

Herausforderungen bei der Zulassung von KI-Medizinprodukten



Vortragender: Martin Tettke

(Leiter Zertifizierstelle/benannte Stelle Berlin Cert GmbH)

Benannte Stelle

Zertifizierstelle

Prüflabor

EU directive
93/42/EEC
(„medical device
directive“, MDD)
Body number: 0633

DIN EN ISO 13485

Active medical products, a.e.
DIN EN 60601-1
DIN EN 60601-6
DIN EN 60601-2-52
... more ...

Non-active medical products, a.e.
DIN EN 12182
DIN EN 12183
DIN EN 12184
ISO 7176-x
... more ...

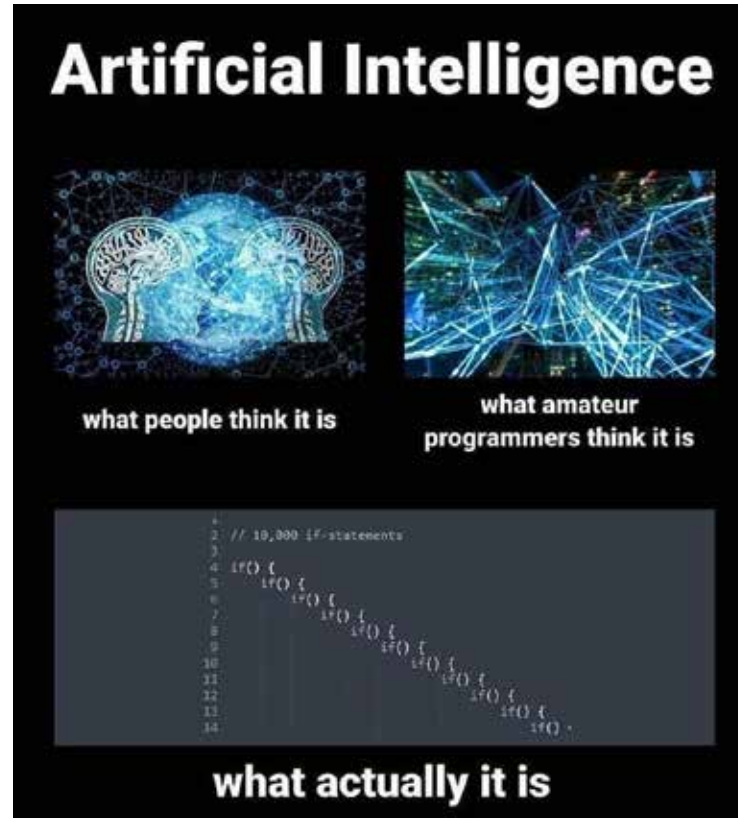


- „ Benannt für bestimmte Richtlinien und Scopes (und vermutlich akkreditiert...)
- „ Wird streng durch die nationale Behörde (ZLG) und die EU-Kommission überwacht
 - „ Benennung lässt sich über Webseite der ZLG (oder NANDO...) prüfen, Akkreditierung über Webseite der DAkkS
- „ Muss entsprechende Fachexperten (intern und extern) vorhalten, um alle Scopes, Technologien und klinische Fachgebiete abdecken zu können
 - „ Steigende Bedeutung der klinischen Aspekte (Stichwort „MDR“)
 - „ Arbeit mit Fachexperten aus der klinischen Anwendung notwendig

- „ In einem so genannten **Konformitätsbewertungsverfahren** wird überprüft, ob ein Produkt den Vorschriften einer Richtlinie entspricht
- „ Auswahl des Verfahrens gemäß Artikel 11 der MDD
- „ Ein CE-Zeichen symbolisiert das erfolgreiche Durchlaufen des Verfahrens
 - „ Der CE-Kennzeichnung muss die Kennnummer der Benannten Stelle hinzugefügt werden, die an der Durchführung des Konformitätsbewertungsverfahrens [...] beteiligt war, das zur Berechtigung zur Anbringung der CE-Kennzeichnung geführt hat.
 - „ Ist für ein Medizinprodukt ein Konformitätsbewertungsverfahren vorgeschrieben, das nicht von einer Benannten Stelle durchgeführt werden muss, darf der CE-Kennzeichnung keine Kennnummer einer Benannten Stelle hinzugefügt werden.

