

Die CE-Kennzeichnung als ausreichendes Gütesiegel von IVD Tests?

Konformitätsbewertung (CE Kennzeichnung) von IVD Anforderungen aus Sicht einer Benannten Stelle

Sabine Ohse, mdc Leitung der Benannten Stelle IVD
05. Juni 2020

Inhalte

- Einbeziehung der Benannten Stelle (derzeit und unter der Verordnung 2017/746)
- Abgrenzung Produkte für Leistungsbewertungszwecke (Validierung), Research-Use-Only (Produkte für Forschungszwecke), In-House-Tests
- Konformitätsbewertungsverfahren mit einer Benannten Stelle (Verfahrensabläufe, Hindernisse, Abweichungen)

Einbeziehung der Benannten Stelle (derzeit unter der RL 98/79/EG)

Vorgaben finden sich im nationalen Recht (Medizinproduktegesetz)

Mit der CE-Kennzeichnung dürfen **Medizinprodukte** nur versehen werden, wenn die Grundlegenden Anforderungen ..., die auf sie **unter Berücksichtigung ihrer Zweckbestimmung** anwendbar sind, erfüllt sind und ein für das jeweilige Medizinprodukt vorgeschriebenes Konformitätsbewertungsverfahren ... durchgeführt worden ist.

Konformitätsbewertung (Artikel 9 der RL)

... für Produkte zur Eigenanwendung

... für Produkte des Anhangs II Liste A

... für Produkte des Anhangs II Liste B

muss der Hersteller ein referenziertes Verfahren* (gemäß Anhang III.6, Anhang IV bzw. Anhang V & VI oder V und VII anwenden)

***Einbeziehen einer Benannten Stelle ist erforderlich**

Einbeziehung der Benannten Stelle (unter der Verordnung 2017/746)

Die Verordnung ist von den Mitgliedsstaaten direkt (d.h. ohne Transposition in nationales Recht) umzusetzen

Begründungen

(55) Vor allem für die **Zwecke der Konformitätsbewertungsverfahren** ist es erforderlich, die **Produkte in vier Risikoklassen** einzuteilen und ... **risikobasierte Klassifizierungsregeln** festzulegen.

(56) Das Konformitätsbewertungsverfahren für Produkte der Klasse A sollte generell in der alleinigen Verantwortung der Hersteller erfolgen, da diese Produkte nur ein geringes Risiko für die Patienten bergen.

Klassen B, C und D sollte ein geeignetes Maß an **Mitwirkung einer Benannten Stelle obligatorisch** sein.

Abgrenzung Produkte für Leistungsbewertungszwecke

Definition aus der Richtlinie 98/79/EG

„Produkt für Leistungsbewertungszwecke“ ist jedes Produkt, das **vom Hersteller dazu bestimmt** ist, einer oder mehreren **Leistungsbewertungsprüfungen in Labors** für medizinische Analysen oder in einer anderen angemessenen Umgebung außerhalb der eigenen Betriebsstätte **unterzogen zu werden**

Abgrenzung Produkte für Leistungsbewertungszwecke

Vorgaben finden sich im Gesetzestext

In-vitro-Diagnostika für **Leistungsbewertungsprüfungen** dürfen zu diesem Zwecke an Ärzte, Zahnärzte oder sonstige Personen, die auf Grund ihrer beruflichen Qualifikation zur Durchführung dieser Prüfungen befugt sind, **nur** abgegeben werden, **wenn die Anforderungen der Nummer 3 des Anhangs VIII der Richtlinie 98/79/EG erfüllt sind**. Der Sponsor der Leistungsbewertungsprüfung muss die Dokumentation nach Nummer 3 des Anhangs VIII der Richtlinie 98/79/EG mindestens fünf Jahre nach Beendigung der Prüfung aufbewahren.

Abgrenzung Produkte für Leistungsbewertungszwecke

Nach Anhang VIII der RL muss der Hersteller eine Erklärung* ausstellen mit

- Daten zur Identifizierung des Produkts;
- Evaluierungsplan (Angabe des Ziels, der wissenschaftlichen, technischen oder medizinischen Begründung und des Umfangs der Evaluierung sowie der Anzahl der betroffenen Produkte),
- Liste der beteiligten Laboratorien oder sonstigen Einrichtungen,
- Beginn und geplante Dauer der Evaluierungsarbeiten
- Erklärung, dass das betreffende Produkt mit Ausnahme der Gesichtspunkte, die Gegenstand der Evaluierung sind, und den in der Erklärung ausdrücklich genannten Punkten **den Anforderungen der Richtlinie entspricht** und dass alle Vorsichtsmaßnahmen zum Schutz der Gesundheit und der Sicherheit des Patienten, des Anwenders und anderer Personen getroffen wurden.

