

Inhalt

Vorwort	V
Einleitung	XXV
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	5
1.2.2 Unterschiede zwischen ISO 9001 und ISO 13485 im Detail ..	7
1.2.2.1 Kundenzufriedenheit und ständige Verbesserung ..	9
1.2.2.2 Managementverantwortlichkeit	9
1.2.2.3 Produktentwicklung	10
1.2.2.4 Qualifizierung von Infrastruktur, Anlagen, Computern und Prozessen	10
1.2.2.5 Kontrolle der Arbeitsumgebung, Hygiene- und Bekleidungs Vorschriften	11
1.2.2.6 Risikomanagement	11
1.2.2.7 Qualifizierung von Lieferanten	12
1.2.2.8 Anforderungen in der Produktherstellung und Rückverfolgbarkeit	12
1.2.3 Dokumentenmanagement	14
1.3 Literatur	20
2 Risikomanagement	21
2.1 Einleitung	21
2.2 Grundlagen und Gesetze	22

2.3	Risikomanagementprozess nach ISO 14971	24
2.3.1	Risikoanalyse	26
2.3.1.1	Zweckbestimmung und Feststellung von Sicherheitsmerkmalen	26
2.3.1.2	Identifizierung von Gefährdungen	26
2.3.1.3	Einschätzung der Risiken für jede Gefährdungssituation	28
2.3.2	Risikobewertung	30
2.3.3	Risikobeherrschung	32
2.3.3.1	Optionen der Risikobeherrschung	32
2.3.3.2	Implementierung von Risikobeherrschungsmaßnahmen	33
2.3.3.3	Bewertung des Restrisikos	34
2.3.3.4	Risiko-Nutzen-Analyse	34
2.3.4	Bewertung des Gesamt-Restrisikos	35
2.3.5	Produktbeobachtung	35
2.3.6	Dokumente des Risikomanagementprozesses	36
2.3.6.1	Risikomanagementakte	36
2.3.6.2	Risikomanagementplan	37
2.3.6.3	Risikoanalyseaufzeichnungen	38
2.3.6.4	Risikomanagementbericht	38
2.4	Methoden im Risikomanagement	38
2.4.1	Voraussetzungen für die Durchführung	39
2.4.1.1	Festlegung des Risikomanagementteams	39
2.4.1.2	Festlegung des Risikoanalyseumfangs	40
2.4.1.3	Festlegung der Akzeptanzkriterien	40
2.4.1.4	Nutzung/Beschaffung von notwendigem Wissen ...	41
2.4.2	Häufig verwendete Risikomanagementmethoden	42
2.4.3	Fehlermöglichkeits- und -einflussanalyse	43
2.4.4	Fehlerbaumanalyse	45
2.4.5	Ishikawa-Diagramm	46
2.5	Wissensbasiertes Risikomanagement	47
2.6	Ergebnisse und Zusammenfassung	50
2.7	Literatur	50

3	Rechtliches Umfeld und Zulassungsanforderungen	53
3.1	Einleitung	53
3.2	Erfolgreicher Marktzugang: Zulassungsanforderungen erfüllen	54
3.2.1	Europäische Union	55
3.2.1.1	MPV und IVDV – die neuen EU-Verordnungen	59
3.2.1.2	Harmonisierte Normen/Gemeinsame Spezifikationen	66
3.2.1.3	Zentrale europäische Normen im Bereich Medizinprodukte	68
3.2.1.4	Konformitätsbewertungsverfahren	70
3.2.2	USA	76
3.2.2.1	Zulassungsverfahren gemäß 510(k)	78
3.2.2.2	Premarket Approval (PMA)	79
3.2.2.3	Investigational Device Exemption (IDE)	80
3.2.2.4	FDA-Programme	80
3.2.2.5	Premarket Requirements: Labeling, Registration, Listing	80
3.2.3	Kanada	82
3.2.4	China	84
3.2.5	Japan	87
3.2.6	Brasilien	89
3.3	Patente und Lizenzen	91
3.4	Zusammenfassung	91
3.5	Literatur	92
4	Entwicklung von Medizinprodukten	97
4.1	Einleitung	97
4.2	Gesetzliche Anforderungen an die Entwicklung	98
4.2.1	Aus den Direktiven der EU	98
4.2.2	Aus der Design Control der FDA	99
4.3	Eckpunkte der Produktentwicklung	99
4.3.1	Projektstart	101
4.3.2	Design und Entwicklungsplanung	102
4.3.3	Design Input	102