§9 MPG, (3)

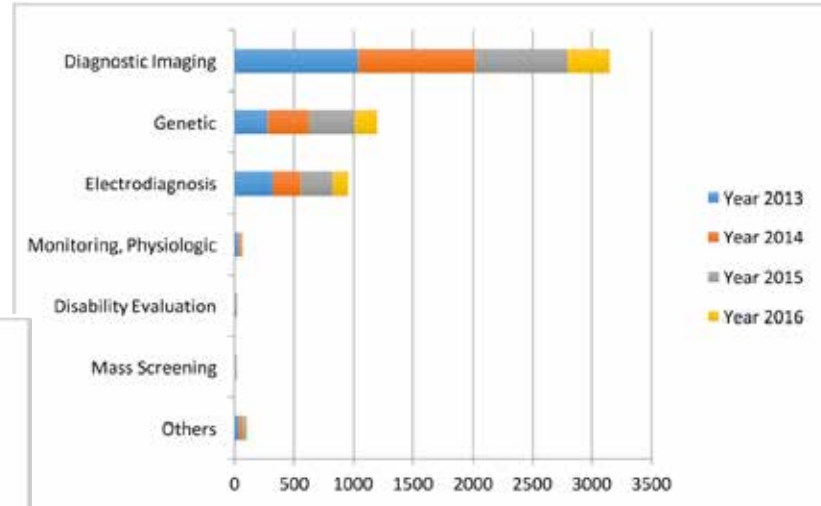
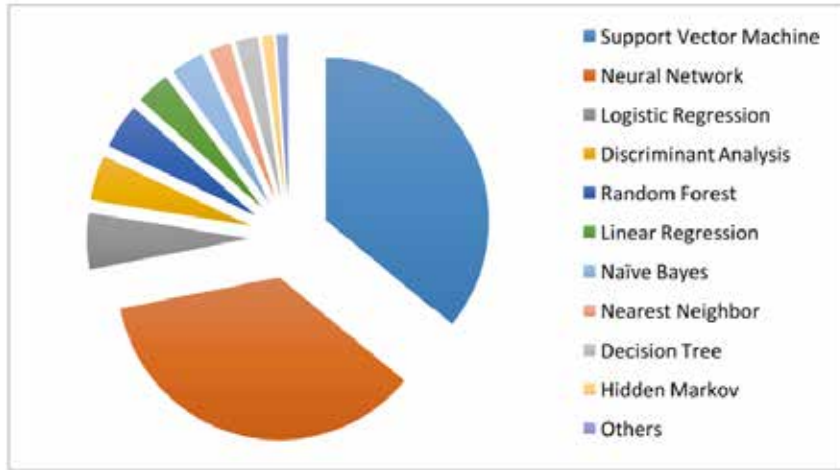
„künstliche Intelligenz“ – was ist das eigentlich?



<https://i.redd.it/hbn124dzusm21.jpg>, 08.04.2019

„künstliche Intelligenz“

- „ KI/AI
 - „ Machine learning
 - „ Deep learning



Jiang F, Jiang Y, Zhi H et al: *Artificial intelligence in healthcare: past, present and future*. Stroke and Vascular Neurology 2017;2: e000101.



TU Berlin/HHI

Künstliche Intelligenz schummelt öfter als gedacht

19.03.19 | Redakteur: Julia Engelke

„Künstliche Intelligenz“ ist das Buzzword schlechthin. Aber was steckt eigentlich hinter den intelligenten Lernalgorithmen? (Bild: Pete Linforth/pixabay.com)

Wissenschaftler untersuchen, wie künstliche Intelligenz eigentlich funktioniert und kommen zu der Kenntnis, dass KI gar nicht immer so intelligent ist, wie sie tut. Und das kann, vor allem im medizinischen Einsatzbereich, durchaus gefährlich werden.

- **Analyse der Entscheidungskriterien von KI-Systemen**
- **Fehlerhafte Lösungsstrategien sind risikoreich**
- **Mit automatisierter Technik KI-Systeme erklärbar und sicher machen**

MEHR ZUM THEMA

< Technische Universität Berlin

< FAULHABER Antriebssysteme

<https://www.devicemed.de/knstliche-intelligenz-schummelt-fter-als-gedacht-a-811163> - 08.04.2019

Dr. Wojciech Samek, Gruppenleiter am Fraunhofer HHI: *„Wir waren sehr erstaunt über die große Bandbreite der gelernten Problemlösungsstrategien. Selbst moderne KI-Systeme haben nicht immer einen aus menschlicher Perspektive sinnvollen Lösungsweg gefunden, sondern nutzten bisweilen sogenannte ‚Clever-Hans-Strategien‘.“*

Das Problem: **Wie künstliche Intelligenzen zu ihren Entscheidungen kommen, bleibt vielen Wissenschaftlern verborgen.** Das hat zur Folge, dass es oft unklar bleibt, ob es sich wirklich um intelligente Entscheidungen handelt oder nur um statistisch erfolgreiche Verfahren – die keineswegs intelligent sind.

