

Interview: Teil 1

Regulatorisches Know-how bietet Vorteile bei der Entwicklung

Als Medizintechnikunternehmen muss man zahlreiche regulatorische Anforderungen erfüllen, um Medizinprodukte in Europa zu vertreiben. Im Gespräch mit Caroline Ref, Projektmanagerin im Team Gesundheit der BIOPRO Baden-Württemberg, erklärt Alexander Fink, Geschäftsführer der Metecon GmbH aus Mannheim, welche regulatorischen Vorgaben für eine CE-Kennzeichnung zu beachten sind und welche Aufgaben insbesondere auf Gründer zukommen.

Wenn man ein Medizinprodukt auf den Markt bringen will, so muss man in Europa eine CE-Kennzeichnung für Medizinprodukte für das Produkt bekommen. Hier gibt es verschiedene Einteilungen. Können Sie dies erläutern?

Im Moment gibt es drei verschiedene Richtlinien für das Konformitätsbewertungsverfahren, bzw. die CE-Kennzeichnung bei Medizinprodukten: eine für die klassischen Medizinprodukte, eine für die aktiven implantierbaren Medizinprodukte und eine für In-vitro-Diagnostika. Sie ähneln sich in weiten Zügen. Zum Beispiel verbindet der Punkt des Risikomanagements die Richtlinien. Wenn ein Medizinprodukt zudem eine Maschine ist, so gilt hier auch noch die Maschinenrichtlinie. So können auch noch weitere Richtlinien auf ein Medizinprodukt anwendbar sein. In jeder Richtlinie sind grundlegende Anforderungen gestellt und diese müssen, um die CE-Kennzeichnung zu erhalten, erfüllt werden. Hier gibt es etablierte Wege, diese Anforderungen zu erfüllen, zum Beispiel durch die Anwendung von harmonisierten Normen den Nachweis durch Tests in akkreditierten Prüflaboren.

Medizinprodukte werden anhand ihres Risikos in verschiedene Klassen eingeteilt. Wie wirkt sich dies auf den regulatorischen Prozess aus?

Die verschiedenen Risikoklassen I, IIa, IIb und III unterscheiden sich hauptsächlich in ihrem Weg zur CE-Kennzeichnung, also dem Konformitätsbewertungsverfahren. Für ein Klasse-I-Produkt muss man eine Technische Dokumentation erstellen und diese auf Verlangen jederzeit vorzeigen können. Ab Klasse IIa aufwärts gibt es zunehmend komplexere Verfahren unter Einbezug einer Benannten Stelle. Da das Produkt von seinen Funktionalitäten her komplexer ist, erhöhen sich damit natürlich auch die Anzahl der möglichen Risiken und auch der Aufwand zur Dokumentation der Entwicklung, aber an der Grundstruktur der Technischen Dokumentation ändert sich nur wenig. Wenn die neue Verordnung kommt (Anm. der Redaktion: Auf EU-Ebene wird seit einigen Jahren eine neue