4.3.4	Design Output	103
4.3.5	Design Reviews	104
4.3.6	Freigabe für die Vermarktung	105
4.4	Weg zu den Eckpunkten: Entwicklungsphasen	105
4.4.1	Vorgehen nach einem Entwicklungsmodell	105
4.4.2	Design- und Entwicklungsphasen	108
4.4.2.1	Analysephase	108
4.4.2.2	Erstellung des Designs und der Systemarchitektur	109
4.4.2.3	Detailldesign	113
4.4.2.4	Realisierungsphase	113
4.4.2.5	Designverifizierung	114
4.4.2.6	Design Transfer	115
4.4.2.7	Designvalidierung	116
4.4.2.8	Design History	117
4.5	Prozesse für die Entwicklung	118
4.5.1	Projektmanagement	118
4.5.1.1	Projektmanagement als übergeordneter Prozess ...	119
4.5.1.2	Aufgaben der Projektleitung	120
4.5.1.3	Die Evaluierung der Machbarkeit des Projekts	121
4.5.1.4	Der Projektplan	122
4.5.1.5	Überprüfung und Kontrolle des Projektfortschritts	123
4.5.1.6	Projektabschluss-Review	123
4.5.2	Qualitätssicherung in der Entwicklung	124
4.5.3	Teilprozesse im Entwicklungsablauf und ihre Verbindungen	125
4.5.3.1	Übersicht und zeitliche Schwerpunkte	126
4.5.3.2	Anforderungsmanagement	128
4.5.3.3	Risikomanagement	129
4.5.3.4	Analyse der Anforderungen	130
4.5.3.5	Systemkonzeptionierung	131
4.5.3.6	Moduldesign	132
4.5.3.7	Implementierung	132
4.5.3.8	Systemintegration	133
4.5.3.9	Test und Verifizierung	133

4.5.3.10	Design-Transfer-Prozess	134
4.5.3.11	Designvalidierungsprozess	135
4.5.4	Unterstützende Entwicklungsprozesse	136
4.5.4.1	Änderungs- und Konfigurationsmanagement	136
4.5.4.2	Dokumentation und Dokumentationsmanagement	137
4.5.4.3	Schulung und Wissensmanagement	138
4.6	Zusammenfassung	139
4.7	Literatur	140
5	Software als Medizinprodukt	143
5.1	Einleitung	143
5.1.1	Klassifizierung medizinischer Software	145
5.1.2	Sicherheitsklassifizierung	148
5.1.2.1	Einteilung in Units	148
5.2	Risikomanagement in der Softwareentwicklung	150
5.2.1	Abschätzen von Eintrittswahrscheinlichkeiten	150
5.2.2	Tool-Validierung	152
5.3	Grundsätze in der Softwareentwicklung	153
5.3.1	Softwareentwicklungsplanung	155
5.3.2	Analyse der Softwareanforderungen	155
5.3.3	Design der Softwarearchitektur	156
5.3.4	Detailldesign	157
5.3.5	Implementierung und Verifizierung der Softwareeinheiten	157
5.3.6	Softwareintegration und Integrationsprüfung	158
5.3.7	Prüfung und Freigabe des Softwaresystems	158
5.3.8	Planung der Softwarewartung	159
5.3.9	Softwarekonfigurationsmanagement	160
5.3.10	Problemlösungsprozess	161
5.4	Agilität in der Softwareentwicklung	161
5.5	IT Security für Software in Medizinprodukten	164
5.6	Datenschutzgrundverordnung (DSGVO)	168
5.7	KI und maschinelles Lernen	168
5.7.1	Förderung des Verständnisses	170
5.7.2	Ansätze von Seiten der FDA	170

