion (Kapitel 5) näher eingegangen wird.

4.1.3 Dokumentation

Der 21 CFR 820 fordert unter 820.186 ein so genanntes Device Master Record, welches die Spezifikationen des Produkts, die Spezifikationen des Produktionsprozesses, die Aktivitäten zur Qualitätssicherung, Spezifikationen zu Verpackung und Kennzeichnung, sowie, falls angemessen, zu Installations-, Instandhaltungs- und Servicetätigkeiten. Diese Forderungen finden sich in der EN ISO 13485 unter Kapitel 4.2.1 wieder. Die EN ISO 13485 fordert hierbei, dass für jeden Typ oder jedes Modell eines Medizinproduktes eine Akte angelegt wird und aufrecht zu erhalten ist, welche die Produktspezifikationen, den Herstellungsvorgang und, sofern zutreffend, Informationen zu Installation und Instandhaltung enthält oder auf die jeweiligen Dokumente verweist.

Alle Dokumente und Aufzeichnungen, die während des Design- und Entwicklungsprozesses anfallen, müssen laut 21 CFR 820 in einem übergeordneten Design History File zusammengefasst sein. Alternativ dazu kann dieses DHF auch Verweise auf die Position der benötigten Dokumentation enthalten. Die EN ISO 13485 fordert kein übergeordnetes Design History File, allerdings werden grundsätzlich alle Dokumente und Aufzeichnungen, die das DHF enthalten muss, auch von der Norm gefordert. Im Kapitel 7 „Produktrealisierung“ der EN ISO 13485 wird in jedem Entwicklungsschritt durchgängig eine, in Hinblick auf den Umfang des Projektes angemessene, Dokumentation aller durchgeführten Tätigkeiten, von der Planung bis hin zur Realisierung, gefordert.

Die EN ISO 13485 enthält unter Punkt 4.2.2 die Forderung nach einem Qualitätsmanagementhandbuch. Ein gleichartiges Dokument wird vom 21 CFR 820 in Form eines Quality System Records unter 820.186 gefordert.

Der 21 CFR 820 fordert das Erstellen und Verwalten von so genannten Device History Records für jedes Los oder jede Einheit von Medizinprodukten. Diese DHRs sollen den Beweis darstellen, dass das Produkt gemäß den Vorgaben des DMRs und des 21 CFR 820 gefertigt wurde. Das Konzept eines DHRs findet sich in der EN ISO 13485 unter Punkt 7.5.1 wieder, wo eine Aufzeichnung zu jedem Los von Medizinprodukten gefordert wird.

Die EN ISO 13485 stellt die Wahl des Dokumentationsmediums vollkommen frei, während der 21 CFR 820 vorgibt, dass die Dokumentation entweder handschriftlich oder in elektronischer Form erfolgen muss.

Sowohl die EN ISO 13485 als auch der 21 CFR 820 fordern dokumentierte Verfahren zur Lenkung von Dokumenten. Unter Kapitel 4.2.3 „Lenkung von Dokumenten“ der EN ISO 13485, sowie unter 21 CFR 820.40 „Document Controls“ wird explizit darauf hingewiesen, dass die unbeabsichtigte Verwendung veralteter Dokumente zu verhindern ist. Die EN ISO 13485 fordert darüber hinaus dass die Organisation eine Zeitspanne definiert, für die veraltete, gelenkte Dokumente aufzubewahren sind. In Hinblick auf das Änderungsmanagement von Dokumentation fordert der 21 CFR 820, zusätzlich zu den Vorgaben der EN ISO 13485, dass Aufzeichnungen zu Änderungen geführt werden müssen und dass Änderungen dem betreffenden Personal zeitgerecht mitzuteilen sind.

Die Lenkung von Aufzeichnungen muss laut EN ISO 13485 Kapitel 4.2.4 „Lenkung von Aufzeichnungen“ in einem dokumentierten Verfahren festgelegt sein. Der 21 CFR 820.180 gibt ebenso einen definierten Umgang mit Aufzeichnungen vor, ein dokumentiertes Verfahren wird hierzu jedoch nicht explizit gefordert.

Weitere geringfügige Abweichungen in den Dokumentationsanforderungen sind aus der Tabelle in Anhang A, im Rahmen der kapitelweisen Gegenüberstellung, ersichtlich.

4.2 Untersuchung des Entwicklungsprozesses eines Contract Manufacturers

4.2.1 Analyse des Entwicklungsprozesses

Eine detaillierte Analyse der Entwicklungstätigkeiten des betrachteten Unternehmens hinsichtlich der regulatorischen Anforderungen ist in Anhang B zu finden. Im Folgenden werden lediglich die wesentlichen Beobachtungen aufgeführt.

Wie in Kapitel 1.8.1 erwähnt, ist das Qualitätsmanagementsystem des betrachteten Unternehmens EN ISO 13485 zertifiziert, dennoch konnte im Rahmen der vorliegenden Analyse Verbesserungspotential identifiziert werden.

Obwohl der Entwicklungsprozess nach EN ISO 13485 gestaltet wurde, zeigt das Unternehmen schon länger das Bestreben Produkte auch 21 CFR 820 – konform zu entwickeln, was sich auch stark in der verwendeten Terminologie der Prozessschritte widerspiegelt.

Die zeitgerechte Abarbeitung von Entwicklungsschritten, die vorliegende Dokumentation und eine hohe Prozesstreue indizieren, dass die regulatorischen Anforderungen unter den Mitarbeitern aus dem Bereich der Entwicklung Akzeptanz erfahren. Das KVP-Wesen (kontinuierlicher Verbesserungsprozess) ist fester Bestandteil der Unternehmenskultur, was sich auch im betrachteten Bereich der Entwicklung wieder spiegelt.

Die Produktentwicklung ist in den Grundzügen für jedes zu entwickelnde Produkt abgebildet und somit prinzipiell geplant. Die einzelnen Prozessschritte werden im Punkt 4.2.3 beschrieben, analysiert und, falls angemessen, Maßnahmen definiert.

Im Unternehmen besteht eine Verfahrensanweisung, die die Durchführung der Entwicklung im Unternehmen vorschreibt. In Anbetracht des Umfangs dieses Prozesses ist die bestehende Verfahrensanweisung aber zu wenig detailliert gestaltet. Es fehlen darin unter anderem Beschreibungen der Wechselwirkungen der Prozesse, Zuordnungen der Verantwortlichkeiten und Anleitungen zu untergeordneten Prozessen, wie der Verifizierung, der Design Reviews und des Risikomanagements.

Der Entwicklungsprozess soll einen vollständigen Prozess abbilden, jedoch fehlen regulatorisch relevante Schritte, wie das Erstellen eines produktspezifischen Entwicklungsplans und die Planung von Kennzeichnung und Verpackung. Darüber hinaus sind bestimmte Prozessschritte aus chronologischer Sicht an ungeeigneter Stelle

vorgesehen. Eine Umstrukturierung und teilweise Neudefinition von Prozessschritten wäre ratsam. Die Entwicklung ist theoretisch als serieller Prozess ohne Schleifen geplant, was nicht der praktischen Ausführung entspricht.

Im Entwicklungsprozess des Unternehmens fehlt eine klare Zuordnung der firmeninternen Projektschritte zu den Phasen aus den regulatorischen Vorgaben. Der Design Input und der Design Output sind nicht klar definiert, was in weiterer Folge Einfluss auf die Planung und Durchführung der Design-Verifizierung nimmt.

Die Design Reviews werden im Unternehmen intern in Form von so genannten „Quality Gates“ und extern im Rahmen von Meilensteinen mit dem Kunden am Ende einer jeden Projektphase durchgeführt. Die Ergebnisse der internen Reviews werden terminologisch konsistent in Form von so genannten „Quality Gate Reports“, welche einer Reihe von Checklisten entsprechen, aufgezeichnet. Diese Checklisten sollten aufgrund von Unvollständigkeiten, Redundanzen und Inkonsistenzen überarbeitet werden. Die externen Reviews dienen zur Freigabe der Ergebnisse der aktuellen Projektphase durch den Kunden. Für die externen Reviews fehlen ebenso einheitliche Vorgaben hinsichtlich der Art der Kommunikation mit dem Kunden und der zu kommunizierenden Informationen.

Das Risikomanagement im Unternehmen gliedert sich an geplanter Stelle in jede Projektphase der Entwicklung ein. Dabei entspricht es keinem vollständigen Risikomanagement nach EN ISO 14971, die Ergebnisse der Risikomanagementtätigkeiten können aber vom Kunden in seine Risikomanagement Akte integriert werden. Es wird im Unternehmen ein ausschließlich technisches Risikomanagement durchgeführt, die Anwenderrisiken (klinische Risiken) müssen vom Kunden analysiert, bewertet und gegebenenfalls minimiert werden. Die technikbedingten Produktrisiken können dabei vollständig analysiert werden, die anwendungs- und umweltbedingten Produktrisiken müssen vom Kunden ermittelt und bewertet werden und werden dann in das Risikomanagement der Firma zum Zwecke der technischen Risikominimierung übernommen. Die Grenze zwischen dem Risikomanagement des Unternehmens und dem des Kunden muss klar festgelegt werden. Es fehlen Anweisungen zum Risikomanagement im Rahmen der Entwicklung, weiters ist das Risikomanagement teilweise an chronologisch ungeeigneter Stelle vorgesehen.

Das zentrale Instrument zur Dokumentation der Anforderungen des Kunden, der technischen Spezifikationen und der Verifizierung ist das so genannte Requirement

Management Tool (kurz: RQM-Tool). Dabei handelt es sich um eine Excel-Tabelle (Microsoft Corp., Redmont, USA), die während mit dem Fortschreiten eines Entwicklungsprojektes laufend aktualisiert und vervollständigt wird. Das RQM-Tool ist übersichtlich gestaltet und erlaubt eine systematische Gegenüberstellung der Anforderungen des Kunden und der daraus abgeleiteten technischen Spezifikationen, sowie die zugehörige Bewertung auf Angemessenheit. Im Bezug auf das Anforderungsmanagement geht aus dem Prozess jedoch nicht klar hervor, welche der Anforderungen nun den Benutzeranforderungen (User Needs) und welchen den Produkthanforderungen (Design Input) entsprechen.

Das RQM-Tool wird auch zur Planung und Dokumentation der Verifizierung herangezogen. Eine Verifizierung ist in diesem Tool für das Konzept, das Design, den Prototypen und die Pilotserie vorgesehen. Keiner dieser Ansätze genügt aber den Anforderungen an eine vollständige Design-Verifizierung aus regulatorischer Sicht, wie in Kapitel 1.7.8 beschrieben. Im Rahmen der Verifizierung werden gegenwärtig nur nach Bedarf entsprechende Prüfprotokolle erstellt und abgearbeitet. Diese Prüfprotokolle bieten jedoch keine eindeutige Zuordnung der Prüfung zu den entsprechenden Produkthanforderungen, womit die Rückverfolgbarkeit nicht gewährleistet werden kann.

Im Rahmen des Design Transfers wird das Projekt vom DPMS in das PTMS (Product Transfer Management System) verlagert. Das PTMS soll die Lücke zwischen Entwicklung und Produktion schließen, jedoch sind die Schnittstellen zwischen DPMS und PTMS im Rahmen des Design Transfers nicht identifiziert und die Prozesse in keiner Art synchronisiert. Da das PTMS für den Fall konzipiert wurde, dass das Unternehmen Medizinprodukte und In-Vitro-Diagnostika produziert, die extern entwickelt wurden, ist das System in dieser Form für den gegebenen Zweck ungeeignet. Das PTMS enthält gegenüber dem DPMS redundante und teilweise kaum anwendbare Prozessschritte.

Das DPMS liefert Hilfestellung, um die regulatorisch geforderte Dokumentation an geeigneter Stelle zu generieren. Im Hinblick auf die Dokumentationsanforderungen fehlen aber einheitliche Vorgaben zum Erstellen eines Device Master Records und eines Design History Files. Es muss klar definiert werden, welche Dokumente für das Design History File vom Unternehmen geliefert werden müssen, um in Zusammenar-

beit mit dem Kunden am Ende der Entwicklung ein vollständiges DHF generieren zu können.

4.2.2 Maßnahmen für den Entwicklungsprozess

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Verbesserung des Entwicklungsprozesses umfassen hauptsächlich Umstrukturierungen und Dokumentationsvorlagen, welche gesammelt im Anhang dieser Arbeit zu finden sind. Projekt- oder produktspezifische Informationen, die in die Dokumente eingefügt werden müssen, sind einheitlich mit „[...]“ oder „[Beschreibung des einzufügenden Textes]“ gekennzeichnet.

Die Planung der Entwicklung im Unternehmen könnte in Form einer Verfahrensanweisung oder mehrerer untergeordneter Verfahrensanweisungen dokumentiert sein. Eine solche einzige, umfangreiche Verfahrensanweisung sollte Anweisungen zur Durchführung der internen und externen Design Reviews, der Verifizierung und des Risikomanagements umfassen. Zusätzlich kann darin auch der überarbeitete Entwicklungsprozess in Form eines Flussdiagramms mit eindeutigen Input – Output - Relationen, sowie den Verantwortlichkeiten und der zugehörigen Dokumentation enthalten sein. Auch die Schnittstellen zum Kunden sollten darin dokumentiert sein. Weiters könnte diese Verfahrensanweisung die Beziehung zwischen den Entwicklungsphasen im Unternehmen und den von der Norm vorgegebenen Phasen definieren und Hinweise auf die für das Design History File und das Device Master Record benötigte Dokumentation liefern. Ein Entwurf für eine solche Verfahrensanweisung ist in Anhang C enthalten.

Auf Basis der Verfahrensanweisung könnte ein projektspezifischer Design- und Entwicklungsplan erstellt werden, der zusätzlich zu den, in der Verfahrensanweisung enthaltenen Ausführungen, projektspezifische Informationen enthält. Ein solcher Design- und Entwicklungsplan dient nicht nur der retrospektiven Überprüfung, ob die Entwicklung gemäß geplanter Vorgänge erfolgt ist, sondern kann auch die Transparenz der internen Tätigkeiten für den Kunden erhöhen.

Die Vorlagen für die internen Design Reviews sollten überarbeitet werden. Sie sollen der Bewertung Entwicklungsfortschritts dienen, wobei besonderes Augenmerk auf die Erfüllung der regulatorisch relevanten Anforderungen gelegt werden soll. Zu diesem Zweck können Checklisten erstellt werden, die so gestaltet sind, dass ein Fortschreiten der Entwicklung in die nächste Projektphase nur zulässig ist, wenn alle

Antworten positiv ausfallen. Im Falle von negativen Antworten müssen Maßnahmen definiert werden und das betreffende interne Design Review im Anschluss wiederholt werden. Die Freigabe des aktualisierten Projektplans könnte im Rahmen dieser Reviews erfolgen. Da sich das Quality Gate 1 thematisch mit dem Punkt der „Feasibility“ im Entwicklungsprozess überschneidet, soll zum Thema „Feasibility“ eine eigene Checkliste erstellt werden und die betreffenden Punkte aus der Checkliste für den Quality Gate Report gestrichen werden. Ein fehlendes Design Review soll, wie im folgenden Kapitel 4.2.3.4 beschrieben, eingeführt werden.

Im Rahmen des Anforderungsmanagements muss klar hervorgehen, dass der Kunde für die Ermittlung der Benutzeranforderungen (User Needs) verantwortlich ist und diese zum Zwecke der Design- und Entwicklungstätigkeiten erst in Produkthanforderungen (Design Input) transformiert werden müssen.

Da die Design-Verifizierung im bestehenden RQM-Tool aus regulatorischer Sicht nicht ausreicht, sollten separate Dokumente für die Verifizierungsplanung und den Verifizierungsreport erstellt werden. Dabei sollten die einzelnen Design Inputs hinsichtlich den von ihnen ausgehenden Risiken bewertet und je nach Risikokategorie eine angemessene Verifizierungsmethode gewählt werden, wie unter Punkt 1.7.8 beschrieben. Die Verifizierungstätigkeiten sollen jedem Design Input einen passenden Design Output zuordnen, wobei jede Überprüfung im Rahmen der Verifizierung eindeutig auf die zugrunde liegende Produkthanforderung rückverfolgbar sein muss. Die Überprüfungen im RQM-Tool, ob das Konzept, das Design, der Prototyp und die Pilotserie den initialen Anforderungen an das Produkt durch den Kunden entsprechen, sollten sich terminologisch vom Begriff der Verifizierung abgrenzen. Ein Entwurf für einen möglichen Verifizierungsplan ist in Anhang D enthalten, eine Vorlage für den zugehörigen Verifizierungsreport kann unter Anhang E gefunden werden. Die beiden Dokumentvorlagen referenzieren aufeinander und können demnach nicht in unveränderter Form unabhängig voneinander verwendet werden.

Um einen möglichst reibungslosen Design Transfer gewährleisten zu können, sollte die Schnittstellen zwischen den Prozessen der Entwicklung, der Produktionsüberleitung und der Produktion identifiziert und dokumentiert werden. Zu diesem Zweck könnte das DPMS in der letzten Phase der Entwicklung mit den Schritten im PTMS synchronisiert werden. Alternativ dazu bestünde die Möglichkeit die letzte Projektphase der Entwicklung auszubauen und auf diese Weise den gesamten Prozess der

Produktionsüberleitung in den Entwicklungsprozess zu integrieren. In der exemplarischen Verfahrensanweisung in Anhang C ist ein Entwurf für diesen ausformulierten, vollständigen Prozess enthalten. Eine weitere Möglichkeit bestünde in der Implementierung von zwei verschiedenen Systemen zur Produktionsüberleitung.

Um die Verantwortlichkeiten und Systemgrenzen des Unternehmens gegenüber seinem Kunden abzugrenzen bietet sich ein schriftliches Übereinkommen, wie es im bestehenden Entwicklungsvertrag vorgesehen ist, gut an. Dabei soll aus diesem klar hervorgehen, bei wem die Verantwortlichkeiten für die verschiedenen Aspekte der Produktentwicklung liegen. Die Position als Contract Manufacturer indiziert unter anderem, dass die Verantwortung für die Produktvalidierung beim Kunden liegen sollte, dass das Risikomanagement vom Unternehmen kaum vollständig abgebildet werden kann und dass die Patentrecherche und das „Intellectual Property Management“ vom Kunden durchgeführt werden sollten.

4.2.3 Phasenweiser Soll-Ist-Vergleich des Entwicklungsprozesses

Im Folgenden werden die Konsequenzen für den bestehenden Entwicklungsprozess aus den vorhergehenden Überlegungen grafisch dargestellt und kurz erklärt.

Die Entwicklung gliedert sich im Unternehmen in 6 Phasen, welche die Englischen Bezeichnungen „Feasibility“, „Requirements“, „Concept Development“, „Design Development“, „Realization“ und „Transition to Production“ tragen.

Abbildung 9 gibt einen Überblick über ebendiese Entwicklungsphasen und über die jeweils charakteristischen Entwicklungsschritte.

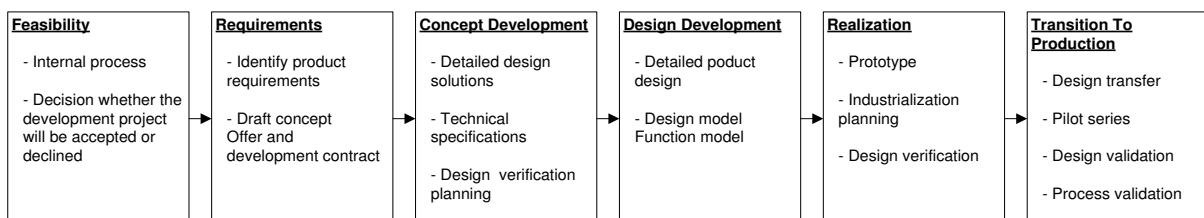


Abbildung 9: Überblick über die Entwicklungsphasen im betrachteten Unternehmen

Die Unterteilung in die bestehenden Phasen ist für das Unternehmen zweckgemäß und kann so übernommen werden.

Der aktuelle Entwicklungsprozess ist in den folgenden Betrachtungen (Kapitel 4.2.3.2 bis Kapitel 4.2.3.7) jeweils in der linken Spalte der Tabellen dargestellt, während die rechte Spalte einen Entwurf für einen überarbeiteten Prozess enthält. Die Änderungen an den Prozessschritten im Vergleich zum bestehenden Prozess sind dabei farblich hervorgehoben und werden im zugehörigen Text kurz erläutert. Um die Konsistenz zu wahren wurden die bestehenden Bezeichnungen für die unternehmensinternen Prozessschritte nach Möglichkeit unverändert übernommen. Für die Terminologie der Prozessschritte wurden bewusst Englische Bezeichnungen gewählt, da das Unternehmen häufig mit internationalen und nicht deutschsprachigen Kunden arbeitet.

4.2.3.1 Zuordnung der Prozessphasen zu den regulatorischen Phasen

Abbildung 10 zeigt die Zuordnung der Projektphasen der Entwicklung des untersuchten Unternehmens zu den Entwicklungsphasen, wie sie von der EN ISO 13485 und dem 21 CFR 820 definiert wurden (siehe Kapitel 1.7). Der Teil des Entwicklungsprojektes, der im Kompetenzbereich des betrachteten Unternehmens liegt, wird in der Phase „Feasibility“ grundlegend und in der Phase „Requirements“ detailliert geplant. In den Phasen „Requirements“ und „Concept Development“ wird der Design Input generiert, welcher den technischen Anforderungen an das Produkt (Produktanforderungen) entspricht. Die Verantwortung für das Erarbeiten und die Vollständigkeit dieser Anforderungen liegt dabei in sowohl beim betrachteten Unternehmen, als auch bei dessen Kunden. Die Phase „Design Development“ ist dem „Design Process“ zuzuordnen. Im Rahmen der „Realization“ wird der Design Output in Form eines oder mehrerer Prototypen generiert, die dann gegenüber den technischen Spezifikationen verifiziert werden müssen. Der Design Transfer erfolgt in der Phase der „Transition to Production“. Das fertige Medizinprodukt, das vom Kunden zur Validierung herangezogen werden kann, wird ebenso in der „Transition to Production“ in der Nullserie erstellt. Die Design- und Entwicklungsbewertungen (Design Reviews) werden im Unternehmen intern in Form der so genannte „Quality Gates“ und extern in den Meilensteinen mit dem Kunden umgesetzt. Die Design-Verifizierung wird in der Phase des „Concept Development“ geplant und während der „Realization“ durchgeführt. Alle relevanten während der Entwicklung anfallenden Dokumente und Aufzeichnungen werden in der letzten Projektphase, der „Transition to Production“, zum DHF und DMR hinzugefügt und die Dokumentation auf Vollständigkeit hin überprüft.

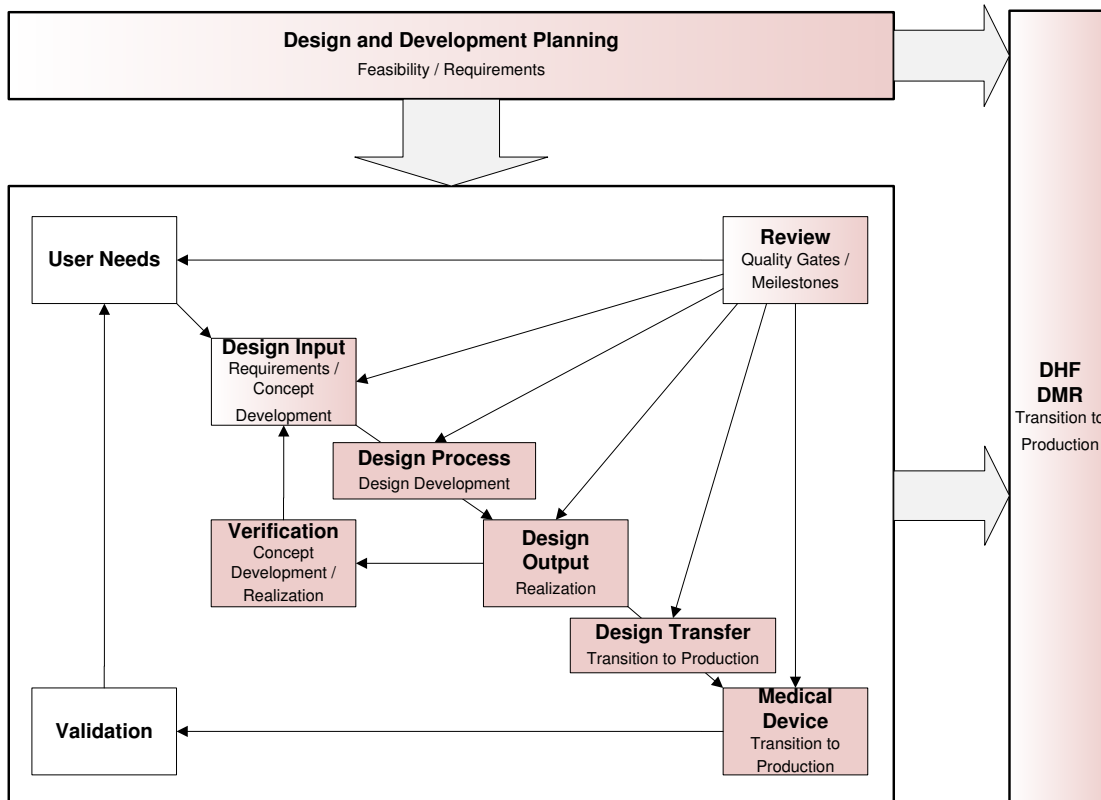


Abbildung 10: Beziehung zwischen den Prozessphasen im Unternehmen und den Entwicklungsphasen gemäß den regulatorischen Anforderungen.

4.2.3.2 Phase 1: Feasibility

Tabelle 1: Ist-Soll Vergleich Phase 1 (Feasibility)

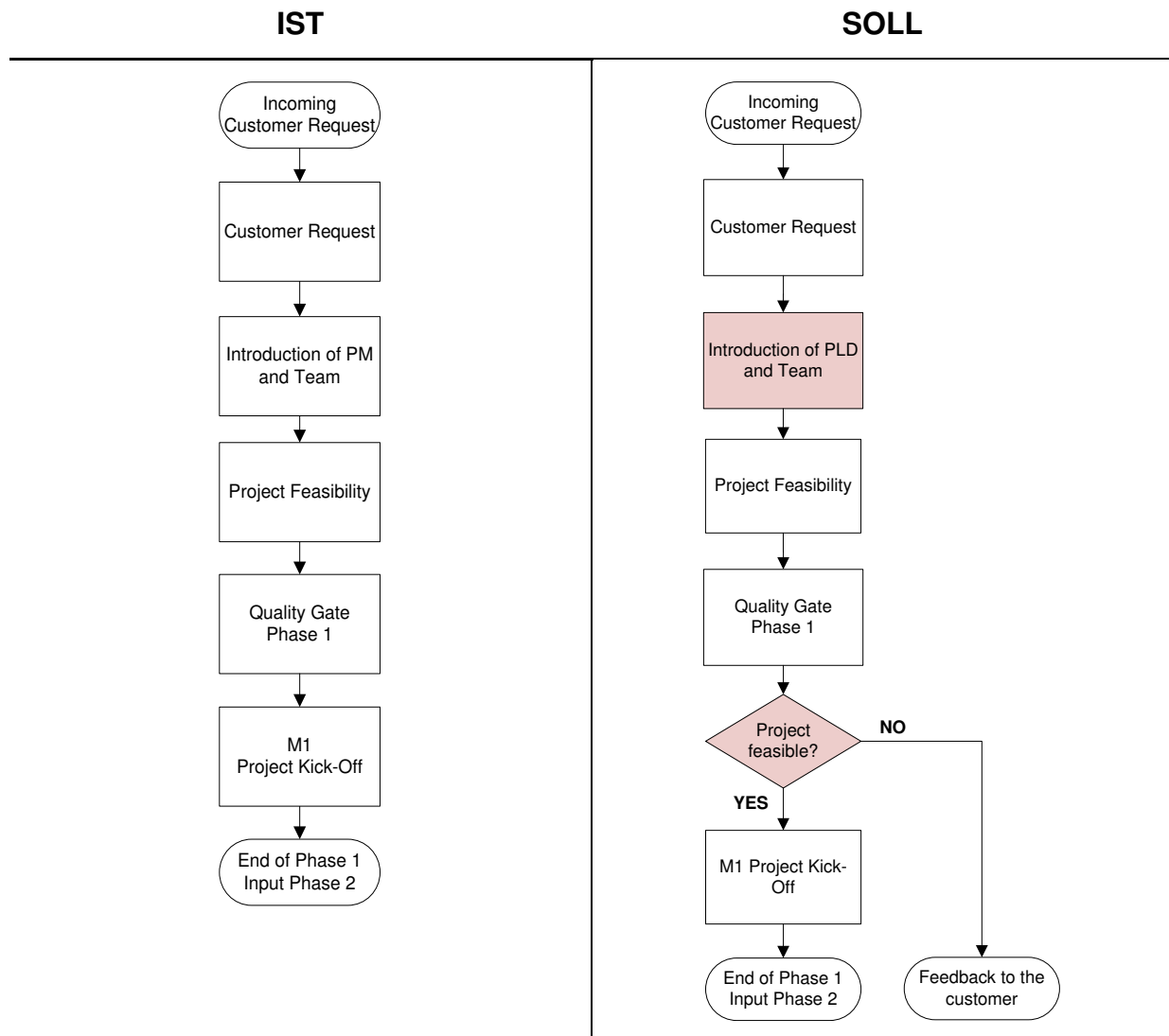


Tabelle 1 enthält Flussdiagramme zum Ist- und Soll-Zustand der Phase 1 „Feasibility“.

Ist-Prozess:

In dieser Phase wird die Entscheidung getroffen, ob eine Auftragsentwicklung eines bestimmten Produktes für den entsprechenden Kunden überhaupt angeboten werden soll oder nicht. Dazu wird nach Eingang der Kundenanfrage ein vorläufiges Projektteam zusammengestellt, das zu diesem Zeitpunkt auch nur aus einer einzigen Person bestehen kann. Die Phase der „Feasibility“ stellt einen internen Prozess dar, der der Entscheidung dient, ob das Unternehmen aus strategischer Sicht von dem Projekt profitieren könnte und ob es mit den vorhandenen Ressourcen prinzipiell

machbar ist. Es handelt sich demnach um eine Bewertung des Projektes an sich und nicht um eine technische Machbarkeitsstudie. Die Betrachtung erfolgt dabei sehr oberflächlich. Im Rahmen des „Quality Gate 1“ soll im Anschluss an den Prozessschritt der „Project Feasibility“ entschieden werden, ob das Projekt angeboten werden soll. Das Ergebnis dieses Quality Gates wird dem Kunden im Meilenstein „M1 Project Kick-Off“ mitgeteilt. Bei einer positiven Entscheidung wird die nächste Projektphase gestartet.