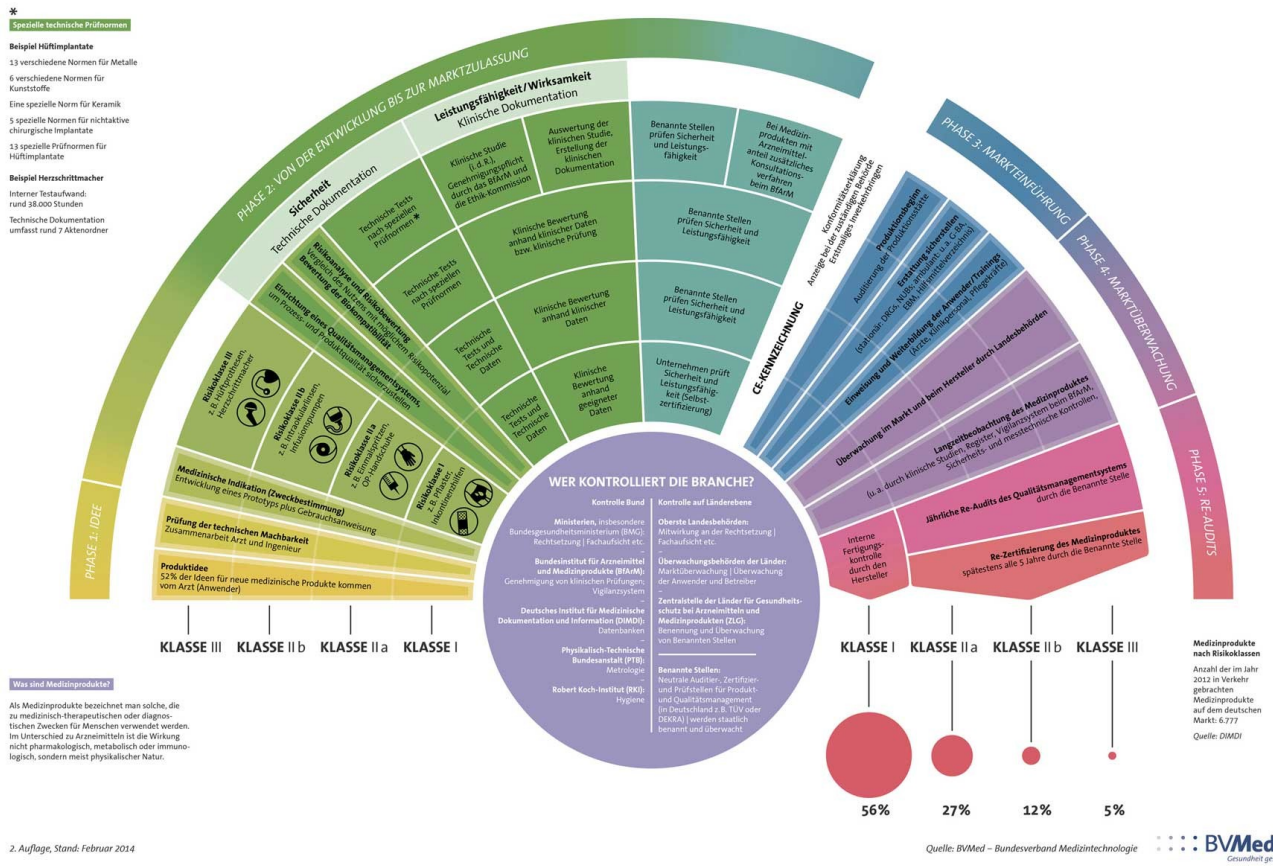
Alexander Fink, Geschäftsführer der Metecon GmbH
© Pott/BIOPRO

Medizinprodukte-Verordnung erarbeitet.), werden die oben genannten Richtlinien zusammengeführt. Die Verordnung hat im Vergleich zur Richtlinie noch den Zusatz, dass keine Überführung in nationales Recht mehr notwendig ist; damit schafft man eine homogene Situation in ganz Europa.

Wie erfolgt die Prüfung meines Unternehmens/meiner Produkte durch die Benannte Stelle?

Als Medizinprodukte-Hersteller hat man üblicherweise ein Qualitätsmanagementsystem auf Basis der DIN EN ISO 13485, die spezifisch die Anforderungen an ein Medizintechnikunternehmen abdeckt. Die Benannte Stelle überwacht dieses Qualitätsmanagementsystem des Unternehmens. Dieses System bezieht sich nicht nur auf die Produktion, sondern auch auf die Rahmenbedingungen, wie

DER LANGE WEG EINES MEDIZINPRODUKTES VON DER IDEE BIS ZUR ANWENDUNG AM PATIENTEN



Der lange Weg eines Medizinprodukts von der Idee bis zur Anwendung am Patienten (Stand Februar 2014)
 © BVMed

zum Beispiel die Tätigkeit der Geschäftsführung, die Qualifikation des Personals und auch die Lieferantenauswahl. Um nun ein Zertifikat zu bekommen, lässt der Hersteller von einer Benannten Stelle in einem Audit prüfen, ob das Unternehmen die Anforderungen der Norm erfüllt. Der Auditor kommt dazu ins Unternehmen und prüft dies in einem zwei- oder mehrtägigen Audit. Dabei wird auch immer eine Auswahl von Produkten auditiert. Es wird genauestens geprüft, ob beispielsweise für dieses Produkt der Entwicklungsprozess, die Dokumentation, die Produktion und die spätere Marktverfolgung normkonform erfüllt werden. Sind alle Anforderungen erfüllt, erhält der Hersteller das Zertifikat und muss alle drei Jahre – früher waren es fünf Jahre – umfangreichere Re-Zertifizierungsaudits für das Unternehmen durchführen. Sogenannte Überwachungsaudits werden jedes Jahr durchgeführt; mittlerweile finden diese Audits auch unangekündigt statt.

Für das erstmalige Inverkehrbringen eines Produktes ab Klasse IIa muss das Unternehmen ebenfalls die Benannte Stelle einschalten. Bei erfolgter Zertifizierung kann der Hersteller nun die Konformitätserklärung ausstellen und das Produkt mit der CE-Kennzeichnung versehen. Für Klasse-I-Produkte reicht hier schon die erfolgte Dokumentation ohne Konsultation der Benannten Stelle.

Wie kann man bei der klinischen Bewertung vorgehen und was muss man als Hersteller beachten?