... „Solche KI-Systeme sind für den praktischen Einsatz völlig unbrauchbar. Ihr Einsatz in der medizinischen Diagnostik oder in sicherheitskritischen Bereichen birgt sogar enorme Gefahren“, erklärt Müller. ...

Zitiert aus <https://www.devicemed.de/knstliche-intelligenz-schummelt-fter-als-gedacht-a-811163> - 08.04.2019

„Insbesondere in der medizinischen Diagnostik oder in sicherheitskritischen Systemen dürfen wir keine KI-Algorithmen mit unsicheren Problemlösungsstrategien oder sonstige KI-Schummel-Kandidaten einführen.“

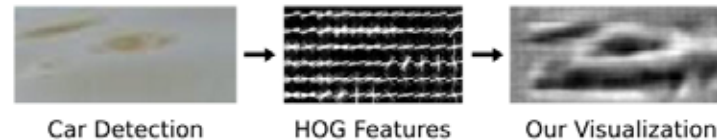
*„Diese sogenannte **‚explainable AI‘** (**erklärbare Künstliche Intelligenz**) ist einer der wichtigsten Schritte für die praktische Anwendung und Verbreitung von KI“*

Why did my detector fail?

Below we show a high scoring detection from an object detector with HOG features and a linear SVM classifier trained on PASCAL. Why does our detector think that sea water looks like a car?



Our visualizations offer an explanation. Below we show the output from our visualization on the HOG features for the false car detection. This visualization reveals that, while there are clearly no cars in the original image, there is a car hiding in the HOG descriptor.



HOG features see a slightly different visual world than what humans see, and by visualizing this space, we can gain a more intuitive understanding of our object detectors.

<http://www.cs.columbia.edu/~vondrick/ihog/>, 08.04.2019

nature
medicine

Letter | Published: 11 February 2019

Evaluation and accurate diagnoses of pediatric diseases using artificial intelligence

Huiying Liang, Brian Y. Tsui, [...] Huimin Xia

Nature Medicine 25, 433–438 (2019) | [Download Citation](#)

Im Hinblick auf das F1-Maß, das Genauigkeit und Trefferquote von Daten miteinander kombiniert, lag das KI-System mit 0,885 besser als die beiden Gruppen mit jüngeren Medizinerinnen, **aber schlechter als die anderen drei. Die erfahrenste Ärztengruppe erreichte einen Wert von 0,923.**

...

Allerdings seien die angewendeten Algorithmen nicht rückverfolgbar **und es könne nicht erklärt werden, wie eine Entscheidung zustande kommt.**

<https://www.heise.de/newsticker/meldung/Kuenstliche-Intelligenz-fuer-Diagnosen-in-der-Kindermedizin-4304048.html>, 08.04.2018



<https://xkcd.com/1838/>, 08.04.2019

IBM's Watson AI saved a woman from leukemia

It discovered a rare illness that doctors had missed.

...

The analytical machine took just 10 minutes to compare the patient's genetic changes with a database of 20 million cancer research papers, delivering an accurate diagnosis and leading to proper treatment that had proven elusive

<https://www.engadget.com/2016/08/07/ibms-watson-ai-saved-a-woman-from-leukemia>



- „ Vorteile
 - „ Schnell
 - „ Im Stande, große Datenmengen zu verarbeiten
- „ Probleme
 - „ ggf. nicht deterministisch → quasi nicht zulassungsfähig
 - „ Unklare Haftungsfragen
- „ Mögliche Anwendungen
 - „ „Bestandteil der Diagnostik“, nicht Ersatz
 - „ Entlastung bei zeitaufwendigen, kontrollierbaren Routineaufgaben
 - „ Diagnosevorschläge
 - „ Segmentierung/Registrierung von Bilddaten
 - „ „Zweitmeinung“

„Grundlegende Anforderungen“ (Anhang I der RL 93/42/EWG)

1. Die Produkte müssen so ausgelegt und hergestellt sein, dass ihre Anwendung unter den vorgesehenen Bedingungen und zu den vorgesehenen Zwecken weder den klinischen Zustand und die Sicherheit der Patienten noch die Sicherheit und die Gesundheit der Anwender oder gegebenenfalls Dritter gefährdet, wobei etwaige Risiken im Zusammenhang mit der vorgesehenen Anwendung gemessen am Nutzen für den Patienten vertretbar und mit einem hohen Maß an Gesundheitsschutz und Sicherheit vereinbar sein müssen.