Soll-Prozess:

In dieser Phase soll das Flussdiagramm lediglich um ein Entscheidungsglied ergänzt und der Begriff Projektmanager (PM), zum Zwecke der Einheitlichkeit der Darstellungen, durch den des Projektleiters Entwicklung (Project Leader Development, PLD) ersetzt werden.

4.2.3.3 Phase 2: Requirements

Ist-Prozess:

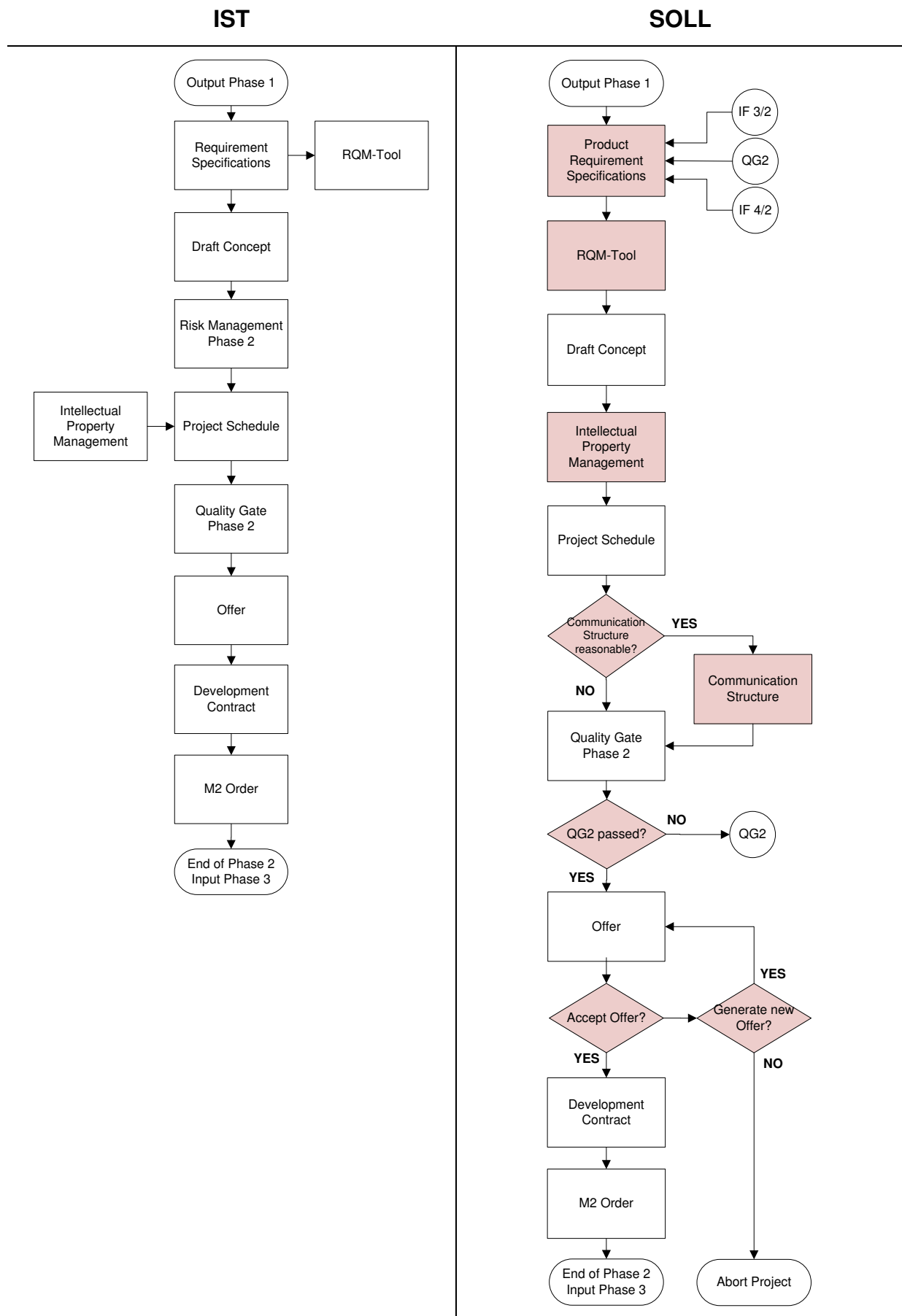
In der Phase der „Requirements“, wie sie in Tabelle 2 dargestellt ist, wird auf Basis der Anforderungen des Kunden an das Produkt ein Grobkonzept erstellt. Sind die vom Kunden gelieferten Anforderungen an das Produkt unzureichend definiert, so werden diese in Zusammenarbeit mit dem Kunden in einem oder mehreren Workshops erarbeitet. Diese Anforderungen werden direkt in das RQM-Tool übertragen. In dieser Phase werden auch das Risikomanagement initiiert, ein Projektplan erstellt und ein Angebot formuliert. Sollte der Kunde das Angebot akzeptieren, wird es in einem Entwicklungsvertrag festgehalten und die Phase 3 „Concept Development“ kann mit einer offiziellen Bestellung der Entwicklung durch den Kunden gestartet werden.

Soll-Prozess:

Der Prozessschritt „Requirement Specifications“ sollte in „Product Requirement Specifications“ umbenannt werden, um die Produkthanforderungen von den Benutzeranforderungen terminologisch abzugrenzen und eine Basis für folgende Design-Verifizierungstätigkeiten legen zu können. Das Risikomanagement sollte aus dieser Phase entfernt werden, da es auf Basis eines Grobkonzeptes noch wenig Sinn macht, ein detailliertes technisches Risikomanagement durchzuführen. Alternativ da-

zu könnte an dieser Stelle aber ein Risikomanagement in Form einer PHA (Preliminary Hazard Analysis) oder einer anderen Methode des Risikomanagements, die für frühe Entwicklungsphasen geeignet ist, durchgeführt werden. Die Prozessschritte „RQM-Tool“ und „Intellectual Property Management“ sollen zum Zwecke der Übersichtlichkeit seriell in den Prozess eingegliedert werden. Nach dem Erstellen des Projektplans soll eine „Communication Structure“ generiert werden, aus der die Schnittstellen zwischen den an der Entwicklung beteiligten Parteien und die vorgesehenen Kommunikationskanäle ersichtlich sind. Das Erstellen der „Communication Structure“ stellt im vorliegenden Entwurf einen optionalen Schritt dar, da die Notwendigkeit eines solchen Dokumentes von der Komplexität des Projektes und der Anzahl an involvierten Parteien abhängig ist. Im Rahmen des „Quality Gate 2“ soll überprüft werden, ob alle vorangegangenen Projektschritte, dem Umfang des Projektes entsprechend, vollständig und korrekt abgearbeitet wurden. Wird dieses Design Review nicht bestanden, so müssen betreffende Entwicklungsschritte aus Phase 2 erneut abgearbeitet und das „Quality Gate 2“ im Anschluss wiederholt werden. Weiters soll das Flussdiagramm um ein Entscheidungsglied ergänzt werden: Sollte das Angebot vom Kunden abgelehnt werden, so muss entschieden werden, ob ein neues Angebot erstellt oder das Projekt an dieser Stelle abgebrochen werden soll.

Tabelle 2: Ist-Soll Vergleich Phase 2 (Requirements)



4.2.3.4 Phase 3: Concept Development

Ist-Prozess:

In der ersten Stufe der Phase des „Concept Developments“ wird auf Basis der in der vorhergehenden Phase ermittelten Anforderungen an das Produkt eines oder mehrere technische Konzepte erstellt, wie aus Tabelle 3 ersichtlich ist. Diese(s) Konzept(e) wird dann im „Quality Gate 3“ intern bewertet. Im Rahmen des Meilensteins „M3.1 Concept Freeze“ wird in der Regel ein Konzept vom Kunden ausgewählt und durch diesen freigegeben. Im Falle von fehlenden Kompetenzen des Personals werden auf Basis des Konzepts gezielt Schulungen und Fortbildungen veranlasst. Parallel zum Fortschreiten der Entwicklung wird ein Industrialisierungskonzept generiert. Nach dem Risikomanagement ist die Verifizierungs- und Validierungsplanung vorgesehen, anschließend werden die technischen Spezifikationen festgelegt und vom Kunden im Rahmen des Meilensteines „M3.2 Specification Freeze“ abgenommen. Ab diesem Meilenstein sollten auch die Produkthanforderungen fixiert sein. Im Falle von Änderungen an den Produkthanforderungen in darauf folgenden Entwicklungsphasen muss eine Änderungsprozedur durchlaufen werden. Der Prozessschritt der Planung von Verpackung und Kennzeichnung ist im aktuellen Entwicklungsprozess nicht abgebildet, jedoch wird dieser, so wie etliche andere, dennoch an ungeplanter Stelle durchlaufen.

Soll-Prozess:

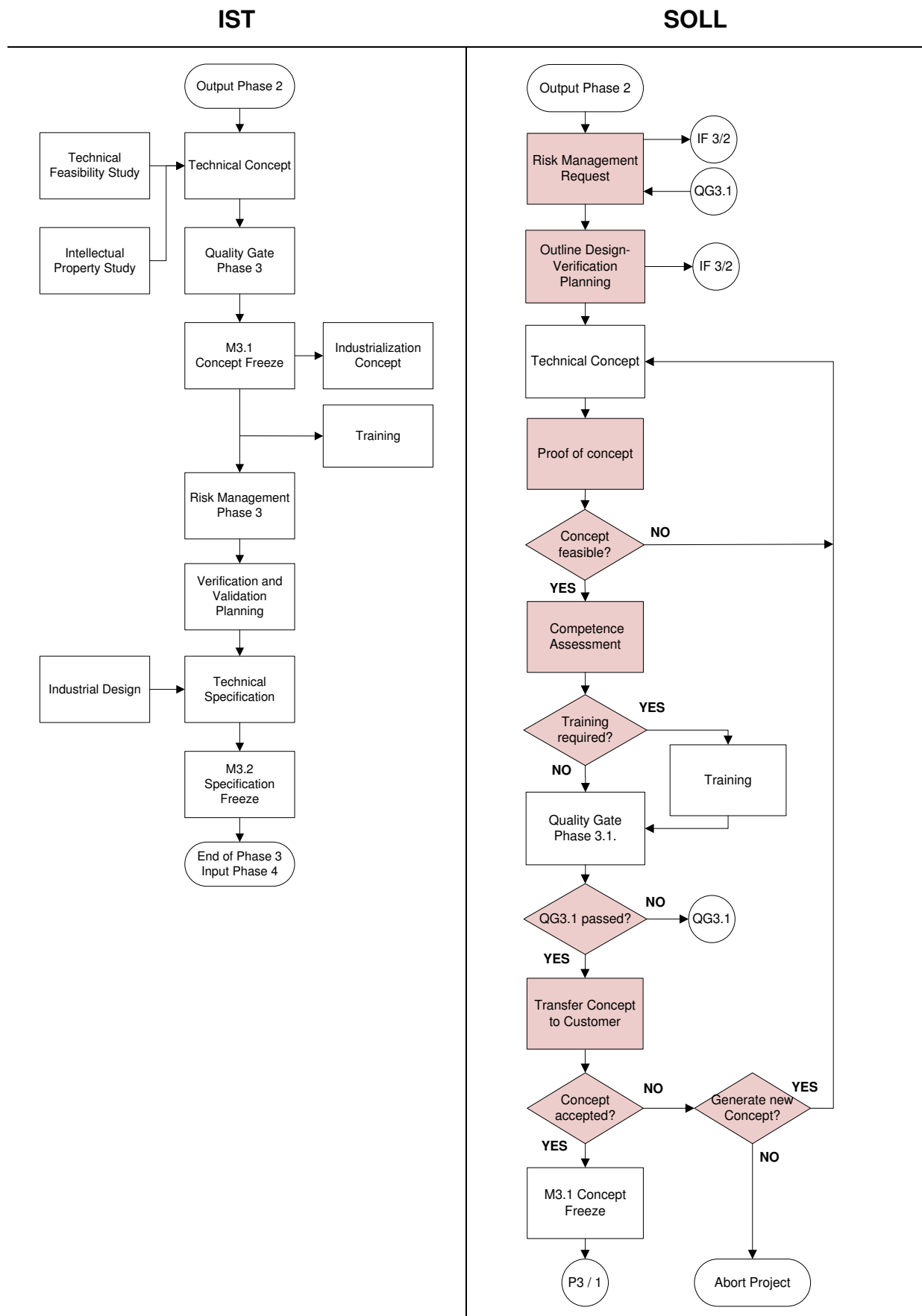
Zu Beginn dieser Phase könnte der Punkt „Risk Management Request“ eingefügt, wobei in diesem Prozessschritt die Risikomanagementakte bzw. die bestehenden Risikomanagementtätigkeiten vom Kunden zum betreffenden Projekt angefordert und das Risikomanagement im betrachteten Unternehmen damit offiziell gestartet wird. Auf Basis dieses Risikomanagements sollen gegebenenfalls noch weitere Produkthanforderungen abgeleitet werden, woraus sich eine Schnittstelle zu Phase 2 ergibt und entsprechende Schritte aus Phase 2 unter Umständen erneut durchlaufen werden müssen. Im Anschluss daran soll, basierend auf den Produkthanforderungen und den identifizierten Risiken, die ebenso auf Produkthanforderungen abgebildet worden sind, die Planung der Design-Verifizierung initiiert werden. Da die Design-Verifizierung auch zusätzlich der Überprüfung der Produkthanforderungen dient (siehe Kapitel 1.7.8), können sich auch aus der Verifizierungsplanung Änderungen an den Anforderungen ergeben. Dadurch kann eine Schnittstelle zu Phase 2 „Product Requi-

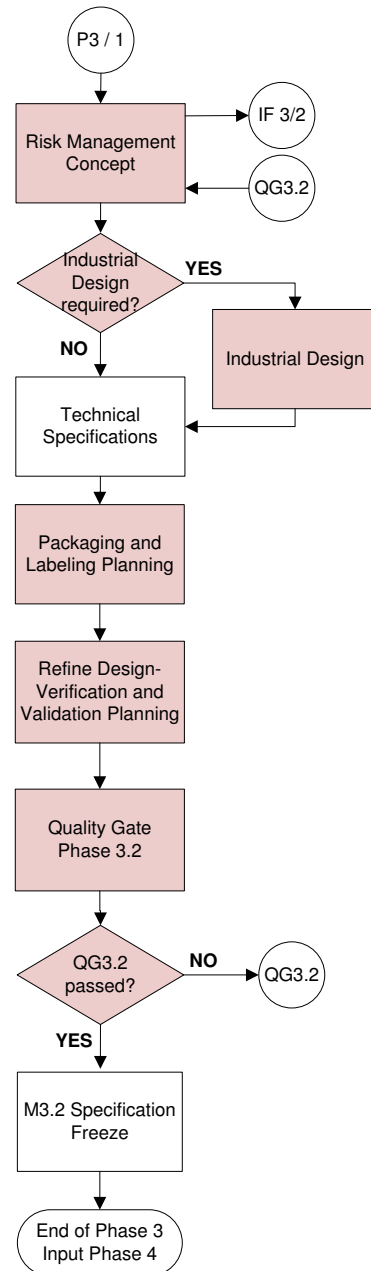
rement Specifications“ entstehen. Der Prozessschritt des „Intellectual Property Study“ kann aus dem Prozess entfernt werden, da die Patentsituation bereits zu Beginn der Entwicklung vom Kunden abgeklärt werden sollte (siehe Phase 2 „Requirements“, Kapitel 4.2.3.3). Ebenso kann die „Technical Feasibility Study“ in dieser Form aus dem Prozess entfernt und durch den Punkt „Proof of Concept“ ersetzt werden, in dem die erstellten Konzepte auf ihre technische Machbarkeit hin überprüft werden. Der Grund für die veränderte Bezeichnung liegt darin, dass der Begriff der „Feasibility Study“ im allgemeinen Kontext des Projektmanagements mit einer umfassenden Machbarkeitsstudie assoziiert wird, wie sie im betrachteten Unternehmen für gewöhnlich nicht stattfindet. Dem Punkt „Training“ soll ein „Competence Assessment“ vorangehen, da die Bezeichnung „Training“ implizieren würde, dass in jedem Fall Schulungen und Fortbildungen durchgeführt werden. Im Rahmen des „Competence Assessment“ soll vorhandener Schulungsbedarf ermittelt und, lediglich sofern dieser besteht, entsprechende Schulungen veranlasst werden. Vor dem Meilenstein „M3.1 Concept Freeze“ soll das Konzept bzw. die Konzepte dem Kunden vorgelegt werden. Sollte keines dieser Konzepte den Erwartungen des Kunden entsprechen, so kann es an dieser Stelle zum Projektabbruch kommen. Alternativ dazu können auf Wunsch des Kunden auch neue Konzepte erarbeitet werden. Auf Basis des Konzepts soll nach dem Meilenstein „M3.1 Concept Freeze“ das Risikomanagement im Unternehmen gestartet werden, wobei die Bezeichnung von „Risk Management Phase 3“ zu „Risk Management Concept“ geändert werden sollte. Die veränderte Terminologie erleichtert die Zuordnung der jeweiligen Risikomanagementtätigkeiten zu den Design- und Entwicklungsphasen. Der Verantwortliche muss dem Umfang des Projektes entsprechend eine geeignete Methode für das Risikomanagement gemäß EN ISO 14971 wählen. Im Zuge des Risikomanagements und zum Zwecke der Risikominimierung können neue Produktanforderungen identifiziert werden, womit sich wiederum eine Schnittstelle zur Projektphase 2 „Product Requirement Specifications“ ergibt.

Der Schritt des „Industrial Designs“ ist optional und soll nur durchlaufen werden, wenn das zu entwickelnde Produkt ein solches erfordert. Ein neuer Prozessschritt, das „Packaging und Labeling Planning“, soll nach der Definition der technischen Spezifikationen und vor dem präzisieren der Verifizierungsplanung eingefügt werden, da auch Kennzeichnungen und Verpackungen im Rahmen der Entwicklung verifiziert werden müssen. Im Punkt „Refine Design-Verification and Validation Planning“ soll

das zuvor erstellte Konzept für die Design-Verifizierung konkretisiert werden. Dazu soll als Output dieses Prozessschrittes für jeden Design Input ein geeignetes Design-Verifizierungsverfahren definiert und dokumentiert worden sein. Ebenso soll an dieser Stelle die Planung der Design-Validierung vom Kunden initiiert werden. Vor dem Meilenstein „M3.2 Specification Freeze“ fehlt ein internes Design-Review („Quality Gate 3.2“), das der internen Bewertung der Spezifikationen dient. Im Rahmen der beiden „Quality Gates“ 3.1 und 3.2 soll überprüft werden, ob alle vorangegangenen Projektschritte, dem Umfang des Projektes entsprechend, vollständig und korrekt abgearbeitet wurden. Wenn dies nicht zutrifft, so müssen die entsprechenden Entwicklungsschritte aus Phase 3 erneut durchlaufen und das betreffende „Quality Gate“ im Anschluss wiederholt werden.

Tabelle 3: Ist-Soll Vergleich Phase 3 (Concept Development)





4.2.3.5 Phase 4: Design Development

Ist-Prozess:

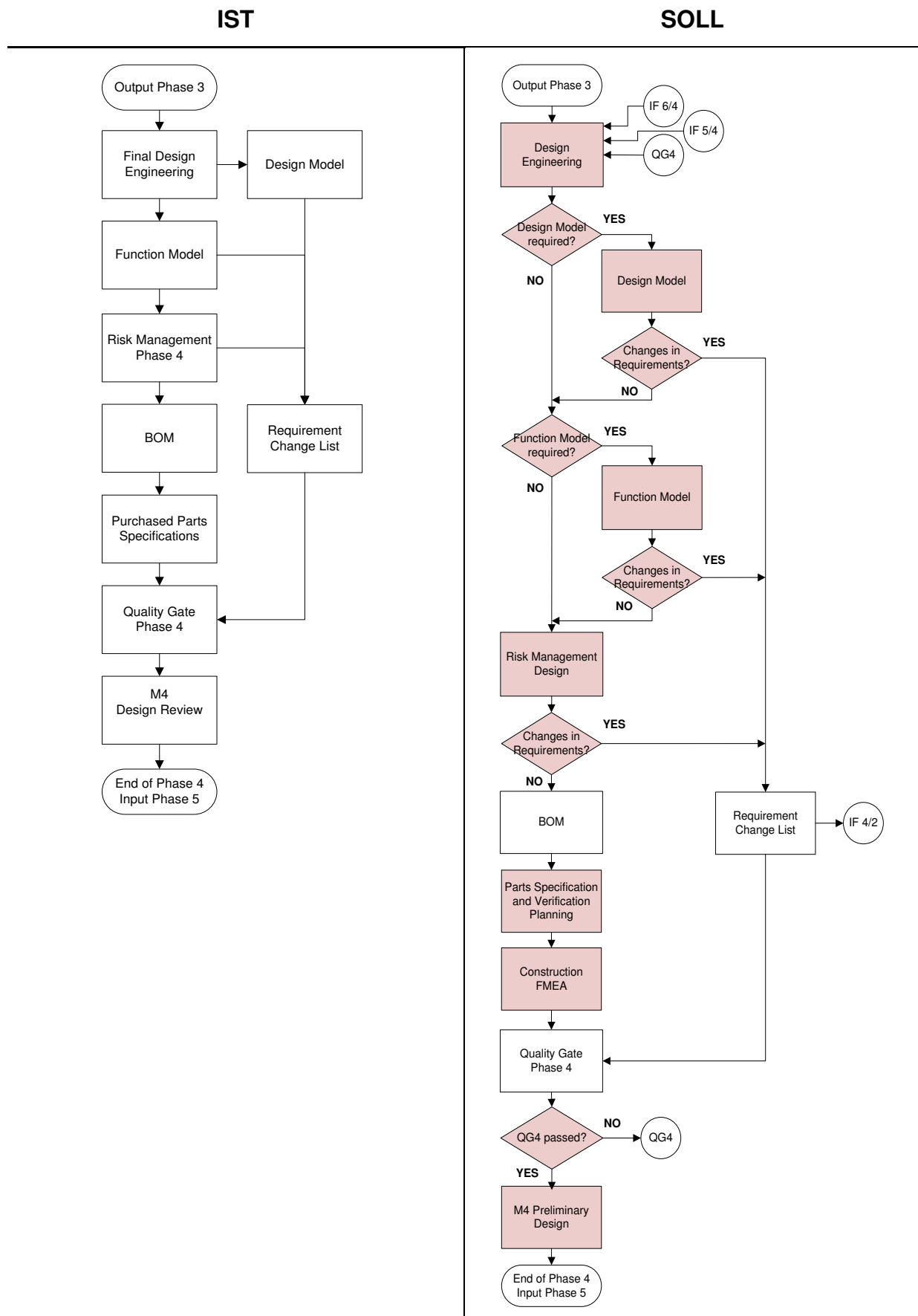
Diese Entwicklungsphase korrespondiert mit der Phase des Design Prozesses aus dem Wasserfallmodell der FDA (siehe Abbildung 4 und Abbildung 10). In diesem Projektabschnitt wird das Design des Produktes erarbeitet, ein Risikomanagement durchgeführt und die Stückliste (Bill of Materials, „BOM“) erstellt, wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist. Die Phase des „Design Development“ wird mit dem Meilenstein „M4 Design Review“ abgeschlossen, welcher einer umfangreichen Bewertung des De-

signs gemeinsam mit dem Kunden entspricht. In dieser Phase müssen Änderungen der Produkthanforderungen dokumentiert und durch den Kunden freigegeben werden, sowie deren Auswirkungen auf die technischen Spezifikationen und das Design ermittelt und bewertet werden. Werden die technischen Spezifikationen aufgrund dieser veränderten Anforderungen modifiziert, dann müssen auch diese Änderungen bewertet, verifiziert und durch den Kunden freigegeben werden.

Soll-Prozess:

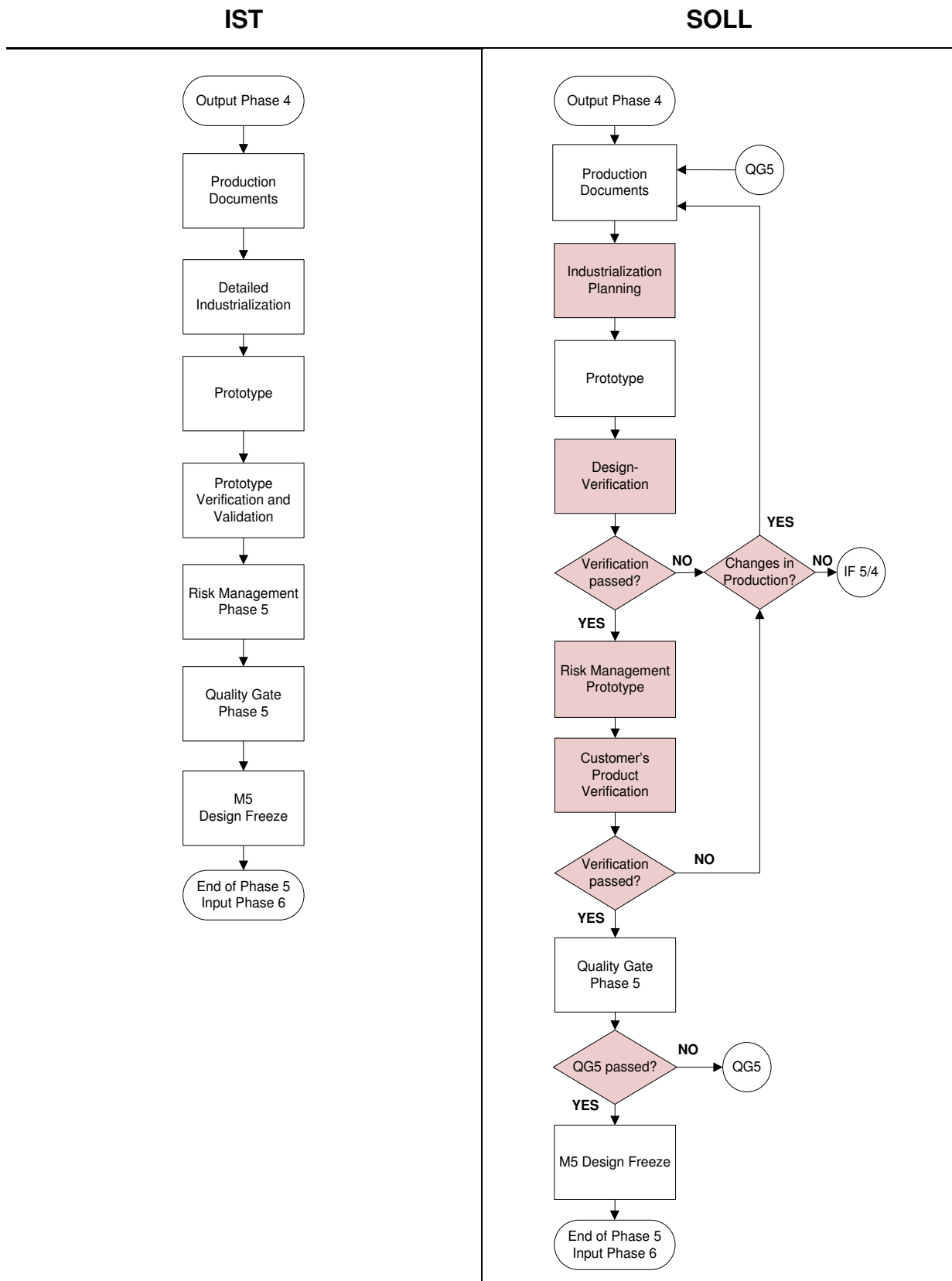
Der Prozessschritt „Final Design Engineering“ soll in „Design Engineering“ umbenannt werden, da das Design zu diesem Zeitpunkt noch nicht final sein kann. Das Erstellen eines Designmodells sowie eines Funktionsmusters (Im Prozess als „Design Model“ bzw. „Function Model“ bezeichnet), sollen optionale Schritte darstellen. Dies hat den Grund, dass die Notwendigkeit solcher Modelle stark von der Art und Komplexität, sowie dem Innovationsgrad des zu entwickelnden Produktes abhängig ist. Sowohl ein Designmodell, als auch ein Funktionsmuster können den Produktentwicklern Erkenntnisse liefern, welche Einfluss auf die Produkthanforderungen haben können. Die Bezeichnung des Prozessschrittes „Risk Management Phase 4“ soll zu „Risk Management Design“ geändert werden um die jeweiligen Risikomanagementtätigkeiten klarer zuordnen zu können. Aus dem Risikomanagement können sich unter Umständen neue Produkthanforderungen oder Änderungen an den bestehenden Anforderungen ergeben. Im bestehenden Prozess fehlt die Planung der Verifizierung von Zukaufteilen oder eigens produzierten Komponenten, dies ist im Entwurf berücksichtigt. Weiters kann das Erstellen einer Konstruktions-FMEA als eigenständiger Punkt in den Prozess integriert werden. Im Rahmen des „Quality Gates 4“ soll überprüft werden, ob alle vorangegangenen Projektschritte, dem Umfang des Projektes entsprechend, vollständig und korrekt abgearbeitet wurden. Wenn dies nicht zutrifft, so müssen die entsprechenden Entwicklungsschritte aus Phase 4 wiederholt und die Ergebnisse im betreffenden „Quality Gate“ anschließend erneut bewertet werden. Die Bezeichnung des Meilensteines M4 wurde von „Design Review“ zu „Preliminary Design“ geändert, da die Bezeichnung „Design Review“ im Sinne der EN ISO 13485 und des 21 CFR 820 eine kontinuierlich wiederkehrende Überprüfung des Fortschrittes eines Entwicklungsprojektes beschreibt (siehe Kapitel 1.7.7).