Bei allen Medizinprodukten stehen dem Unternehmen für die klinische Bewertung prinzipiell zwei Wege zur Verfügung: die klinische Bewertung auf Literaturbasis und mittels klinischer Prüfung. Für die literaturbasierte klinische Bewertung wertet der Hersteller Literatur aus, stellt die zur Verfügung stehenden klinischen Daten zusammen, bewertet diese im Verhältnis zum Produkt und stellt

dadurch den klinischen Nutzen dar. Das geht allerdings nur, wenn Referenzprodukt und das eigene Produkt eins zu eins vergleichbar sind.

Lassen sich keine klinischen Daten in der Literatur finden, zum Beispiel weil das Produkt sehr innovativ ist, bedeutet das, dass das Unternehmen selbst klinische Daten erzeugen muss. Dazu muss der Hersteller in eine klinische Prüfung gehen, was das Vielfache des Aufwands im Vergleich zur klinischen Bewertung auf Literaturbasis bedeutet. Für die klinische Prüfung müssen die Einreichungsunterlagen nach der Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten zusammengestellt und entsprechend bei der zuständigen Behörde, in Baden-Württemberg sind das die Regierungspräsidien, eingereicht werden. Damit die Prüfung durchgeführt werden kann, braucht es das Okay einer Ethikkommission und der Sponsor der klinischen Prüfung muss eine Versicherung für die teilnehmenden Probanden abschließen. Der prüfende Arzt muss mindestens zwei Jahre Erfahrung in der Durchführung von klinischen Prüfungen haben. Die Kosten hierfür bewegen sich üblicherweise im sechsstelligen Bereich und sind somit ungleich höher als bei der literaturbasierten klinischen Bewertung, die eine Person in einigen Wochen bewerkstelligen kann.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass die Dauer der klinischen Prüfung je nach Art des Medizinprodukts sehr unterschiedlich ist und dass womöglich die benötigten Fallzahlen nur schwer zu erreichen sind. Zudem ist die Planung von Studien für Medizinprodukte im Vergleich zu einer Pharmastudie mitunter komplexer, da zunächst überlegt werden muss, wie man überhaupt testet; eine Placebo-Vergleichsgruppe fällt üblicherweise weg, da man wohl kaum so tun kann, als hätte man einem Patienten ein Hüftgelenk implantiert. Ein bedachtsames, planvolles Vorgehen ist hier unerlässlich.

Gibt es Unterschiede bei der Zertifizierung, wenn ein Unternehmen als OEM (Original Equipment Manufacturer) tätig ist, aber ja selbst keine Produkte in Verkehr bringt?

Die Verhältnisse zwischen einem OEM und einem Private Label Manufacturer (PLM), also einem Unternehmen, das Medizinprodukte in Verkehr bringt, aber nicht selber produziert, sind relativ komplex. Hier hat jeder seine Aufgaben im Rahmen seiner Tätigkeit zu erfüllen. Die Anforderungen für die Entwicklung, Produktion und Marktbeobachtung müssen auch in einer OEM/PLM-Situation vollständig abgedeckt sein. Der PLM ist zum Beispiel für die verpflichtende Marktbeobachtung zuständig, da nur er den Zugang zum Markt hat. Hier ist jeder OEM aufgerufen, sich damit auseinanderzusetzen, was er leisten kann. Und auch der PLM muss sich natürlich die Vertragsgestaltung genau anschauen und sicherstellen, dass er immer Zugriff auf alle Unterlagen und Daten hat. Das Risikomanagement nach ISO-Norm 14971 ist ein anschauliches Beispiel dafür, dass es schwierig sein kann, die Aufteilung der Verantwortlichkeiten zwischen beiden Parteien lückenlos zu gestalten.

Die BIOPRO kann eine rege Gründungsaktivität besonders in Form von Ausgründungen aus den Universitäten beobachten. Das Wissen über regulatorische Vorgaben ist bei diesen Gründern aber sehr gering. Wann muss man als junges Unternehmen beziehungsweise Gründungsvorhaben zum Beispiel mit der Dokumentation beginnen und wann sollte man am besten Kontakt zu einer Beratungsgesellschaft aufnehmen?

Leider wird in den meisten naturwissenschaftlich/technischen und insbesondere bei den Medizintechnikstudiengängen kaum regulatorisches Know-how vermittelt.