2. Die vom Hersteller bei der Auslegung und der Konstruktion der Produkte gewählten Lösungen müssen sich nach den Grundsätzen der integrierten Sicherheit richten, und zwar unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der Technik.

Bei der Wahl der angemessensten Lösungen muß der Hersteller folgende Grundsätze anwenden, und zwar in der angegebenen Reihenfolge:

— Beseitigung oder Minimierung der Risiken (Integration des Sicherheitskonzepts in die Entwicklung und den Bau des Produkts);

- „ Der Hersteller muss sämtliche Risiken berücksichtigen
- „ Es darf keine generelle Risiko-Akzeptanzgrenze verwendet werden
- „ Ein ALARP-Konzept in Bezug auf ökonomische Aspekte ist nicht zulässig
- „ Es muss für jedes Risiko eine Risiko-Nutzen-Analyse sowie eine Gesamt-Risiko-Nutzen-Analyse (Abwägung ALLER Risiken in Kombination gegen den Nutzen) vorgenommen werden
- „ Es gibt keine „akzeptable Stufe“, sofern weitere Wahlmöglichkeiten zur Risikoreduktion existieren

Quelle: DIN EN ISO 14971:2013-04, Anhang ZA, frei formuliert

„ "Aus Gründen des Copyrights entfernt"

3. Die Produkte müssen die vom Hersteller vorgegebenen Leistungen erbringen, d. h., sie müssen so ausgelegt, hergestellt und verpackt sein, daß sie geeignet sind, eine oder mehrere der in Artikel 1 Absatz 2 Buchstabe a) genannten Funktionen entsprechend den Angaben des Herstellers zu erfüllen.

„ **Zweckbestimmung**

- „ Hierfür müssen entsprechende Nachweise des Herstellers vorliegen. Aufgabe der benannten Stelle ist es u.a., diese bezüglich der Erfüllung der o.a. Anforderung zu bewerten

- „ **Zweckbestimmung** ist die Verwendung, für die das Medizinprodukt in der Kennzeichnung, der Gebrauchsanweisung oder den Werbematerialien [...] bestimmt ist.
 - „ Vom Hersteller vorgegeben
 - „ Wichtig für Klassifizierung und Anwendung

- „ Die Zweckbestimmung muss **konsistent** in der Technischen Dokumentation, dem Risikomanagement, der klinischen Bewertung und der Gebrauchsanweisung geführt werden
- „ Alle Elemente der Zweckbestimmung müssen sich auf die **Definition eines Medizinprodukts** rückführen lassen
- „ Alle Aspekte der Zweckbestimmung müssen **in der klinischen Bewertung wissenschaftlich belegt werden**, das sind u.a.
 - „ Indikationen
 - „ Kontraindikationen
 - „ Leistungsversprechen
 - „ Anwender

4. Die Merkmale und Leistungen gemäß den Abschnitten 1, 2 und 3 dürfen sich nicht derart ändern, daß der klinische Zustand und die Sicherheit der Patienten und gegebenenfalls Dritter während der Lebensdauer der Produkte nach Maßgabe der vom Hersteller gemachten Angaben gefährdet werden, wenn diese Produkte Belastungen ausgesetzt sind, die unter normalen Einsatzbedingungen auftreten können.

- „ Die Leistung und deren Konstanz muss durch die benannte Stelle bewertet werden
- „ Wie kann dies bei selbstlernenden Systemen funktionieren?!