5.8	Digitale Gesundheitsanwendung (DiGa)	171
5.9	Zusammenfassung	172
5.10	Literatur	175
6	Sicherheitstechnische Anforderungen	179
6.1	Einleitung	179
6.2	Aspekte des Sicherheitskonzepts	180
6.3	Technische Anforderung	185
6.3.1	Sicherheitsbeeinflussung durch Alterung	186
6.3.2	Verwendete Werkstoffe	187
6.3.3	Sicherheit im Normalfall	190
6.3.4	Sicherheit im Ersten Fehlerfall	193
6.3.5	Normative Anforderungen	194
6.4	Sicherheitstechnische Prüfungen	196
6.5	Literatur	199
7	Klinische Evidenz für Medizinprodukte und IVD	201
7.1	Klinische Bewertung von Medizinprodukten	201
7.1.1	Einleitung	201
7.1.1.1	Definition	201
7.1.1.2	Quellen	201
7.1.1.3	Bedeutung	202
7.1.2	Entwicklungsgeschichte	202
7.1.3	Klinische Bewertung und Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen	203
7.1.4	Was sind klinische Daten nach der MPV?	205
7.1.4.1	Definition klinische Daten	205
7.1.4.2	Nutzung klinischer Daten eines äquivalenten Medizinprodukts	205
7.1.5	Die Arbeitsschritte/Stufen/Phasen der klinischen Bewertung	206
7.1.5.1	Stufe 0: Scoping und klinischer Bewertungsplan ...	207
7.1.5.2	Stufe 1: Identifizierung und Generierung relevanter klinischer Daten	209
7.1.5.3	Stufe 2: Bewertung vorhandener klinischer Daten (Appraisal)	210

	7.1.5.4	Stufe 3: Analyse der klinischen Daten	212
	7.1.5.5	Stufe 4: Der klinische Bewertungsbericht	217
	7.1.5.6	Stufe 5: Klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen	218
	7.1.6	Scientific Advice	221
	7.1.7	Qualifikationen und Auswahl klinischer Evaluatoren	221
	7.1.8	Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung	222
	7.1.9	Bericht (des NB) über die Begutachtung der klinischen Bewertung	223
7.2		Klinische Prüfung von Medizinprodukten	223
	7.2.1	Einleitung	223
		7.2.1.1 Definition und Hintergrund	223
		7.2.1.2 Quellen	224
	7.2.2	Geltungsbereich der MPV	224
	7.2.3	Wesentliche Aspekte klinischer Prüfungen	225
7.3		Leistungsbewertung von In-vitro-Diagnostika	234
	7.3.1	Einleitung	234
		7.3.1.1 Definition	234
		7.3.1.2 Quellen und Hintergrund	234
		7.3.1.3 Überblick	235
	7.3.2	Leistungsbewertungsplan	237
		7.3.2.1 Wissenschaftliche Validität eines Analyten	238
		7.3.2.2 Analyseleistung	238
		7.3.2.3 Klinische Leistung	239
	7.3.3	Klinische Evidenz und Bericht über die Leistungs- bewertung	240
	7.3.4	Nachbeobachtung der Leistung nach dem Inverkehr- bringen	241
		7.3.4.1 PMPF-Plan	241
		7.3.4.2 Bewertungsbericht über die Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen	242
	7.3.5	Kurzbericht über Sicherheit und Leistung	242
	7.3.6	Leistungsbewertung von IVD-Software	243

