

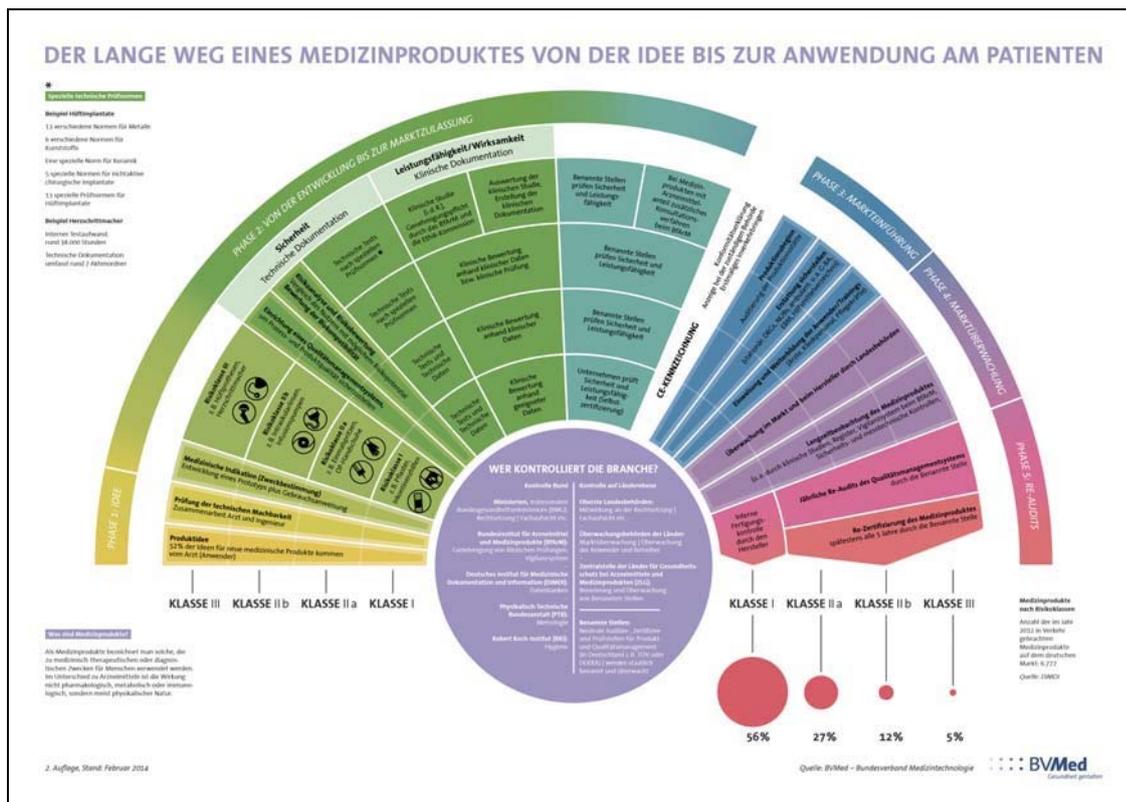
Der lange Weg eines Medizinproduktes von der Idee bis zur Anwendung am Patienten

- Medizinprodukte sind sicher, leistungsfähig und wirksam -

Hintergrundartikel

Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

Stand: 20. Januar 2016



Inhalt:

Einleitung

Was sind Medizinprodukte?

Medizintechnischer Fortschritt

Die Diskussion um die Sicherheit von Medizinprodukten

Phase 1: Von der Entwicklung einer Idee zum Prototypen

Phase 2: Von der Entwicklung bis zur Marktzulassung: Nachweis der Sicherheit und Leistungsfähigkeit

Medizinprodukte nach Klassen

Sicherheit: Risikoanalyse und Risikobewertung

Technische Entwicklung und Tests: Beispiele Gelenkimplantate und Herzschrittmacher

Leistungsfähigkeit: Klinische Bewertung und Klinische Studien

Qualitätsmanagementsystem

Konformitätsbewertungsverfahren/CE-Kennzeichnung; Benannte Stellen

Marktüberwachung; Re-Audits; Unangekündigte Audits; Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten

Dokumentations- und Instandhaltungspflichten; Prüfpflichten; Meldepflichten; Langzeitbeobachtung

Phase 3: Von der Markteinführung zur Erstattung

Die Aus- und Weiterbildung der Anwender

Erstattung durch die GKV

Einleitung

Was sind Medizinprodukte?

Medizinprodukte umfassen eine große Bandbreite von medizintechnischen Produkten und Verfahren, die Leben retten, heilen helfen und die Lebensqualität der Menschen verbessern. Beispiele sind Verbandmittel, Hilfsmittel, OP-Material, Implantate oder Geräte für Diagnostik, Chirurgie, Intensivmedizin und Krankenversorgung.

Medizinprodukte sind nach der Definition des Medizinproduktegesetzes (§ 3 MPG) "alle einzeln oder miteinander verbunden verwendeten Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Software, Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen oder andere Gegenstände einschließlich der vom Hersteller speziell zur Anwendung für diagnostische oder therapeutische Zwecke bestimmten und für ein einwandfreies Funktionieren des Medizinproduktes eingesetzten Software".

Anders als Arzneimittel sind Medizinprodukte hauptsächlich physikalisch wirkende Gegenstände. Bei den meisten Medizinprodukten ist der Nutzen direkt ersichtlich. Der Nachweis, dass das Medizinprodukt seine vom Hersteller vorgesehene Zweckbestimmung erfüllt, ist zudem Teil des Zulassungsverfahrens (Konformitätsbewertung). Dabei geht es vor allem um den Nachweis der Sicherheit und Leistungsfähigkeit der Produkte.

Medizintechnischer Fortschritt

Die Welt der Medizintechnologien ist faszinierend. Die medizintechnischen Fortschritte in den letzten Jahrzehnten sind beeindruckend.

