

Inhalt

1	QM-Systeme	1
1.1	Einleitung	1
1.2	Die wesentlichen Anforderungen der ISO 13485	3
1.2.1	Die neuen Revisionen der ISO 9001 und ISO 13485	4
1.2.2	Unterschiede zwischen ISO 9001 und ISO 13485 im Detail	6
1.2.3	Dokumentenmanagement	12
1.3	Literatur	17
2	Risikomanagement	19
2.1	Einleitung	19
2.2	Grundlagen und Gesetze	20
2.3	Risikomanagementprozess nach ISO 14971	22
2.3.1	Risikoanalyse	23
2.3.2	Risikobewertung	28
2.3.3	Risikobeherrschung	30
2.3.4	Restrisikoakzeptanz	33
2.3.5	Produktbeobachtung	33
2.3.6	Dokumente des Risikomanagementprozesses	34
2.4	Methoden im Risikomanagement	36
2.4.1	Voraussetzungen für die Durchführung	37
2.4.2	Häufig verwendete Risikomanagementmethoden	40
2.4.3	Fehlermöglichkeits- und -einflussanalyse	41
2.4.4	Fehlerbaumanalyse	43
2.4.5	Ishikawa-Diagramm	45
2.5	Wissensbasiertes Risikomanagement	46
2.6	Ergebnisse und Zusammenfassung	49
2.7	Literatur	49

3	Rechtliches Umfeld und Zulassungsanforderungen	53
3.1	Einleitung	53
3.2	Erfolgreicher Marktzugang: Zulassungsanforderungen erfüllen	54
3.2.1	Europäische Union	54
3.2.2	USA	78
3.2.3	Kanada	84
3.2.4	China	86
3.2.5	Japan	88
3.2.6	Brasilien	90
3.3	Patente und Lizenzen	92
3.4	Zusammenfassung	92
3.5	Literatur	93
4	Entwicklung von Medizinprodukten	101
4.1	Einleitung	101
4.2	Gesetzliche Anforderungen an die Entwicklung	102
4.2.1	Aus den Direktiven der EU	102
4.2.2	Aus der Design Control der FDA	103
4.3	Eckpunkte der Produktentwicklung	103
4.3.1	Projektstart	105
4.3.2	Design und Entwicklungsplanung	105
4.3.3	Design Input	106
4.3.4	Design Output	107
4.3.5	Design Reviews	107
4.3.6	Freigabe für die Vermarktung	108
4.4	Weg zu den Eckpunkten: Entwicklungsphasen	109
4.4.1	Vorgehen nach einem Entwicklungsmodell	109
4.4.2	Design- und Entwicklungsphasen	111
4.5	Prozesse für die Entwicklung	121
4.5.1	Projektmanagement	121
4.5.2	Qualitätssicherung in der Entwicklung	127
4.5.3	Teilprozesse im Entwicklungsablauf und ihre Verbindungen	128
4.5.4	Unterstützende Entwicklungsprozesse	138
4.6	Software als Medizinprodukt	141
4.6.1	Besonderheiten für die Software	141
4.6.2	IT Security für Software in Medizinprodukten	144
4.7	Zusammenfassung	146
4.8	Literatur	147