7.4	Leistungsstudien von IVDs	243
7.4.1	Einleitung	243
7.4.1.1	Definition	243
7.4.1.2	Quellen	244
7.4.1.3	Hintergrund	244
7.4.2	Allgemeine Anforderungen an Leistungsstudien	245
7.4.3	Spezifische Anforderungen an „kritische“ Leistungsstudien nach der IVDV	245
7.5	Literatur	248
7.6	Endnoten	249
8	GEP-/GMP-konforme Produktionsanlagen	257
8.1	Einleitung	257
8.2	Rechtliche Grundlagen GEP/GMP	259
8.3	GEP-/GMP-konforme Produktion	260
8.3.1	GMP-konforme Spezifikation von Anlagen	261
8.3.2	Qualifizierung und Validierung in der Produktion	264
8.3.2.1	Einführung und rechtlicher Hintergrund	264
8.3.2.2	Definition von Qualifizierung, Commissioning, Verifizierung und Validierung	266
8.3.3	Ablauf der Qualifizierung – Qualifizierungsphasen	268
8.3.3.1	Planung der Qualifizierung	272
8.3.3.2	DQ, IQ, OQ, PQ	273
8.3.3.3	Abschluss der Qualifizierung – Qualifizierungs- abschlussbericht	276
8.3.4	Risikobasierte Qualifizierung	277
8.3.4.1	Bestimmung des Qualifizierungsumfanges – Impact Assessment	277
8.3.4.2	Bestimmung der Qualifizierungstiefe	278
8.4	GMP-konformes Anlagendesign	288
8.4.1	Anforderungen an Produktionsräume	288
8.4.2	Anforderungen an Produktionsanlagen	290
8.4.3	GMP-konforme Technische Dokumentation	292
8.4.4	GMP-gerechte Kalibrierung	293

8.4.5	GMP-konforme Instandhaltung	294
8.4.5.1	Vorbeugende Instandhaltung	294
8.4.5.2	Risikobasierte Instandhaltung	296
8.5	Computervalidierung	299
8.5.1	Validierung - Überblick	301
8.5.2	Validierungsansätze	303
8.5.3	Festlegung des Validierungsumfanges	305
8.5.4	Elektronische Aufzeichnungen und Unterschriften	307
8.5.5	Periodische Evaluierung	308
8.5.6	Lieferantenbewertung	309
8.5.7	Best Practice	311
8.6	Zusammenfassung	312
8.7	Literatur	313
9	Prozess- und Methodenvvalidierung	317
9.1	Prozessvalidierung	317
9.1.1	Rechtliche Grundlagen, Normen und Richtlinien	318
9.1.2	Definition und Nutzen der Prozessvalidierung	319
9.1.2.1	Definitionen	319
9.1.2.2	Nutzen	320
9.2	Die Rolle von Prozessentwicklung und Risikomanagement	321
9.3	Potenzial und Stellenwert statistischer Methoden	322
9.4	Die Prozessvalidierung	324
9.4.1	Masterplanung	325
9.4.2	Ablauf der Prozessvalidierung	327
9.4.2.1	Ermittlung des Validierungsbedarfs	327
9.4.2.2	Arten der Validierung	330
9.4.2.3	Validierungsansatz	330
9.4.2.4	Validierungsfamilien	331
9.4.3	Planung, Durchführung und Abschluss	331
9.4.3.1	Validierungsstrategie	332
9.4.3.2	Validierungsplan	333
9.4.3.3	Durchführung und Auswertung der Ergebnisse ...	335
9.4.3.4	Validierungsbericht	336
9.4.3.5	Abweichungen und Mängel	338