- Durch implantierbare Schrittmachertechnologien konnte die Sterblichkeitsrate bei schweren Herzerkrankungen erheblich gesenkt werden.
- Bei der Behandlung von Gefäßverschlüssen sind die Ballonkatheter- und Stent-Technologien echte Jahrhundertinnovationen.
- Augenkrankheiten können heute durch künstliche Linsen und Lasertechnologien geheilt werden. Faltbare Intraokularlinsen ermöglichen eine ambulante Operation mit Kleinstschnitt-Techniken und geringem Risiko.
- Künstliche Gelenke erhalten die Mobilität der Menschen. Die Materialien werden immer besser, die Operationstechniken immer schonender.
- Der medizinische Fortschritt betrifft auch Bereiche, die sonst eher im Schatten stehen: Die moderne feuchte Wundversorgung hat die Behandlung von Wunden revolutioniert. Infusionstherapien werden immer sicherer und effizienter. Verbandmaterialien und Inkontinenzprodukte werden immer leistungsfähiger.

Die Unternehmen der Medizintechnologie entwickeln gemeinsam mit den Anwendern, den Ärzten und Pflegern sowie den Wissenschaftlern, Produkte, Therapien und Verfahren immer weiter – zum Wohle der Patienten. Die Mitarbeiter in den Unternehmen der Medizintechnologie sind stolz darauf, in einer solchen Branche zu arbeiten und Gesundheit gestalten zu können.

Die Diskussion um die Sicherheit von Medizinprodukten

Es gibt aber auch eine Kehrseite des medizintechnischen Fortschritts: teilweise übertriebene Ansprüche der Patienten an beispielsweise Implantate, überzogene Heilsversprechen oder falsche Aussagen über die Sicherheit und Leistungsfähigkeit von Medizinprodukten.

Der Bundesverband Medizintechnologie (BVMed) will deshalb mit allgemeinverständlichen Informationen und einer begleitenden Informationsgrafik mehr Licht und Verständnis in den langen Weg eines Medizinproduktes von der Idee zur Anwendung am Patienten bringen.

Wir wollen aufzeigen, dass Medizinprodukte umfangreiche technische Tests durchlaufen, bevor sie in klinischen Studien erprobt und beim Patienten angewendet werden. Neue Herzschrittmacher-Modelle werden beispielsweise fast 40.000 Stunden geprüft, bis alle erforderlichen Tests durchgeführt sind. Diese Testdokumentation steht dann den Zulassungsstellen zur Verfügung. Hinzu kommt ein speziell für Medizinprodukte eingeführtes Qualitäts-Management-System, das Kontrollen im technischen Labor oder Chargen- und Stichprobenprüfungen umfasst, wenn die Produktion angelaufen ist.

Patientenschutz und Patientenwohl haben dabei höchste Priorität im Medizinprodukterecht. Das regulatorische System für Medizinprodukte bewährt sich seit Mitte der 90er Jahre. Medizinprodukte sind sicher, leistungsfähig und wirksam - und sie müssen dem Patienten nutzen.

Hierzu gehören hohe Anforderungen:

- eine Risikoanalyse und Risikobewertung zum Nachweis der Sicherheit,
- der Nachweis der Einhaltung aller relevanten normativen und regulatorischen Anforderungen,
- die Durchführung einer klinischen Bewertung zum Nachweis der Leistungsfähigkeit und Wirksamkeit sowie
- ein umfassendes Qualitätsmanagementsystem.

Im Folgenden werden die verschiedenen Phasen des Weges eines Medizinprodukts von der Idee zur Anwendung am Patienten aufgezeigt und mit praktischen Beispielen angereichert.

Phase 1: Von der Entwicklung einer Idee zum Prototypen

Am Anfang steht immer die Frage: Kann ich eine Erkrankung mit einem Medizinprodukt erfolgreich behandeln oder lindern? Kann ich ein bestehendes Verfahren verbessern? Oder: Eine Behandlung hat sich in einem Bereich hervorragend bewährt – können wir sie auf andere Gebiete übertragen? Solche Ideen werden sowohl von Ärzten als auch von Technikern und Ingenieuren in den Unternehmen entwickelt. Beispiel Herzschrittmacher: Das Prinzip wurde von der "einfachen" Stimulation des zu langsam schlagenden Herzens immer weiter entwickelt, so dass heute mit einem hochintelligenten Dreikammerschrittmacher auch die schwere Herzinsuffizienz in vielen Fällen erfolgreich behandelt werden kann (CRT – Kardiale Resynchronisation).

Ein großer Anteil aller Innovationen in der Medizintechnologie ist von Anwendern initiiert und entwickelt worden, vor allem so genannte Durchbruchinnovationen. Eine Ursache dafür ist, dass es die Ärzte sind, die den Patienten kennen, nicht die Ingenieure. Nach Untersuchungen und Expertenmeinungen kommen mehr als die Hälfte der Ideen für neue Produkte von den Anwendern: den Ärzten oder Pflegekräften.

Im letzten Jahrhundert sind viele Durchbrüche in der Medizin erzielt worden, die erst durch die Zusammenarbeit der Ärzte mit den Ingenieuren und Herstellern möglich wurden.

- Der Chirurg Professor Otto Roth entwickelte 1903 gemeinsam mit dem Ingenieur Bernhard Dräger die moderne Narkosetechnik, den Dräger-Roth-Narkoseapparat.
- Der Chirurg Dr. Franz Kuhn entwickelte 1908 gemeinsam mit dem Apotheker Carl Braun von B. Braun Melsungen das erste Verfahren zur industriellen Herstellung von sterilem Katgut als Nahtmaterial.
- Der deutsche Arzt Andreas Grüntzig hat in Zusammenarbeit mit der Firma Medintag die Ballon-Dilatation (PTCA) entwickelt und 1977 vorgestellt.
- Die amerikanischen Kardiologen Dr. Palmaz und Dr. Schatz entwickelten den ersten koronaren Stent, den Palmaz-Schatz-Stent, der dann in Zusammenarbeit mit der Industrie zur Serienreife gebracht und vertrieben wurde.

Die meisten Unternehmen der Medizintechnologie haben mittlerweile Prozesse geschaffen, um die Zusammenarbeit zwischen Ärzten und Ingenieuren zu fördern. Man kann dabei unterscheiden zwischen den vom Hersteller oder vom Arzt initiierten Innovationen.