Tabelle 4: Ist-Soll Vergleich Phase 4 (Design Development)



4.2.3.6 Phase 5: Realization

Tabelle 5: Ist-Soll Vergleich Phase 5 (Realization)



Ist-Prozess:

In Phase 5 werden, wie aus Tabelle 5 ersichtlich, zunächst alle erforderlichen Dokumente für die Realisierung eines Prototypen oder mehrerer Prototypen erstellt und zusammengefasst. Der fertige Prototyp wird nach der Herstellung und Montage verifiziert und durch den Kunden validiert. Erkenntnisse aus den Verifizierungstätigkeiten werden im Risikomanagement berücksichtigt. Diese Ergebnisse werden im „Quality Gate 5“ intern bewertet und anschließend durch den Kunden im Meilenstein „M5 Design Freeze“ freigegeben, womit das finale Design fixiert wird. Weiters wird die Industrialisierung detailliert geplant. Ab dem Zeitpunkt des Meilensteins „M5 Design Freeze“ müssen Änderungen am Design über ein Änderungsmanagement abgewickelt werden. Ein Prototyp ist im Unternehmen als Produkt, das alle Merkmale des Endproduktes aufweisen muss, aber nicht unter Serienbedingungen gefertigt wurde, definiert. In dieser Phase der Entwicklung werden in der Realität viele Schleifen durchlaufen bis das Design tatsächlich fixiert und finalisiert werden kann.

Soll-Prozess:

Der Punkt „Detailed Industrialization“ sollte in „Industrialization Planning“ umbenannt werden, da an dieser Stelle im Entwicklungsprozess ohne finales Design noch kein detaillierter Industrialisierungsplan erstellt werden kann. Der Prototyp soll an dieser Stelle als Design Output definiert werden und kann somit die Basis für die Design-Verifizierung gemäß EN ISO 13485 und 21 CFR 820 bilden. Im Falle eines Nichtbestehens der Design-Verifizierung müssen die Produktionsspezifikationen des Prototypen gegebenenfalls verändert werden, weswegen an dieser Stelle eine Entscheidungsstruktur in den Prozess eingegliedert werden sollte. Sollte der Grund für das Nichtbestehen der Design Verifizierung beim Produktdesign selbst liegen, so ergibt sich an dieser Stelle eine Schnittstelle zur Projekthase 4 „Design Development“. Die Bezeichnung des Prozessschrittes „Risk Management Phase 5“ soll zu „Risk Management Prototype“ geändert werden um die jeweiligen Risikomanagementtätigkeiten im Prozess klarer zuordnen zu können. Eine Validierung des/der Prototyp(en) ist im Entwurf für den Soll-Prozess nicht vorgesehen. Der/die Prototyp(en) soll im Anschluss an die internen Verifizierungs- und Risikomanagementtätigkeiten an den Kunden zum Zweck seiner Produkt-Verifizierung übergeben werden. Sollte(n) der/die Prototyp(en) die Produkt-Verifizierung durch den Kunden nicht bestehen, so müssen die Produktionsspezifikationen oder das Produktdesign unter Umständen angepasst

werden. Im Rahmen des „Quality Gates 5“ soll überprüft werden, ob alle vorangegangenen Projektschritte, dem Umfang des Projektes entsprechend, vollständig und korrekt abgearbeitet wurden oder ob diese wiederholt werden sollten.

4.2.3.7 Phase 6: Transition to Production

Ist-Prozess:

In der letzten Phase der Entwicklung werden das DMR und das DHF erstellt und eine Pilotserie gefertigt. Das Projekt ist in diesem Projektabschnitt sowohl im DPMS als auch im PTMS angelegt, die Verantwortlichkeiten für den reibungslosen Ablauf der Produktionsüberleitung liegen dabei sowohl beim betreffenden Projektleiter der Entwicklung als auch beim nominierten Produktmanager. Die Produkte der Pilotserie werden verifiziert und vom Kunden validiert. Mit dem „Riskmanagement Phase 6“ werden die Risikomanagementtätigkeiten im Bereich der Entwicklung abgeschlossen. Anschließend wird das Produkt intern im Rahmen des „Quality Gate 6“ und extern im Meilenstein „M6 Project End“ für die Serienfertigung freigegeben.

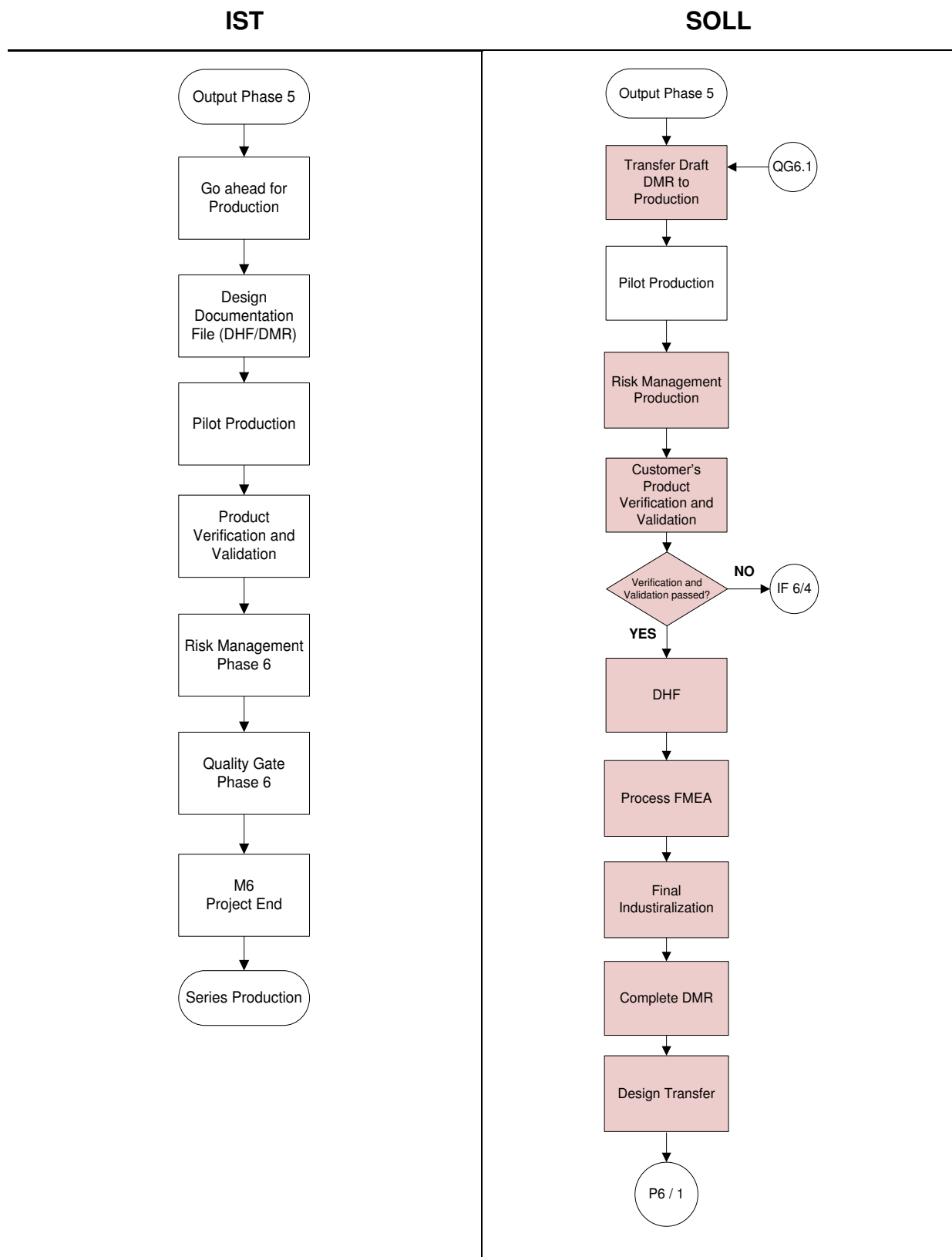
Soll-Prozess:

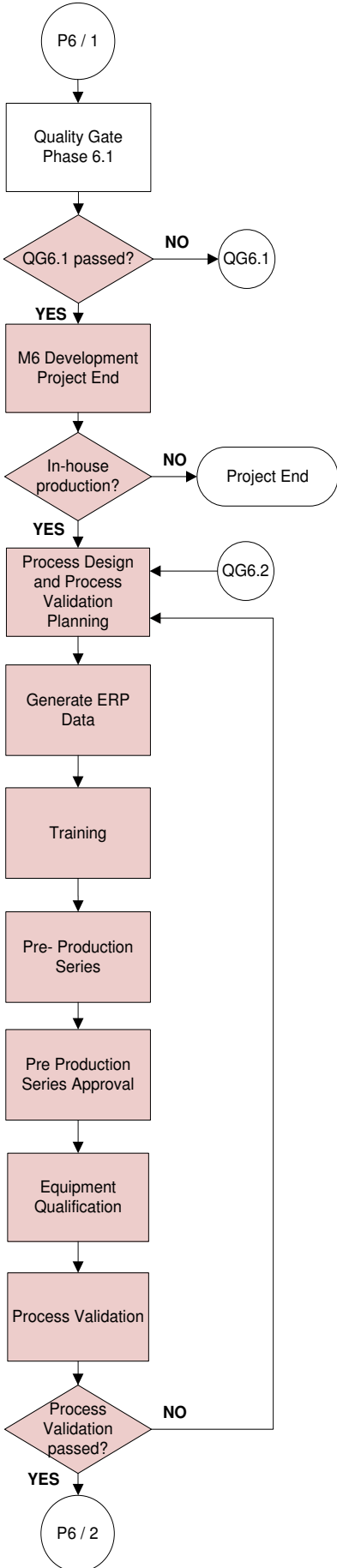
Diese Phase sollte beinahe vollständig überarbeitet werden, wie Tabelle 6 zeigt. Das Problem der fehlenden Synchronisation zwischen den Prozessen der Entwicklung und der Produktionsüberleitung wird in diesem Entwurf gelöst, indem die Arbeitsschritte der Produktionsüberleitung vollständig in den Entwicklungsprozess integriert wurden. Das DMR und das DHF sollten chronologisch an anderer Stelle erstellt werden, als im bestehenden Prozess vorgesehen. Die erste Version des DMRs soll vor dem Fertigen der Pilotserie erstellt werden, da es als Anleitung zur Produktion dieser Pilotserie dient. Das DHF kann erst nach Durchführung der Design-Validierung durch den Kunden und der Vervollständigung der Risikomanagementtätigkeiten erstellt werden. Nach Produktion der Pilotserie und den zugehörigen Produkt-Verifizierungs- und Validierungstätigkeiten kann die Industrialisierung im Detail geplant werden und eine zugehörige Prozess-FMEA durchgeführt werden. Sollten die Produkte der Pilotserie die Produkt-Verifizierung und/oder Validierung durch den Kunden nicht bestehen, so muss das Produktdesign entsprechend angepasst werden, wodurch sich eine Schnittstelle zu Phase 4 „Design Development“ ergibt. Zu diesem Zweck soll im Anschluss an die Produkt-Verifizierung und Validierung eine Entscheidungsstruktur hinzugefügt werden. Anschließend kann das DMR vervollständigt und an die Produk-

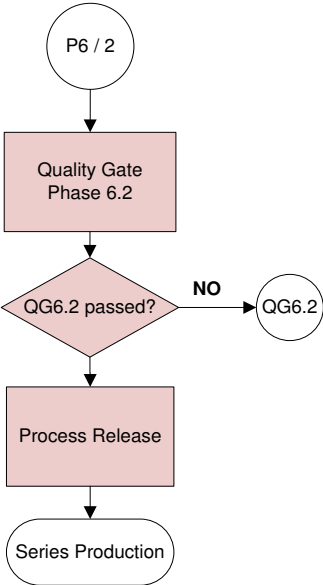
tion übermittelt werden. Nach dem Punkt der „Design Transfer“ sollen alle für die Serienfertigung notwendigen Daten und Vorrichtungen vorhanden und geprüft sein und der Projektplan für die Serienüberleitung erstellt werden. Die vorhergehenden Ergebnisse werden im Anschluss daran im „Quality Gate 6.1“ intern bewertet und im Meilenstein „M6 Development Project End“ durch den Kunden freigegeben. Sollten die Ergebnisse der vorangegangenen Projektschritte im „Quality Gate 6.1“ negativ bewertet werden, so müssen die entsprechenden Entwicklungsschritte aus Phase 6 erneut durchlaufen und das betreffende „Quality Gate“ im Anschluss wiederholt werden. Damit ist das Entwicklungsprojekt im engeren Sinne abgeschlossen. An dieser Stelle muss entschieden werden, ob die Serienfertigung im eigenen Unternehmen erfolgt oder auf Wunsch des Kunden extern erfolgen sollte.

Im Rahmen der Produktionsüberleitung sollen als nächstes das Prozess-Design für die Serienfertigung erfolgen, sowie die Planung der Prozessvalidierung. Anschließend erfolgen die Ressourcenplanung und die Freigabe für die Nullserie. Nach der Schulung der Mitarbeiter im Bereich der Montage kann die Nullserie gefertigt werden. Das dazu erforderliche Equipment muss überprüft und für die Serienfertigung freigegeben werden, sowie der Prozess validiert werden. Sollte der Prozess der Serienfertigung die Prozessvalidierung nicht bestehen, so muss das Prozess-Design überarbeitet werden und vorhergehende Schritte, sofern diese von Änderungen betroffen sind, erneut durchlaufen werden. Vor dem Start der Serienproduktion erfolgt noch eine interne Bewertung des Projektfortschrittes im Rahmen des „Quality Gate 6.2“, wobei im Falle einer negativen Beurteilung vorhergehende Prozessschritte unter Umständen wiederholt werden müssen. Mit der anschließenden Prozessfreigabe ist das Projekt abgeschlossen und die Serienfertigung beginnt.

Tabelle 6: Ist-Soll Vergleich Phase 6 (Transition to Production)







4.2.3.8 Schnittstellen zwischen den Projektphasen

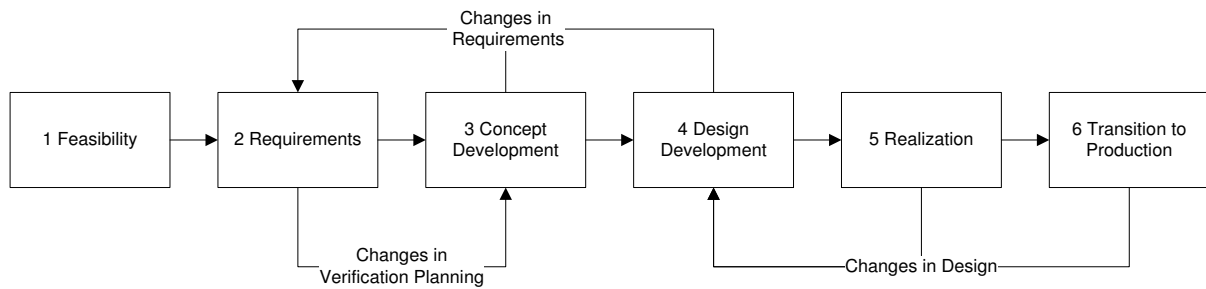


Abbildung 11: Schnittstellen zwischen den Projektphasen

Die einzelnen Projektphasen können nicht als in sich abgeschlossen angesehen werden, wie Abbildung 11 zeigt. In Phase 3 „Concept Development“ wird das Risikomanagement initiiert, wobei sich aus den identifizierten Risiken und den Maßnahmen zur Risikominimierung neue Produkthanforderungen oder Änderungen der Anforderungen ergeben können. In dieser Phase wird auch mit der Design-Verifizierungsplanung begonnen. Im Rahmen dieser Planung können sich ebenso Änderungen an den Anforderungen ergeben, womit es zu einer Schnittstelle zwischen der Projektphase 3 und der Phase 2 kommt. In Phase 4 „Design Development“ kann es an mehreren Stellen zu Änderungen an den Anforderungen und somit zu Schnittstellen zu Phase 2 kommen. Dazu zählen die Prozessschritte „Design Engineering“, „Design Model“, „Function Model“ und das zugehörige Risikomanagement. In Phase 5 „Realization“, kann es bei Nichtbestehen der Design-Verifizierung und die Produkt-Verifizierung des Kunden zu Änderungen am Design kommen, woraus sich eine Schnittstelle zwischen Phase 5 und Phase 4 „Design Development“ ergibt. Die Design-Validierung durch den Kunden erfolgt in Phase 6 „Transition to Production“. Dabei wird ein oder mehrere seriennahe(s) Produkt(e) der Pilotserie unter den im bestimmungsgemäßen Gebrauch zu erwartenden Umgebungsbedingungen durch Personen, die die Eigenschaften eines Endanwenders aufweisen, validiert. Sollte das Produkt diese Validierung nicht bestehen, so muss geprüft werden, ob Änderungen am Design zu einem positiven Ergebnis führen würden (Schnittstelle Phase 6 und Phase 4). Sich daraus ergebende Änderungen am Design können wiederum neue Produkthanforderungen oder Änderungen an den Produkthanforderungen zu Folge haben. Alle Änderungen an den Produkthanforderungen haben direkten Einfluss auf die Planung der Design-Verifizierung, wodurch sich eine Schnittstelle zwischen Phase 2 und Phase 3 ergibt.

5 Diskussion

5.1 Methoden - Diskussion

Das Zitieren von Websites in wissenschaftlichen Arbeiten ist aufgrund der potentiell fehlenden Beständigkeit und eventuell mangelnden inhaltlichen Qualität nach Möglichkeit zu vermeiden. In dieser Arbeit werden jedoch wiederholt Internetquellen zitiert, was darauf zurückzuführen ist, dass das U.S. Government einen großen Teil ihrer Informationen über das Internet verbreiten. Darüber hinaus wird der 21 CFR 820 jährlich aktualisiert und aktuelle Anmerkungen und Zusätze sind über die offiziellen Internetseiten der FDA gut verfügbar. Der wesentliche Vorteil von Internetquellen im Vergleich zu konventionellen Literaturquellen für diese Arbeit liegt demnach in der Aktualität und guten Verfügbarkeit von Informationen.

5.2 Vergleich der EN ISO 13485 und des 21 CFR 820 - Diskussion

Die EN ISO 13485 und der 21 CFR 820 unterscheiden sich, wie unter Kapitel 4.1.1 beschrieben, formell in ihrer juristischen Natur. Der 21 CFR 820 ist verpflichtend einzuhalten, während die EN ISO 13485 im Prinzip nur der Hilfestellung dient Konformität mit den EU Richtlinien zu erreichen. Für die praktische Anwendung ist dieser Unterschied jedoch kaum relevant, da es selten vorkommt, dass ein Unternehmen ein von den Forderungen der EN ISO 13485 abweichendes, aber 93/42/EWG-konformes Qualitätssicherungssystem implementiert.

Die Forderungen der EN ISO 13485 und des 21 CFR 820 scheinen sich bei oberflächlicher Durchsicht teilweise stark zu unterscheiden. Gründe dafür sind die unterschiedliche Gliederung der beiden Dokumente, sowie voneinander abweichende Bezeichnungen und Formulierungen. Bei näherer Betrachtung wird ersichtlich, dass sich die Dokumente inhaltlich lediglich geringfügig voneinander unterscheiden. Der Großteil der Prinzipien, Ideen und Forderungen der EN ISO 13485 finden sich sinngemäß auch im 21 CFR 820 wieder.

Dass der 21 CFR 820 die Dokumentation in schriftlicher oder elektronischer Form vorgibt, stellt theoretisch eine Einschränkung im Vergleich zur EN ISO 13485 dar, da gemäß der Norm die Dokumentation in jeder Art oder Form eines Mediums erfolgen

kann. Praktisch ist dieser Unterschied aber nahezu irrelevant, da eine Dokumentation in Form eines nicht schriftlichen oder elektronischen Mediums unkonventionell wäre.

Die EN ISO 13485 und der 21 CFR 820 unterscheiden sich in ihrem Geltungsbereich, der 21 CFR 820 gilt nicht für die Entwicklung und Produktion von Medizinprodukten der Klasse I. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Klassifizierungen von Medizinprodukten in der EU und in den USA einander nicht gleichzusetzen sind. Beispielsweise könnte ein Medizinprodukt Klasse I in den USA, das nicht den Forderungen des 21 CFR 820 unterliegt, in der EU gar nicht als Medizinprodukt bzw. In-Vitro-Diagnostikum klassifiziert werden, womit es auch nicht den Forderungen entsprechenden Europäischen Richtlinie unterliegt. Der Geltungsbereich der regulatorischen Anforderungen muss vom Hersteller also ganz individuell produktspezifisch ermittelt werden.

Der 21 CFR 820 wird zwar jährlich aktualisiert, jedoch wirkt sich dies kaum auf die praktische Anwendung der Regulative aus. Grund dafür ist, dass sich die konkreten Vorgaben seit der Angleichung des 21 CFR 820 an die ISO 13485 im Jahr 1996 nicht mehr grundlegend geändert haben.

Weder die EN ISO 13485, noch der 21 CFR 820 liefern unmissverständliche, praxisrelevante Definitionen von verwendeten Begriffen, wie z.B. „Design Input“ und „Design Output“. Die unter Kapitel 1.6 genannten Guidance Documents hingegen beinhalten hierzu eine Menge an Beispielen. Die Begriffe müssen demnach in Abhängigkeit der Größe und des Geschäftsmodells, sowie der Produktpalette für jedes Unternehmen eigens interpretiert und intern definiert werden. Gerade in der Position eines Contract Manufacturers können Unklarheiten bezüglich der Interpretation Terminologie, wie sie in den regulatorischen Anforderungen verwendet wird, auftreten. Gewisse Begrifflichkeiten, wie die „Kundenanforderungen“ aus der EN ISO 13485, beschreiben aus der Sicht eines Contract Manufacturers andere Anforderungen als aus Sicht eines Inverkehrbringers.

5.3 Untersuchung des Entwicklungsprozesses eines Contract Manufacturers – Diskussion

5.3.1 Der Prozess im Allgemeinen

Der Entwurf für die Umstrukturierung des Entwicklungsprozesses basiert nicht rein auf den regulatorischen Anforderungen, sondern berücksichtigt auch die Arbeitspraxis im Unternehmen und die Anliegen des betreffenden Personals. Nur so kann entsprechende Akzeptanz der Vorgaben unter den Mitarbeitern erreicht werden.

Bei der Analyse des Entwicklungsprozesses des Unternehmens hinsichtlich regulatorischer Anforderungen hat sich die Top-Down Methode (Analyse des Entwicklungsprozesses anhand der regulatorischen Anforderungen als Basis) als deutlich zielführender erwiesen, als die umgekehrte Vorgehensweise. Nur so konnte der bestehende Prozess auf Vollständigkeit hin überprüft werden. Aus diesem Grund ist auch nur ebendiese Gegenüberstellung der Arbeit in Anhang B beigefügt.

In Hinblick auf den bestehenden Prozess musste berücksichtigt werden, dass dieser zum gegebenen Zeitpunkt in einer primär marketingtechnisch orientierten Form visualisiert wurde und in seiner Darstellung demnach nicht den genormten Vorgaben zum logischen Gestalten von Flussdiagrammen entspricht.

Die unternehmensinternen Anforderungen an den Entwicklungsprozess sind vielfältig, was bei der Gestaltung des Entwurfs für den Soll-Prozess berücksichtigt werden musste. Zum einen soll der Prozess die regulatorischen Vorgaben vollständig abbilden, zum anderen entsprechend dem Unternehmensmodell und der Größe der Entwicklungsabteilung praktisch anwendbar sein. Darüber hinaus soll der Entwicklungsprozess auch für die Präsentation außerhalb des Unternehmens, zur Darlegung von internen Arbeitsweisen und Prozessabläufen, geeignet sein.

Die Ist - Prozesse im Rahmen der Entwicklung wurden ursprünglich vom Unternehmen durchwegs seriell dargestellt, obwohl diese in der Realität Parallelitäten und Schleifen enthalten. Parallele Abläufe in diesen Prozessen sind in der Praxis meist projektspezifisch und ergeben sich häufig aufgrund von aktuellen Umständen im Unternehmen, wie beispielsweise der Personalverfügbarkeit. Um die Übersichtlichkeit der Darstellungen zu wahren wurden auch in den Flussdiagrammen des Soll-Prozesses nur alle notwendigen und allgemein geltenden Schleifen, Parallelitäten und Schnittstellen berücksichtigt.

Beobachtungen im Unternehmen haben gezeigt, dass durch Normen und Regulativen aus dem Bereich des Qualitätsmanagements vorgegebenen Rahmenbedingungen und Prozesse, von Seiten der Mitarbeiter aus dem technischen Bereich häufig nur wenig Akzeptanz erfahren. Zum einen weil Unsicherheiten im Bezug auf die Umsetzung der gestellten Anforderungen bestehen, zum anderen weil die Vorgaben oftmals mit Einschränkungen des persönlichen Handlungsfreiraums assoziiert werden. Die Produktentwicklung erfordert ein hohes Maß an Kreativität vom Personal, während das Qualitätsmanagement strukturierte, systematische Denk- und Vorgehensweisen voraussetzt. Die Anwendung von softwarebasierten Grundgerüsten und Hilfestellungen, wie dem DPMS, kann dafür sorgen, dass Grundsätze aus dem Bereich des Qualitätsmanagements in die Arbeitsprozesse integriert und von den Mitarbeitern verinnerlicht werden, sowie als unterstützende Tools Wertschätzung erfahren.

5.3.2 Dokumentation

Der Entwicklungsprozess soll eine Hilfestellung darstellen und die Mitarbeiter im Bereich der Entwicklung durch den Prozess und die zu erstellende Dokumentation führen. Keinesfalls darf jedoch durch Überregulierung der Aufwand für die Dokumentation im Vergleich zum Umfang des betreffenden Entwicklungsprojektes überproportional werden, was auch die Norm und die Regulative an entsprechender Stelle akzentuieren. Indem im Soll-Prozess die Notwendigkeit von einigen Schritten hinterfragt wird, kann die geforderte Flexibilität erreicht werden. Ein Beispiel dazu wäre der geplante Prozessschritt „Communication Structure“, der das Erstellen einer Kommunikationsstruktur für alle an der Entwicklung beteiligten Parteien vorsieht. Beschränkt sich der Projektumfang jedoch auf einen Kunden und einige wenige Ansprechpartner, so überwiegt der Aufwand für das Erstellen eines solchen Dokumentes dem resultierenden Nutzen.

Wie Beobachtungen im Unternehmen gezeigt haben, erleichtert die Verfügbarkeit von Dokumentationsvorlagen das Erstellen von ausreichend umfassender Dokumentation für das jeweilige Projekt. Die Bedeutung von sorgfältiger und vollständiger Dokumentation während des gesamten Entwicklungsprozesses nimmt direkt proportional zum Umfang des Projektes zu. Aufzeichnungen über Entwicklungsschritte und Entscheidungen erhöhen die Transparenz der Arbeitspraxis, können als Kommunikationsmittel mit dem Kunden und anderen an der Entwicklung beteiligten Parteien herangezogen werden und gewährleisten ausreichende Rückverfolgbarkeit. Insbeson-

dere Aufzeichnungen zu gewonnenen Erkenntnissen, entdeckten Fehlern und daraus folgenden Feedbackschleifen können dem Wissenstransfer dienen und auch für zukünftige Projekte von Nutzen sein.

In Hinblick auf das Erstellen der fehlenden Verfahrensanweisung zum Entwicklungsprozess wurden im Rahmen dieser Arbeit zwei Optionen angedacht. Zum Einen könnte eine einzelne, umfassende Verfahrensanweisung erstellt werden, die alle relevanten Aspekte der Entwicklung beinhaltet. Die Alternative dazu wäre mehrere Dokumente, die den einzelnen Prozessschritten und Projektphasen zugeordnet sind, zu verfassen. Dass das Unternehmen die Entwicklung aus marketingtechnischer Sicht modulweise anbietet, würde für das Erstellen mehrerer Dokumente sprechen. Das Implementieren einer einzigen Verfahrensanweisung für die Entwicklung hat andererseits den Vorteil, dass die Anzahl der im Unternehmen geltenden Dokumente nicht zu stark ansteigt. Mit steigender Anzahl an unternehmensinterner Dokumentation steigt ebenso der Wartungsaufwand für das Aktualisieren und das Wahren von Konsistenz zwischen den geltenden Dokumenten.

5.3.3 Verifizierung, Validierung und Risikomanagement

Die Bezeichnung „Prototyp“ wurde unternehmensintern als „ein unter seriennahen Bedingungen hergestelltes Produkt“ definiert. Obwohl die EN ISO 13485 und der 21 CFR 820 ein in dieser Weise definiertes Produkt als Gegenstand der Design-Validierung vorsehen, erfolgt diese Validierung im Soll-Prozess erst an Produkten der Pilotserie. Der Grund dafür ist, dass während der Erstmontage von Prototypen und der Design-Verifizierung häufig technische und sicherheitsrelevante Mängel identifiziert werden, die zu Änderungen am Design führen können. Die Design-Validierung hingegen umfasst Aspekte der Eignung für die Nutzung für den bestimmungsgemäßen Gebrauch sowie der Gebrauchstauglichkeit des Produktes. Chronologisch soll aus regulatorischer Sicht demnach die Validierung erst nach Abschluss der Verifizierung erfolgen, in der Praxis können sich die beiden Aktivitäten jedoch unter Umständen überlappen oder ineinandergreifen. Entscheidend für den Grad der vernünftigerweise zulässigen Überlappung ist dabei die Abschätzung des Risikos einer Gefährdung, welches vom betreffenden Produkt ausgeht.

Der Soll-Prozess sieht sowohl eine Verifizierung für den/die Prototypen, als auch eine Verifizierung von Produkten der Pilotserie vor. Weiters soll der/die Prototyp(en), sowie die Produkte der Pilotserie im Punkt „Customer’s Product Verification“ (siehe

Tabelle 5), bzw. „Customer's Product Verification and Validation“ (siehe Tabelle 6), vom Kunden verifiziert werden. Diese Verifizierungstätigkeiten unterscheiden sich aber insofern, als dass die unternehmensinterne Verifizierung von Prototypen der Design-Verifizierung entspricht (Verifizierung des Design-Outputs gegenüber dem Design-Input), während die Verifizierung von Prototypen, sowie Produkten der Pilotserie durch den Kunden einer Produktabnahmeprüfung gleichzusetzen ist. Die Verifizierungstätigkeiten des Kunden bestehen also darin, dass der Kunde verifiziert, ob das Produkt den von ihm gestellten Anforderungen entspricht. Um eine begriffliche Abgrenzung zu erwirken wurde die Verifizierung gegenüber des Design Inputs im Prozess und den Dokumentationsvorlagen einheitlich als Design-Verifizierung bezeichnet. Die Verwendung des Begriffs Verifizierung im Sinne einer Produktabnahmeprüfung ist dennoch nicht ideal und kann irreführend wirken.