9.4.4	Besondere Rahmenbedingungen	340
9.4.5	Der Erhalt des validen Zustands	340
9.4.5.1	Überwachung und Prozesskontrolle	340
9.4.5.2	Änderungen am Prozess oder Produkt	341
9.4.5.3	Gründe für eine Re-Validierung	342
9.5	Methodenvalidierung	343
9.5.1	Zweck der Methodenvalidierung	343
9.5.2	Ablauf der Methodenvalidierung	344
9.5.2.1	Welche Methoden müssen validiert werden?	344
9.5.2.2	Darstellung des Methodenvalidierungsprozesses ..	344
9.5.2.3	Voraussetzungen	345
9.5.2.4	Validierungsplan	345
9.5.2.5	Validierungsbericht und Ergebnisbewertung	346
9.5.2.6	Periodische Reviews und Re-Validierung	346
9.6	Zusammenfassung	347
9.7	Literatur	347
10	Herstellung und Qualitätssicherung gemäß cGMP	351
10.1	Grundlagen und Gesetze, Anforderungen	351
10.2	Wareneingang	353
10.2.1	Wareneingangsprozesse	354
10.2.2	Test und Inspektion von zugelieferten Produkten	355
10.2.3	Stichprobenprüfung	358
10.3	Herstellprozess	361
10.3.1	Mitarbeiterschulung	361
10.3.2	Anforderungen an den Arbeitsplatz und das Arbeits- umfeld	362
10.3.3	Monitoring von Umgebungsbedingungen	363
10.4	In-Prozess-Kontrolle	364
10.5	Endkontrolle	364
10.5.1	Kontrolle der Beschriftung und Verpackung	365
10.5.2	Produktfreigabe	366
10.5.3	Aufzeichnungen	366

10.6	Rückverfolgbarkeit	369
10.6.1	Prüfkennzeichnung von Produkten	369
10.6.2	Rückhaltemuster	370
10.7	Abweichungsmanagement	371
10.7.1	Rückweisung, Weiterverwendung, Sonderfreigabe	373
10.7.2	Geplante Abweichungen	374
10.8	Mess- und Prüfmittel	375
10.8.1	Grundsätze	376
10.8.2	Prüfmittel – Klassifizierung und Überwachung	377
10.8.2.1	Klassifizierung	377
10.8.2.2	Überwachung	378
10.8.3	Prüfmitteldokumentation	380
10.8.4	Vorgehensweise bei Abweichungen	381
10.8.4.1	Qualitätssicherungsmaßnahmen	381
10.8.4.2	Umstufung eines Prüfmittels	382
10.8.5	Berechnung der nächsten Fälligkeit	382
10.8.5.1	Starre Berechnung des nächsten Fälligkeits- zeitpunktes	382
10.8.5.2	Flexible Berechnung des nächsten Fälligkeits- zeitpunktes	383
10.8.6	Außerbetriebnahme von Prüfmitteln	384
10.8.7	Prüfmittel bei externen Lieferanten	385
10.9	Verpackung und Kennzeichnung	387
10.10	Lagerung und Transport	391
10.11	Installation und Service	392
10.12	Zusammenfassung	393
10.13	Literatur	393
11	Lieferantenmanagement	395
11.1	Einleitung	395
11.2	Rechtliche Grundlagen	396
11.3	Lieferantenmanagementprozess	399
11.3.1	Planung	400
11.3.2	Risikobewertung	402

11.3.3	Vorauswahl möglicher Lieferanten	403
11.3.4	Lieferantenbewertung und -auswahl	407
11.3.4.1	Lieferantenaudit	408
11.3.4.2	Dokumentenprüfung	412
11.3.4.3	Lieferantenannahme	412
11.3.5	Fixieren der Kontrollen	413
11.3.6	Laufende Messung und Bewertung der Lieferungen	415
11.3.7	Rückmeldung und Kommunikation	419
11.4	Zusammenfassung	419
11.5	Literatur	420
12	Korrektur- und Verbesserungsmanagement	423
12.1	Einleitung	423
12.2	Rechtliche Grundlagen	425
12.3	Phasen des Korrektur- und Verbesserungsprozesses	427
12.3.1	Planung	427
12.3.2	Datenerfassung und Analyse	429
12.3.3	Verbesserung	430
12.3.4	Managementreview	438
12.4	Zusammenfassung	439
12.5	Literatur	439
13	Behördenanforderungen und behördliche Inspektionen	441
13.1	Einleitung	441
13.2	Behördliche Zuständigkeiten in den deutschsprachigen Ländern (D-A-CH)	443
13.2.1	Deutschland	444
13.2.2	Österreich	446
13.2.3	Schweiz	447
13.3	Arten von Inspektionen	447
13.3.1	Ablauf der Inspektion	448
13.3.2	Anlassbezogene Inspektion	450
13.3.3	Routineinspektion beim Hersteller	451