In der frühen Forschungsphase suchen die Hersteller die Kooperation mit Universitäten, die in einem strategisch bedeutenden Gebiet Kompetenz aufgebaut haben. Das Ziel der Kooperation ist die Technologiegewinnung und der Technologietransfer, oft für konkrete zukünftige Produkte. Daneben wird die Grundlagenforschung unterstützt in Gebieten, die für den Hersteller jetzt oder zukünftig von Interesse sind, ohne dass klare Produktinteressen vorliegen.

Die Kontakte zwischen dem Arzt und den Wissenschaftlern der Industrie kommen meist über persönliche Netzwerke zustande. Innerhalb der Produktentwicklungsphase gibt es formalisierte Prozesse, die die frühe Einbindung von Kunden in die Entwicklung sicherstellen sollen. Spezielle Innovationsprozesse tragen dazu bei, dass die Kundenprobleme richtig verstanden werden und dass mögliche Ideen vom Kunden erfasst werden.

Am Ende des gesamten Ideen-Prozesses stehen die Präzisierung der Anwendungs idee mit Produkteigenschaften und die Verifizierung der Idee auf seine technische Machbarkeit.

Phase 2: Von der Entwicklung bis zur Marktzulassung: Nachweis der Sicherheit und Leistungsfähigkeit

Die Sicherheit und Leistungsfähigkeit der in Deutschland verwendeten Medizinprodukte ist durch eine Reihe aufeinander abgestimmter Verordnungen und Gesetze gegeben. Dazu gehören das am 1. Januar 1995 in Kraft getretene Medizinproduktegesetz (MPG) und die auf seiner Grundlage erlassenen Verordnungen, die die europäischen Richtlinien über aktive Implantate (90/385/EWG), über Medizinprodukte (93/42/EWG) und über In-vitro-Diagnostika (98/79/EG) in nationales Recht umsetzen.

Die Anforderungen an die Hersteller von Medizinprodukten sind von der Regeldichte vergleichbar mit denen bei Arzneimitteln. Dazu gehören die Risikoanalyse und die Risikobewertung zum Nachweis der Sicherheit, die Durchführung einer klinischen Bewertung bzw. Prüfung zum Nachweis der Leistungsfähigkeit und Wirksamkeit, sowie ein umfassendes Qualitätsmanagementsystem.

Medizinprodukte-Klassifizierung

Nach den europäischen Richtlinien gibt es für Medizinprodukte vier Klassen sowie "Aktive Implantate":

- Klasse I (geringes Risiko bei der Anwendung),
- Klasse II a (mittleres Risiko bei der Anwendung),
- Klasse II b (erhöhtes Risiko bei der Anwendung) und
- Klasse III/Aktive Implantate (hohes Risiko bei der Anwendung).

Für Medizinprodukte gelten je nach Gefährdungspotenzial, Anwendungsart und -dauer unterschiedliche Klassen mit differenzierten Prüfungen und Kontrollen.

Sicherheit: Risikoanalyse und Risikobewertung

Die Entwicklung der Technologie bzw. des Medizinprodukts orientiert sich von Beginn an maximalen Sicherheits-Anforderungen. Der Prozess wird begleitet von einer Risikoanalyse, die den Nutzen des Produkts dem möglichen Risikopotenzial des Produkts gegenübergestellt. Ein umfangreiches Regelwerk gibt die Bewertung dieser Parameter vor. Viele Labortests und eine klinische Bewertung sind erforderlich, um die Sicherheit und Leistungsfähigkeit eines Medizinproduktes vor dem ersten Einsatz am Menschen bestmöglich zu gewährleisten.

Vor der Anwendung am Patienten muss auf Basis umfangreicher Tests sichergestellt sein: Das Produkt erfüllt seine Zweckbestimmung und ist bei zweckbestimmungsgemäßem Gebrauch sicher zum Wohle des Patienten anwendbar. Ein eventuell verbleibendes Restrisiko muss dabei immer kleiner sein als der klinische Nutzen für den Patienten.

Anders als das Arzneimittelrecht schützt das Medizinprodukterecht zudem nicht nur den Patienten, sondern auch Anwender und Dritte. Der Schutzbereich ist also weiter gesteckt, was einen höheren Aufwand bei der Risikobewertung von Medizinprodukten bedeutet.

Technische Entwicklung und Tests

Die Grundlage für die Entwicklung eines Medizinprodukts ist ein "Pflichtenheft". Es enthält alle relevanten nationalen, europäischen und internationalen, normativen, gesetzlichen, technischen und regulativen Anforderungen an das neue Produkt.

Die technische Entwicklung findet dann in interdisziplinären Entwicklungsgruppen statt. Im Falle eines neuen Herzschrittmachers können das beispielsweise mehrere hundert hochqualifizierte Mitarbeiter sein. Jedem abgeschlossenen Entwicklungsschritt folgen dabei umgehend umfangreiche Verifikationstests.

Bei der Entwicklung einer neuen Schrittmachergeneration waren die Mitarbeiter verschiedener Entwicklungs- und Testabteilungen beispielsweise über einen Zeitraum von mehr als 4 Jahren beschäftigt.

Die Entwicklungs-/Designphase endet mit der Übergabe der Testmuster an die von der Entwicklung unabhängige Validierungsabteilung und dem Bestehen aller Tests.