Sollten Verifizierungs- oder Validierungstätigkeiten nicht bestanden werden, so ist im Soll-Prozess jeweils eine Schleife zu den zugehörigen Produktionsspezifikationen vorgesehen. Dies bedeutet formell, dass einige, bereits abgeschlossene Entwicklungsschritte wiederholt werden müssten. In der Praxis betreffen solche Änderungen aber zumeist nur selektive Aspekte des Prozesses, weswegen Auswirkungen von Änderungen auf bereits durchgeführte Entwicklungsschritte bewertet werden müssen. Aus diesem Grund sollen vernünftigerweise nur Schritte, die von ebendiesen Änderungen betroffen sind, erneut durchlaufen werden.

Das Risikomanagement wurde im Soll-Prozess aus der Projektphase 2 „Requirements“ entfernt. Tatsächlich sollte das Risikomanagement frühestmöglich initiiert werden. Die EN ISO 14971 liefert hierzu Anleitungen zu Methoden des Risikomanagements, die für frühe Entwicklungsphasen geeignet sind. Dass dies im Entwurf für den Soll-Prozess nicht aufscheint, hat wirtschaftliche Gründe, da aufgrund des Unternehmensmodells erst nach dem Meilenstein „M2 Order“ eine Bestellung der Entwicklung vorliegt. Die Entwicklungsschritte vor der Bestellung sollten daher im Interesse des Unternehmens so ressourcenschonend wie möglich erfolgen.

Die Prozessschritte des Risikomanagements, des Ermitteln und Pflegens der Produktanforderungen und der Planung und Durchführung der Design-Verifizierung sind über die Dauer der Entwicklungstätigkeiten eng miteinander verknüpft. So muss beispielsweise gewährleistet werden, dass konstruktive Maßnahmen zur Risikominimierung, die sich aus identifizierten Risiken ergeben, in den Produktanforderungen wie-

derzufinden sind. Die Planung der Design-Verifizierung soll bereits früh im Entwicklungsprozess beginnen, da diese auch der Kontrolle dient, ob gestellte Anforderungen überhaupt testbar sind. Kann eine Anforderung nicht verifiziert werden, so kann auch nicht sichergestellt werden, dass diese im Design berücksichtigt wurde. Um die Rückverfolgbarkeit von Design und Entwicklung gewährleisten zu können, muss am Ende der Entwicklungstätigkeiten jedem Design Output zumindest eine Produktanforderung zuordenbar sein. Diese muss verifiziert werden und soll auf ein Produktrisiko oder eine Benutzeranforderung zurückzuführen sein. Im „Soll“-Prozess für die Entwicklung ist die Verifizierungsplanung allerdings nicht direkt nach dem Ermitteln der Produktanforderungen vorgesehen, sondern beginnt erst in der Phase des „Concept Development“. Dies ist wiederum darauf zurückzuführen, dass erst ab Phase 3 „Concept Development“ die Entwicklung durch den Kunden offiziell bestellt und somit finanziert wird.

5.3.4 Design Transfer

Im Unternehmen existieren jeweils ein IT-System für die Entwicklung (DPMS) und eines für die Produktionsüberleitung (PTMS), jedoch sind diese nicht synchronisiert. Ein Anpassen des PTMS an das DPMS im Rahmen des Design Transfers wäre wenig zielführend, da das PTMS dadurch seine Eignung als System für die Produktionsüberleitung im Falle einer externen Entwicklung verlieren würde. Die reine Erweiterung des Entwicklungsprozesses um die Schritte der Produktionsüberleitung ist jedoch auch nicht optimal, da aufgrund des Geschäftsmodells des Unternehmens vom Kunden auch eine reine Entwicklung beauftragt werden kann und die Produktion nicht im Unternehmen erfolgt. Obwohl dies vergleichsweise selten der Fall ist, wurde dies im Entwurf für den Soll-Prozess mittels Entscheidungsstruktur berücksichtigt.

6 Schlussfolgerung

Die Forderungen der EN ISO 13485 und des 21 CFR 820 können in ein einziges Qualitätsmanagementsystem integriert werden. Einige Kapitel der EN ISO 13485 und des 21 CFR 820 korrespondieren sehr stark, was wohl auf die Annäherung der Forderungen des 21 CFR 820 an die der ISO 13485 aus dem Jahr 1996 zurückzuführen ist. Trotz vieler Übereinstimmungen bedeutet eine Zertifizierung des Qualitätsmanagementsystems nach EN ISO 13485 nicht zwangsläufig, dass dieses System auch den Forderungen des 21 CFR 820 entspricht und vice versa. Die Dokumentationsanforderungen gemäß 21 CFR 820 beinhalten einige scheinbare Unterschiede zur Dokumentation gemäß EN ISO 13485, wie zum Beispiel das Erstellen eines Design History Files. Unter näherer Betrachtung wird jedoch ersichtlich, dass dies mit keinem zusätzlichen Dokumentationsaufwand verbunden ist, da die für das DHF benötigten Dokumente und Aufzeichnungen auch von der EN ISO 13485 gefordert werden.

Das betrachtete Unternehmen verfügt über ein umfassendes System zur Qualitätssicherung, was sich auch im bestehenden Entwicklungsprozess widerspiegelt. Im Rahmen dieser umfangreichen Analyse konnte dennoch einiges an Verbesserungspotential identifiziert werden, das sich mit einer Umstrukturierung des Entwicklungsprozesses und einer Erweiterung der Dokumentation, wie in dieser Arbeit exemplarisch gezeigt, realisieren lässt.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Karen Davis, *Understanding European Law*. Abingdon, Großbritannien: Routledge, 2013, pp. 25-26, 53-57.
- [2] Thomas Zerres and Michael Zerres, *Grundlagen des Europarechts*, bookboon.com, Ed. Kopenhagen, Dänemark, 2014, pp. 65-73.
- [3] Heinz Schlagowski, *Technische Dokumentation im Maschinen- und Anlagenbau: Anforderungen*. Berlin, Deutschland: Beuth Verlag, DIN Deutsches Institut für Normung e.V., 2015, pp. 10-13.
- [4] Ray Tricker, *CE Conformity Marking and New Approach Directives*. Oxford, Großbritannien: Butterworth-Heinemann, 2000, pp. 19-22.
- [5] Generaldirektion Kommunikation der Europäischen Kommission. (2015, 3. August) Ihr Europa - Normung in Europa. [Online].
http://europa.eu/youreurope/business/product/standardisation-in-europe/index_de.htm
- [6] Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften, "Anhang IX," in *Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte.*, 2003, pp. 47-51.
- [7] Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union, *Richtlinie 98/79/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika.*, 2009, pp. 12, 30.
- [8] Technisches Komitee ISO/TC 210, *ÖNORM EN ISO 13485:2012: Medizinprodukte - Qualitätsmanagementsysteme - Anforderungen für regulatorische Zwecke*. Wien: Austrian Standards Institute, 2012.
- [9] Austrian Standards. (2016, 12. Februar) Austrian Standards - Webshop. [Online].
<https://shop.austrian-standards.at/search/FastSearch.action?boxSearch=&searchHint=&maxHits=10&refineSearch=true&q=H4slIAAAAAAAAAACsucq8ocqsoKODnYE9JTUsszSlhAIPilteKIhegBCNjcVFkRZFHRZEXkCfFIJGSn51XmpuSWKKTkp9cmpuaVwLkJqUWVVRUAACdewVNTgAAAA&searchTerm=13485&f>
- [10] Technisches Komitee ISO/TC 210, *DIN EN ISO 14971:2013: Medizinprodukte - Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*. Berlin: DIN Deutsches Institut für Normung e.V., 2013, pp. 3-4; 67-70.
- [11] Austrian Standards. (2016, 12. Februar) Austrian Standards - Webshop. [Online].
<https://shop.austrian-standards.at/search/FastSearch.action?boxSearch=&searchHint=&maxHits=10&refine>

Search=true&q=H4slAAAAAAAAACsucq8ocqsoKODnYE9JTUsszSlhAIPilteKIhegBCNj
cVFkRZFHRZEXkCfFIJGSn51XmpuSWKKTkp9cmpuaVwLkJqUWVVRUAACdewVNT
gAAAA&searchTerm=14971&f

- [12] Heiderose Kilper and Roland Lhotta, *Föderalismus in der Bundesrepublik Deutschland: Eine Einführung*. Wiesbaden, Deutschland: Springer Fachmedien, 1996, pp. 23-24.
- [13] Konnie G. Kustron, *Introduction to the American Legal System*, bookboon.com, Ed. Kopenhagen, Dänemark, 2013, p. 33.
- [14] United States Patent and Trademark Office. (2015, 23. Juli) How to find laws and regulations. [Online]. <http://www.uspto.gov/main/glossary/lawsandrules.htm>
- [15] U.S. Government Publishing Office. (2015, 24. August) ABOUT CODE OF FEDERAL REGULATIONS. [Online].
http://www.gpo.gov/help/about_code_of_federal_regulations.htm
- [16] U.S. Government Publishing Office. (2015, 26. August) ELECTRONIC CODE OF FEDERAL REGULATIONS. [Online]. <http://www.ecfr.gov/cgi-bin/ECFR?SID=caccd1b08489ac33952e110016533ac3&mc=true&page=userinfo>
- [17] U.S. Food and Drug Administration. (2015, 25. August) About FDA. [Online].
<http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm194438.htm>
- [18] U.S. Food and Drug Administration. (2015, 26. August) Device Classification Panels. [Online].
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/ClassifyYourDevice/ucm051530.htm>
- [19] Office of the Federal Register, *Code Of Federal Regulations: Cfr Index And Finding AIDS: Revised As of January 1, 2010*. Washington, DC, USA: Government Printing Office, 2010, pp. 970-975.
- [20] U.S. Food and Drug Administration. (2015, 20. Juli) Quality System (QS) Regulation/Medical Device Good Manufacturing Practices. [Online].
<http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/postmarketrequirements/qualitysystemsregulations/>
- [21] U.S. Food and Drug Administration, "21 CFR 820.1: Applicability," in *21 CFR 820: Quality System Regulation (Medical Devices)*. Washington, D.C, USA: U.S. Government Printing Office, 2015.
- [22] Bruce Haggar, *The Biomedical Quality Auditor Handbook*. Milwaukee, USA: ASQ Quality, 2013, p. 27.
- [23] Departement of Health and Human Services, "21 CFR Parts 808, 812, and 820; Medical Devices; Current Good Manufacturing Practice (CGMP); Final Rule," in *Federal Register*. Washington, D.C.: U.S. Food and Drug Administration, 1996.

- [24] Center of Radiological Health, *Design Control Guidance for Medical Device Manufacturers*. Silver Spring, USA: U.S. Food and Drug Administration, 1997, pp. 29;30; 33-35.
- [25] Technical Committee ISO/TC 210, *ISO/TR 14969: Medical devices — Quality Management Systems - Guidance on the application of ISO 13485:2003*. Genf, Schweiz: ISO, 2004.
- [26] U.S. Food and Drug Administration, "820.30: Design Controls," in *21 CFR 820: Quality System Regulation*. Rockville, USA, 2015.
- [27] Johann Harer, *Anforderungen an Medizinprodukte - Praxisleitfaden für Hersteller und Zulieferer*. München, Deutschland: Carl Hanser Verlag, 2013, p. 71.
- [28] Jeffrey O. Grady, *System Validation and Verification*. Boca Raton, USA: CRC Press, 1997, pp. 99-101.
- [29] John Clarkson James Ward, *Good Design Practice for Medical Devices and Equipment - Design Verification*. Cambridge, Großbritannien: University of Cambridge Engineering Design Centre, 2002, pp. 21-25.
- [30] Medical Device School, *Interpretation of FDA's Quality System Regulations (QSR) With QSIT references.*: Medical Device School, 2006, p. 292.
- [31] Johann Harer, *Anforderungen an Medizinprodukte - Praxisleitfaden für Hersteller und Zulieferer*. München: Carl Hanser Verlag, 2013, pp. 281-300.
- [32] WKO. (2016, 24. März) Wirtschaftskammer Österreich. [Online].
https://www.wko.at/Content.Node/Interessenvertretung/ZahlenDatenFakten/KMU_Definition.html
- [33] U.S. Food and Drug Administration. (2015, 24. Februar) FDA Establishment Registration & Device Listing. [Online].
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRL/rl.cfm>
- [34] Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union, *Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte.*, 2007, p. 7.

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
1 Anwendungsbereich				
1.1. Allgemeines 1.2 Anwendung	Subpart A— General Provisions 820.1 Scope (a) Applicability (b) Limitations (c) Authority (d) Foreign Manufacturers (e) Exemptions and variances	<p>Ziel der EN ISO 13485 ist die Harmonisierung der für Medizinprodukte geltenden Anforderungen an Qualitätsmanagementsysteme. Dabei wird in Kapitel 1.1 zusätzlich kurz die Beziehung von EN ISO 13485 zu ISO 9001 diskutiert. Ziel des 21 CFR 820 ist es die Sicherheit und Wirksamkeit von Medizinprodukten gemäß der cGMP gewährleisten zu können. Sowohl die ISO 13485, als auch der 21 CFR 820 lassen Ausnahmen zu. gemäß EN ISO 13485 können Ausnahmen wegen Konflikten mit anderen regulatorischen Anforderungen zustande kommen. Der 21 CFR 820 gewährt Abweichungen von der Regulative nur, wenn dies im besten Interesse der Gesundheit ist und diese Abweichung wird nur solange toleriert, wie eine öffentliche Notwendigkeit für das bestimmte Gerät besteht. Darüber hinaus sind der Großteil der Klasse I Produkte aus den Forderungen des 21 CFR 820 ausgenommen, sowie Hersteller von menschlichem Gewebe, Zellen oder darauf basierenden Produkten. Außerdem müssen Hersteller nur die Vorgaben berücksichtigen, die auf das jeweilige Produkt zutreffen. Der 21 CFR 820 richtet sich einleitend zusätzlich explizit an ausländische Hersteller, die ihre Produkte in den USA in Verkehr bringen wollen.</p> <p>Die einleitenden Kapitel des 21 CFR 820 sind umfassender und detaillierter gestaltet, im Grunde</p>	<p>Es sind keine Dokumente oder Aufzeichnungen zu erstellen</p>	<p>Es sind keine Dokumente oder Aufzeichnungen zu erstellen</p>

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
		besteht aber keine inhaltliche Diskrepanz zwischen den Vorgaben.		
2. Normative Verweisungen				
2. Normative Verweisungen		Zu den normativen Verweisungen gibt es kein Korrespondierendes Kapitel im 21 CFR 820.	Es sind keine Dokumente oder Aufzeichnungen zu erstellen	
3 Begriffe				
3 Begriffe	820.3 Definitions	<p>Die EN ISO 13485 definiert genau die Begriffe Lieferant, Organisation und Kunde und bestimmt somit unmissverständlich den Geltungsbereich der Norm. Die EN ISO 13485 gilt demnach für den Inverkehrbringer des Medizinproduktes. Der 21 CFR 820 definiert den Begriff des „Manufacturers“ als Hersteller eines fertigen Medizinproduktes, das für die Anwendung geeignet und funktionstüchtig ist. Laut dieser Definition muss es sich bei einem Hersteller nicht unbedingt um den Inverkehrbringer des Produktes handeln, demnach gilt der 21 CFR 820 auch für Lieferanten bzw. Contract Manufacturer.</p> <p>Die Definitionen der ISO 13485 finden sich nur bedingt im 21 CFR 820 wieder. Der 21 CFR 820 beinhaltet sehr viele Definitionen, die in der EN ISO 13485 nicht enthalten sind und ist somit in diesem Aspekt deutlich ausführlicher gestaltet.</p>	Es sind keine Dokumente oder Aufzeichnungen zu erstellen	Es sind keine Dokumente oder Aufzeichnungen zu erstellen

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
4 Qualitätsmanagementsystem				
4.1 Allgemeine Anforderungen	820.5 Quality System	Das Kapitel der allgemeinen Anforderungen wird in der EN ISO 13485 sehr viel detaillierter betrachtet, als im 21 CFR 820.	Dokumentiertes Qualitätsmanagementsystem: was dieses genau umfassen muss wird in Punkt 4.2. genauer aufgeschlüsselt	Dokumentiertes Qualitätsmanagementsystem
	Subpart G – Production and Process Controls	Der Fokus der EN ISO 13485 liegt auf der Einführung, Lenkung und Aufrechterhaltung von Prozessen in der Organisation. Dieser prozessorientierte Ansatz findet sich im 21 CFR 820 unter Subpart G wieder. Die Prozesskontrolle wird in der EN ISO 13485 kapitelweise aufgegriffen, während prozessrelevante Forderungen im 21 CFR 820 zu einem Kapitel zusammengefasst wurden.		
	820.181 Device Master Record	<p>Die EN ISO 13485 fordert eine Akte, die den vollständigen Herstellungsvorgang und, wenn zutreffend, die Installation und Instandhaltungsarbeiten beinhaltet. Diese ist dem DMR des 21 CFR 820 gleichzusetzen.</p> <p>Das DMR kann eine Mappe mit allen nötigen Dokumenten sein oder nur ein Verzeichnis mit Referenzen auf die nötigen Dokumente.</p>	<p>Produkthauptakte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Produktspezifikationen • Anforderungen an das Qualitätsmanagementsystem • Herstellungsvorgang • Installation und Instandhaltungsvorgang 	<p>DMR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Device Specifications • Production Process Specifications • Quality Assurance Procedures • Packaging and Labeling Specifications • Installation, maintenance and servicing Procedures

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
<p>4.2. Dokumentationsanforderungen 4.2.1. Allgemeines 4.2.2. QM-Handbuch</p>	<p>Subpart A – General Provisions 820.3 Definitions (k) Established</p> <p>Subpart B – Quality Systems Requirements 820.20 Management Responsibilities (d) Quality Planning (e) Quality System Procedures</p>	<p>Dokumentationsanforderungen zum QM-System kommen in dieser Form nicht im 21 CFR 820 vor. Welche Dokumente zu erstellen sind ist im 21 CFR 820 in den jeweiligen Abschnitten festgelegt. Das Ausmaß der nach EN ISO 13485 geforderten Dokumentation hängt von der Größe der Organisation und der Komplexität der Prozesse sowie der Fähigkeiten des Personals ab.</p> <p>Die Dokumentation kann laut EN ISO 13485 in jeder Form oder Art eines Mediums erfolgen, der 21 CFR 820 fordert, dass Dokumentation schriftlich oder elektronisch vorliegen muss (siehe 820.3 (k)).</p> <p>Im 21 CFR 820 findet sich keine explizite Forderung nach einem QM-Handbuch wieder. Allerdings werden unter 820.20 (d) und 820.20 (e) dokumentierte Verfahren zur Qualitätssicherung und ein Qualitätsplan gefordert.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Qualitätspolitik und Ziele • Qualitätsmanagementhandbuch • Dokumentierte Verfahren • Dokumente, die die Organisation zur Sicherstellung der wirksamen Planung, Durchführung und Lenkung ihrer Prozesse benötigt • Von der Norm geforderte Aufzeichnungen • Jede andere Dokumentation, die durch nationale oder regionale Regulatorien festgelegt ist • Qualitätsmanagementhandbuch 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierter Qualitätsplan • Dokumentierte Qualitätssystem-Verfahren und eine grobe Strukturierung der im Qualitätssystem verwendeten Dokumentation

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
4.2.2. QM-Handbuch	820.186 Quality System Record	Im Prinzip korrespondieren die Abschnitte der EN ISO 13485 und des 21 CFR 820 an diesem Punkt. Das QM-Handbuch und das Quality System Record müssen jeweils alle qualitätsrelevanten Dokumente enthalten oder auf diese verweisen, die nicht Gerätespezifisch sind. Dazu zählen Beschreibungen der erforderlichen Prozesse und der zugehörigen Dokumentation.	<ul style="list-style-type: none"> • Qualitätspolitik und Qualitätsziele • Qualitätsmanagementhandbuch 	<p>QSR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Umfasst alle Dokumente die laut 21 CFR 820 zu erstellen sind, die aber nicht Gerätespezifisch sind.
4.2.3. Lenkung von Dokumenten	Subpart D--- Document Controls 820.40 Document Controls (a) Document approval and distribution (b) Document changes	Sowohl die EN ISO 13485 als auch der 21 CFR 820 fordern dokumentierte Verfahren zur Lenkung von Dokumenten. Beide weisen explizit darauf hin, dass die unbeabsichtigte Verwendung veralteter Dokumente zu verhindern ist. Die EN ISO 13485 fordert darüber hinaus dass die Organisation eine Zeitspanne definiert, für die veraltete, gelenkte Dokumente aufzubewahren sind. Im Gegensatz zum 21 CFR 820 weist die EN ISO 13485 auf den Umgang mit externen Dokumenten hin. Änderungen an Dokumenten dürfen nach EN ISO 13485 und 21 CFR 820 nur entweder vom Originalverfasser oder einer Person, die dieselbe Funktion bzw. ausreichendes Hintergrundwissen besitzt, vorgenommen werden. Darüber hinaus fordert der 21 CFR 820, dass vorgenommene Änderungen von Dokumenten dem betreffenden Personal zeitgerecht mitgeteilt werden und dass Aufzeichnungen zu den Änderungen zu führen sind.	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren zur Lenkung von Dokumenten 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren zur Lenkung von Dokumenten
4.2.4. Lenkung	Subpart M --	Der von der EN ISO 13485 und dem 21 CFR 820	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte 	

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
von Aufzeichnungen	Records 820.180 General requirements (a) Confidentiality (b) Record retention period (c) Exceptions	<p>geforderte Aufbewahrungszeitraum für Aufzeichnungen ist ident.</p> <p>Einige Aufzeichnungen unterliegen laut 21 CFR 820 nicht den unter 820.180 gestellten Anforderungen. Dazu zählen Management Reviews, Quality Audits und Lieferanten Audits.</p> <p>Der Umgang mit Aufzeichnungen muss laut EN ISO 13485 in einem dokumentierten Verfahren festgelegt sein, der 21 CFR 820 schreibt hingegen einen Umgang mit Aufzeichnungen vor, ein dokumentiertes Verfahren wird aber nicht explizit gefordert.</p>	Verfahren zur Lenkung von Aufzeichnungen	
5. Verantwortung der Leitung				
5.1. Verpflichtung der Leitung	Subpart B – Quality System Requirements 820.20 Management Responsibilities	<p>Übergeordnete Beschreibung der Verpflichtungen der Leitung kommen im 21 CFR 820 in dieser Form nicht vor.</p> <p>Die oberste Leitung muss nach EN ISO 13485 der Organisation die Bedeutung der Erfüllung der Kundenanforderungen, sowie der gesetzlichen und regulatorischen Anforderungen, vermitteln. Die Kundenanforderungen werden im 21 CFR 820 in keinem Punkt berücksichtigt.</p>		
5.2. Kundenorientierung		Die Kundenorientierung findet sich im 21 CFR 820 nicht wieder.		
5.3. Qualitätspolitik	(a) Quality Policy	Keine großen Unterschiede, allerdings wird dieser Punkt sehr viel genauer in der EN ISO 13485 beschrieben.		

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
5.4. Planung 5.4.1. Qualitätsziele 5.4.2. Planung des Qualitätsmanagementsystems	(d) Quality Planning (e) Quality System Procedures	Kein signifikanter Unterschied in den Qualitätszielen und Planung des Qualitätsmanagementsystems. Die EN ISO 13485 weist darauf hin, dass Qualitätsziele messbar sein müssen. Zusätzlich wird in der EN ISO 13485 explizit auf den Umgang mit Änderungen am QM-System hingewiesen	Siehe 4.1 und 4.2.2	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierter Qualitätsplan • Dokumentierte Qualitätssystem-Verfahren und eine grobe Strukturierung der im Qualitätssystem verwendeten Dokumentation
5.5. Verantwortung, Befugnis und Kommunikation 5.5.1. Verantwortung und Befugnis	(b) Organization (1) Responsibility and Authority	Keine signifikanten Unterschiede	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation von Verantwortungen und Befugnissen 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation der Verantwortlichkeiten
5.5.2. Beauftragter der obersten Leitung	(3) Management Representative	Keine signifikanten Unterschiede, bis auf die Kundenanforderungen in der EN ISO 13485. Der 21 CFR 820 fordert zusätzlich eine Dokumentation der Ernennung des Beauftragten.		<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation der Ernennung des Beauftragten
5.5.3. Interne Kommunikation	(a) Quality Policy	Die interne Kommunikation wird in der EN ISO 13485 explizit erwähnt, während diese im 21 CFR 820 unter 820.20 (a) implizit ebenfalls gefordert wird.		
5.6. Managementbewertung	(c) Management Review	Die Forderungen sind im Prinzip dieselben. Die EN ISO 13485 fordert zusätzlich die Beurteilung von Möglichkeiten für Verbesserungen des Systems.	<ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnungen der Bewertung 	<ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnung der Reviews

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
5.6.1. Allgemeines				
5.6.2. Vorgaben für die Bewertung		EN ISO 13485 enthält detaillierte Angaben welche Vorgaben es für die Managementbewertung gibt. Diese Punkte werden im 21 CFR 820 nicht explizit gefordert.		
5.6.3. Ergebnisse der Bewertung		EN ISO 13485 enthält detaillierte Angaben was das Ergebnis der Managementbewertung beinhalten muss. Diese Punkte werden im 21 CFR 820 nicht explizit gefordert.		
6 Management von Ressourcen				
6.1. Bereitstellung von Ressourcen	820.20 (b) Organization (2) Resources	Keine signifikanten Unterschiede, außer dass die EN ISO 13485 nicht nur die Erfüllung der regulatorischen Anforderungen, sondern auch der Kundenanforderungen fordert.		
6.2. Personelle Ressourcen 6.2.1. Allgemeines	820.25 Personnel (a) General	Die Forderungen sind ident.		
6.2.2. Fähigkeit, Bewusstsein und Schulung	(b) Training	Keine großen Unterschiede in den Forderungen. Die EN ISO 13485 ist im Hinblick auf Bewusstsein der Mitarbeiter hinsichtlich ihrer Verantwortung zur Erreichung der Qualitätsziele allgemeiner formuliert, während der 21 CFR 820 besonderes Augenmerk auf die Konsequenzen von Geräte- und Arbeitsfehler legt. Die EN ISO 13485 fordert zusätzlich, dass die Wirksamkeit der Schulungen (oder anderer ergriffener	<ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnungen über Ausbildung, Schulungen, Fertigkeiten und Erfahrungen des Personals 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentiertes Verfahren um Notwendigkeiten von Schulungen zu ermitteln • Dokumentation von Schulungen

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
		Maßnahmen) beurteilt wird.		
6.3. Infrastruktur	Subpart G— Production and Process Controls 820.70 Production and Process Controls (a) General (f) Buildings (g) Equipment	Die grundsätzliche Idee hinter den Forderungen scheint dieselbe zu sein, die Forderungen des 21 CFR 820 sind aber sehr viel detaillierter formuliert. Der 21 CFR 820 fordert explizit die Wartung, Inspektion (Kontrolle) und Adjustierung von Equipment. Die Dokumentationsanforderungen des 21 CFR 820 sind in diesen Punkten umfassender.	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Anforderungen an die Wartungstätigkeiten • Aufzeichnungen über Wartungstätigkeiten 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren, die Prozesskontrollen beschreiben, um die Produktkonformität zu sichern • Dokumentierte Anforderungen an die Wartungstätigkeiten • Dokumentation von Wartungstätigkeiten • Dokumentierte Inspektionsverfahren • Dokumentation von Inspektionen
6.4. Arbeitsumgebung	(c) Environmental Control (d) Personnel (e) Contamination Control	Die EN ISO 13485 und der 21 CFR 820 unterscheiden sich nicht signifikant in ihren Forderungen. Der 21 CFR 820 ist jedoch detaillierter. Der 21 CFR 820 geht hier speziell auf mögliche Einflüsse durch die Umwelt auf die Produktqualität ein. Die EN ISO 13485 fordert spezielle Maßnahmen für die Lenkung verunreinigter oder möglicherweise verunreinigter Produkte, während der 21 CFR 820 nur beschreibt, dass Verunreinigungen zu verhindern sind.	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Anforderungen an Gesundheit, Sauberkeit und Arbeitskleidung des Personals • Dokumentierte Anforderungen an die Umgebungsbedingungen bei der Arbeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren um Umweltbedingungen zu kontrollieren • Dokumentation von Inspektionen der Umweltkontrollen • Dokumentierte Anforderungen an Gesundheit,

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
			<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren für die Erfassung und Lenkung dieser Bedingungen • Dokumentierte Maßnahmen für die Lenkung verunreinigter Produkte 	<p>Sauberkeit und Arbeitskleidung des Personals</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren zur Vermeidung von Verunreinigungen
7. Produktrealisierung				
7.1. Planung der Produktrealisierung	<p>Subpart C – Design Controls 820.30 Design Controls (a) General</p> <p>Subpart E – Purchasing Controls 820.50 Purchasing Controls</p> <p>Subpart G – Production and Process Controls 820.70</p>	<p>Die Planung der Produktrealisierung ist nicht als eigenständiger Punkt im 21 CFR 820 zu finden, allerdings ist die Forderung nach einer solchen Planung in den Punkten 820.30 (a), 820.50, 820.70 und 820.80 enthalten.</p> <p>Die EN ISO 13485 fordert ein Risikomanagement während der gesamten Produktrealisierung, während der 21 CFR 820 eine Risikoanalyse nur im Rahmen der Design-Validierung fordert.</p> <p>Die Design Controls beziehen sich laut 21 CFR 820 nicht auf alle Geräte sondern nur auf alle Klasse II und III Geräte und gesondert gelistete Klasse I Geräte.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ergebnis der Planung in geeigneter Form • Dokumentierte Anforderungen an das Risikomanagement • Aufzeichnungen aus dem Risikomanagement 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren zur Design und Entwicklungsplanung • Dokumentierte Verfahren zur Beschaffung • Dokumentierte Verfahren zu den Produktionsprozessen • Dokumentierte Verfahren zu den Produktannahmeverfahren

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
	Production and Process Controls Subpart H – Acceptance Activities 820.80 Receiving, in-process, and finished device acceptance			
7.2. Kundenbezogene Prozesse		Kundenbezogene Prozesse und Aktivitäten kommen im 21 CFR 820 nicht vor.		
7.2.1. Ermittlung der Anforderungen in Bezug auf das Produkt	820.30 Design Controls (c) Design Input	In Punkt 820.30 (c) des 21 CFR 820 wird gefordert, dass auf die User Needs (und Patient Needs) eingegangen werden muss, beschreibt also indirekt das was die EN ISO 13485 ganz ausführlich erklärt.		
7.2.2. Bewertung der Anforderungen in Bezug auf das Produkt		Keine Korrespondenz zum 21 CFR 820	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation der Produkthanforderungen • Aufzeichnungen der Ergebnisse der Bewertung 	
7.2.3. Kommunikation		Keine Korrespondenz zum 21 CFR 820	<ul style="list-style-type: none"> • Festlegen von Regelungen für die 	