5	Sicherheitstechnische Anforderungen	151
5.1	Einleitung	151
5.2	Aspekte des Sicherheitskonzepts	152
5.3	Technische Anforderung	157
5.3.1	Sicherheitsbeeinflussung durch Alterung	157
5.3.2	Verwendete Werkstoffe	158
5.3.3	Sicherheit im Normalfall	160
5.3.4	Sicherheit im Ersten Fehlerfall	163
5.3.5	Normative Anforderungen	164
5.4	Sicherheitstechnische Prüfungen	165
5.5	Literatur	169
6	Klinische Bewertung	171
6.1	Klinische Bewertung von Medizinprodukten	172
6.1.1	Einleitung	172
6.1.2	Klinische Bewertung und Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen des Anhangs I	174
6.1.3	Nutzung klinischer Daten eines äquivalenten Medizinprodukts	175
6.1.4	Die Arbeitsschritte/Stufen/Phasen der klinischen Bewertung	176
6.1.5	Scientific Advice, nach MPV Artikel 61 (2)	188
6.1.6	Qualifikationen und Auswahl klinischer Evaluatoren	189
6.1.7	Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung (Summary of Safety and Clinical Performance, SSCP) [6.56]	190
6.1.8	Klinische Prüfung von Medizinprodukten	190
6.2	Leistungsbewertung und Leistungsstudien von IVDs	200
6.2.1	Leistungsbewertung von In-vitro-Diagnostika [6.58] (Performance Evaluation of IVDs)	200
6.2.2	Leistungsbewertungsplan (Performance Evaluation Plan) [6.67]:	202
6.2.3	Klinische Evidenz und Bericht über die Leistungsbewertung	205
6.2.4	Nachbeobachtung der Leistung nach dem Inverkehrbringen [6.80] (Post-Market Performance Follow-up, PMPF)	206
6.2.5	Kurzbericht über Sicherheit und Leistung (Summary of Safety and Performance, SSP) [6.87]	208
6.2.6	Leistungsstudien von IVDs (Performance Studies of IVDs)	208
6.3	Literatur	211

7	GEP/GMP-konforme Produktionsanlagen	217
7.1	Einleitung	217
7.2	Rechtliche Grundlagen GEP/GMP	219
7.3	GEP/GMP-konforme Produktion	221
7.3.1	GMP-konforme Spezifikation von Anlagen	221
7.3.2	Qualifizierung und Validierung in der Produktion	224
7.3.3	Ablauf der Qualifizierung – Qualifizierungsphasen	227
7.3.4	Risikobasierte Qualifizierung	235
7.4	GMP-konformes Anlagendesign	245
7.4.1	Anforderungen an Produktionsräume	246
7.4.2	Anforderungen an Produktionsanlagen	247
7.4.3	GMP-konforme Technische Dokumentation	249
7.4.4	GMP-gerechte Kalibrierung	250
7.4.5	GMP-konforme Instandhaltung	252
7.5	Computervalidierung	256
7.5.1	Validierung – Überblick	257
7.5.2	Validierungsansätze	259
7.5.3	Festlegung des Validierungsumfanges	261
7.5.4	Elektronische Aufzeichnungen und Unterschriften	264
7.5.5	Periodische Evaluierung	265
7.5.6	Lieferantenbewertung	266
7.5.7	Best Practice	267
7.6	Zusammenfassung	268
7.7	Literatur	269
8	Prozess- und Methodenvvalidierung	273
8.1	Prozessvalidierung	273
8.1.1	Rechtliche Grundlagen, Normen und Richtlinien	274
8.1.2	Definition und Nutzen der Prozessvalidierung	275
8.2	Die Rolle von Prozessentwicklung und Risikomanagement	276
8.3	Potenzial und Stellenwert statistischer Methoden	278
8.4	Die Prozessvalidierung	279
8.4.1	Masterplanung	281
8.4.2	Ablauf der Prozessvalidierung	283
8.4.3	Planung, Durchführung und Abschluss	287
8.4.4	Besondere Rahmenbedingungen	295
8.4.5	Der Erhalt des validen Zustands	296