* Muss den Behörden auf Verlangen vorgelegt werden können; Nachweise zum Zeitpunkt der Erklärung müssen vorhanden sein.

Abgrenzung

Research-Use-Only (Produkte für Forschungszwecke)

Keine Definition im Gesetzestext für Medizinprodukte

FDA Guidance verfügbar „Distribution of In Vitro Diagnostic Products Labeled for Research Use Only ...“ wird sinnvollerweise herangezogen

„For a product **in the laboratory research phase of development**, and not represented as an effective in vitro diagnostic product, all labeling bears the statement, prominently placed: "For Research Use Only. **Not for use in diagnostic procedures.**"

“Because these products are exempt from most regulatory controls, it is important that they are **not distributed for clinical diagnostic uses.**”

Abgrenzung

Research-Use-Only (Produkte für Forschungszwecke)

Gebrauchsanweisung

... inclusion of **clinical interpretive information, discussion of clinical significance, or other indications of clinical applicability** included with any IVD products labeled for research use only would suggest that such products are not intended for research use only, but rather that they are intended for non-research clinical diagnostic purposes.

... would consider the provision of such information as evidence of an intended use that would appear to conflict with research use only labeling, and requires compliance with all applicable device requirements

Abgrenzung

IVD aus Eigenherstellung (In-House-Tests)

- ... sind IVD, die in Laboratorien von Gesundheitseinrichtungen hergestellt werden und **in diesen Laboratorien¹** oder in Räumen in unmittelbarer Nähe zu diesen **angewendet werden**, ohne dass sie in den Verkehr gebracht werden.
- Für IVD, die im **industriellen Maßstab²** hergestellt werden, sind die Vorschriften über Eigenherstellung **nicht anwendbar**.
- ... (auch) anzuwenden auf in Blutspendeeinrichtungen hergestellte IVD, die der Prüfung von Blutzubereitungen dienen, sofern sie im Rahmen der arzneimittelrechtlichen Zulassung der Prüfung durch die zuständige Behörde des Bundes unterliegen.

1) Am gleichen Standort (ohne Transport im öffentlichen Raum)

2) Keine eindeutige Definition verfügbar

Abgrenzung

IVD aus Eigenherstellung (In-House-Tests)

Für die Inbetriebnahme* von Medizinprodukten aus Eigenherstellung (gemäß Definition) finden die Vorschriften des Satzes 1 entsprechende Anwendung.

...dürfen nur in den Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen werden, wenn die **Grundlegenden Anforderungen** ..., die auf sie unter Berücksichtigung ihrer Zweckbestimmung anwendbar sind, **erfüllt sind** und das für sie vorgesehene Konformitätsbewertungsverfahren nach Maßgabe der Rechtsverordnung ... durchgeführt worden ist.

*s. gesetzliche Definition und Abgrenzung Inverkehrbringen und Inbetriebnahme!

Konformitätsbewertungsverfahren mit einer Benannten Stelle (Verfahrensabläufe, wer macht was?)

Vorarbeiten des Herstellers

Fragen:

- Qualitätsmanagementsystem dokumentiert und implementiert (Managementreview, vollständig im internen Audit überprüft)?
- Alle regulatorischen Forderungen berücksichtigt?
- Technische Dokumentation (Verfahren zur Erstellung und Aufrechterhaltung implementiert) verfügbar inkl. der Nachweise zur Konformität mit Anhang I der RL bzw. VO?
- Konformitätserklärung vorbereitet (Draft)?

Tätigkeiten

- Risikoklassifizierung des Produktes (Liste vorbereiten mit allen Produkten, Regeln und Einordnung in Produktgruppen gemäß Guidance)
- Auswahl des Konformitätsbewertungsverfahrens
- Auswahl der Benannten Stelle

Konformitätsbewertungsverfahren mit einer Benannten Stelle

(Verfahrensabläufe, wer macht was?)

Hersteller	Benannte Stelle
Antrag auf „Zertifizierung“ bei der Benannten Stelle	Antragsprüfung (Projektteam), besondere Verfahren erforderlich? (Klasse D, innovative Produkte, therapiebegleitende Produkte)
	Angebot
Vertrag mit der Benannten Stelle	Vertragsprüfung, endgültige Zuweisung der Auditoren / Fachexperten
Einreichung der Unterlagen wie angefordert (QM-System, technische Dokumentationen) ggf. Bearbeitung von Abweichungen	Bewertung der Unterlagen, Berichte Terminvereinbarungen
Audit (Stufe 1 und Stufe 2) ggf. Bearbeitung von Abweichungen	Vor-Ort Begutachtung und Berichte
	Bewertung aller Berichte, Entscheidungen zur Zertifizierung (positiv, negativ)

Konformitätsbewertungsverfahren mit einer Benannten Stelle (Verfahrensabläufe Durchführung der Bewertung der QM-Dokumentation)

Prüfung **der einzureichenden QM-Dokumentation** –
Verfahrensanweisungen, z.B.