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
mit dem Kunden			Kommunikation mit dem Kunden	
7.3. Design- und Entwicklung 7.3.1. Design- und Entwicklungsplanung	820.30 Design Controls (b) Design and Development Planning (c) Design Input (d) Design Output (e) Design Review (f) Design Verification (g) Design Validation (h) Design transfer (i) Design Changes	Keine signifikanten Unterschiede.	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation des Planungsergebnisses (Design- und Entwicklungsphasen, Planung der Bewertung, Verifizierung, Validierung und Tätigkeiten der Übertragung der Entwicklung) • Dokumentation der Verantwortungen und Befugnisse für Design und Entwicklung 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation des Planungsergebnisses • Festlegung der Verantwortlichkeiten und Schnittstellen aller an der Entwicklung beteiligten Parteien • Planung der Tätigkeiten zum Design Transfer
7.3.2. Design und Entwicklungsvorgaben	(c) Design Input	Keine signifikanten Unterschiede. Die EN ISO 13485 fordert noch zusätzlich, dass die Ergebnisse aus dem Risikomanagement in den Design Input einfließen sollen.	<ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnungen der Vorgaben in Bezug auf die Produkthanforderungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation des Design Inputs • Dokumentation der Freigabe der Requirements
7.3.3. Design- und Entwicklungsergebnisse	(d) Design Output	Keine signifikanten Unterschiede.	<ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnungen über Design- und Entwicklungsergebnisse 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation der Design- und Entwicklungsergebnisse

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
				<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation der Freigabe der Ergebnisse
7.3.4. Design- und Entwicklungsbeurteilung	(e) Design Review	Keine signifikanten Unterschiede. Die EN ISO 13485 fordert noch explizit, dass notwendige Maßnahmen zu im Rahmen der Bewertungen erkannten Problemen getroffen werden müssen. Die Ergebnisse der Design Reviews müssen laut 21 CFR 820 ins DHF einfließen.	<ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnungen über die Bewertungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation der Bewertungen und der beteiligten Personen (ins DHF)
7.3.5. Design- und Entwicklungsverifizierung	(f) Design Verification	Keine signifikanten Unterschiede. Der 21 CFR 820 beschreibt detaillierter, was das Verifizierungsergebnis beinhalten muss. Die Ergebnisse der Design Verifizierung müssen laut 21 CFR 820 ins DHF einfließen	<ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnungen über die Verifizierungsergebnisse und notwendige Maßnahmen 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation der Verifizierungsergebnisse und der beteiligten Personen (ins DHF)
7.3.6. Design- und Entwicklungsvalidierung	(g) Design Validation	Keine signifikanten Unterschiede. Der 21 CFR 820 fordert an dieser Stelle eine Risikoanalyse im Rahmen der Validierung, während die Risikoanalyse von der EN ISO 13485 während des gesamten Entwicklungsprozesses gefordert wird. Die EN ISO 13485 betont an dieser Stelle, dass die Validierung vor Auslieferung an den Endkunden abgeschlossen sein muss, wenn das Gerät erst nach Montage und Installation validiert werden kann, dann gilt die Auslieferung auch bis dahin nicht als abgeschlossen. Die Ergebnisse der Design Validierung müssen laut 21 CFR 820 ins DHF einfließen	<ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnungen über die Validierungsergebnisse und notwendige Maßnahmen 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation der Validierungsergebnisse und der beteiligten Personen (ins DHF)

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
7.3.7. Lenkung von Design- und Entwicklungsänderungen	(i) Design Changes	In der EN ISO 13485 wird der Umgang mit Änderungen an Design und Entwicklung ausführlicher behandelt. Die EN ISO 13485 berücksichtigt dabei auch den Umgang mit Auswirkungen von Änderungen auf Produkte, die bereits ausgeliefert worden sind.	<ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnungen zu Design- und Entwicklungsänderungen • Aufzeichnungen über die Ergebnisse der Bewertungen von Design- und Entwicklungsänderungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnungen über die Änderungen und Freigabe dieser Änderungen
	(j) Design History File	Die EN ISO 13485 fordert kein übergeordnetes Design History File, wie der 21 CFR 820. Allerdings werden alle Dokumente und Aufzeichnungen, die das DHF enthalten soll, auch von der EN ISO 13485 gefordert. Das DHF umfasst entweder eine Sammlung aller geforderten Dokumente und Aufzeichnungen oder Verweise darauf.		
7.4. Beschaffung 7.4.1 Beschaffungsprozess	Subpart E – Purchasing Controls 820.50 Purchasing Controls (a) Evaluation of suppliers, contractors and consultants	Keine inhaltlichen Unterschiede.	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren um Sicherzustellen, dass die beschafften Teile den Beschaffungsanforderungen entsprechen • Aufzeichnungen über die Ergebnisse der Beurteilung von Lieferanten 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren um Sicherzustellen, dass die beschafften Teile den Spezifikationen entsprechen • Dokumentierte Anforderungen an Lieferanten • Dokumentation der Ergebnisse der

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
				Bewertung der Lieferanten <ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnungen über akzeptierbare Lieferanten
7.4.2. Beschaffungsangaben	(b) Purchasing Data	Die EN ISO 13485 verweist in diesem Punkt auch auf die Rückverfolgbarkeit, d.h. alle notwendigen Dokumente und Aufzeichnungen müssen vorhanden sein. Die EN ISO 13485 fordert außerdem, dass die Beschaffungsanforderungen auf ihre Angemessenheit überprüft werden, bevor sie dem Lieferanten mitgeteilt werden. Der 21 CFR 820 fordert eine Vereinbarung zwischen Lieferanten und Hersteller, dass der Lieferant diesen darüber informieren muss, falls es zu Änderungen am Produkt oder an der Dienstleistung kommt.	<ul style="list-style-type: none"> • Beschaffungsangaben dokumentieren und aufzeichnen 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation der Beschaffungsangaben
7.4.3. Verifizierung von beschafften Produkten	Subpart H – Acceptance Activities 820.80 Receiving, in-process and finished device acceptance (b) Receiving Acceptance Activities	Keine signifikanten Unterschiede. Die EN ISO 13485 fordert, dass eventuelle Verifizierungstätigkeiten beim Lieferanten in den Beschaffungsangaben festgelegt sein müssen	<ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnungen über die Verifizierung von beschafften Produkten 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren hinsichtlich der Akzeptanz der beschafften Produkte • Dokumentation von Annahme oder Ablehnung
7.5 Produktion	Subpart G—	Die EN ISO 13485 und der 21 CFR 820 ergänzen sich		

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
und Dienstleistungserbringung 7.5.1 Lenkung der Produktion und der Dienstleistungserbringung 7.5.1.1. Allgemeine Anforderungen	Production and Process Controls 820.70 Production and Process Controls	in diesem Kapitel. Der 21 CFR 820 macht keine Angaben zur Dienstleistungserbringung		
	(a) General	Die EN ISO 13485 beschreibt die Bedingungen, unter denen die Produktion und Dienstleistungserbringung stattfinden muss. Der 21 CFR 820 beschreibt hingegen explizit das Ziel dieses Kapitels: Das fertige Gerät muss den Spezifikationen entsprechen.	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren, Anforderungen und Arbeitsanweisungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren zur Prozesskontrolle
	820.184 Device History Record	Die EN ISO 13485 fordert nicht explizit ein DHR, allerdings werden bestimmte Aufzeichnungen zu jedem Los von Medizinprodukten gefordert, was einem DHR gleichzusetzen ist. Die Forderungen der EN ISO 13485 und des 21 CFR 820 ergänzen sich in diesem Punkt gut.	<ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnungen über jedes Los von Medizinprodukten, die die Rückverfolgbarkeit in gefordertem Umfang, ermöglicht • Angaben die die Merkmale des Produkts beschreiben • Aufzeichnungen über Erfassung und Messung • Aufzeichnung über die hergestellte und für den Vertrieb 	DHR <ul style="list-style-type: none"> • The dates of manufacture • The quantity manufactured • The quantity released for distribution • The acceptance records • The primary identification label and labeling used for each production unit • Device identification and control numbers

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
			<ul style="list-style-type: none"> genehmigte Menge Aufzeichnungen zum Kennzeichnen und Verpacken 	used
	Subpart K – Labeling and Packaging Control 820.120 Device Labeling 820.130 Device Packaging	Die EN ISO 13485 enthält kein eigenes Kapitel zur Kennzeichnung und Verpackung von Produkten, allerdings ist in diesem Kapitel das „Implementieren von festgelegten Arbeitsvorgängen für das Kennzeichnen und Verpacken“ gefordert.	<ul style="list-style-type: none"> Festgelegte Arbeitsvorgänge für das Kennzeichnen und Verpacken 	<ul style="list-style-type: none"> Dokumentierte Verfahren zur Kennzeichnung von Produkten
	(b) Production and Process Changes	Das Änderungsmanagement ist in diesem Kontext (Produktion und Dienstleistungserbringung) nicht in der EN ISO 13485 enthalten. Der Umgang mit Änderungen im Allgemeinen wird in der EN ISO 13485 aber an anderen Stellen beschrieben (4.2.3. – Lenkung von Dokumenten; 5.4.-Planung; 7.3.7.- Lenkung von Design- und Entwicklungsänderungen).		<ul style="list-style-type: none"> Dokumentierte Verfahren zu Produktions- und Prozessänderungen Dokumentation von Verifizierung und Validierung dieser Änderungen
	(c) Environmental Control	Der 21 CFR 820 fordert zusätzlich, dass Umweltbedingungen, die einen Einfluss auf die Qualität des Produktes haben können, berücksichtigt werden müssen.		<ul style="list-style-type: none"> Dokumentierte Verfahren um Umweltbedingungen zu kontrollieren Dokumentation von Inspektionen der Umweltkontrollen

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
	(d) Personnel	Der 21 CFR 820 betont an diese Punkt noch die Notwendigkeit von Schulungen, geeigneter Ausrüstung, Sauberkeit und Gesundheit des Personals im Falle von speziellen Herstellungsbedingungen		<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Anforderungen an Gesundheit, Sauberkeit und Arbeitskleidung des Personals
	(g) Equipment	Die EN ISO 13485 und der 21 CFR 820 fordern den Gebrauch geeigneter Ausrüstung		
7.5.1.2. Lenkung der Produktion und der Dienstleistungserbringung - Besondere Anforderungen 7.5.1.2.1. Sauberkeit von Produkten und Beherrschung der Kontamination	(e) Contamination Control	Keine signifikanten Unterschiede. Die EN ISO 13485 fordert unter bestimmten Umständen dokumentierte Anforderungen an die Sauberkeit von Produkten und ist somit in diesem Punkt detaillierter als der 21 CFR 820.	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Anforderungen an die Sauberkeit von Produkten 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren zur Vermeidung von Verunreinigungen
7.5.1.2.2. Tätigkeiten bei der Installation	Subpart L – Handling, Storage, Distribution and Installation 820.170	Keine signifikanten Unterschiede.	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Anforderungen und Anweisungen zu den Annahmekriterien und der 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren zur Installation und Inspektion • Dokumentation der Verfahren zur

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
	Installation (a) (b)		Verifizierung der Installation <ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnung der Verfahren zur Überprüfung der sachgemäßen Installation 	Überprüfung der sachgemäßen Installation
7.5.1.2.3. Tätigkeiten zur Instandhaltung	Subpart N -- Servicing 820.200 Servicing (a) (b) (c)	Der 21 CFR 820 beschreibt ganz genau, was ein Service Bericht zu beinhalten hat. Zusätzlich legt der 21 CFR 820 sehr genaue Regelungen zur Validierung der Instandhaltung fest, z.B. sollen angemessene statistische Methoden zum Einsatz kommen. Wenn Serviceberichte Vorkommnisse beinhalten, die an die FDA zu melden sind, dann sind diese laut 21 CFR 820 als Complaints (820.198) zu behandeln	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren, Arbeitsanweisungen Referenzmaterialien und Referenzmessverfahren für die Instandhaltung und Verifizierung • Aufzeichnungen über Instandhaltungstätigkeiten 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Anweisungen zur Instandhaltung • Serviceberichte müssen dokumentiert werden
7.5.1.3. Besondere Anforderungen für sterile Medizinprodukte		Besonderen Stellenwert besitzen sterile Medizinprodukte, für jede Sterilisationscharge sind Aufzeichnungen über die Prozessparameter des Sterilisationsverfahrens zu führen. Sterile Produkte werden im 21 CFR 820 nicht explizit erwähnt.	<ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnungen über die Prozessparameter von Sterilisationsvorgängen 	
7.5.2. Validierung der Prozesse zur	820.70 Production and process	Sowohl die EN ISO 13485, als auch der 21 CFR 820 fordern eine Validierung und Verifizierung von automatisierten Prozessen (Software).	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren zur Validierung von in 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation der Validierung von Software und der

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
Produktion und zur Dienstleistungserbringung 7.5.2.1. Allgemeine Anforderungen 7.5.2.2. Besondere Anforderungen für sterile Medizinprodukte	controls (i) Automated processes 820.75 Process Validation	Diese Kapitel der EN ISO 13485 und des 21 CFR 820 decken sich dabei inhaltlich fast vollständig, allerdings weist der 21 CFR 820 speziell auf den Umgang mit Änderungen hin. Die EN ISO 13485 fordert zusätzlich, dass besondere Anforderungen an die Validierung von sterilen Produkten gestellt werden.	der Produktion eingesetzter Software <ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnungen über die Validierungen • Dokumentierte Verfahren für die Validierung von Sterilisationsverfahren • Aufzeichnungen über die Validierung dieser Sterilisationsverfahren 	Validierungsergebnisse
7.5.3. Identifikation und Rückverfolgbarkeit 7.5.3.1. Identifikation	Subpart F – Identification and Traceability 820.60 Identification	Keine Unterschiede, außer dass die EN ISO 13485 noch fordert, dass aufgrund von Nichtentsprechen zurückgelieferte Produkte unterschieden werden können.	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren für die Produktidentifizierung • Dokumentierte Verfahren zur Unterscheidung von zurückgelieferten Produkten von den den Anforderungen entsprechenden Produkten 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren für die Produktidentifizierung
7.5.3.2. Rückverfolgbarkeit	820.65 Traceability	Der 21 CFR 820 fordert die Rückverfolgbarkeit für kritische Produkte, die EN ISO 13485 definiert diese	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren für die 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation der Identifizierung (ins

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
eit 7.5.3.2.1. Allgemeines 7.5.3.2.2. Besondere Anforderungen für aktive implantierbare Medizinprodukte und implantierbare Medizinprodukte	Subpart L – Handling, Storage, Distribution and Installation 820.160 Distribution (a) (b)	Anforderungen noch genauer (z.B. Name und Anschrift des Empfängers müssen geführt werden bei implantierbaren Produkten, etc.) Die EN ISO 13485 geht besonders auf implantierbare Produkte ein. Der 21 CFR 820 beschreibt, wann Rückverfolgbarkeit gefordert ist (implantierbare oder lebensbedrohliche Geräte).	Rückverfolgbarkeit <ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnungen über die eindeutige Identifizierung des Produktes • Aufzeichnungen über Namen und Anschrift des Empfängers der Versandverpackung von (aktiven) implantierbaren Medizinprodukten 	DHR) <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren für die Kontrolle und Verteilung fertiger Geräte • Aufzeichnungen über die Empfänger
7.5.3.3. Identifikation des Produktstatus	Subpart H – Acceptance Activities 820.86 Acceptance Status Subpart L – Handling, Storage, Distribution and Installation 820.160 Distribution (a) (b)	Keine Unterschiede. Die Hauptforderung besagt, dass nur einwandfreie Geräte, die alle Prüfungen durchlaufen haben, in den Verkehr gebracht werden dürfen.		<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren für die Kontrolle und Verteilung fertiger Geräte • Aufzeichnungen über die Empfänger
7.5.4. Eigentum		Keine Korrespondenz zum 21 CFR 820.	<ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnungen 	

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
des Kunden			über eventuell verlorengegangene Komponenten oder Beschädigungen des Eigentum des Kunden	
7.5.5. Produkterhaltung	<p>Subpart K – Labeling and Packaging Control 820.120 Device Labeling (a) Label integrity (b) Labeling inspection (c) Labeling storage (d) Labeling operations (e) Control number</p> <p>820.130 Device Packaging</p> <p>Subpart L – Handling, Storage, Distribution and Installation</p>	<p>Der 21 CFR 820 ist in diesen Punkten sehr viel detaillierter gestaltet. Der 21 CFR 820 fordert, dass die Kennzeichnungen ausreichend lesbar bleiben, die Lesbarkeit der Kennzeichnungen muss überprüft werden, die Lagerung von Etikettierungen muss sachgemäß sein und die Gefahr von Verwechslungen ausschließen. Weiters fordert der 21 CFR 820 dass die Kennzeichnungen und Etikettierungstätigkeiten kontrolliert werden müssen um Verwechslungen vorzubeugen. Wenn eine Kontrollnummer vorhanden ist, dann muss diese das Gerät laut 21 CFR 820 durch den gesamten Prozess des Vertriebs begleiten</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren zur Erhaltung der Konformität des Produktes während der Weiterverarbeitung/ Auslieferung • Dokumentierte Verfahren für die Lenkung von Produkten mit begrenzter Haltbarkeit oder wenn besondere Lagerungsbedingungen gefordert sind • Aufzeichnungen über besondere Lagerungsbedingungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation der Überprüfung der sachgemäßen Beschriftung • Dokumentation welche Etikettierungen für welches Gerät verwendet wurden (ins DHR) • Dokumentierte Verfahren zum Umgang mit Produkten • Dokumentierte Verfahren für die Lagerung • Dokumentierte Verfahren für das Hinzufügen/Entfernen von Produkten aus dem Lager • Dokumentierte Verfahren für die

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
	820.140 Handling 820.150 Storage (a) (b) 820.160 Distribution (a) (b)			Kontrolle und Verteilung fertiger Geräte <ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnungen über die Empfänger
7.6. Lenkung von Erfassungs- und Messmitteln	Subpart G— Production and Process Controls 820.72 Inspection, measuring and test equipment (a) Control of inspection, measuring and test-equipment (b) Calibration	Die Forderungen der EN ISO 13485 und des 21 CFR 820 sagen im Prinzip das selbe aus Der 21 CFR 820 konzentriert sich dabei stärker auf die Kalibrierung, die ISO 13485 ist inhaltlich eher allgemein gehalten. Die EN ISO 13485 verweist in diesem Punkt zusätzlich auf die EN ISO 10012 zur Anleitung bezüglich Managementsystemen von Messungen.	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren zu Erfassungen und Messungen • Wenn es keine Grundlagen zur Kalibrierung gibt müssen die Grundlage der Kalibrierung aufgezeichnet werden • Gültigkeit früherer Messergebnisse bewerten und aufzeichnen, wenn festgestellt wird, dass Messmittel die Anforderungen nicht 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren um sicherzustellen, dass Messmittel routinemäßig kalibriert, überprüft, getestet und gewartet werden • Dokumentation der Überprüfung, Wartung, etc. • Wenn keine nationalen oder internationalen Standards existieren: Dokumentation von internen Standards • Aufzeichnungen zu

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
			erfüllen <ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnungen über Ergebnisse der Kalibrierung und Verifizierung 	Kalibrierungen
	Subpart G— Production and Process Controls 820.70 Production and process controls (f) Buildings (g) Equipment (h) Manufacturing material	In der EN ISO 13485 existieren keine korrespondierenden Kapitel dazu. Der 21 CFR 820 fordert systematischen Umgang mit der Ausrüstung, unter anderem dokumentierte Wartungen und Inspektionen, sowie Justierungen der Anlagen. Diese Anforderungen finden sich in der EN ISO 13485 in ähnlicher Form durchaus wieder, allerdings sind sie auf Messmittel beschränkt. Der 21 CFR 820 legt zusätzlich den Umgang mit sicherheitskritischen Fertigungsstoffen fest		<ul style="list-style-type: none"> • Entfernung oder Reduktion von kritischen Materialien im Fertigungsprozess müssen dokumentiert werden
8. Messung, Analyse und Verbesserung				
8.1. Allgemeines	Subpart O— Statistical Techniques 820.259 Statistical techniques (a) (b)	Zum allgemeinen Teil des Kapitels „Messung, Analyse und Verbesserung“ gibt es kein direkt korrespondierendes Kapitel im 21 CFR 820. Aus dem 21 CFR 820 ist allerdings herauszulesen, dass auch laut FDA die Erfassungs- Mess- und Analysetätigkeiten geplant werden müssen. Die Planung dieser Prozesse muss laut EN ISO 13485 auch statistische Verfahren und das Ausmaß ihrer		<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren um geeignete statistische Methoden zu finden • Dokumentierte Verfahren zur angemessenen

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
		Anwendung beinhalten, der 21 CFR 820 beinhaltet ein eigenes Unterkapitel hinsichtlich statistischer Methoden.		Auswahl von Stichproben <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation von Stichprobentests
8.2. Erfassung und Messung 8.2.1. Rückmeldungen	Subpart M – Records 820.198 Complaint Files (a) (b) (c) (d) (e) (f) (g)	Die EN ISO 13485 betrifft in diesem Punkt Rückmeldungen jeder Art, während der 21 CFR 820 auf Beschwerden ausgelegt ist. Der 21 CFR 820 geht sehr detailliert auf den Umgang und die Dokumentation von Beschwerden ein. Der 21 CFR 820 verweist auf 21 CFR 803 Kapitel I (Medical Device Reporting), im Falle, dass eine Beschwerde oder ein Vorfall der FDA gemeldet werden muss. Für ausländische Hersteller gilt laut 21 CFR 820, dass Beschwerden innerhalb der USA verfügbar sein müssen.	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentiertes Verfahren für ein Rückmeldesystem 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren für den Umgang mit Beschwerden • Aufzeichnungen zu Begründungen, falls keine Untersuchung angeordnet wurde • Aufzeichnungen zu Untersuchungen die sich aus den Beschwerden ergeben
8.2.2. Internes Audit	Subpart B – Quality System Requirements 820.22 Quality Audit	Keine signifikanten Unterschiede.	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren zur Durchführung und Berichterstattung von Audits 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren zu Qualitätsaudits • Aufzeichnungen von Audits und Auditergebnissen.
8.2.3. Erfassung und Messung von Prozessen	Subpart G – Production and Process Controls 820.70 Production and	Keine inhaltlichen Unterschiede, der 21 CFR 820 ist aber hier sehr viel detaillierter. Der 21 CFR 820 beschreibt auch die Dokumentationsanforderungen für Prozessänderungen.		<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren zur Prozesskontrolle • Dokumentierte Verfahren zu Produktions- und

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
	Process Controls (a) General (b) Production and process Changes			Prozessänderungen <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation von Verifizierung und Validierung dieser Änderungen
8.2.4 Erfassung und Messung des Produkts 8.2.4.1. Allgemeine Anforderungen 8.2.4.2. Besondere Anforderungen für aktive implantierbare Medizinprodukte und implantierbare Medizinprodukte	Subpart H – Acceptance Activities 820.80 Receiving, in-process and finished device acceptance (a) General (c) In-process acceptance activities (d) Final acceptance activities (e) Acceptance records	Keine inhaltlichen Unterschiede, der 21 CFR 820 ist aber sehr viel detaillierter und fordert in jedem Fall Aufzeichnungen über die Identität der Personen, die Inspektionen oder Prüfungen der Abnahme durchführen, während dies von der ISO 13485 nur im Falle von besonderen Anforderungen gefordert wird. Die Definition der Produktannahmekriterien werden von der EN ISO 13485 bereits im Rahmen der Planung der Produktrealisierung (7.1) gefordert. Der 21 CFR 820 fordert zusätzlich laufende Produktannahmeaktivitäten während des Herstellungsprozesses	<ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnungen über Identität der Personen, die Inspektionen von (aktiven) implantierbaren Medizinprodukten vornehmen • Nachweis über die Konformität des Produkts mit den Annahmekriterien 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren zur Produktannahme • Dokumentierte Verfahren zu Produktannahme während des Herstellungsprozesses • Dokumentierte Verfahren zur Produktannahme des fertigen Produktes • Aufzeichnungen zu allen Annahmeaktivitäten (ins DHR)
8.3 Lenkung fehlerhafter Produkte	Subpart I – Nonconforming Products 820.90 Nonconforming Products	Die EN ISO 13485 ist in diesem Kapitel detaillierter gestaltet, allerdings geht der 21 CFR 820 stärker auf die korrekte Dokumentation ein.	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentiertes Verfahren zur Lenkung von fehlerhaften Produkten • Aufzeichnung der 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren zur Kontrolle von nichtkonformen Produkten • Dokumentation von

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
	(a) Control of nonconforming products (b) Nonconformity review and disposition		Identitäten von Personen die Sonderfreigaben genehmigen <ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnungen über Art von Fehler, Folgemaßnahmen und Sonderfreigaben • Dokumentierte Arbeitsanweisung zu Nacharbeiten • Dokumentation möglicher negativer Auswirkungen durch Nacharbeiten 	Bewertungen und Untersuchungen zur Feststellung von Nichtkonformitäten <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren zur Festlegung der Verantwortlichkeiten der Bewertung und Disposition • Dokumentation der Disposition des nichtkonformen Produkts • Dokumentierte Arbeitsanweisung zu Nacharbeiten • Dokumentation möglicher negativer Auswirkungen durch Nacharbeiten
8.4 Datenanalyse	Subpart O – Statistical Techniques 820.250 Statistical Techniques (a) (b)	Zu diesem Kapitel aus der EN ISO 13485 gibt es kein direkt korrespondierendes Kapitel im 21 CFR 820. Die Forderungen finden sich aber im 21 CFR 820 an verschiedener Stelle wieder. Im Gegensatz zum 21 CFR 820 fordert die EN ISO 13485 nicht explizit die Anwendung von statistische Methoden. Der 21 CFR 820 enthält keine Forderung das QM-System nach Möglichkeit zu verbessern.	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren um festzustellen, ob eine Verbesserung des QM-Systems erfolgen kann • Aufzeichnungen über Ergebnisse der Datenanalyse 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren um geeignete statistische Methoden zu finden • Dokumentierte Verfahren zur angemessenen Auswahl von

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
				Stichproben <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation von Stichprobentests
8.5. Verbesserung 8.5.1. Allgemeines	Subpart B— QSR 820.20 Management Responsibilities (c) Management Reviews Subpart M— Records 820.198 Complaint files (a) (b) (c) (d) (e) (f) (g)	Kein direkt korrespondierendes Kapitel im 21 CFR 820. Grundsätzlich fordert der 21 CFR 820 aber durchgängig dasselbe. Die EN ISO 13485 verweist in diesem Kapitel auch auf Kundenbeschwerden, was sich mit den Forderungen des 21 CFR 820.198 Complaint files deckt.	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren für den Umgang mit Maßnahmeempfehlungen • Aufzeichnungen über Untersuchungen bei Kundenbeschwerden • Aufzeichnung der Begründung, wenn auf eine Kundenbeschwerde keine Korrekturmaßnahme folgt • Dokumentierte Verfahren für die Meldung an Regierungsbehörden, wenn dies nationale oder regionale Vorschriften fordern 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren für den Umgang mit Beschwerden • Aufzeichnungen zu Begründungen, falls keine Untersuchung angeordnet wurde • Aufzeichnungen zu Untersuchungen die sich aus den Beschwerden ergeben

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Vergleich	Dokumentation EN ISO 13485	Dokumentation 21 CFR 820
8.5.2. Korrekturmaßnahmen 8.5.3. Vorbeugemaßnahmen	Subpart J – Corrective and Preventive Actions 820.100 Corrective and preventive actions (a) (b)	Kaum Unterschiede in den Forderungen. Der 21 CFR 820 fordert zusätzlich, dass ergriffene Maßnahmen allen beteiligten Personen kommuniziert werden und gibt detailliertere Vorgaben zur Fehleranalyse.	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentiertes Verfahren für die Anforderungen an Korrekturmaßnahmen • Aufzeichnungen über Ergebnisse von Untersuchungen und ergriffenen Maßnahmen • Dokumentiertes Verfahren für die Anforderungen an Vorbeugemaßnahmen • Aufzeichnungen über Ergebnisse von Untersuchungen und ergriffenen Maßnahmen 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Verfahren für die Implementierung von Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen • Dokumentation der ergriffenen Maßnahmen und deren Ergebnis

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Umsetzung im Unternehmen	Anmerkungen
7.1 Planung der Produktrealisierung	<p>Subpart C – Design Controls 820.30 Design Controls (a) General</p> <p>Subpart E – Purchasing Controls 820.50 Purchasing Controls</p> <p>Subpart G – Production and Process Controls 820.70 Production and Process Controls</p> <p>Subpart H – Acceptance Activities 820.80 Receiving, in-process, and finished device acceptance</p>	<p>Die Entwicklung ist in Form des Entwicklungsprozesses in ihren Grundzügen für jedes Entwicklungsprojekt geplant.</p> <p>Die Planung der Produktrealisierung, bezogen auf das spezifische Produkt, erfolgt bei der Erstellung eines Projektplans („Project Schedule“). Es wird ein grober Projektplan für das Gesamtprojekt erstellt. Da die Entwicklung vom Unternehmen phasenweise angeboten wird, wird für jede Entwicklungsphase bei Bestellung durch den Kunden, ein detaillierter Projektplan erstellt.</p> <p>Qualitätsziele und Anforderungen an das Produkt werden größtenteils vom Kunden festgelegt. Das Unternehmen besitzt Know-How im Bereich der Fertigungstechnik, es existieren dokumentierte Verfahren zur statistischen Prozesskontrolle im Rahmen der Serienfertigung um die festgelegten Qualitätsziele zuverlässig und wiederholt erreichen zu können.</p> <p>Die Prozesse und die Wechselwirkungen der Prozesse sind im QM-Handbuch des Unternehmens beschrieben. Die jeweiligen Dokumente werden zu den entsprechenden Phasen im Entwicklungsprozess erstellt.</p> <p>Verifizierungs- und Validierungstätigkeiten werden im Entwicklungsprozess geplant. Aufzeichnungen über Verifizierungstätigkeiten werden zu gegebenem Zeitpunkt erstellt und die Aufzeichnungen über die Validierung des Produktes liegt in der Verantwortung des Kunden.</p> <p>Das Risikomanagement erfolgt durchgängig während des gesamten Entwicklungsprozesses. Dabei wird ein</p>	<p>Es fehlen dokumentierte Anweisungen für die Durchführung des Risikomanagements. Es herrscht Unsicherheit, welche Aspekte des Risikomanagements im Unternehmen abgebildet werden können und welche vernünftigerweise in der Verantwortung des Kunden liegen sollten.</p> <p>Es herrscht teils Unsicherheit bezüglich des Umfangs und der Form der zu erstellenden Dokumentation im Rahmen der Entwicklung.</p> <p>Es fehlt eine klare Zuordnung der Entwicklungsphasen im Unternehmen zu den regulatorisch vorgegebenen Entwicklungsphasen.</p>