Prüfung der technischen Dokumentation

Nr.	Anforderung (Requirements)	Ja yes	Nein no	N/A	Feststellung findings
1.	Allgemeine Angaben (General informations)				
1.1	Produktbeschreibung und Produktspezifikation <i>Product description and product specifications</i>				
1.1.1	Ist aus der Zweckbestimmung die Definition als Medizinprodukt eindeutig ableitbar? <i>Is the definition as a medical device clearly derivable of the intended purpose?</i> <small>(Referenz zu MPG, § 2 Abs. 1 Begriffsbestimmung Medizinprodukt), MEDDEV 2.1/1, RL 93/42/EWG Anhang I)</small> <small>(reference to MPG, § 2 para. 1 terminology medical device), MEDDEV 2.1/1, RL 93/42/EWG article I)</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Referenz zur TD: <i>Reference to TD:</i>				
	Zweckbestimmung: <i>Intended purpose:</i>				
	Begründung: <i>Reasons:</i>				
1.1.2	Ist die Zweckbestimmung des Produktes ausreichend genau definiert, um als Grundlage zum Risikomanagement zu dienen? <i>Is the intended purpose of the product sufficiently enough defined to serve as basis for the risk management?</i> <small>(siehe Risikomanagement nach DIN EN ISO 14971, MEDDEV 2.1/1, NB-MED-2.5.1/Rac5)</small> <small>(see also risk management after DIN EN ISO 14971, MEDDEV 2.1/1, NB-MED-2.5.1/Rac5)</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Begründung:				
1.1.3	Ist die Zweckbestimmung konsistent in der GA, KB, RM formuliert? Entspricht diese dem Geltungsbereich der Zertifizierung? <i>Is the intended purpose consistently verbalised in the essential requirements, clinical evaluation, risk management? Does it meet the scope of the certification?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Anmerkung: <i>Note:</i>				
1.1.4	Erlaubt die Produktbeschreibung nachvollziehbar, die Vorgaben zur klinischen Bewertung abzuleiten? <i>Is the product description comprehensible in such a way as to deduce the specification of the clinical evaluation?</i> <small>(Referenz MEDDEV 2.1/1, MEDDEV 2.7.1, NB-MED-2.5.1/Rac5)</small> <small>(reference MEDDEV 2.1/1, MEDDEV 2.7.1, NB-MED-2.5.1/Rac5)</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Referenz zur TD: <i>Reference to TD:</i>				
	Begründung: <i>Reasons:</i>				

Nr.	Anforderung (Requirements)	Ja yes	Nein no	N/A	Feststellung findings
	harmonisierte Norm(en) <i>harmonized standard(s)</i>				
	Andere Nachweise <i>Other verifications</i>				
	Nachweis Nr. <i>verification no.</i>				
3.3.h	elektrische Sicherheit <i>Electrical safety</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	harmonisierte Norm(en) <i>harmonized standard(s)</i>				
	Andere Nachweise <i>Other verifications</i>				
	Nachweis Nr. <i>verification no.</i>				
3.3.i	Software, Verifizierung und Validierung <i>Software, verification and validation</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	harmonisierte Norm(en) <i>harmonized standard(s)</i>				
	Andere Nachweise <i>Other verifications</i>				
	Nachweis Nr. <i>verification no.</i>				
3.3.j	Kennzeichnung und Gebrauchsanweisung: Werden die Anforderungen der Richtlinie erfüllt, enthalten Kennzeichnung und Gebrauchsanweisung die notwendigen Inhalte, die sich aus dem Risikomanagement ableiten? Werden die Anforderungen an die Sprache / Übersetzung eingehalten, für die Länder in denen das Produkt vertrieben wird? <small>(Referenzen: - RL 93/42/EWG Anhang I 13.3 (Kennzeichnung) und 13.6 (GAVPU) - DIN EN 1041 Bereitstellung von Informationen durch den Hersteller von Medizinprodukten - DIN EN 840 Symbole zur Kennzeichnung von Medizinprodukten - DIN EN ISO 15223-1 Bei Aufschriften von Medizinprodukten zu verwendende Symbole)</small> <i>Labeling and instruction for use: Are the requirements of the directive met? Are the necessary topics included in the labeling and instruction for use, deriving from the risk management? Are the requirements on language/translation fulfilled for the countries in which the product is distributed?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Beschreibung <i>Description</i>				