Ein Medizinprodukt, das die gesetzlichen Produkthanforderungen über die technische und klinische Dokumentation nachweislich erfüllt, hat einen Prozess durchlaufen, der folgende Verfahrensschritte und Produkteigenschaften beinhaltet:

- Minimierung, Analyse und Bewertung verbleibender Produktrisiken
- Sicherstellung der biologischen Verträglichkeit, Verringerung oder Vermeidung von Infektionsrisiken
- Gewährleistung der mechanischen, elektrischen und elektromagnetischen Produktsicherheit
- Prüfung und Hinweise zur Kombinierbarkeit mit Fremdprodukten
- Prüfung der produktbezogenen Sicherheits- und Gebrauchsanweisung auf Vollständigkeit und Verständlichkeit
- Einhaltung ausgelobter Produkteigenschaften und Spezifikationen
- Gewährleistung der Messgenauigkeit
- Überwachung des Herstellers und des Medizinprodukts während des Produktlebenszyklus

Beispiel Gelenkimplantate

Zum Nachweis der Erfüllung der gesetzlichen Produkthanforderungen an die Funktion, Qualität, Sicherheit und Zuverlässigkeit müssen die Hersteller von Implantaten umfangreiche Tests durchführen und dokumentieren. Internationale Normen (DIN EN ISO), die alle fünf Jahre überarbeitet werden müssen, legen diese technischen Produkthanforderungen fest. Zu den Anforderungen an die Materialien chirurgischer Implantate existieren beispielsweise 13 verschiedene Normen für Metalle (ISO 5832), 6 verschiedene Normen für Kunststoffe (ISO 5833 und 5834) und eine spezielle Norm für Keramik (ISO 6474).

In der Gelenkendothetik legt die Norm DIN EN ISO 14630 die allgemeinen Anforderungen an "nichtaktive chirurgische Implantate" fest. Die Normen DIN EN ISO 21534 ("Implantate zum Gelenkersatz"), DIN EN ISO 21535 ("Hüftgelenkersatz"), DIN EN ISO 21536 ("Kniegelenkersatz") und DIN EN ISO 14602 ("Implantate zur Osteosynthese") enthalten darüber hinaus weitere "besondere Anforderungen" an nichtaktive chirurgische Implantate.

Die spezielle Norm für den Hüftgelenkersatz (ISO 21535 - Besondere Anforderungen an Implantate für den Hüftgelenkersatz) umfasst die Aspekte Begriffsdefinition, beabsichtigte Funktion, Konstruktionsmerkmale, Werkstoffe, Designprüfung, Herstellung, Sterilisation, Verpackung, Bereitstellung von Informationen und Prüfverfahren.

Für Gelenkersatz-Implantate gibt es zahlreiche spezielle Prüfnormen: insgesamt 13 Normen für Hüftimplantate, 8 für Knieimplantate, 6 für Wirbelsäulenimplantate und 9 für Trauma-Implantate in der Unfallchirurgie.

Die Prüfnorm zur Belastung und zum Verschleiß des Hüftgelenkersatzes umfasst beispielsweise 5 Millionen Zyklen zur Beanspruchung des Prothesenkopfes und 10 Millionen Testzyklen zum Übergang des Prothesenhalses zum Hüftprothesenschaft. Teilweise durchlaufen die Unternehmen freiwillig rund 15 Millionen Zyklen. Diese Verschleißprüfungen bei Hüftgelenkprothesen werden von speziell dafür entwickelten Geräten durchgeführt, für die die Normen zahlreiche Parameter wie Kraftverlauf, Kraftmaximum, Prüffrequenz, Winkel, Rotation, Prüftemperatur und Lastzyklenzahl vorgeben.

Beim Kniegelenkersatz simulieren spezielle Prüfverfahren die Verwendung eines Implantats bei Dauerbelastung. Je nach Test werden rund 10 Millionen Zyklen durchgeführt. Einzelne, speziell entwickelte Simulationsgeräte für Knieimplantate kommen mittlerweile auf 1,2 Milliarden Gangzyklen. Um verschiedene Situationen der Kniebänder darstellen zu können, wird der Simulatorenaufbau dabei entsprechend verändert.

Die Einhaltung dieser speziellen Prüfnormen stellen Mindestanforderungen dar. Der eigentliche Prüfaufwand kann entsprechend der jeweiligen Risikoanalyse höher sein kann.

Bei der Prüfung der Auslegung (Technische Dokumentation) eines Medizinprodukts prüft die Benannte Stelle auch die präklinische Testung. Die Benannten Stellen legen dabei großen Wert auf diese Testungen. Bei zu geringer Testung werden erweiterte Testungen beim Hersteller verlangt, bevor die Auslegungsdokumentation freigegeben wird.

Beispiel Herzschrittmacher

Der Dokumentationsumfang für ein Herzschrittmachersystem ist festgelegt durch die Europäische Richtlinie für aktive Implantate (90/385/EWG), spezielle Normen, die Vorgaben der "Global Harmonisation Task Force" (STED = Summary TEchnical Documentation for Demonstrating Conformity to the Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices) sowie Spezialanforderungen der Benannten Stelle.

Über 100 zulassungsrelevante Normen sind für aktive Implantate (Schrittmacher oder Defibrillator) zu beachten – und zusätzlich mehr als 100 unternehmenseigene Normen.

Nach Abschluss der Produktentwicklung werden durch die Validierungsabteilung mehrere hundert umfangreiche Tests durchgeführt. Sie dienen zum Nachweis

- der Einhaltung der Vorgaben des Lastenheftes: Klinische Funktionalität; Sterilität, Sterilisierbarkeit; Biokompatibilität; Kompatibilität; Elektrische Sicherheit; MRI-Kompatibilität; Unempfindlichkeit gegen elektromagnetische Strahlung; Lebensdauer; Transporttests; Technische Funktionalität;
- der Einhaltung aller normativen Anforderungen;
- der Einhaltung der Grundlegenden Anforderungen der entsprechenden Europäischen Medizinproduktlinie.

Der interne Testaufwand bei einem Herzschrittmachersystem beträgt rund 40.000 Stunden. Die technische Dokumentation umfasst am Ende der Testreihen rund 7 Aktenordner. Die Ergebnisse dieser Tests sind Teil der Gesamtdokumentation, die Grundlage für die Konformitätsbewertung durch die Benannte Stelle ist.

Bei jedem aktiven Implantat werden allein in der Endfertigung mehr als 1.000 mechanische Prüfmerkmale untersucht. Bereits zuvor durchläuft jede eingebaute Komponente eine Vielzahl von Prüfungen. Abschließend werden in der elektrischen Endmessung alle Merkmale erneut überprüft.