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Umsetzung im Unternehmen	Anmerkungen
		rein technisches Risikomanagement nach ISO 14971 durchgeführt.	
7.2 Kundenbezogene Prozesse		An geplanter Stelle im Entwicklungsprozess kommt es zu so genannten „Meilensteinen“, bei denen in jedem Fall hinsichtlich der Anforderungen und des Fortschreitens der Entwicklung kommuniziert wird. Ein Kontakt zum Endkunden (Anwender) ist nicht vorgesehen.	Der Begriff „Kunde“ hat für das Unternehmen als Contract Manufacturer eine andere Bedeutung als für einen Hersteller von Medizinprodukten.
7.2.1. Ermittlung der Anforderungen in Bezug auf das Produkt	820.30 Design Controls (c) Design Input	Anforderungen hinsichtlich der Tätigkeiten der Lieferung oder nach der Lieferung werden mit dem Kunden vereinbart und im Entwicklungsvertrag festgehalten. Der Kunde des betrachteten Unternehmens ermittelt marktseitig die Anforderungen des Endkunden an das Produkt. Die Anforderungen an das Produkt werden gemeinsam mit dem Kunden erarbeitet oder vollständig vom Kunden geliefert. Nicht festgelegte Anforderungen werden ermittelt und mit dem Kunden besprochen und von diesem freigegeben. Regulatorische Anforderungen in Bezug auf das Produkt sollen vom Kunden ermittelt werden. Das Unternehmen verfügt über ein Partnernetzwerk und bietet dem Kunden bei Bedarf an, Kontakt zu Partnern, die darauf spezialisiert sind, herzustellen.	Es geht nicht klar hervor, wo die Abgrenzungen zwischen den Kundenanforderungen (User Needs) und den Produkthanforderungen (Design Input) zu ziehen sind.
7.2.2. Bewertung der Anforderungen in Bezug auf das		Eine formale Bewertung der Anforderungen erfolgt im RQM-Tool. Dass die Organisation in der Lage ist die vorgegebenen	Die Bewertung der Machbarkeit erfolgt nicht einheitlich. Dazu soll eine Vorgabe erstellt werden, welches den Rahmen der

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Umsetzung im Unternehmen	Anmerkungen
Produkt		Anforderungen zu erfüllen wird im Rahmen der „Feasibility“ geklärt. Die Aufzeichnungen über die Bewertung der Machbarkeit werden aufbewahrt.	<p>zu berücksichtigenden Aspekte vorgibt.</p> <p>Die „Feasibility“ überschneidet sich thematisch mit dem „Quality Gate 1“, weswegen der „Quality Gate 1“ überarbeitet werden sollte um Redundanzen zu vermeiden.</p> <p>Alternativ dazu könnten der Punkt der „Feasibility“ und der „Quality Gate 1“ zu einem einzigen Prozessschritt zusammengefasst werden.</p>
7.2.3. Kommunikation mit dem Kunden		Die geplante Kommunikation mit dem Kunden erfolgt hauptsächlich im Rahmen der im Prozess vorgesehenen Meilensteine 2--6. Die Art und der Umfang der Kommunikation hängt stark vom Umfang und der Komplexität des Projektes ab.	Für größere Projekte sollte zu Beginn der Entwicklung eine Planung der Kommunikation erfolgen. Dies kann in Form einer „Communication Structure“ realisiert werden.
7.3.1. Design- und Entwicklungsplanung 7.3.1. Design- und Entwicklungsplanung	820.30 Design Controls (b) Design and development planning (c) Design Input (d) Design Output (e) Design Review (f) Design Verification (g) Design Validation	Die Planung der Produktrealisierung ist in Form des DPMS und einer Verfahrensanweisung für den Entwicklungsprozess für jedes Projekt allgemein realisiert. Zu Beginn wird das Projekt im DPMS angelegt. Im System ist zu jedem Zeitpunkt der Prozessstatus ersichtlich, was auch der Unternehmensleitung zur Übersicht über laufende Projekte dient. Die Wechselwirkungen des Entwicklungsprozesses (EW-Prozess) mit anderen Prozessen sind im QM-Handbuch dokumentiert.	Die Verfahrensanweisung für den Prozess ist nicht ausführlich genug gestaltet. Es fehlen Beschreibungen der einzelnen Entwicklungsphasen, der Design Reviews, der Design Verifizierung und des Design Transfers. Aus der Verfahrensanweisung sollen die Verantwortlichkeiten, sowie Input und Output der einzelnen Prozessschritte eindeutig ersichtlich sein. Die Verfahrensanweisung soll auch die in den Phasen zu erstellenden Dokumente

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Umsetzung im Unternehmen	Anmerkungen
	<p>(h) Design transfer (i) Design Changes</p>	<p>Der EW Prozess ist in 6 Phasen unterteilt.</p> <p>Die Phasen werden intern im Rahmen der so genannten „Quality Gates“ intern beurteilt. Das eigentliche Design Review im Sinne der regulatorischen Vorgaben findet gemeinsam mit dem Kunden im Rahmen der Meilensteine statt. Der Kunde erteilt in diesem Zuge die Freigabe für die nächste Phase des Projektes.</p> <p>Die Projektmitglieder und deren Aufgabenbereiche sind im DPMS aufgelistet.</p> <p>Die Zeichnungsberechtigungen sind in dokumentierter Form geregelt.</p> <p>Die Planung der Produktrealisierung wird in Form eines Projektplans umgesetzt.</p> <p>Für den Kunden wird dieser (meist sehr umfangreiche) Projektplan in vereinfachter Form dargestellt.</p> <p>Der Projektplan wird zu den jeweiligen Phasen aktualisiert. Dieser wird initial durch den PL und den GBL mittels digitaler Signatur freigegeben.</p> <p>Die Projektphasen werden dem Kunden immer neu angeboten und die Durchführung der Entwicklung ist nur für die jeweilige Phase vertraglich bindend.</p> <p>Im DPMS wird jedes Dokument bei der Speicherung automatisch versionsgeführt. Im System sind alle Versionen verfügbar und es ist erkennbar, wann Änderungen durch wen durchgeführt wurden. Im Falle von wesentlichen Änderungen werden diese in der Kommentarleiste beschrieben.</p> <p>Der Design Transfer umfasst die Verlagerung des</p>	<p>vorschreiben und ob sie als Input dienen oder einem Output entsprechen.</p> <p>Es sollte ersichtlich sein, welche der unternehmensinternen Entwicklungsphasen den von der Norm und der Regulative vorgeschriebenen Phasen entsprechen.</p> <p>Es fehlen einheitliche Anweisungen zur Durchführung der Reviews mit dem Kunden und der internen Reviews.</p> <p>Zur Aktualisierung der Projektpläne gibt es keine dokumentierten Verfahren. Da aus den Dateien selbst keine Informationen zu den Änderungen erkennbar sind, ist es umso wichtiger diese Änderungen in jedem Schritt zu kommentieren.</p> <p>Es fehlen klare Anweisungen für die Abwicklung des Design Transfers im Prozess. Die Schnittstellen zwischen dem DPMS und dem PTMS sind weder definiert noch dokumentiert.</p>

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Umsetzung im Unternehmen	Anmerkungen
		Projekts vom DPMS in das PTMS.	
7.3.2. Design- und Entwicklungsvorgaben	820.30 Design Controls (c) Design input.	<p>Die Design- und Entwicklungsvorgaben werden vollständig vom Kunden geliefert oder gemeinsam mit diesem erarbeitet. Das RQM-Tool ist das zentrale Element für das Erfassen der Produkthanforderungen und die Transformation dieser Anforderungen in die technischen Spezifikationen. Innerhalb dieses Dokumentes können Anforderungen gelenkt werden.</p> <p>Im RQM-Tool wird auch auf Risiken, von denen Produkthanforderungen abgeleitet wurden, verwiesen.</p> <p>Gesetzliche und regulatorische Anforderungen in Bezug auf das Produkt sollen vom Kunden ermittelt werden und in den von ihm vorgelegten Anforderungen an das Produkt berücksichtigt werden. Wenn vom Kunden keine vollständigen Anforderungen vorgelegt werden können, dann werden diese gemeinsam erarbeitet. Das Unternehmen verfügt über ein Netzwerk an externen Partnern und Beratern, auf deren Hilfe bei der Ermittlung der regulatorischen Anforderungen an das Produkt zurückgegriffen werden kann.</p> <p>Aktuelle Versionen der anzuwendenden regulatorischen Anforderungen sind größtenteils im Unternehmen verfügbar. Der Umgang mit Änderungen der Anforderungen wird im Entwicklungsprozess vorgegebenen Punkt „Requirement Change List“ beschrieben.</p>	<p>Das RQM-Tool ist sehr übersichtlich gestaltet und gewährleistet die Rückverfolgbarkeit von technischen Spezifikationen bis hin zu ihren zugrunde liegenden Anforderungen oder identifizierten Risiken. Es geht nicht ganz klar hervor, wer verantwortlich ist, die regulatorische Anforderungen abzubilden. Der Kunde sollte im Idealfall seine Anforderungen auf Konformität mit gegebenen regulatorischen Anforderungen überprüfen und demnach konforme Anforderungen liefern.</p> <p>Die Verantwortung für regulatorische Vorgaben sollte im Entwicklungsvertrag festgelegt werden.</p> <p>Eine formale Bewertung der Angemessenheit soll ins RQM-Tool integriert werden.</p> <p>Es geht nicht klar hervor, was im Unternehmen als Design Input definiert ist.</p>

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Umsetzung im Unternehmen	Anmerkungen
		<p>Das Unternehmen verfügt über ein internes System für den Wissenstransfer. Aus diesem System können Informationen aus früheren Entwicklungen abgeleitet werden.</p> <p>Nicht explizit vom Kunden geäußerte Anforderungen werden innerhalb des RQM-Tools aus identifizierten Risiken und den gegebenen Umständen abgeleitet. Beispiele: Anforderungen an Software und Hardware. Die abgeleiteten Produkthanforderungen müssen vom Kunden freigegeben werden.</p> <p>Das Risikomanagement wird zu geeigneten Phasen in Form eines technischen Risikomanagements von der Firma Wild durchgeführt. Die Ergebnisse aus dem RM fließen in das RQM-Tool ein. Aktuell erkannte Risiken und Issues sind im DPMS ersichtlich (Risk Tracking).</p> <p>Die Angemessenheit der Anforderungen wird nicht direkt bewertet, da sich diese aus dem Prozess der Entwicklung selbst ergibt. Durch die Unterschrift des Stands des RQM-Tools durch den Kunden wird die Angemessenheit von ihm bestätigt.</p>	
7.3.3. Design- und Entwicklungsergebnisse	820.30 Design Controls (d) Design output.	<p>Aus CAD Lösungen in der Entwicklung wird eine Stückliste generiert. Ebenso werden Konstruktionszeichnungen auf Basis der CAD – Dokumente erstellt. Diese werden Teil des DMRs.</p> <p>Die Akzeptanzkriterien zu den einzelnen technischen</p>	<p>Es fehlt eine klare Definition, was der Design Output ist.</p> <p>Es geht nicht ganz klar hervor, was gegen was verifiziert wird im Rahmen der Design-Verifizierung. Das RQM-Tool sieht</p>

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Umsetzung im Unternehmen	Anmerkungen
		<p>Lösungen werden im RQM-Tool aufgelistet. Die Anforderungen werden im RQM-Tool 1:1 den technischen Spezifikationen gegenübergestellt. Die Verifizierung erfolgt im RQM-Tool gegenüber dem Konzept, dem Design, dem Prototypen und der Pilotserie.</p> <p>Die Anforderungen an das Produkt werden zu Beginn der Entwicklung in Kategorien eingeteilt, wie z.B. „Functional Requirements“, „Safety Requirements“, „Usability“, etc. Diese Einteilung wird über den gesamten Prozess der Entwicklung beibehalten.</p>	<p>zwar verschiedene Verifizierungen vor, allerdings sind diese nicht ausreichend detailliert gestaltet. Es sollten eigene Dokumente für die Planung der Verifizierung und Vorgaben für die Durchführung der Verifizierung verfasst werden.</p>
7.4. Beschaffung [...]	820.50 Purchasing Controls [...]	<p>Die Beschaffungsangaben sind in der Stückliste integriert. Die Spezifikationen für Zukaufteile werden im selben Umfang dokumentiert, als würden die Teile im eigenen Unternehmen gefertigt werden. Dabei hängt der Umfang der Spezifikationsanforderungen von der Komplexität des betreffenden Teils ab, wobei sich diese häufig auf Zeichnungen mit integrierten Fertigungsanweisungen reduzieren. Die Verantwortung für die Zukaufteile liegt beim PPM.</p>	
7.3.4. Design- und Entwicklungsbewertung	(e) Design review.	<p>Das Design und die Entwicklung werden intern in Form der Quality Gates in jeder Phase der Entwicklung bewertet. Die offiziellen Reviews stellen aber die im Zuge der Meilensteine durchgeführten Meetings mit dem Kunden dar.</p> <p>An den Quality Gates nehmen bei Bedarf auch andere, technisch fachkundige Personen, die nicht an der Entwicklung beteiligt sind, teil (anderer Projektleiter aus dem technischen Bereich).</p>	<p>Es fehlen klare Anweisungen und Dokumentierte Vorgaben für das Durchführen der Design Reviews.</p> <p>Die bestehenden Quality Gates sollten überarbeitet werden, diese enthalten teils redundante Checkpunkte, während aus regulatorischer Sicht zu betrachtende, wichtige Aspekte fehlen.</p>

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Umsetzung im Unternehmen	Anmerkungen
		<p>Die Reviews werden aufgezeichnet, allerdings nicht einheitlich.</p> <p>Die Kundenmeetings besitzen unterschiedliche Ausprägungen, abhängig von der Komplexität des Projekts und dem Projektstatus.</p> <p>Im Zuge der Meetings werden als Maßnahmen Aufgaben verteilt. Die Bewertung dieser Maßnahmen erfolgt im Rahmen des Aufgabenmanagements im DPMS: Der Erfüllungsgrad der vergebenen Aufgaben durch die betreffende Person kann laufend eingesehen werden.</p>	<p>Das Definieren von Maßnahmen ist in den Quality Gates nicht vorgesehen, somit kann eine Maßnahme (bzw. vergebene Aufgabe) nicht direkt zu einem Diskussionsunkt im Rahmen eines Quality Gates zurückverfolgt werden.</p>
7.3.5. Design- und Entwicklungsverifizierung	(f) Design verification	<p>Zur Verifizierung existieren verschiedene Prüfprotokolle, die den Abgleich des Design Inputs mit dem Design Outputs zu verschiedenen Phasen erleichtern. Die Ergebnisse der Verifizierungen sind im RQM-Tool eingetragen.</p>	<p>Im RQM-Tool, das aktuell als zentrales Tool auch für die Verifizierung dient, wird nicht auf die Prüfergebnisse referenziert. In den vorhandenen Prüfprotokollen ist eine genaue Zuordnung der Prüfpunkte zu den jeweiligen Produktanforderungen nicht vorgesehen. Nachdem die Anforderungen aus dem RQM-Tool ohnehin eine eindeutige ID besitzen, sollte auch in allen Prüfprotokollen die jeweiligen Tests den Anforderungen zuordenbar sein um die Rückverfolgbarkeit gewährleisten zu können. Zusätzlich dient die Identifizierung der Überprüfung, ob jede Anforderung tatsächlich verifiziert wurde.</p> <p>Die Verifizierung im RQM-Tool ist,</p>

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Umsetzung im Unternehmen	Anmerkungen
			gemessen an den genannten Aspekten, demnach nicht ausreichend.
7.3.6. Design- und Entwicklungsvalidierung	(g) Design validation.	Die Validierung des Produktes liegt in der Verantwortung des Kunden, da das Unternehmen die User Needs, also die Anforderungen des Kunden, und deren Erfüllungsgrad nur bedingt abschätzen kann. Dieser Umstand wird vertraglich mit dem Kunden festgelegt.	Die Validierung sollte ganz zum Schluss mit seriennahen Produkten erfolgen, eine Validierung des Prototypen ist eigentlich nicht üblich, da am Prototypen zuerst die Verifizierung durchgeführt werden soll und somit die rein technischen Aspekte kontrolliert, bewertet und optimiert werden sollten.
7.3.7. Lenkung von Design- und Entwicklungsänderungen	(i) Design changes.	Nach der Freigabe des Produkts für die Serienfertigung werden Änderungen am Design über eine Änderungsprozedur abgewickelt. Jede Änderung erhält eine interne Seriennummer und eine Seriennummer durch den Kunden. Es existiert eine Checkliste zu den Änderungen, die nach der Freigabe durch den PPM und den Kunden abgeschlossen ist. Änderungen werden im Regelfall vom Kunden initiiert, in manchen Fällen (z.B.: Wechsel des Lieferanten, Verfügbarkeit von Zukaufteilen,...) wird von Seiten des Unternehmens ein Änderungsantrag an den Kunden gestellt. Der Ablauf der Änderungsprozedur ist unabhängig davon ob das Unternehmen das Produkt selbst entwickelt hat oder nur produziert.	
	(j) Design history file.	Das Unternehmen kann nur einen Teil der erforderlichen Dokumente für das DHF liefern. Das Erstellen eines vollständigen DHFs liegt in der Verantwortung des Kunden.	Es herrscht Unsicherheit, welche Dokumente das DHF enthalten muss und welche davon vom Unternehmen geliefert werden können. Dazu sollte es definierte

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Umsetzung im Unternehmen	Anmerkungen
			Vorgaben geben.
	820.181 Device Master Record	Ein DMR wird im Unternehmen für jedes zu produzierende Produkt erstellt und gepflegt. Montageanweisungen und untergeordnete Montageanweisungen werden für jedes Produkt erstellt. Im Fall von komplexeren Produkten wird ein Montage-Workflow visualisiert.	Es ist nicht dokumentiert, was genau das DMR enthalten sollte.
7.5. Produktion und Dienstleistungserbringung 7.5.1. Lenkung von Produktion und Dienstleistung 7.5.1.1. Allgemeine Anforderungen	820.70 Production and Process Controls	Die Planung der Produktion erfolgt im Schritt Detailed Industrialization. Entwürfe für die Montageanweisungen werden im Rahmen der Prototypen-Montage erstellt und im Rahmen der Pilotserie verfeinert.	
7.5.3. Identifikation und Rückverfolgbarkeit 7.5.3.2 Rückverfolgbarkeit 7.5.3.2.1 Allgemeines	820.70 Traceability	Der Umfang der Rückverfolgbarkeit wird, laut Aussage der betreffenden Mitarbeiter, vom Kunden festgelegt.	Die Rückverfolgbarkeit von Produkthanforderungen auf Benutzeranforderungen und zugrunde liegenden Maßnahmen zur Risikobeherrschung ist nicht gegeben. Ebenso fehlt die Rückverfolgbarkeit von Design Output zu den Produkthanforderungen, wie sie im Rahmen der design-Verifizierung gegeben sein sollte.

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Umsetzung im Unternehmen	Anmerkungen
			Der Punkt Packaging und Labeling Planning soll dem EW-Prozess hinzugefügt werden, der Grad der Rückverfolgbarkeit wird Einfluss auf diesen Punkt haben.
8.2.3. Erfassung und Messen von Prozessen	Sec. 820.100 Corrective and preventive action. Sec. 820.250 Statistical techniques.	<p>Die Wirksamkeit der Prozesse wird von Seiten des Unternehmens auf verschiedenen Ebenen gemessen. Im Hinblick auf den Entwicklungsprozess werden folgende Maßnahmen durchgeführt:</p> <p>Der Projektablauf wird auf Basis von erwarteten und tatsächlichen Arbeitszeit und Kosten beurteilt. Der Erfüllungsgrad von Aufgaben kann im DPMS überprüft werden, des Weiteren ist rückverfolgbar wie viel Zeit von welchem Mitarbeiter in welches Projekt investiert wird.</p> <p>Die Kundenzufriedenheit wird über Feedbackbögen und den Net Promotor Score ermittelt. Für alle betrachteten Parameter ist der Langzeittrend verfügbar.</p> <p>Der Entwicklungsprozess und die Arbeit in der Entwicklung wird regelmäßig von externen Auditoren bewertet. Aus diesen Audits werden Maßnahmen abgeleitet anschließend implementiert.</p>	
6. Management von Ressourcen 6.1. Bereitstellung von Ressourcen	820.20 Management responsibility	Die Ressourcenplanung erfolgt im DPMS. Die Auslastung der Kompetenzbereiche und der Mitarbeiter ist in einem separaten Tool ersichtlich.	
6.2. Personelle	820.25 Personnel.	Die Kompetenzen des verfügbaren Personals sind in	

EN ISO 13485 [8]	21 CFR 820 [26]	Umsetzung im Unternehmen	Anmerkungen
Ressourcen 6.2.1. Allgemeines		<p>einer Wissensmatrix ersichtlich. Es existieren Steckbriefe und Profile zu allen Mitarbeitern. Für jeden Mitarbeiter sind abgeschlossene und geplante Ausbildungen im System ersichtlich, wobei auch berücksichtigt wird in welche Richtung sich der Mitarbeiter entwickeln möchte.</p>	
6.2.2. Fähigkeiten, Bewusstsein und Schulung	(b) Training.	<p>Der Schulungsbedarf wird aus der Kompetenzmatrix ermittelt. Wenn ein neuer Mitarbeiter aufgenommen wird, dann wird dieser in allen Bereichen, mit denen er voraussichtlich in Berührung kommen wird, geschult. Bei Änderungen im System werden neue Schulungen veranlasst.</p> <p>Die Wirksamkeit der Schulungen wird mittels Fragebögen vom Mitarbeiter selbst und vom Vorgesetzten überprüft.</p> <p>Dokumentierte Schulungsnachweise sind vorhanden.</p>	

QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz	Entwicklung
--------------------	--------------------

	Name	Datum	Unterschrift
Erstellt			
Freigegeben			

1. ZWECK

Im Rahmen der Entwicklung bei [Name des Unternehmens] werden Medizinprodukte, medizintechnische Komponenten und In-Vitro-Diagnostika auf Basis der Anforderungen des Kunden entwickelt.

Die vorliegende Verfahrensanweisung beschreibt die Vorgehensweise und Verantwortlichkeiten bei der Durchführung der Entwicklung und gibt einen Überblick über die durchzuführenden Tätigkeiten.

Die Durchführung und Dokumentation des Entwicklungsprozesses erfolgt konform mit der EN ISO 13485 und dem 21 CFR 820 unter Zuhilfenahme des DPMS.

2. GELTUNGSBEREICH

Die vorliegende Verfahrensanweisung ist für die Entwicklung von Medizinprodukten und In-Vitro-Diagnostika an den Standorten [Unternehmensstandorte] uneingeschränkt gültig.

3. ZUSTÄNDIGKEIT

Die Zuständigkeiten für die einzelnen Prozessschritte sind in Abschnitt 5 aus den Flussdiagrammen ersichtlich.

4. BEGRIFFE

ERP	Enterprise Ressource Planning
CRM	Customer Relationship Management
QG	Quality Gate
BD	Business Development
BOM	Bill of Materials (Stückliste)
DPMS	Development Project Management System
FL	Fertigungsleiter
FMEA	Fehlermöglichkeits- und -einflussanalyse

QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz	Entwicklung
-------------	-------------

GBL	Geschäftsbereichsleiter
GF	Geschäftsführer
MA	Mitarbeiter
MED	Geschäftsbereich Medizintechnik
PE	Personalentwicklung
PL2	Projektleiter, der nicht in das entsprechende Projekt involviert ist
PLE	Projektleiter Entwicklung
PPM	Projektleiter Product Management
PTMS	Product Transfer Management System
QM	Qualitätsmanagement
SCM	Supply Chain Management
SL	Standortleiter
TLE	Teamleiter Entwicklung

Flussdiagramm Symbole:

E	Entscheiden
D	Durchführen
M	Mitwirken
I/D	Informieren / Dokument

QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz

Entwicklung

5. BESCHREIBUNG

5.1 Regulatorische Anforderungen und die Entwicklung im Unternehmen

Abbildung 1 zeigt, wie der Entwicklungsprozess bei [Name des Unternehmens] in das Wasserfallmodell der FDA eingebettet werden kann. Die Prozessschritte, für die [Name des Unternehmens] im Rahmen der Entwicklung verantwortlich ist, wurden in der Abbildung farblich hervorgehoben.

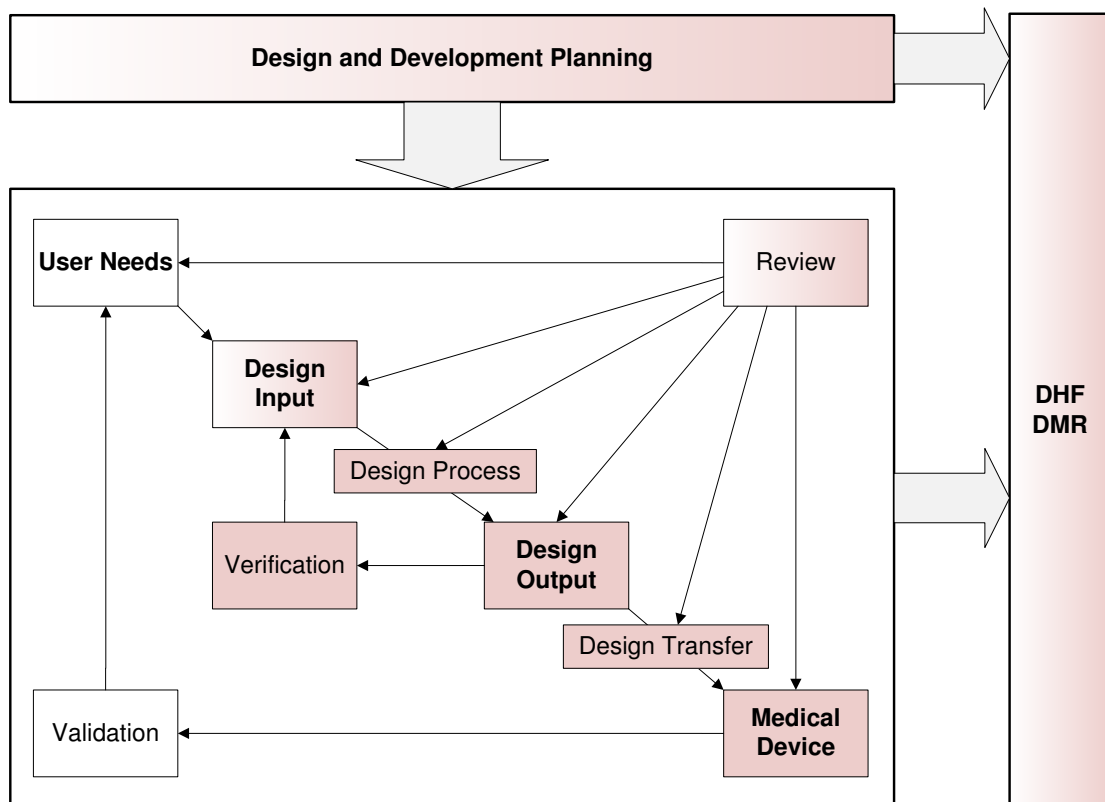


Abbildung 1: Position der Entwicklung bei [Name des Unternehmens] im regulatorischen Umfeld der QSR und der ISO 13485

Design and Development Planning

Die Planung von Design und Entwicklung startet zu Beginn des Entwicklungsprozesses und begleitet diesen. Dabei werden die Verantwortlichkeiten festgelegt, der zeitliche Rahmen des Projektes und die benötigten Ressourcen abgeschätzt, die Projektphasen definiert und die Bewertungen, sowie Verifizierungen und Validierungen geplant. Das Ergebnis dieser Planung muss dokumentiert und gegebenenfalls aktualisiert werden.

QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz

Entwicklung

Bei [Name des Unternehmens] erfolgen Tätigkeiten der Planung über alle Projektphasen der Entwicklung hinweg.

User Needs

Die User Needs entsprechen den in der ISO 13485 unter Kapitel 7.2 beschriebenen Anforderungen an das Produkt.

Darunter versteht man die Anforderungen an das Endprodukt, die vom Endanwender ausgehen. Endanwender können im Bereich der Medizintechnik zum Beispiel Ärzte, Chirurgen, Krankenpfleger, Laborassistenten, medizinisch-technische Assistenten oder auch der Patient selbst sein. Die User Needs sind in der Regel wenig technisch und eher intuitiv formuliert. Das Ermitteln der User Needs liegt nicht im Verantwortungsbereich der Entwicklung bei [Name des Unternehmens].

Design Input

Die User Needs werden in die Produkthanforderungen übersetzt, die die Ausgangsbasis für die Produktentwicklung bilden. Design Inputs müssen einen ausreichenden Detailgrad besitzen, ohne dabei bereits spezifische Lösungswege vorzuschreiben.

Der Design Input wird bei [Name des Unternehmens] in der Entwicklungsphase „Requirements“ aus den ursprünglichen Kundenanforderungen und der ersten Risikoabschätzung gemeinsam mit dem Kunden erarbeitet. In der folgenden Entwicklungsphase „Concept Development“ fließen noch weitere Erkenntnisse und definierte Maßnahmen aus dem technischen Risikomanagement und der Verifizierungsplanung in die Produkthanforderungen ein. Spätestens zum Meilenstein „M3.2 Specification Freeze“ müssen die Produkthanforderungen vollständig festgelegt sein. Nach diesem Meilenstein müssen Änderungen der Produkthanforderungen über eine Änderungsprozedur abgewickelt werden.