Nr.	Anforderung (Requirements)	Ja yes	Nein no	N/A	Feststellung findings
5.3	Erfolgt eine Bewertung in Bezug auf Derivate von menschlichem Blut als Bestandteil des Produktes? <i>Does an evaluation related to derivative of human blood as a component of the product exist?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5.4	Erfolgt eine Bewertung in Bezug auf Gewebe aus tierischem Ursprung als Bestandteil des Produktes? <i>Does an evaluation related to tissue of animal origin as a component of the product exist?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6	Risikoanalyse und Risikomanagement <i>Risk analysis and risk management</i>				
6.1	Bildet die eingereichte Risikomanagementakte den Prozess des Risikomanagements für die in der Produktakte beschriebenen Medizinprodukte vollständig ab? <i>Is the submitted risk management dossier completely indicate the risk management process for the medical devices described in the product file?</i> <small>(z.B. anhand der harmonisierten Norm EN ISO 14971)</small> <small>(for example, by means of the harmonized standard EN ISO 14971)</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Beschreibung des Aufbaus: <i>escription of the setting:</i>				
6.2	Enthält die Risikomanagementakte die identifizierten Risiken sowie eine Beschreibung der zur Kontrolle dieser Risiken angewendeten Maßnahmen? <i>Does the risk management dossier include the identified risks as well as a description of the executed actions for controlling these risks?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Beschreibung: <i>Description:</i>				
	Beispiel: <i>Example:</i>				
6.3	Sind die Bewertungen nachvollziehbar und plausibel erklärt und sind die Annahmen und Schlussfolgerungen angemessen und akzeptabel? <i>Are the evaluations comprehensible and feasibly explained? Are the assumptions and conclusions acceptable?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Beschreibung: <i>Description:</i>				
	Beispiel: <i>Example:</i>				

... was noch?

- „ Bewertung der klinischen Bewertung
 - „ Vorlage nach der MEDDEV 2.7/1 Rev. 4
 - „ Bewertung durch interne Klinikerin
 - „ Hinzuziehen klinischer Fachexperten
- „ Planung und Durchführung von Audits
- „ Marktbeobachtung
 - „ DIMDI-Meldungen
 - „ BfArM-Meldungen
 - „ Fachpresse
 - „ Kundenrückmeldungen
 - „ Meldungen aus dem Markt

Herzlichen Dank für die Aufmerksamkeit!

Berlin Cert

Prüf- und Zertifizierstelle für Medizinprodukte GmbH

Dovestrasse 6

10587 Berlin

Vertreten durch:

Herrn Prof. Dr.-Ing. Jan Uwe Lieback

Kontakt:

Telefon: +49 (0) 30 / 314 – 25111

Telefax: +49 (0) 30 / 314 – 23719

E-Mail: info@berlincert.de / mtettke@berlincert.de

Webseite: www.berlincert.de



CommitStrip.com

<https://i.redd.it/n1tb8phwr9v11.jpg>, 08.04.2019

<https://www.devicemed.de/knstliche-intelligenz-schummelt-fter-als-gedacht-a-811163>, 08.04.2019

<https://www.heise.de/newsticker/meldung/Kuenstliche-Intelligenz-fuer-Diagnosen-in-der-Kindermedizin-4304048.html>, 08.04.2018

<https://www.heise.de/newsticker/meldung/Dr-Data-was-Kuenstliche-Intelligenz-in-der-Medizin-kann-4236103.html>, 08.04.2019

<https://www.heise.de/select/tr/2019/2/1549193261189194>, 08.04.2019

<https://www.welt.de/wirtschaft/bilanz/article189418949/Dr-Algorithmus-Kuenstliche-Intelligenz-in-der-Medizin.html>, 08.04.2019

<https://www.forbes.com/sites/theapothecary/2016/08/19/artificial-intelligence-machine-learning-and-the-fda>, 08.04.2019

<https://www.engadget.com/2016/08/07/ibms-watson-ai-saved-a-woman-from-leukemia>, 08.04.2019

<https://blog.slavv.com/37-reasons-why-your-neural-network-is-not-working-4020854bd607>, 08.04.2019

<http://www.cs.columbia.edu/~vondrick/ihog/>, 08.04.2019

Liang et al: *Evaluation and accurate diagnoses of pediatric diseases using artificial intelligence*. Nature Medicine, 25, 433–438 (2019)

Steinmann: *Fuzzy set theory in medicine*. Artificial Intelligence in Medicine 11 (1997) 1–7

Jiang F, Jiang Y, Zhi H et al: *Artificial intelligence in healthcare: past, present and future*. Stroke and Vascular Neurology 2017;2: e000101.

C. Vondrick et al: *HOGgles: Visualizing Object Detection Features*. International Conference on Computer Vision (ICCV), Sydney, Australia, December 2013.