- Gibt es ein Verfahren, das die Lenkung von Entwicklungsakten für Medizinprodukte beschreibt?
- Ist die Produkt- oder Dienstleistungsentwicklung inkl. Übertragung der Entwicklung normkonform beschrieben?

Auch hier können **Abweichungen** festgestellt werden; Hauptabweichungen müssen behoben werden, bevor das Audit vor Ort genehmigt wird.

Konformitätsbewertungsverfahren mit einer Benannten Stelle (Verfahrensabläufe Durchführung der Audits)

Im Qualitätsmanagementsystem (QMS)

- Eindeutige Festlegungen und Anforderungen an die Arbeit der Benannten Stelle finden sich in den Umsetzungsregeln der zuständigen Behörde des Mitgliedsstaates (in Deutschland ZLG): Die **Benannte Stelle führt regelmäßig und in geplanten Abständen Audits des gesamten QMS** (abhängig vom vorher festgelegten Geltungsbereich) **durch**.
- Derzeit wird die harmonisierte Norm EN ISO **13485:2016** herangezogen, um die Anforderungen während der Audits des QMS zu überprüfen.
- Audits finden (mindestens) 1x je Kalenderjahr statt, um die **wirksame Umsetzung der** Verfahren im QMS vor Ort zu überprüfen

Konformitätsbewertungsverfahren mit einer Benannten Stelle

(Verfahrensabläufe Durchführung der Audits)

„um zu **überprüfen**, dass das Qualitätsmanagementsystem gewährleistet, dass die **erfassten Produkte die einschlägigen Bestimmungen dieser Verordnung erfüllen**, die in allen Phasen für die Produkte gelten, von der Auslegung über die Endkontrolle bis zur dauerhaften Überwachung, sowie Feststellung, ob die Anforderungen dieser Verordnung (EU 2017/746) erfüllt wurden, **(d.h. Produktlebenszyklus)**

...Stichproben der Dokumentation werden in einer Weise genommen, dass die mit der **bestimmungsgemäßen Verwendung des Produkts** verbundenen Risiken, die Komplexität der Fertigungstechnologien, die **Bandbreite und die Klassen der hergestellten Produkte** und alle verfügbaren Informationen zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen aufgezeigt werden,

...**Durchführung von Bewertungen der technischen Dokumentationen** gemäß dem festgelegten Stichprobenplan und unter Berücksichtigung des Abschnitts 4.5.4 für Leistungsbewertungen, ...“

Konformitätsbewertungsverfahren mit einer Benannten Stelle

(Beispiele und Klassifizierung von Abweichungen aus dem Audit)

Beispiele	Hauptabweichung	Nebenabweichung
Gesetzliche Forderung	Nicht erkannt (kein dokumentiertes Verfahren verfügbar)	Nicht vollständig umgesetzt
Gesamtheit des QMS	Wirksamkeit nicht nachgewiesen (mehrere Abweichungen)	Wirksamkeit nicht generell beeinträchtigt
Gefordertes dokumentiertes Verfahren	Nicht vorhanden	Nicht vollständig umgesetzt
Geforderte Aufzeichnungen	Nicht vorhanden	Vorhanden, aber teilweise fehlerhaft
Umsetzung eigener Vorgaben	Fehlt in mehreren Prozessen	Fehlt vereinzelt (nicht systematisch), oder fehlerhaft
	Erneutes Auftreten gleichartiger Fehler (Eskalation)	

Konformitätsbewertungsverfahren mit einer Benannten Stelle (Verfahrensabläufe Bewertung der technischen Dokumentation)

Forderungen an Audits durch die Benannte Stelle (gemäß VO) eindeutig formuliert:

39 * * *

...**Durchführung von Bewertungen der technischen Dokumentationen** gemäß dem festgelegten Stichprobenplan und unter Berücksichtigung des Abschnitts 4.5.4 für Leistungsbewertungen, ...“

In Verfahren nach EN ISO 13485:2016: Bewertung der Medizinproduktakte
(Abschnitt 4.2.3)

Konformitätsbewertungsverfahren mit einer Benannten Stelle (Verfahrensabläufe Bewertung der technischen Dokumentation)

Offsite!

Prüfung **der einzureichenden Technischen Dokumentation**

Der Hersteller **reicht** die von der Benannten Stelle angeforderte TD **vollständig ein**

- Möglichst elektronisch
- In strukturierter, leicht durchsuchbarer Form
- Innerhalb der vereinbarten Frist
- In der vereinbarten Sprache

Die Bewertung erfolgt durch qualifizierte und autorisierte Fachexperten ein (gegebenenfalls werden mehrere Experten beauftragt) ...