Design Process

Der Design Process entspricht dem eigentlichen Kern der Entwicklung, also die Transformation des Design Inputs in einen Design Output. Bei [Name des Unternehmens] entspricht dies der Phase „Design Development“.

QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz

Entwicklung

Design Output

Ein Design Output, oder Design- und Entwicklungsergebnis, muss die Merkmale des fertigen Produktes festlegen, die für dessen sicheren und bestimmungsgemäßen Gebrauch notwendig sind und in so einer Form vorliegen, dass dieser gegenüber dem Design Input verifiziert werden können.

Bei [Name des Unternehmens] entspricht der Design Output dem Prototypen, Funktionsmustern oder Design-Modellen.

Medical Device

In diesem Kontext stellt das Medical Device aus Abbildung 1 ein fertiges, unter seriennahen Bedingungen gefertigtes Produkt dar. Ein fertiges Medizinprodukt wird in der Entwicklung bei [Name des Unternehmens] im Rahmen der Pilotserie gefertigt.

Design Reviews

Von der EN ISO 13485 und dem 21 CFR 820 werden systematische Design- und Entwicklungsbewertungen an geeigneter Stelle im Rahmen der Entwicklung gefordert. An solchen Bewertungen müssen zumindest eine in die Entwicklung involvierte Person und eine weitere unbeteiligte, technisch fachkundige Person teilnehmen.

Im Rahmen der Design Reviews soll überprüft werden, ob die Ziele für den jeweiligen Projektabschnitt erreicht wurden und die zugehörige Dokumentation vorliegt. Abweichungen vom Design- und Entwicklungsplan sollen diskutiert werden und Maßnahmen für die nächste Entwicklungsphase definiert werden.

Mit fortschreitendem Design verändert sich auch die Art der Bewertungen. Reviews in frühen Entwicklungsstadien erhöhen die Wahrscheinlichkeit, dass Fehler im Design entdeckt werden und können so den Aufwand für kostenintensive Änderungsmaßnahmen in späteren Entwicklungsphasen oder am fertigen Produkt senken.

Diese formellen Bewertungen des Entwicklungsfortschrittes finden bei [Name des Unternehmens] in Form der „Quality Gates“ als interne Reviews und der Meilensteine als externe Reviews mit dem Kunden statt. Für eine Anleitung zur Durchführung dieser Reviews siehe 5.3 und 5.4.

QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz	Entwicklung
-------------	-------------

Design Verification

Die ISO 13485 und der 21 CFR 820 fordern eine Verifizierung des Design Outputs. Das bedeutet, dass unter definierten Bedingungen mit geeigneten Methoden demonstriert werden muss, dass der Design Output den Anforderungen des Design Inputs entspricht. Die Planung der Verifizierung soll unmittelbar nach dem Vorliegen des Design Inputs beginnen, da die Verifizierungsplanung zusätzlich der Überprüfung dient, ob die Spezifikationen eindeutig formuliert wurden und inwieweit diese verifizierbar sind.

Für eine Anleitung zur Verifizierung bei [Name des Unternehmens] siehe 5.5.

Design Transfer

Aus regulatorischer Sicht versteht man unter einem Design Transfer die Überführung des Designs in die Produktion. Die entstehenden Produktionsspezifikationen müssen so umfassend sein, dass die betreffenden Produkte entsprechend ihrer vorgesehenen Ausführung wiederholt und zuverlässig produziert werden können. Im Rahmen des Design Transfers muss der Hersteller sicherstellen, dass die Produktionsspezifikationen vollständig sind. Im Rahmen der Qualitätssicherung muss sichergestellt werden, dass die Dokumente und übrigen Bestandteile der Produktionsspezifikationen bewertet und freigegeben werden und nur freigegebene Spezifikationen für die Produktion verwendet werden. Bei [Name des Unternehmens] erfolgt dies in der Phase 5 „Realization“ und in der letzten Projektphase, der „Transition to Production“. Bestandteile des Design Transfers sind zunächst die Erstellung der Produktionsdokumente und des Industrialisierungskonzepts. Mit fortschreitendem Design Transfer werden diese Dokumente vervollständigt, bis ein komplettes DMR vorliegt, was als Basis für die Produktion dient.

Design Validation

Unter Design Validation versteht man die Überprüfung, ob das fertige, unter realen Produktionsbedingungen hergestellte Medizinprodukt den ursprünglichen Anforderungen des Endanwenders (User Needs) entspricht. Die Validierung muss unter Verwendung von einem oder mehreren Produkten erfolgen, die unter seriennahen Bedingungen hergestellt wurden. Weiters muss die Validierung durch Personen, die die Charakteristika eines Endanwenders aufweisen, unter den zu erwartenden Umgebungsbedingungen erfolgen.

QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz	Entwicklung
-------------	-------------

Die Durchführung der Validierung liegt dabei nicht in der Zuständigkeitsbereich von [Name des Unternehmens]. Im Rahmen der Entwicklung bei [Name des Unternehmens] werden aber Validierungstätigkeiten am Produkt durch den Kunden durchgeführt.

Design Changes

Ab dem Meilenstein M5 „Design Freeze“ müssen alle Änderungen am Design einer Änderungsprozedur unterlaufen. Änderungen müssen ab diesem Zeitpunkt, soweit angemessen, bewertet, verifiziert und validiert werden und vor ihrer Einführung genehmigt werden.

Document Controls

Die Lenkung von Dokumenten und Aufzeichnung in der Firma [Name des Unternehmens] erfolgt gemäß [Referenz auf bestehende QMVA].

Design History File (DHF)

Der 21 CFR 820 fordert das Erstellen eines Design History Files. Darunter versteht man ein Dokument, welches Dokumente und Aufzeichnungen beinhaltet, oder auf diese verweist, die beweisen können, dass das betreffende Medizinprodukt gemäß der vorgesehenen Design- und Entwicklungsplanung und den Anforderungen des 21 CFR 820 entwickelt wurde. Das bedeutet es umfasst sämtliche während der Entwicklung anfallende und regulatorisch relevante Dokumentation. Ein solches DHF muss für jeden Produkttyp im Rahmen der Entwicklung erstellt werden.

Das DHF muss folgende Punkte beinhalten:

- Planung der Produktrealisierung
- Intended Use des Gerätes
- Liste der einzuhaltenden Normen und Standards
- Design Input
- Design Output
- Bewertung der Design- und Entwicklungsergebnisse
- Verifizierungs- und Validierungsplanung
- Verifizierungsergebnisse

QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz	Entwicklung
-------------	-------------

- Validierungsergebnisse
- Aufzeichnungen aus dem Risikomanagement
- Gegebenenfalls Angaben über Zubehör

Die Firma [Name des Unternehmens] kann kein vollständiges DHF liefern, nur Teile davon. Die Überprüfung der Vollständigkeit des DHFs ist Aufgabe des Kunden. Der Umfang des DHFs variiert mit der Größe des Projektes und muss mit dem Kunden abgestimmt werden.

DMR

Der 21 CFR 820 fordert für jeden Typ von Medizinprodukten ein so genanntes Device Master Record. Dieses Dokument enthält oder verweist auf alle Dokumente, die für die Produktion eines Produktes notwendig sind.

Typischerweise umfasst dieses DMR folgende Dokumente:

- Gerätespezifikationen
- Spezifikationen des Herstellungsprozesses,
- Verfahren zur Qualitätssicherung,
- Spezifikationen zu Kennzeichnung und Verpackung des Produkts
- Anweisungen zur Installation, Instandhaltung und Wartung

Ein Draft DMR wird bei [Name des Unternehmens] nach dem Meilenstein M5 „Design Freeze“ erstellt und dient als Grundlage für die Fertigung der Pilotserie. Im Laufe der „Transition to Production“ wird dieses DMR um die Erkenntnisse aus der Pilotserienfertigung, der detaillierten Industrialisierung, der Verifizierung und der Validierung ergänzt. Die Nullserie wird im Anschluss anhand dieses vollständigen DMRs gefertigt.

Für die Überprüfung der Vollständigkeit des DMRs wird folgende Checkliste herangezogen

QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz	Entwicklung
--------------------	--------------------

5.2 Entwicklung bei [Name des Unternehmens]

Die Entwicklung bei [Name des Unternehmens] soll einen vollständigen Prozess abbilden. Aus diesem Grund enthält dieser auch Aspekte und Prozessschritte, die nicht von [Name des Unternehmens] durchgeführt werden. Dass die Verantwortung für die Durchführung solcher Prozessschritte beim Kunden liegt, ist aus den folgenden Prozessdarstellungen erkennbar. Tabelle 1 liefert eine Übersicht über die Entwicklungsphasen. Die genauen Abläufe werden in den Punkten 5.2.1 bis 5.2.6 im Detail erklärt.

Tabelle 1

Nr.	Phase	Beschreibung
1	Feasibility	Die Phase der „Feasibility“ stellt einen internen Prozess dar, in dem entschieden wird, ob das Projekt angeboten werden soll.
2	Requirements	Auf Basis der grundsätzlichen Kundenanforderungen wird ein Grobkonzept erstellt. Am Ende dieser Entwicklungsphase steht die Entscheidung ob das Projekt vom Kunden in Auftrag gegeben wird.
3	Concept Development	Auf Basis der Kundenanforderungen und dem Grobkonzept werden klare Lösungskonzepte erarbeitet. Die technischen Spezifikationen für das Produkt werden fixiert und die Verifikation geplant.
4	Design Development	Aus den technischen Spezifikationen wird das Design des fertigen Produkts entwickelt.
5	Realization	Die ersten Prototypen werden erstellt und für die Verifizierung herangezogen. Der Industrialisierungsprozess wird im Detail geplant.
6	Transition to Production	Die letzte Phase der Entwicklung umfasst den Design Transfer und Tätigkeiten der Produktionsüberleitung. Nach Abschluss von Phase 6 wird das Medizinprodukt in die Serienfertigung überführt.

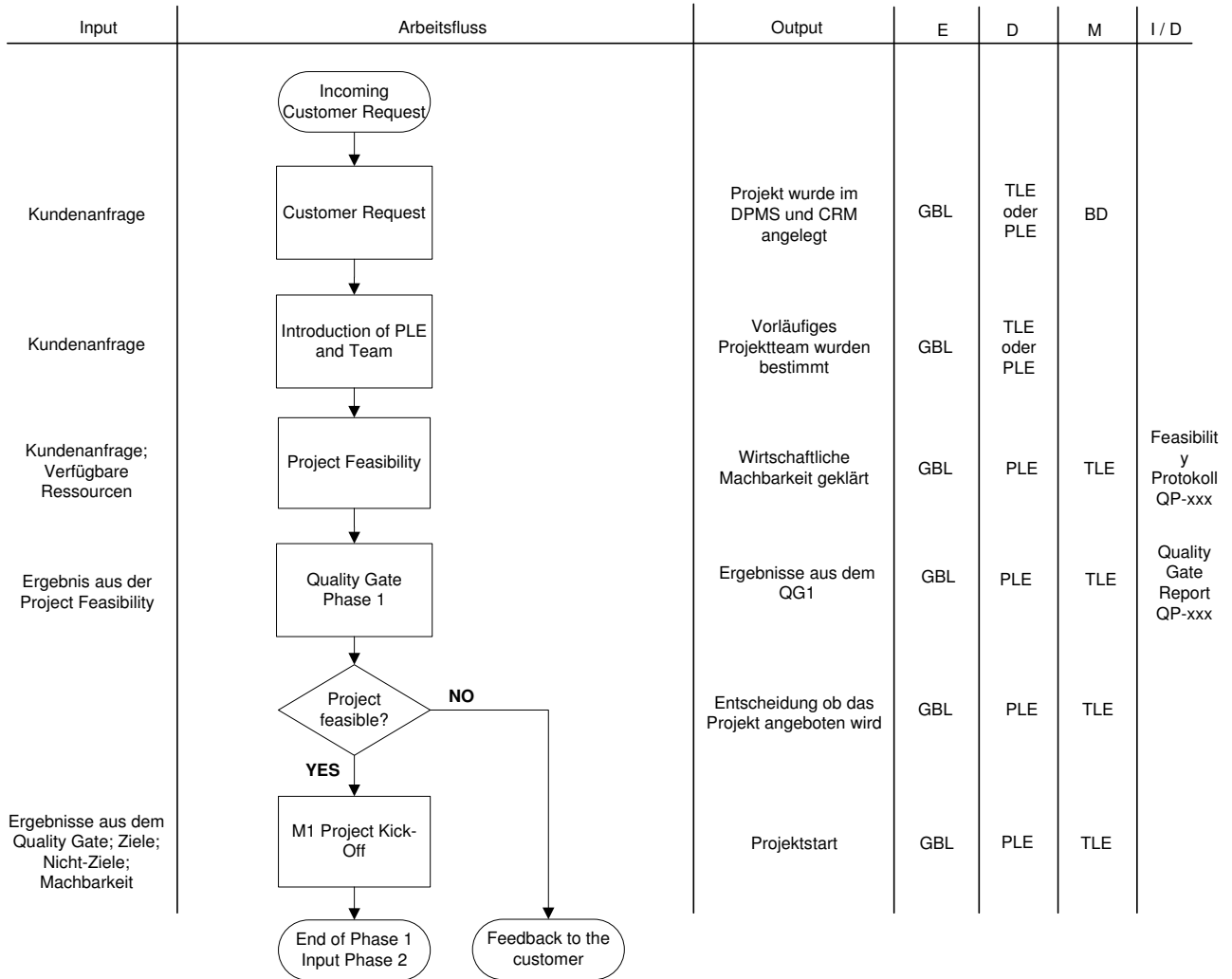
Die folgenden Flussdiagramme bilden alle Prozessschritte der Entwicklung bei [Name des Unternehmens] vollständig ab und erlauben eine eindeutige Identifizierung von Input und Output der jeweiligen Prozessschritte, sowie eine genaue Zuordnung der Verantwortlichkeiten.

QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz	Entwicklung
--------------------	--------------------

5.2.1 Feasibility

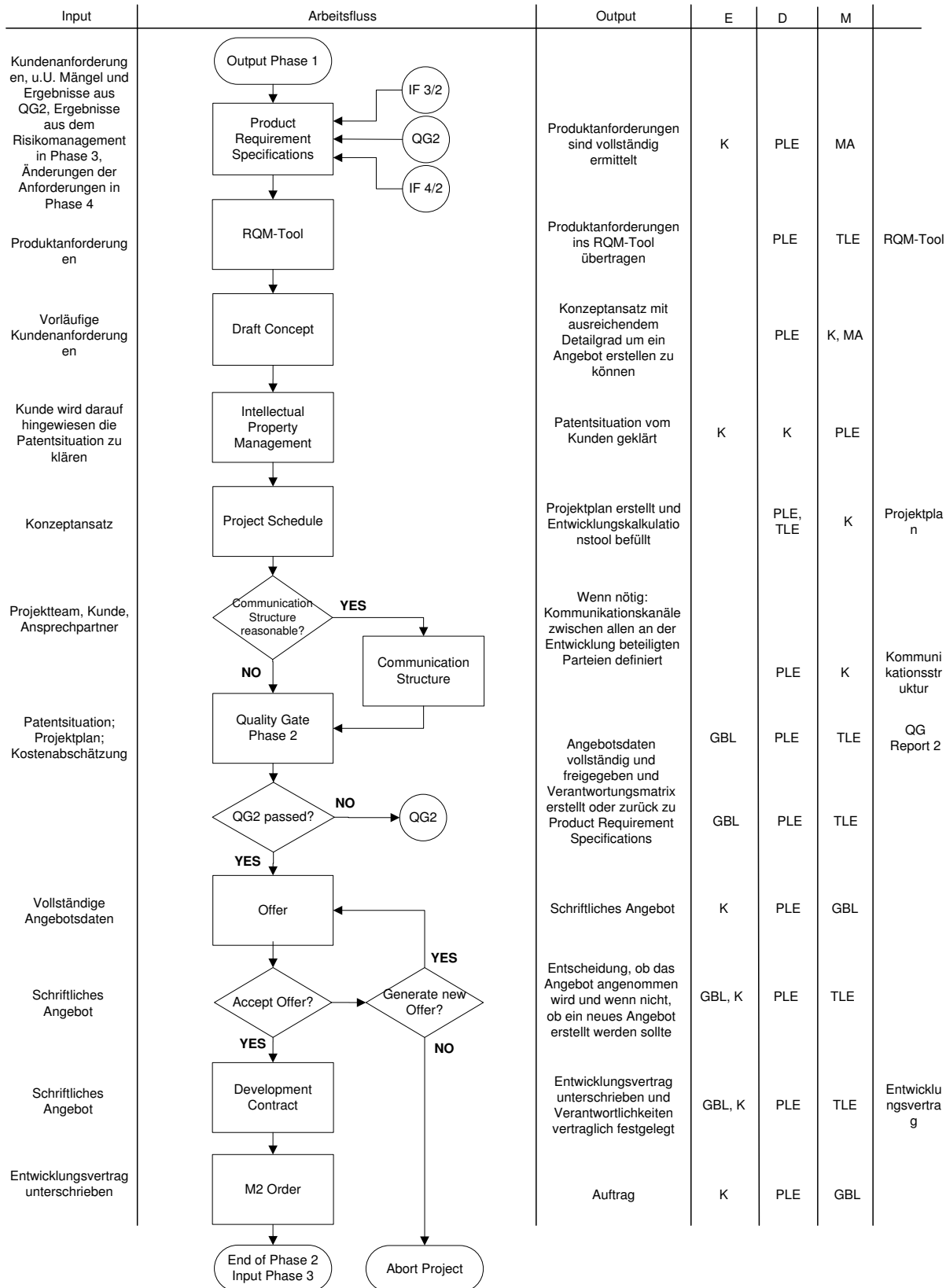


QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz	Entwicklung
--------------------	--------------------

5.2.2 Requirements

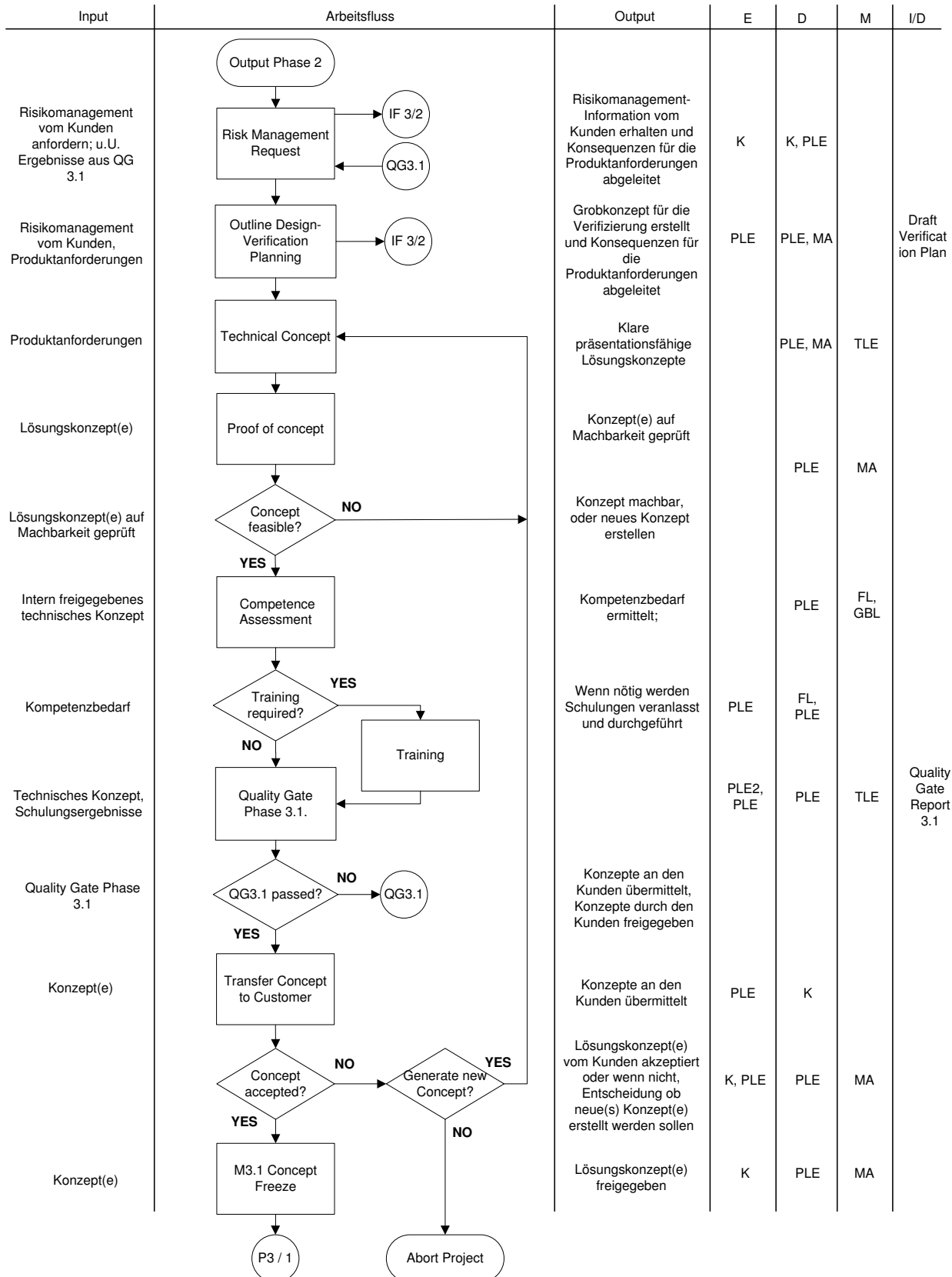


QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz	Entwicklung
--------------------	--------------------

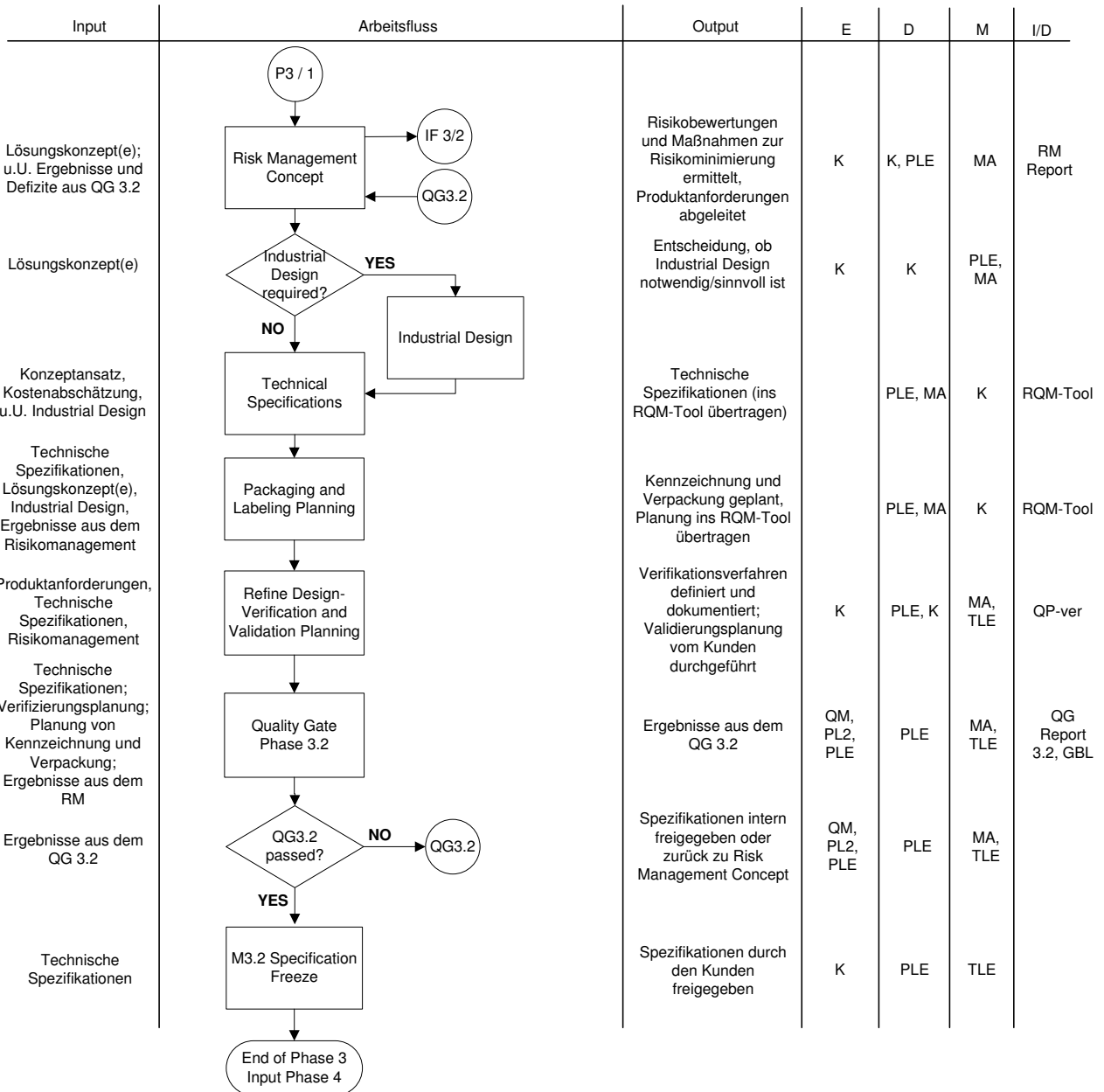
5.2.3 Concept Development



QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz	Entwicklung
--------------------	--------------------

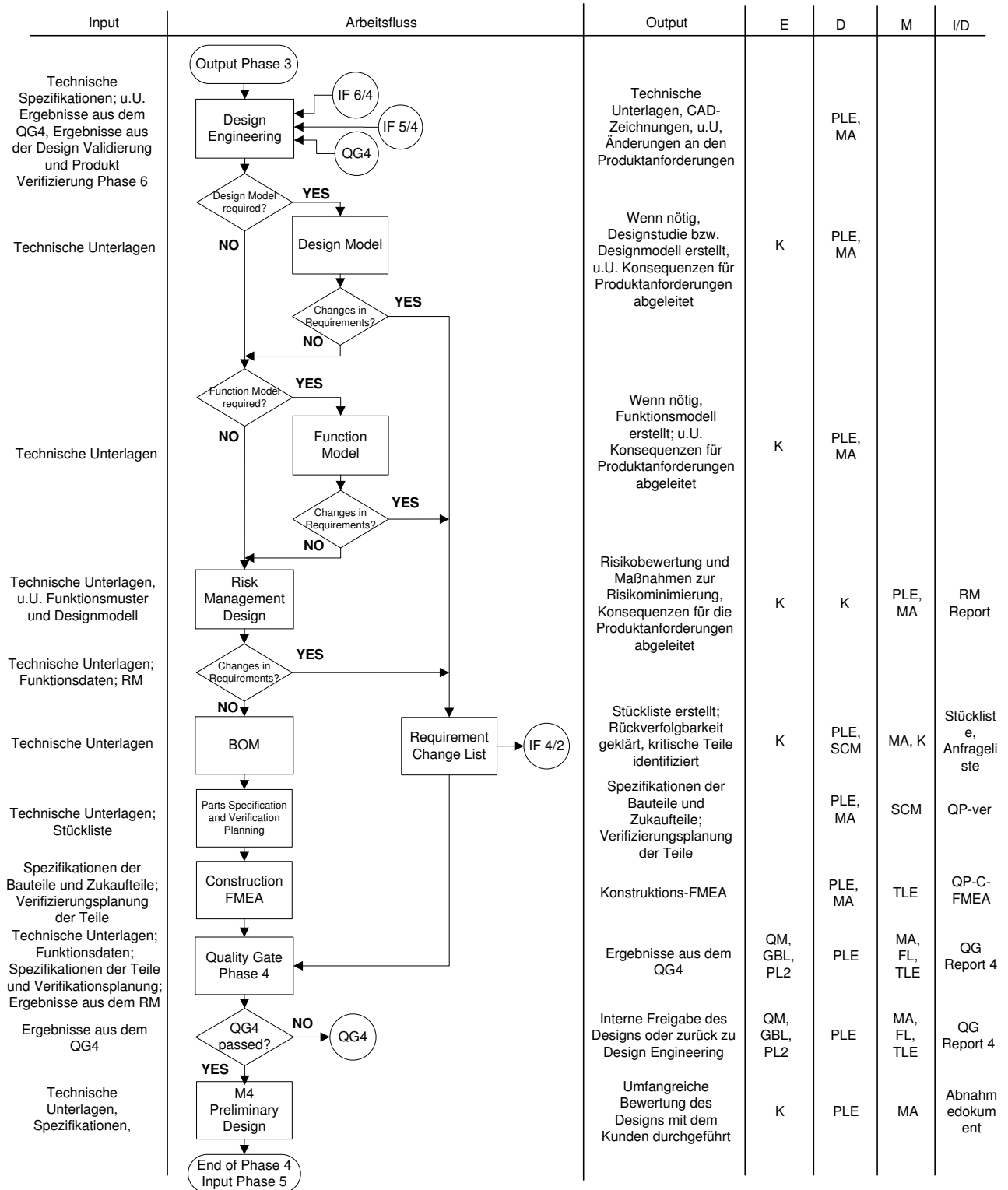


QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz	Entwicklung
--------------------	--------------------