13.3.3.1	Für die Einhaltung der Regulierungsvorschriften verantwortliche Person und Medizinprodukte- berater	452
13.3.3.2	Konforme Produkte und Inspektionsschwerpunkte	452
13.3.3.3	Weitere Inspektionsschwerpunkte	453
13.3.3.4	Freigabe für den Vertrieb	455
13.3.4	Routineinspektion beim Anwender/Betreiber	457
13.3.4.1	Erfassung in Registern	457
13.3.4.2	Regelmäßige Überprüfung der Geräte	457
13.3.4.3	Schulung der Mitarbeiter	458
13.3.4.4	Aufbereitung der Produkte	458
13.3.5	Vigilanz und Marktüberwachung	460
13.3.5.1	Meldung von Vorkommnissen	460
13.3.5.2	Meldung von Korrekturmaßnahmen im Feld	464
13.4	Die FDA-Herstellerinspektion	465
13.5	Medical Device Single Audit Program – MDSAP	471
13.5.1	Teilnehmende Behörden	472
13.5.2	Ablauf des MDSAP-Audits	473
13.5.2.1	Das Management-Subsystem	474
13.5.2.2	Messung/Analyse und Verbesserung	474
13.5.2.3	Design und Entwicklung	474
13.5.2.4	Produktion und Dienstleistungserbringung	474
13.5.2.5	Marktzulassung und Registrierung	475
13.5.2.6	Meldesystem für Vigilanz und Korrektur- maßnahmen	475
13.5.2.7	Beschaffung	475
13.5.3	Dauer eines MDSAP-Audits	475
13.6	Zusammenfassung	476
13.7	Literatur	477
14	Die Benannte Stelle	481
14.1	Was ist eine Benannte Stelle?	481
14.2	Welche Anforderungen werden an Benannte Stellen gestellt?	482
14.3	Wann wird eine Benannte Stelle benötigt?	486

14.4	Aufgaben einer Benannten Stelle im Zuge des Konformitätsbewertungsverfahrens	489
14.5	Erfahrungen aus Sicht einer Benannten Stelle	495
14.6	Literatur	497
15	Praxisbeispiel eines Start-ups	499
15.1	Einleitung	499
15.2	Ideenfindung und Marktanalyse	500
15.3	Abgrenzung Medizinprodukt vs. Wellnessprodukt und Ermittlung des regulatorischen Scopes	501
15.4	Zusammenstellung des Teams und Kompetenzaufbau	503
15.5	Zeit- und Finanzierungsaspekte	505
15.6	Vom Prototypen zum Serienprodukt und die dazugehörige Dokumentation	507
15.7	In-House oder Outsourcing?	509
15.8	Ein QMS aus dem Nichts aufbauen	510
15.9	Wahl des Konformitätsbewertungsverfahrens	510
15.10	Frühe Einbindung einer Benannten Stelle	511
15.11	Der Start-up-Spirit im regulatorischen Umfeld: Das Zwei-Phasen-Programm	513
15.12	Lieferantenketten und Assemblierung	514
15.13	Klinische Prüfungen	515
15.14	Eigenvertrieb vs. Distributoren	516
	15.14.1 Produkteigenschaften	517
	15.14.2 Vertriebsmöglichkeiten	517
15.15	Pre-Marketing-Aktivitäten vor der Zulassung	519
15.16	Erste Schritte im Markt	520
15.17	Die Post Market Surveillance als Chance für die Steigerung der Produkt- und Unternehmensqualität	521
15.18	Krankenkassen und Internationalisierungsziele	522
15.19	Design/Produktmodifikation	523
15.20	Einsparpotenzial mit den richtigen Maßnahmen	525
15.21	Zusammenfassung	526
15.22	Literatur	527

16	Abkürzungen	529
17	Glossar	537
18	Index	547
19	Die Autoren	555