Bei der Produktion jeder einzelnen Herzschrittmacher-Elektrode haben Qualitätsprüfungen einen Anteil von 30-40 Prozent. In der Langzeiterprobung wird unter Simulation von Alterungsprozessen die Qualität des Implantats in Bezug auf seine gesamte Lebensdauer überprüft, noch bevor es auf den Markt kommt. Ein Beispiel: Bevor ein neuer Elektrodentyp Marktreife hat, wird daher allein die Biegelast (hält die Elektrode unter Belastung der Pumpleistung des Herzens stand?) viele Hundert Millionen Mal geprüft.

Jeder einzelne Produktionsschritt und jedes einzelne Testergebnis werden ausführlich dokumentiert und – im Falle von Implantaten – mindestens 15 Jahre lang aufbewahrt, sodass sich auch noch nach einem Vierteljahrhundert jeder einzelne Schritt für jedes einzelne Produkt zurückverfolgen lässt. Die technische Dokumentation wird zudem von den Benannten Stellen stichprobenartig geprüft.

Leistungsfähigkeit: Klinische Bewertung und klinische Studien

Neben der technischen Sicherheit müssen die Hersteller die klinische Leistungsfähigkeit und die Vertretbarkeit des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses durch eine klinische Bewertung und klinische Prüfungen (klinische Studien) ihrer Produkte belegen können.

Medizinprodukte müssen nachweislich in der Lage sein, die in der Produktkennzeichnung beschriebene technische Leistung zu erbringen, um die vom Hersteller ausgelobte medizinische Funktion erfüllen zu können. Diese Leistungsmerkmale beziehen sich auf Produkteigenschaften wie z. B. Funktionalität, Dichtigkeit, Kompatibilität, Klebefestigkeit, Druckfestigkeit, Sterilität oder Messgenauigkeit eines Produkts. Aus diesem Grund verlangt das Gesetz für jedes Medizinprodukt die Durchführung einer klinischen Bewertung.

Für alle aktiven implantierbaren Medizinprodukte und Produkte der Klasse III sind klinische Prüfungen durchzuführen, sofern nicht die Verwendung bestehender klinischer Daten ausreichend gerechtfertigt ist. Für Implantate und Klasse III-Produkte ist eine klinische Prüfung immer erforderlich, wenn einer der folgenden Punkte zutrifft:

- Es handelt sich um ein komplett neuartiges Implantat oder Klasse III-Produkte (d. h. es gibt keine klinischen Literaturdaten zu einem vergleichbaren Produkt bzw. es gibt kein vergleichbares Produkt).
- Ein bestehendes Produkt wurde so modifiziert, dass ein signifikanter Einfluss auf die klinische Sicherheit und das Leistungsvermögen zu erwarten ist.
- Es handelt sich um ein Produkt mit einer neuen Indikation.
- Es wird neues sicherheitsrelevantes Material verwendet bzw. ein bekanntes Material wird in einer neuen anatomischen Region des Körpers verwendet oder das Medizinprodukt wird langfristiger angewendet.
- Die zur Verfügung stehende Literatur reicht nicht aus, um alle identifizierten klinischen Risiken der nachfolgenden Punkte adäquat zu adressieren (medizinische Anwendung; gewählte technische Lösung; Aspekte, die sich auf das Design bzw. die spezifische Anwendung des Produktes beziehen).

Die Durchführung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten orientiert sich an den gleichen Anforderungen wie für den Arzneimittelbereich. Dazu gehören:

- ein dezidiertes Prüfplan (nach DIN EN ISO 14155:2011) durch einen qualifizierten Leiter der klinischen Prüfung (Prüfarzt),
- der Nachweis der Sicherheit des betreffenden Produktes,
- eine Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde BfArM (§ 22a MPG),
- die zustimmende Bewertung der zuständigen Ethik-Kommission (§ 20 Abs. 1 MPG),
- die Aufklärung und Einwilligung des Patienten und
- der Abschluss einer Probandenversicherung.

Weitere Details sind in der Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MPKPV) und in der Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (MPSV) geregelt. Die Qualitätsanforderungen für klinische Prüfungen von Medizinprodukten (Norm EN ISO 14155 – Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen) und Arzneimittelstudien (ICH-GCP) sind also durchaus vergleichbar.

Qualitätsmanagementsystem

Die Errichtung und Aufrechterhaltung von Qualitätsmanagementsystemen (QM-Systeme) beruhte ursprünglich hauptsächlich auf der Norm DIN EN ISO 9001. Für Medizinprodukte gilt jedoch seit dem Jahr 2003 die sektorspezifische, von der EU-Kommission in Auftrag gegebene und harmonisierte Norm DIN EN ISO 13485:2012 ("Medizinprodukte - Qualitätsmanagementsysteme - Anforderungen für regulatorische Zwecke"). Die QM-Systeme von Medizinprodukte-Herstellern werden in Deutschland durch staatlich benannte Stellen zertifiziert.

Nach der Erstzertifizierung finden jährliche Wiederholungsaudits der Benannten Stellen statt, gefolgt von "Zertifizierungsaudits". Diese werden spätestens alle fünf Jahre durchgeführt, verbunden mit der Neuausstellung der "Konformitätsbescheinigung" durch die Benannte Stelle. Erst diese Bescheinigung berechtigt den Hersteller zur Ausstellung der "Konformitätserklärung" sowie zur Anbringung der CE-Kennzeichnung auf sein Produkt.

Konformitätsbewertungsverfahren/CE-Kennzeichnung

Voraussetzungen für die CE-Kennzeichnung am Beispiel eines aktiven Implantats sind:

- Ein zertifiziertes Qualitätsmanagementsystem (nach EN ISO 13485 sowie ein QM-Zertifikat nach Anhang 2 oder 5 der europäischen Richtlinie 90/385/EWG)
- Nachweis der Einhaltung der normativen und gesetzlichen Anforderungen (z. B.: Risikoprüfung, technische und biologische Sicherheit, Funktionstauglichkeit, Gebrauchstauglichkeit, Sterilisationsnachweis, klinische Bewertung).