8.5	Methodenvalidierung	298
8.5.1	Zweck der Methodenvalidierung	299
8.5.2	Ablauf der Methodenvalidierung	299
8.6	Zusammenfassung	302
8.7	Literatur	303
9	Herstellung und Qualitätssicherung gemäß cGMP	307
9.1	Grundlagen und Gesetze, Anforderungen	307
9.2	Wareneingang	309
9.2.1	Wareneingangsprozesse	310
9.2.2	Test und Inspektion von zugelieferten Produkten	311
9.2.3	Stichprobenprüfung	314
9.3	Herstellprozess	316
9.3.1	Mitarbeiterschulung	316
9.3.2	Anforderungen an den Arbeitsplatz und das Arbeitsumfeld	317
9.3.3	Monitoring von Umgebungsbedingungen	318
9.4	In-Prozess-Kontrolle	319
9.5	Endkontrolle	319
9.5.1	Kontrolle der Beschriftung und Verpackung	320
9.5.2	Produktfreigabe	320
9.5.3	Aufzeichnungen	321
9.6	Rückverfolgbarkeit	323
9.6.1	Prüfkennzeichnung von Produkten	324
9.6.2	Rückhaltemuster	325
9.7	Abweichungsmanagement	326
9.7.1	Rückweisung, Weiterverwendung, Sonderfreigabe	327
9.7.2	Geplante Abweichungen	329
9.8	Mess- und Prüfmittel	329
9.8.1	Grundsätze	330
9.8.2	Prüfmittel – Klassifizierung und Überwachung	331
9.8.3	Prüfmitteldokumentation	334
9.8.4	Vorgehensweise bei Abweichungen	335
9.8.5	Berechnung der nächsten Fälligkeit	336
9.8.6	Außerbetriebnahme von Prüfmitteln	339
9.8.7	Prüfmittel bei externen Lieferanten	340
9.9	Verpackung und Kennzeichnung	341
9.10	Lagerung und Transport	343
9.11	Installation und Service	345

9.12 Zusammenfassung	345
9.13 Literatur	346
10 Lieferantenmanagement	349
10.1 Einleitung	349
10.2 Rechtliche Grundlagen	350
10.3 Lieferantenmanagementprozess	352
10.3.1 Planung	354
10.3.2 Risikobewertung	355
10.3.3 Vorauswahl möglicher Lieferanten	356
10.3.4 Lieferantenbewertung und -auswahl	360
10.3.5 Fixieren der Kontrollen	366
10.3.6 Laufende Messung und Bewertung der Lieferungen	368
10.3.7 Rückmeldung und Kommunikation	372
10.4 Zusammenfassung	373
10.5 Literatur	374
11 Korrektur- und Verbesserungsmanagement	377
11.1 Einleitung	377
11.2 Rechtliche Grundlagen	379
11.3 Phasen des Korrektur- und Verbesserungsprozesses	381
11.3.1 Planung	381
11.3.2 Datenerfassung und Analyse	383
11.3.3 Verbesserung	384
11.3.4 Managementreview	392
11.4 Zusammenfassung	393
11.5 Literatur	393
12 Behördenanforderungen und behördliche Inspektionen	395
12.1 Einleitung	395
12.2 Behördliche Zuständigkeiten in den deutschsprachigen Ländern (D-A-CH)	397
12.2.1 Deutschland	398
12.2.2 Österreich	399
12.2.3 Schweiz	399
12.3 Arten von Inspektionen	400
12.3.1 Ablauf der Inspektion	400
12.3.2 Anlassbezogene Inspektion	403

12.3.3 Routineinspektion beim Hersteller	403
12.3.4 Routineinspektion beim Anwender/Betreiber	409
12.3.5 Vigilanz und Marktüberwachung	412
12.4 Die FDA-Herstellerinspektion	417
12.5 Medical Device Single Audit Program – MDSAP	423
12.5.1 Teilnehmende Behörden	423
12.5.2 Ablauf des MDSAP-Audits	424
12.5.3 Dauer eines MDSAP-Audits	427
12.6 Zusammenfassung	427
12.7 Literatur	428
13 Die Benannte Stelle	433
13.1 Was ist eine Benannte Stelle?	433
13.2 Welche Anforderungen werden an Benannte Stellen gestellt?	434
13.3 Wann wird eine Benannte Stelle benötigt?	438
13.4 Aufgaben einer Benannten Stelle im Zuge des Konformitäts- bewertungsverfahrens	441
13.5 Erfahrungen aus Sicht einer Benannten Stelle	446
13.6 Literatur	448
Abkürzungsverzeichnis	449
Glossar	457
Index	469
Die Autoren	477