Konformitätsbewertungsverfahren mit einer Benannten Stelle (Abweichungen aus Bewertungen Technischer Dokumentationen)

„Klassiker“

- Unvollständige Einreichung (es müssen Nachweise, Berichte und Zusammenfassende Beurteilungen verfügbar sein; s. Anhang II und III der VO)
- Angaben zum Verwendungszweck werden nicht ausreichend durch Daten gestützt (Probenmaterialien, vorgesehener Nutzer, vorgesehene Gruppe von Patienten)
- Harmonisierte Normen bzw. Gemeinsame Spezifikationen nicht nachweislich herangezogen oder es gibt keine ausreichende Begründung, warum nicht oder nur teilweise herangezogen
- Nachweise zur Sicherheit der verwendeten Materialien fehlen (tierische oder humane Materialien)
- Produktidentität in der TD nicht nachvollziehbar (Arbeitsnamen, Änderung der Produktbezeichnung)
- Statistische Relevanz der vorgelegten Daten nicht nachvollziehbar (Probenanzahl und Angabe der Leistung)

Fristen

(bis zur Außerkraftsetzung der Richtlinie 98/79/EG)

Fristeinhaltung, Zeitplanung für Hersteller und Benannte Stellen

Diskussionsgrundlage ist der Abschluss der erforderlichen Konformitätsbewertungsverfahren bis zum **25.05.2022**

- Keine „Großvaterrechte“ für „sonstige“ Produkte – Konformität erlischt; sie dürfen ab 26.05.2022 nicht mehr verkauft werden
- Produkte des Anhangs II der Richtlinie mit gültigem EC Zertifikat dürfen bis maximal 2024 in Verkehr gebracht werden (Überwachung der Zertifikate erfolgt privatrechtlich)

Für (nahezu) alle Produkte **muss** eine Benannte Stelle einbezogen werden

Ausnahme: Klasse A Produkte

Fristeinhaltung, Zeitplanung für Hersteller und Benannte Stellen

Besonders zu beachten:

- Abschluss des Audits (Berichte, Abweichungen behoben; bis zu 3 Monate)
- Gültigkeit des Audits (6 Monate)
- Die gemäß Stichprobenplan bei Erstzertifizierung zu prüfenden TDs müssen **alle** mit positivem Ergebnis abgeschlossen sein (bei Abweichungen kann es zu Verzögerungen kommen;)
- Zertifizierungsverfahren der Benannten Stelle abgeschlossen (mindestens 4 Wochen)

Zusätzliche Fristen

- Klasse D Produkte...
- Innovative Produkte...

Nützliche Links ... Stand der Technik

- Liste der harmonisierten Normen (2017/C 389/04) [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC1117\(05\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC1117(05)&from=EN)
- Gemeinsame Technische Spezifikationen (2002/364/EG) <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002D0364&from=de>
- Gemeinsame Technische Spezifikationen (2009/886/EG) <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009D0886&from=DE>
- Durchführungsverordnung über das Verzeichnis der Codes <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R2185&from=DE>

Weitere Guidance

- <https://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm170830.htm>
- <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg5/technical-docs/ghtf-sg5-n8-2012-clinical-performance-studies-ivd-medical-devices-121102.pdf>
- <https://clsi.org/>

<https://www.mdc-ce.de/downloads.html>

Weitere interessante Informationen zu folgenden Themen finden Sie auf unserer Homepage unter Downloads

- **Gesetzliche Dokumente**
- **Harmonisierte Normen**
- **Leitlinien**
- **mdc-Dokumente**
- **Inhaltsverzeichnis einer Technischen Dokumentation**



mdc medical device certification GmbH
Kriegerstraße 6
70191 Stuttgart

Telefon: +49 (0) 7 11 / 25 35 97-0
Telefax: +49 (0) 7 11 / 25 35 97-10
E-Mail: mdc@mdc-ce.de

mdc medical device certification GmbH
Niederlassung Berlin
Ernst-Augustin-Str. 2
12489 Berlin

Telefon: +49 (0) 30 / 63 92 84-10
Telefax: +49 (0) 30 / 63 92 84-27
E-Mail: mdc@mdc-ce.de

mdc medical device certification GmbH
Zweigniederlassung austria
Wienerbergstraße 11 / A / 18
1100 Wien

Telefon: +43 (0) 1 / 388 0483
Telefax: +43 (0) 1 / 388 0483-590
E-Mail: mdc@mdc-ce.at

mdc medical device certification GmbH
Niederlassung Tuttlingen
Rathausstraße 5
78532 Tuttlingen

Telefon: +49 (0) 7 11 / 25 35 97-0
Telefax: +49 (0) 7 11 / 25 35 97-10
E-Mail: mdc@mdc-ce.de