Das Konformitätsbewertungsverfahren durch die Benannte Stelle hat folgenden Ablauf:

1. Antragstellung bei der Benannten Stelle
2. Versendung der Technischen und Klinischen Dokumentation an die Benannte Stelle
3. Bewertung der Technischen Dokumentation durch die verschiedenen Fachspezialisten der Benannten Stelle; Bewertung der Klinischen Dokumentation durch unabhängige, erfahrene Fachärzte der Benannten Stelle
4. Klärung von Nachfragen, eventuell Anpassung von Dokumenten bzw. Durchführung von Zusatztests
5. Abschluss der technischen und der klinischen Konformitätsbewertung
6. Ausstellung der Konformitätsbescheinigung für maximal 5 Jahre
7. Auf Basis dieser Konformitätsbescheinigung sowie den Zertifikaten für das Qualitätsmanagementsystem erstellt der Hersteller die Konformitätserklärung.
8. Die Konformitätserklärung ist die Voraussetzung für die Anbringung der CE-Kennzeichnung und damit für das Inverkehrbringen des Medizinprodukts im Europäischen Wirtschaftsraum und ggf. in EU-Drittländern (über gegenseitige Anerkennungsabkommen der EU).

Die europäische Medizinprodukte-Richtlinie 90/385/EWG ermöglicht dem Hersteller aktiver Implantate, die Konformität seiner Produkte entweder nach Anhang 3 und 5 (Baumusterprüfung) oder nach Anhang 2 (Konformitätserklärung/Prüfung der Produktauslegung) durchzuführen. Diese Wahlmöglichkeit hat sich bewährt und ermöglicht es den Herstellern, die Konformität ihrer Produkte auch bei Benannten Stellen durchführen zu lassen, die nicht das Qualitätsmanagementsystem des Herstellers überwachen und zertifizieren

Der Umfang der vom Hersteller im Rahmen der Entwicklung, Verifizierung und Validierung durchgeführten Tests ist wesentlich umfangreicher als die Tests, die im Rahmen einer Baumusterprüfung durch die Benannte Stelle stichprobenartig durchgeführt werden können.

Fazit: Die CE-Kennzeichnung darf nur angebracht werden, wenn die umfangreichen gesetzlichen Anforderungen erfüllt sind. Sie steht deshalb auch für umfassende Sicherheit, Leistungsfähigkeit und somit für extern neutralüberprüfte Qualität des Produkts.

Benannte Stellen

Das Konformitätsbewertungsverfahren für Medizinprodukte wird durch so genannte "Benannte Stellen", die staatlich überwacht werden, durchgeführt. In Deutschland gibt es 13 und europaweit 62 dieser Zulassungsstellen für Medizinprodukte (Stand: Januar 2016), beispielsweise die TÜVs oder die DEKRA. Es handelt sich um nach europaweit einheitlichen Kriterien "benannte" (in Deutschland teilweise auch "akkreditierte") nationale Prüfstellen, die das Konformitätsbewertungsverfahren des Herstellers auditieren und zertifizieren. Damit erhält der Hersteller eine befristete Berechtigung zur Ausstellung der Konformitätserklärung und Anbringung der CE- Kennzeichnung.

Mit einer Durchführungsverordnung, die im Oktober 2013 in Kraft getreten ist, legt die Europäische Kommission konkretere und strengere Kriterien für die Benennung von diesen Zulassungsstellen für Medizinprodukte europaweit einheitlich fest. Außerdem legt die Kommission darin fest, welche Aufgaben die Benannt Stellen bei der Durchführung von Audits und Bewertungen von Medizinprodukten erfüllen müssen.

Mit der Durchführungsverordnung der Europäischen Kommission liegen klarere Grundlagen für unangekündigte Audits, Probenahmen oder gemeinsame Bewertungen durch Benannte Stellen vor. Ausgewählte Regelungen:

- Ein Mitgliedstaat benennt eine Benannte Stelle erst nach einer "gemeinsamen Bewertung" durch Sachverständige der Kommission und der Mitgliedstaaten. Die Bewertungsberichte werden allen übrigen Mitgliedstaaten zur Verfügung gestellt.
- Die Mitgliedstaaten müssen die Benannten Stellen in bestimmten Abständen überwachen und überprüfen, damit diese die Anforderungen lückenlos einhalten. Ist dies nicht der Fall, muss der Mitgliedstaat die Benennung der Stelle zurückziehen.
- Die Anforderungen der Mitgliedstaaten an Kenntnisse und Erfahrungen des Personals der Benannten Stellen werden erläutert.
- Es wird vorgeschrieben, dass die Benannten Stellen unangekündigte Betriebsaudits nach dem Zufallsprinzip durchführen und in diesem Zusammenhang entsprechende Proben der Produktion überprüfen. Versäumt es die Benannte Stelle, Zufallsproben zu überprüfen, so wird ihre Benennung ausgesetzt oder widerrufen.
- Kann der Ersatz oder die Verfälschung von Rohmaterial, wie im Fall der Brustimplantate (PIP), zu Risiken führen, überprüft eine Benannte Stelle auch, ob die Menge der Endprodukte mit der Menge des erworbenen Rohmaterials übereinstimmt.

Marktüberwachung

Verschiedene Instanzen kontrollieren die Einhaltung der Grundlegenden Anforderungen und Qualitätssicherungsmaßnahmen:

- Landesbehörden: Die zuständigen Behörden (z.B. Regierungspräsidien, Gewerbeaufsichtsämter) überwachen die Hersteller und ihre Produkte, aber auch den Handel, medizinische Einrichtungen und die beruflichen Anwender.
- Benannte Stellen: Neutrale Auditier-, Zertifizier- und Prüfstellen für Produkt- und Qualitätsmanagementprüfungen bestimmter Medizinprodukte.
- ZLG: Die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten ist die Behörde zur Benennung und Überwachung der Benannten Stellen. Sie wirkt sachverständig über die nationale "Deutsche Akkreditierungsstelle" (DAkkS) auch bei der Akkreditierung von Benannten Stellen mit.
- BfArM, PEI und Ethik-Kommissionen: Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und das Paul Ehrlich-Institut (zuständig für bestimmte In-vitro-Diagnostika) sind zuständig für die Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken bei Medizinprodukten. BfArM und PEI genehmigen klinische Prüfungen mit Medizinprodukten und Leistungsbewertungsprüfungen von In-vitro-Diagnostika. Hierbei sind die Voten öffentlich-rechtlicher Ethik-Kommissionen zu beachten.