5.2.4 Design Development

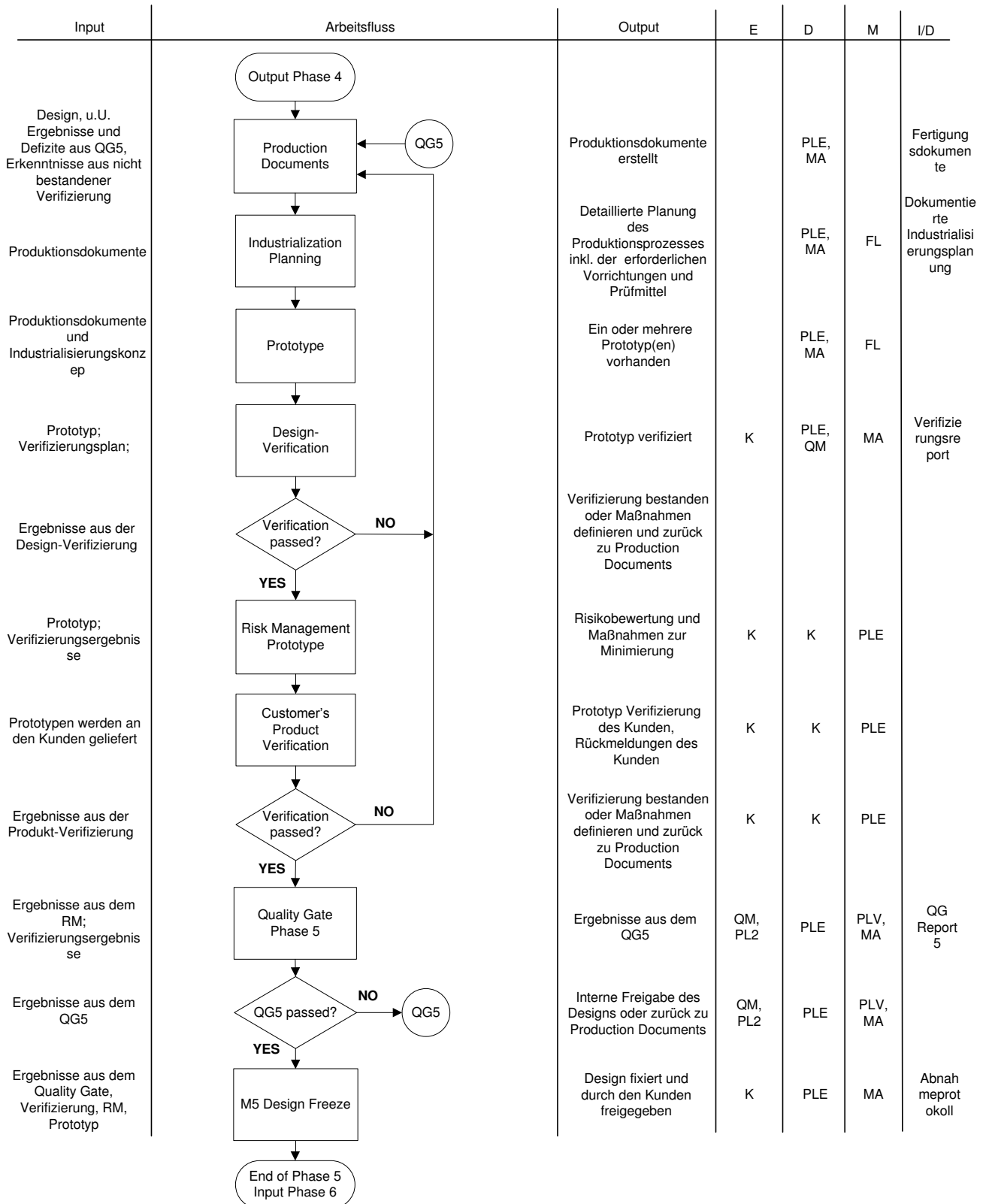


QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz	Entwicklung
--------------------	--------------------

5.2.5 Realization

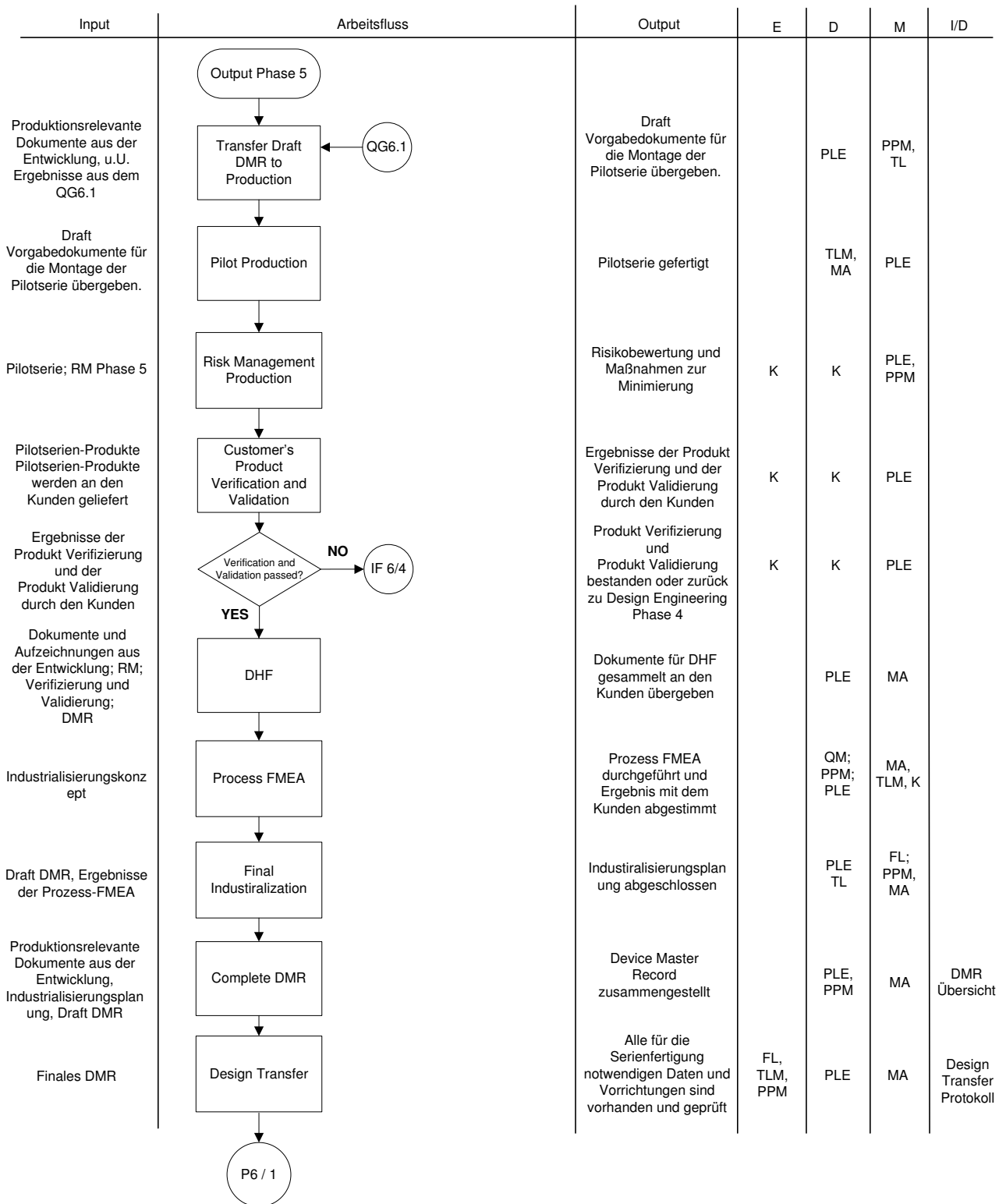


QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz	Entwicklung
--------------------	--------------------

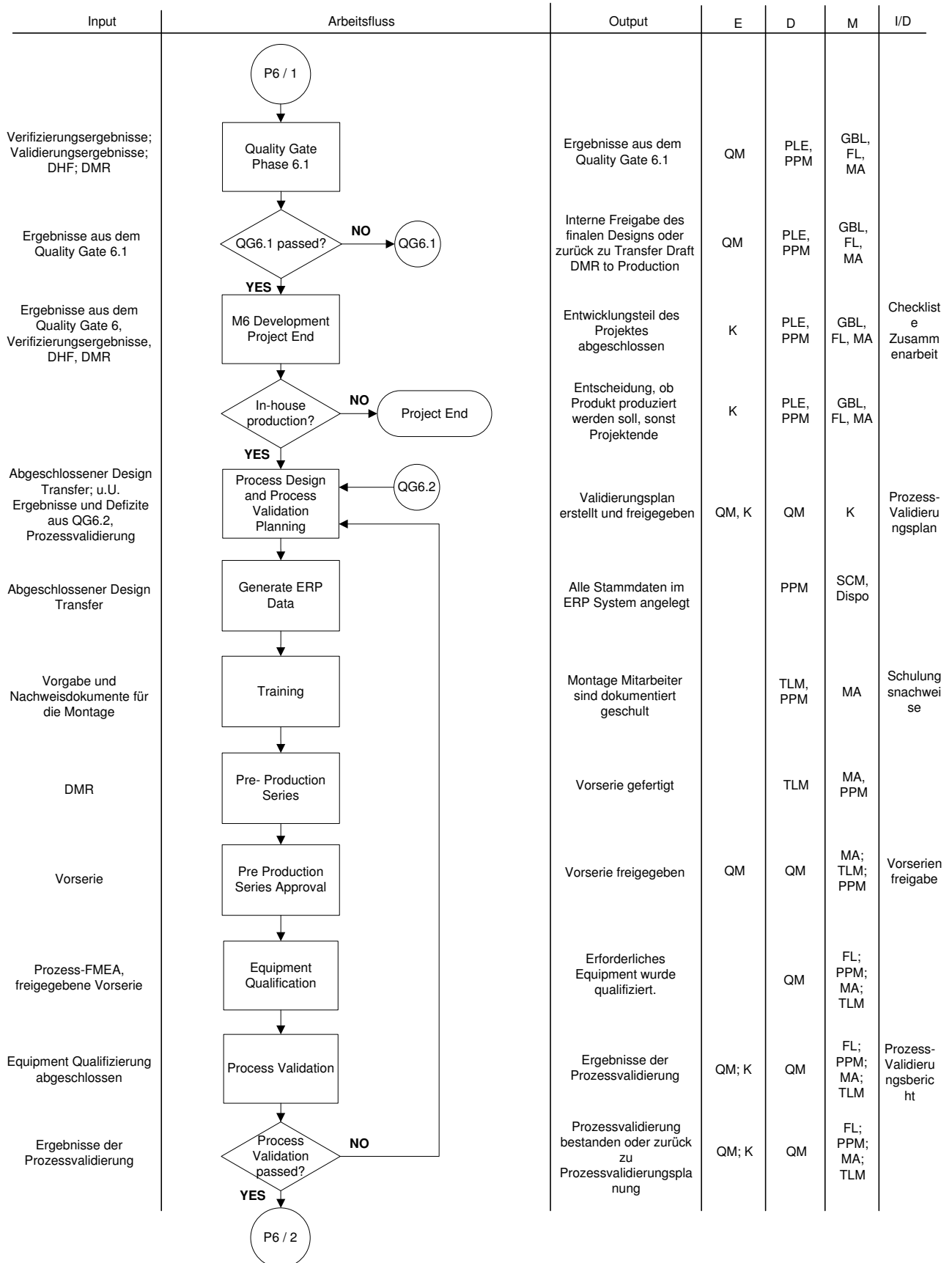
5.2.6 Transition to Production



QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

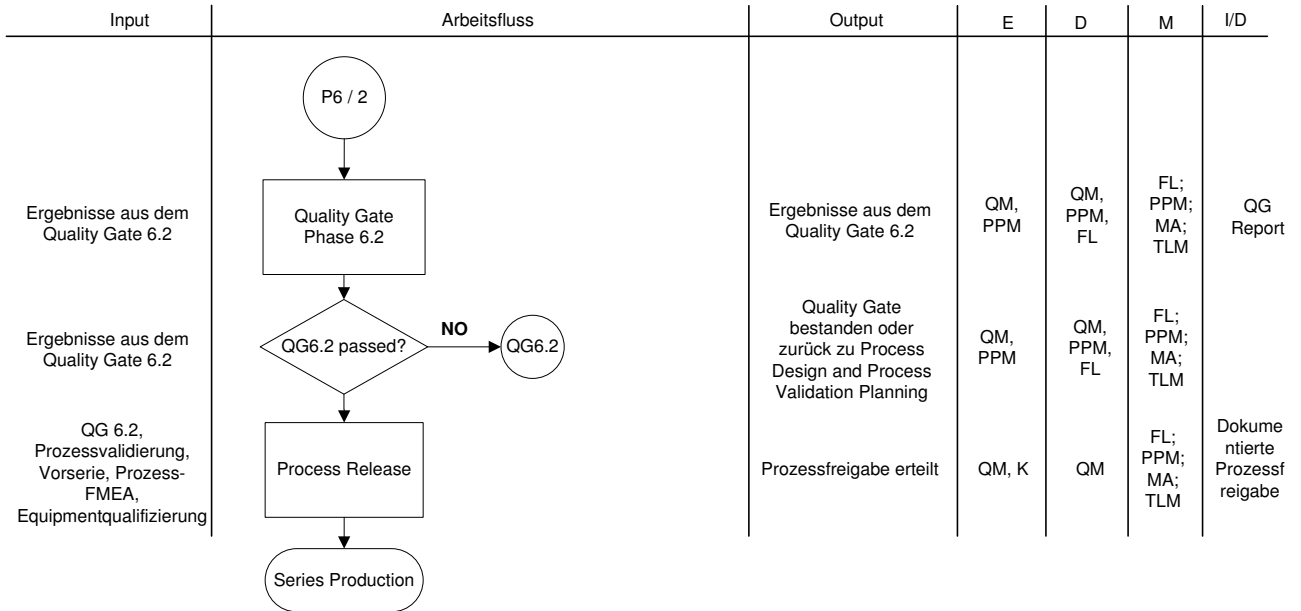
Element xyz	Entwicklung
--------------------	--------------------



QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz	Entwicklung
--------------------	--------------------



QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz	Entwicklung
-------------	-------------

5.2 Risikomanagement

Das Risikomanagement gliedert sich an geplanter Stelle in den Entwicklungsprozess von [Name des Unternehmens] ein. Es wird kein vollständiges Risikomanagement durchgeführt, die Ergebnisse der Risikomanagementtätigkeiten können aber vom Kunden in seine Risikomanagement Akte integriert werden.

Das technische Risikomanagement erfolgt gemäß EN ISO 14971:2013.

Im Rahmen des Risikomanagements müssen in jedem Schritt folgende, von der Norm vorgeschriebene Schritte durchlaufen werden:

1. Risikoanalyse
2. Risikobewertung
3. Implementierung und Maßnahmen zur Risikobeherrschung
4. Beurteilung der Akzeptanz des Restrisikos

Maßnahmen zur Risikobeherrschung können sein:

1. integrierte Sicherheit durch Design
2. Schutzmaßnahmen im Medizinprodukt selbst oder im Herstellungsprozess
3. Informationen zur Sicherheit

Wobei die Maßnahmen nach Möglichkeit in aufgeführter Reihenfolge zu wählen sind.

Es wird in jedem Fall ein ausschließlich technisches Risikomanagement durchgeführt, die Anwenderrisiken (klinische Risiken) müssen vom Kunden analysiert, bewertet und gegebenenfalls minimiert werden.

Die technikbedingten Produktrisiken können vollständig von [Name des Unternehmens] analysiert werden, die anwendungs- und umweltbedingten Produktrisiken müssen vom Kunden ermittelt und bewertet werden und werden dann in das Risikomanagement des Unternehmens zum Zwecke der technischen Risikominimierung übernommen.

Für eine detaillierte Anleitung zum Risikomanagement siehe EN ISO 14971.

QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz

Entwicklung

5.2.1. Phasen des Risikomanagements im Entwicklungsprozess

Der Kunde liefert in der Phase „Risk Management Request“ seine bereits bestehende Risikomanagementakte, sowie die zu erwartenden Gefährdungen durch den Anwender oder die Umwelt. Auf Basis dessen kann das technische Risikomanagement bei [Name des Unternehmens] initiiert werden.

In den folgenden Risikomanagementphasen werden jeweils die Risiken im Hinblick auf das Konzept, das Design, den Prototypen und die Produktion gemäß EN ISO 14971 analysiert, bewertet und minimiert.

5.2.2. Konstruktions-FMEA

Die Konstruktions-FMEA in Phase 4 wird gemäß [Vorlage zum Erstellen einer Konstruktions-FMEA] durchgeführt.

5.2.3. Prozess - FMEA

Die Prozess-FMEA in Phase 6 wird gemäß [Vorlage zum Erstellen einer Prozess-FMEA] durchgeführt.

5.2.4. Dokumentation

Die Ergebnisse aus dem Risikomanagement zu den jeweiligen Phasen werden versionsgeführt im Dokument [interne Dokumentenbezeichnung] dokumentiert und im DPMS abgelegt. Die Aufzeichnungen werden im Rahmen der Meilensteine phasenweise dem Kunden übergeben, damit diese in die vollständige Produkt - Risikomanagementakte integriert werden können.

5.3 Interne Design Reviews: Quality Gates

Quality Gate 1

Der Projektleiter organisiert eine Besprechung zur Entscheidung ob das Projekt angeboten werden soll. Der Quality Gate Report wird vom PLE und dem GBL freigegeben. Der TLE wirkt

QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz	Entwicklung
-------------	-------------

bei der Entscheidung mit. Bei einer oder mehrerer negativer Antworten müssen entsprechende Maßnahmen definiert und das Quality Gate wiederholt werden.

Quality Gate 2

Der Projektleiter organisiert eine Besprechung zur Überprüfung der Daten für das Angebot. Teilnehmende sind zu diesem Zeitpunkt der PLE, der GBL und bei Bedarf der TLE.

Quality Gate 3.1

Im QG 3.1 wird das in den vorhergehenden Schritten erarbeitete technische Konzept oder die erarbeiteten Konzepte gemeinsam mit einem, nicht in das Projekt involvierten PL aus dem technischen Bereich intern freigegeben. Weiterer Teilnehmer kann der TLE sein. Bei einer oder mehrerer negativer Antworten müssen entsprechende Maßnahmen definiert und das Quality Gate wiederholt werden.

Quality Gate 3.2

Die technischen Spezifikationen und das Industrialisierungskonzept werden bewertet. Entscheider sind der PLE und ein nicht ins Projekt involvierter PL, sowie ein Vertreter aus dem QM. Unter Umständen nehmen auch in die Entwicklung involvierte Mitarbeiter und der Teamleiter Entwicklung an diesem Quality Gate teil. Bei einer oder mehrerer negativer Antworten müssen entsprechende Maßnahmen definiert und das Quality Gate wiederholt werden.

Quality Gate 4

Der Projektleiter organisiert eine Besprechung zum internen Design Review. Teilnehmer: PLE, das Projektteam, der FL, ein anderer PLE der die bisherige Projektarbeit technisch bewerten kann, aber nicht Teil des Projektteams ist und bei Bedarf der GBL. Bei einer oder mehrerer negativer Antworten müssen entsprechende Maßnahmen definiert und das Quality Gate wiederholt werden.

Quality Gate 5

Der Projektleiter organisiert eine Besprechung zur Freigabe des finalen Designs.

QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz	Entwicklung
--------------------	--------------------

Teilnehmer: QM, PLE, ein anderer PLE der die bisherige Projektarbeit technisch bewerten kann, aber nicht Teil des Projektteams ist und der nominierte PPM für dieses Produkt. Bei Bedarf nimmt auch der GBL und das Projektteam teil. Bei einer oder mehrerer negativer Antworten müssen entsprechende Maßnahmen definiert und das Quality Gate wiederholt werden.

Quality Gate 6

Der Projektleiter organisiert eine Besprechung zur Freigabe des Meilensteines „M6 Development Project End“.

Damit wird das Produkt vollständig in die Verantwortung des PPM übergeben. Teilnehmende sind an diesem Quality Gate der PLE, der PPM, das QM und unter bei Bedarf der GBL und der FL. Bei einer oder mehrerer negativer Antworten müssen entsprechende Maßnahmen definiert und das Quality Gate wiederholt werden.

5.3.1. Dokumentation

Die zugehörige Dokumentation erfolgt in Form der Quality Gate Reports. Zeichnungsberechtigte sind aus Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2: Entscheider-Matrix und Dokumentation der Quality Gates

Quality Gate	Prüfer	Freigeber	Dokumentation
QG1: Machbarkeit	PLE	GBL	QP-qq1
QG2: Freigabe Angebotsdaten	PLE	GBL	QP-qq2
QG3.1: Interne Konzeptfreigabe	PLE	PL2, PLE	QP-qq31
QG3.2: Interne Spezifikationsfreigabe	PLE	QM, PLE, PL2	QP-qq32
QG4: Internes Design-Review	PLE	QM, GBL, PL2	QP-qq4
QG5: Interne Freigabe des finalen Designs	PLE	QM, PL2	QP-qq5
QG6: Interner Projektabschluss Entwicklung	PLE, PPM	QM	QP-qq6

QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz	Entwicklung
--------------------	--------------------

5.4 Meilensteine

Tabelle 3 liefert eine Übersicht über die im Rahmen der Entwicklung durchlaufenen Meilensteine.

Tabelle 3: Übersicht über die Meilensteine

Meilenstein	Beschreibung
M1 Project Kick-Off	Das Projekt wird offiziell gestartet, alle Beteiligten sind über den Projektstart und die nächsten Schritte informiert.
M2 Order	Nach Prüfung des Angebots und des Entwicklungsvertrags beauftragt der Kunde [Name des Unternehmens] mit der Entwicklung. Sollte der Kunde das Angebot ablehnen, so kann dieses entweder überarbeitet werden oder das Projekt an dieser Stelle abgebrochen werden.
M3.1 Concept Freeze	Die erarbeiteten Konzepte werden dem Kunden präsentiert. Dieser entscheidet sich für ein- oder mehrere Konzept/e oder lehnt diese ab. Im Falle einer negativen Entscheidung von Seiten des Kunden werden entweder neue Konzepte erarbeitet oder das Projekt an dieser Stelle abgebrochen.
M3.2 Specification Freeze	Die technischen Spezifikationen, die Ergebnisse aus dem „Packaging and Labeling Planning“ und die Design-Verifizierungsplanung werden dem Kunden übermittelt und von diesem freigegeben. Der Kunde wird daran erinnert die Validierung des Produkts zu planen. Die Aufzeichnungen aus dem Risikomanagement werden an den Kunden übergeben.
M4 Preliminary Design	Gemeinsam mit dem Kunden wird das zu diesem Zeitpunkt erarbeitete Design bewertet. Die Aufzeichnungen aus dem Risikomanagement werden an den Kunden übergeben.
M5 Design Freeze	Der Prototyp und das finale Design werden vom Kunden freigegeben. Die Ergebnisse aus der Design – Verifizierung werden an den Kunden übergeben. Der Kunde wird daran erinnert in der kommenden Phase die Validierung an Produkten der Pilotserie durchzuführen. Die Aufzeichnungen aus dem Risikomanagement werden an den Kunden übergeben.
M6 Development Project End	Dem Kunden werden das DHF und das DMR übergeben. Der Kunde gibt die Planung der Industrialisierung frei. Die Aufzeichnungen aus dem Risikomanagement werden an den Kunden übergeben.

QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz

Entwicklung

5.5 Verifizierungstätigkeiten

Die Design Verifizierung lässt sich grundlegend in drei Abschnitte unterteilen: das Erstellen eines groben Verifizierungskonzeptes, das Erstellen eines Verifizierungsplans mit hohem Detailgrad und die abschließende Durchführung der Verifizierung wie zuvor geplant. Dabei überlappen sich für gewöhnlich die eben aufgezählten Prozessschritte und greifen ineinander. Abbildung 2 gibt einen Überblick über ebendiese Abschnitte.

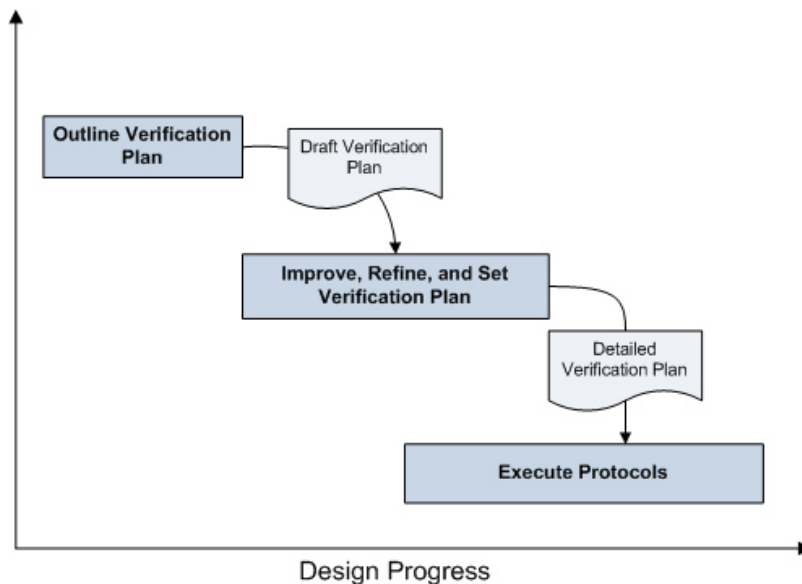


Abbildung 2: über die Phasen der Design Verifizierung

5.5.1 Verifizierungskonzept

Zu Beginn der Verifizierungstätigkeiten muss ein Verifizierungskonzept erstellt werden. Zum Erstellen dieses Konzeptes werden die folgenden Schritte in angegebener Reihenfolge durchlaufen:

1. Zunächst ist ein erster, grober Zeitplan für die Verifizierung zu erstellen und der zeitliche und personelle Aufwand für die Design-Verifizierung des vorliegenden Projektes abzuschätzen.
2. Dann werden die Anforderungen an das Produkt überprüft und durchdacht. Dabei sollen Produkthanforderungen, die nicht verifizierbar sind, auf ihre Notwendigkeit hin überprüft und gegebenenfalls umformuliert oder entfernt werden.

QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz	Entwicklung
-------------	-------------

3. Jeder Anforderung an das Produkt wird eine Risikoklasse zugeordnet, die sich aus der Abschätzung der Schwierigkeit das Risiko einzuhalten und des Einflusses der Anforderung auf die ordentliche Funktionsweise des fertigen Produktes zusammensetzt.
4. Anhand der Risikoabschätzung sollen nun für jede Anforderung ein oder mehrere mögliche Verifizierungsmethoden (siehe 5.5.4) gewählt werden und diese mitsamt ihrer Annahmekriterien grob beschrieben werden.
5. Für jede Anforderung muss ein geeigneter Design Output definiert werden, anhand dessen die Design-Verifizierung erfolgen kann.
6. Anforderungen sollen nach Möglichkeit zum Zwecke der Verifizierung zu Protokollen zusammengefasst werden. Viele Anforderungen lassen sich anhand desselben Testaufbaus, derselben Methode und/oder desselben Design Outputs verifizieren. Diese Umstände müssen zum Zwecke einer effizienten Durchführung der Verifizierung berücksichtigt werden.

5.5.2 Verifizierungsplanung

Auf Basis des Verifizierungskonzeptes wird ein detaillierter Verifizierungsplan erstellt. Dabei wird wie folgt vorgegangen:

1. Die in Frage kommenden Verifizierungsmethoden für jeden Design Input werden überprüft und die Vor- und Nachteile jeder Methode gegeneinander abgewogen.
2. Pro Design Input wird eine einzige Verifizierungsmethode festgelegt. Sollten mehrere Verifizierungsmethoden angemessen sein, so wird unter Berücksichtigung von Kosten und Zeitaufwand unter Begründung eine Methode ausgewählt.
3. Die genauen Vorgehensweisen der Verifizierung und die Akzeptanzkriterien für jeden Design Input werden festgelegt
4. Die ausgewählten Methoden werden auf ihre Angemessenheit, Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit hin überprüft.
5. Der Zeitplan der Verifizierung muss überarbeitet und verfeinert werden.

QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz

Entwicklung

5.5.3 Durchführung der Verifizierung

Die Verifizierung muss gemäß der Verifizierungsplanung erfolgen.

Wenn der Design Output gemäß der gewählten Verifizierungsmethode nicht den Anforderungen des Design Inputs entspricht, so ist zunächst zu überprüfen, ob der Fehler beim Produkt liegt oder durch die gewählten Testverfahren oder Messgeräte verursacht wurde.

Ein nicht-Entsprechen soll den zuständigen Personen so rasch wie möglich kommuniziert werden und die Fehler und Mängel sind unter Kapitel 10 „Fehler- und Mängelliste“ im Verifizierungsreport zu dokumentieren.

5.5.4 Verifizierungsmethoden

Demonstration

Die Demonstration als Verifizierungsmethode wird ohne Messgeräte durchgeführt. Dabei soll durch simples Ausprobieren überprüft werden, ob der Design Input erfüllt wird.

Beispiel: Wenn ein Design Input besagt, dass ein Gerät mit nur einer Hand bedient werden können soll, dann kann dies auf einfache Weise demonstriert werden.

Inspektion

Eine Verifizierung durch Inspektion wird typischerweise zum Überprüfen von physischen Charakteristika gewählt. Die Inspektion entspricht in den meisten Fällen einer visuellen Kontrolle oder einer Messung mit einfachen physikalischen Messmethoden.

Beispiel: Überprüfung von Farbe, Größe, Gewicht.

Analyse durch Simulation oder Modellierung

Diese Methode soll gewählt werden, wenn ein Test aus Kosten- oder Machbarkeitsgründen nicht durchgeführt werden kann bzw. die Risiken, die von diesem Input ausgehen gering sind. Simulationsmethoden müssen in der Prüftabelle referenziert werden.

Beispiel: Beschleunigte Lebensdauertest

QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz

Entwicklung

Analyse durch Vergleich

Analyse durch Vergleich kann gewählt werden, wenn die verwendeten Eigenschaften oder Materialien ähnlich sind, wie bei einem anderen Produkt, das bereits verifiziert wurde. Ein Beispiel dafür wäre die Anforderungen an bestimmte Teile und Komponenten mit den jeweiligen Datenblättern und Spezifikationen ebendieser Teile zu vergleichen, sofern vorhanden.

Test

Testverfahren nach Norm

Wenn für den zu verifizierenden Design Output ein standardisiertes Testverfahren existiert, so ist dieses anzuwenden und in der Prüftabelle darauf zu referenzieren.

Individuelles Testverfahren

Für individuell definierte Testverfahren ist ein separates Prüfprotokoll nach Vorlage [interne Dokumentenbezeichnung] zu erstellen, dem Anhang beizufügen und in der Prüftabelle darauf zu referenzieren. Die Testverfahren müssen gemäß geltender Regeln der Statistik entworfen werden.

Dabei sind im Allgemeinen folgende Angaben zu machen:

- Definition der Nullhypothese und der Alternativhypothese
- Testverfahren definieren und die Wahl begründen. (z.B. wurde ein parametrischer oder nicht-parametrischer Test gewählt? Welche statistische Verteilung liegt vor und ist das gewählte Testverfahren für diese Verteilung geeignet?..)
- Stichprobenumfang und Begründung für die Wahl des Umfangs
- Signifikanzniveau festlegen

QUALITÄTSMANAGEMENT

QMVA – [Bezeichnung]

Element xyz	Entwicklung
--------------------	--------------------

6. MITGELTENDE UNTERLAGEN

[Referenzieren auf mitgeltende Dokumente und Unterlagen]

7. ÄNDERUNGSHISTORIE

Version	Datum der Änderung	Kurze Beschreibung der Änderung