Re-Audits

Die "CE-Zulassung" besteht bei Medizinprodukten in der Ausstellung der "Konformitätsbescheinigung" durch Benannte Stellen und in der jährlichen Re-Auditierung der Produktion und der Produkte. Spätestens alle drei Jahre werden das Qualitätsmanagementsystem und spätestens alle fünf Jahre die Produkte zusätzlich "re-zertifiziert", da die Zertifikate zeitlich befristet sind. Daher hat die Konformitätserklärung zum jeweiligen Produkt nur ein kurzes Haltbarkeitsdatum. Damit geht das Medizinprodukterecht über die Anforderungen des Arzneimittelgesetzes (AMG) weit hinaus, das weder eine "Re-Auditierung" noch eine "Re-Zertifizierung" kennt. Bei Arzneimitteln findet daher im Gegensatz zu Medizinprodukten keine regelmäßige Nachzulassung statt.

Unangekündigte Audits

Die EU-Kommissionsempfehlung aus dem Jahr 2013 (2013/473/EU) verpflichtet zudem alle Benannten Stellen im Bereich Medizinprodukte, regelmäßig innerhalb von drei Jahren ein bis drei unangekündigte Audits (UAA) bei Herstellern durchzuführen. Darüber hinaus können nach der Empfehlung auch die Unterauftragnehmer und Lieferanten der Hersteller unangekündigt auditiert werden. Die UAAs erfolgen nach der EU-Vorgabe immer mit mindestens zwei Manntagen vor Ort und berücksichtigen primär die Qualitätssicherung.

Der europäische Verband der Benannten Stellen hat die Anzahl der im Jahr 2015 durchzuführenden UAAs auf rund 5.000 geschätzt. Die neue europäische Medizinprodukte-Verordnung (Medical Device Regulation – MDR) hat zum Ziel, die UAAs rechtsverbindlich einzuführen und die Modalitäten der Durchführung der UAAs zu bestimmen.

Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten

Das Medizinproduktegesetz schreibt vor, dass alle Medizinprodukte nur dann betrieben oder angewendet werden dürfen, wenn sie keine Mängel aufweisen, durch die Patienten, Beschäftigte oder andere Personen gefährdet werden könnten. Dies gilt für die erste Inbetriebnahme ebenso wie für jede weitere Anwendung.

Die Anwendung und der Betrieb von Medizinprodukten ist in medizinischen Einrichtungen professionellen Fachkräften vorbehalten. Dies ist in der Medizinprodukte-Betreiberverordnung detailliert geregelt. So müssen nicht nur Medizinproduktebücher für die Dokumentation lückenlos geführt werden, sondern auch regelmäßig sicherheitstechnische und ggf. messtechnische Kontrollen nachgewiesen werden. Dass solche Kontrollen für die Patientensicherheit unverzichtbar sind, ist insbesondere bei lebenserhaltenden Geräten wie etwa Säuglingsinkubatoren oder maschinellen Beatmungsgeräten naheliegend.

Dokumentations- und Instandhaltungspflichten

Zum hohen Sicherheitsstandard von Medizinprodukten gehört auch die sorgfältige Dokumentation aller Vorgänge, um bei Fehlern oder Schäden die Anwendungs- und Vertriebswege nachvollziehen zu können.

Die Betreiber von Medizinprodukten, wie etwa Krankenhäuser und Arztpraxen, müssen dafür sorgen, dass Wartung, Instandsetzung und hygienische Aufbereitung regelmäßig und von Fachleuten durchgeführt werden. So muss beispielsweise die hygienische Aufbereitung mit validierten Verfahren entsprechend dem Standard des Robert Koch-Instituts und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) durchgeführt werden.

Prüfpflichten

Sicherheits- und messtechnische Kontrollen müssen ebenfalls regelmäßig nachgewiesen werden. So müssen bestimmte kritische Geräte, wie z.B. Beatmungsgeräte, mindestens alle zwei Jahre nach den anerkannten Regeln der Technik geprüft und die Prüfung dokumentiert werden.

Meldepflichten

Die Hersteller, Betreiber, Anwender und Händler eines Medizinprodukts sind verpflichtet, Vorkommnisse, das sind produktbezogene unerwünschte Ereignisse, unverzüglich der zuständigen Bundesoberbehörde, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. an das Paul Ehrlich-Institut (PEI) zu melden, um vorbeugend Gefahren abzuwehren. Die Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken regelt die Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung.

Ein meldepflichtiges "Vorkommnis" ist definiert als eine Funktionsstörung, ein Ausfall, eine Änderung der Merkmale oder der Leistung, eine unsachgemäße Kennzeichnung oder Gebrauchsanweisung eines Medizinprodukts, die unmittelbar oder mittelbar zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes eines Patienten, eines Anwenders oder einer anderen Person geführt hat, geführt haben könnte oder führen könnte.

Das BfArM bewertet das Risiko des Vorkommnisses. Hierzu ergreift der Hersteller in Zusammenarbeit mit dem BfArM korrektive Maßnahmen zur Beseitigung des bestehenden Risikos.

Langzeitbeobachtung

Zur strukturierten Langzeitbeobachtung (PMS = Post Market Surveillance) eines Unternehmens gehören folgende Aspekte:

- Post Market Clinical Follow-up (PMCF), sonstige Studien
- Produktionsüberwachung
- Qualitätsmanagement
- Vigilanzsystem/Meldung von Vorkommnissen (BfArM)
- Beobachtung von Mitbewerbern
- Kundenkontakte
- Service, Wartung, Instandhaltung, sicherheitstechnische und messtechnische Kontrollen
- Literaturbeobachtung
- Marktanalysen
- Chargenprüfungen/Stichprobenprüfungen
- Bewertung und Maßnahmen im Hinblick auf einen evtl. Off-Label-Use
- Kontinuierliche Überprüfung und Aktualisierung der Klinischen Bewertung

Phase 3: Von der Markteinführung zur Erstattung

Die Aus- und Weiterbildung der Anwender

Ärzte sind keine Techniker. In der Anwendung hochsensibler, neuer Geräte oder neuer Operationsverfahren werden sie daher zunächst vom technischen Personal des Herstellers informiert und geschult. So ist etwa die Platzierung der Elektroden eines Dreikammerschrittmachers kein Problem für den Arzt, doch für die optimale Programmierung des Computers im Schrittmacher ist Spezialwissen notwendig. Die Ärzte, die als erste dieses Spezialwissen erwerben, geben es dann an Ärzte weiter, die bei ihnen hospitieren.

Der Erfolg einer Patientenversorgung mit Medizintechnologien ist ein Zusammenspiel von gutem Produkt, gutem Arzt und verantwortungsbewusst handelndem Patienten. Die wichtige Rolle des Anwenders bzw. Implanteurs ist einer der wesentlichen Unterschiede zum Arzneimittelsektor. Deshalb ist gerade bei komplexeren Medizintechnologien das Thema Aus- und Weiterbildung der Ärzte und Operateure von besonderer Bedeutung.

Erstattung durch die GKV

Medizinprodukte werden sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich der medizinischen Versorgung angewendet. Im Vergleich zu Arzneimitteln unterscheiden sich die Erstattungsmodalitäten im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) jedoch grundlegend.

Während Arzneimittel im ambulanten Bereich mit Ausnahme der in § 34 SGB V aufgeführten Ausnahmetatbestände angewendet werden dürfen und dem Grunde nach erstattungsfähig sind, unterliegt die Zulässigkeit der Anwendung von Medizinprodukten zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung im ambulanten Bereich dem so genannten Erlaubnisvorbehalt.

Das bedeutet, sie dürfen vorbehaltlich einem positiven Urteil des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach § 91 SGB V zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung nicht angewendet werden und sind somit grundsätzlich von der Erstattung durch die GKV ausgenommen. Die CE-Kennzeichnung für Medizinprodukte bringt damit dem Grunde nach keine Erstattungsfähigkeit in der GKV mit sich, ist aber zwingend deren Voraussetzung.

Im ambulanten Bereich sind Medizinprodukte durch die GKV gesondert nur erstattungsfähig, wenn diese in Zusammenhang mit einer anerkannten Therapie oder Behandlungsmethode erbracht werden und zur weiteren Verwendung beim Patienten verbleiben oder nach einer einmaligen Verwendung verbraucht sind. Davon sind teilweise Medizinprodukte mit einem geringen Materialwert - der sogenannte Praxisbedarf - ausgenommen. Die übrigen Kosten für Medizinprodukte gelten als Betriebskosten der Arztpraxen und werden im Rahmen der GKV als Teil des Honorars über die jeweilige EBM-Nummer indirekt mit vergütet.

Medizinprodukte, die als Hilfsmittel erstattungsfähig sind, werden durch die Aufnahme im Hilfsmittelverzeichnis einer zusätzlichen Qualitätsprüfung unterzogen und unterliegen unterschiedlichen preislichen vertraglichen Erstattungsregeln.

Im Krankenhausbereich gilt das Prinzip der Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt. Das heißt, hier sind neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden grundsätzlich einsetzbar, solange sie vom G-BA nach §137 c SGB V nicht ausgeschlossen wurden. In der Regel werden die Produkte über das Fallpauschalensystem abgegolten. Ausgenommen von der Erstattung sind Anlagegüter, die über die duale Krankenhausfinanzierung refinanziert werden.

Neu ist seit Januar 2016 ein zusätzliches Nutzenbewertungsverfahren für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) mit Medizintechnologien mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137 h SGB V. Danach werden Medizintechnologien, deren Anwendung im Krankenhausbereich ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept zugrunde liegt und die besonders invasiv sind, einer zusätzlichen Bewertung durch den G-BA unterzogen. Wenn der G-BA feststellt, dass der Nutzen der Methode nicht ausreichend belegt ist, wird eine Nutzenstudie in Auftrag gegeben. Nicht betroffen sind Schrittinnovationen, Technologien mit geringerem Risiko sowie Prozeduren, die sich im bestehenden DRG-Katalog abbilden lassen.

Hinweis:

Reportageserie "Von der Idee zum Patienten"

In einer Reportageserie des BVMed zur Medizinprodukteentwicklung werden Verantwortliche aus den Bereichen Forschung & Entwicklung, Klinische Studien, Zulassung, Qualitätssicherung und Marktbeobachtung porträtiert. Der Blick hinter die Kulissen zeigt, was die Branche für die Patientenversorgung und Patientensicherheit investiert.

Reportage Teil 1: Forschung & Entwicklung

Reportage Teil 2: Klinische Studien

Reportage Teil 3: Zulassung

Reportage Teil 4: Qualitätsmanagement

Reportage Teil 5: Der Sicherheitsbeauftragte

Link:

www.bvmed.de/reportagen

Kontakt:

Manfred Beeres, Leiter Kommunikation/Presse
BVMed - Bundesverband Medizintechnologie e.V.

Reinhardtstr. 29 b, D - 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 246 255-20,

beeres@bvmed.de

www.bvmed.de

Der BVMed vertritt als Wirtschaftsverband über 230 Industrie- und Handelsunternehmen der Medizintechnik-Branche. Im BVMed sind u. a. die 20 weltweit größten Medizinproduktehersteller im Verbrauchsgüterbereich organisiert. Die Medizinprodukteindustrie beschäftigt in Deutschland rund 190.000 Menschen und investiert rund 9 Prozent ihres Umsatzes in die Forschung und Entwicklung neuer Produkte und Verfahren.