Als Gründer sollte man sich möglichst früh darüber im Klaren sein, welche regulatorische Implikation die eigene Produktidee hat; damit sollte man sich bereits ganz am Anfang eines



Qualitätsprüfung von Dialysegeräten (Bildquelle: BVMed)
© Fresenius Medical Care

Entwicklungsprojekts auseinandersetzen. Es gibt auf dem Weg der Entwicklung einiges, was man optimieren kann, und auch einiges, was man grandios falsch machen kann, wenn man sich nicht von Anfang an mit den regulatorischen Anforderungen beschäftigt. Einer der wichtigen Punkte ist, dass ein Medizinprodukt auch eine Entwicklungshistorie braucht, die aufzeigt, wie man zum Entwicklungsergebnis - dem Medizinprodukt - gekommen ist. Weitere Fragen sind: Was muss ich dokumentieren? Und: Wann muss ich es dokumentieren? Was ebenfalls gänzlich unterschätzt wird, ist der Input, den regulatorische Schritte liefern können. Diese Anforderung, die ich später sowieso erfüllen muss, von Anfang an sinnvoll und nutzbringend miteinzubeziehen, ist natürlich ein immenser Vorteil für die Entwicklung.

Können Sie Beispiele für solche regulatorischen Schritte nennen?

Wenn man zum Beispiel für einen Teil des Produkts den Nachweis der Biokompatibilität braucht, weil

es mit dem Patienten in Berührung kommen soll, dann sollte man dafür diverse Wochen einplanen. Zum einen, weil die Anforderungen der Norm an Inkubationszeiten erfüllt werden müssen, und zum anderen, weil auch die Logistik inklusive dem Erstellen des Testberichts Zeit braucht. Und was dann ganz häufig passiert, ist, dass beim Fertigen der Prüfmuster gar nicht daran gedacht wurde, wie viele Muster man für diese und für andere zerstörende Prüfungen vorsehen muss, um überhaupt weitere Schritte in der Entwicklung gehen zu können. Und so hinkt man dem Zeitplan plötzlich ein ganzes Jahr hinterher, was zur Folge hat, dass auch die Finanzierung ungeplant gestreckt werden muss.

Dies alles kann man natürlich ganz anders gestalten, wenn man von vorneherein über die regulatorischen Anforderungen nachdenkt, da es oftmals deutlich weniger Aufwand bedeutet, das begleitend zu machen.

Wichtige Fragen in der Startphase des Entwicklungsprojektes sind dann folgende: Wer sind die Nutzer des Produktes? Was sind die Handlungsziele, die die Nutzer mit meinem Produkt erreichen müssen? Was kann unter der Vorgabe der Zweckbestimmung, die ich meinem Produkt zuschreibe, alles passieren? Welche risikominimierenden Maßnahmen sollten in das Produkt eingebaut werden? So bekommt man wesentlich umfassendere Anforderungen, die der Entwickler umsetzen kann, als wenn man einfach mal baut, bis es funktioniert und den „Papierkram“ auf später verschiebt. Ein Medizinprodukt, das verkauft werden soll, benötigt eben zwingend eine Konformitätserklärung und die Technische Dokumentation dazu. Hier hat sich meiner Erfahrung nach gezeigt: Je früher man damit beginnt, desto besser verläuft die Produktentwicklung. Denn um eine klinische Prüfung durchführen zu dürfen, muss man schon eine komplette Dokumentation haben, bis hin zu einer präklinischen Bewertung, in der man abschätzt und darlegt, dass man alles getan hat, um das Risiko für die Probanden soweit zu vermindern, wie es nur möglich ist.

Ebenfalls unerlässlich ist es, bestimmte Meilensteine festzulegen sowie den Umfang, den das Produkt bis dahin haben muss. Was ist mein nächstes Ziel auf dem Entwicklungsweg? Was würde meine Entwicklung stoppen, wenn es nicht funktioniert? Ein Beispiel für eine zu kurz gedachte Entwicklung: Die Akkuladeelektronik ist schon im Gerät verbaut, bevor klar wird, dass für eine Anschlussbuchse außen am Gerät natürlich auch bestimmte elektrische Sicherheitsanforderungen erfüllt sein müssen. Die Folge: Alles wieder zurückbauen, um dann für die nächsten Versuche mit Batterien zu arbeiten. Das kann vorher planen, wer sich über die regulatorischen Anforderungen Gedanken macht. Das, was Inhalt des Lastenhefts sein soll, bekommt man aus Prozessen wie dem Risikomanagement sehr gut heraus.

Gibt es Förderprogramme für Start-ups, um die Technische Dokumentation zu bewältigen?

Bei Metecon ist eine erste Unterhaltung in der Regel kostenfrei. Es gibt Fördermöglichkeiten, bei denen anteilig die Kosten für Beratertage übernommen werden. Zudem gibt es verschiedene Förderungs-Wettbewerbe für Gründer (Anm. der Redaktion: Wie zum Beispiel [EXIST](#)). Für ZIM-Projekte existiert die Möglichkeit, eine externe Unterstützung von bis 23.800 Euro mitfordern zu lassen. Die regulatorische Unterstützung für Medizinprodukte ist meines Wissens nicht explizit in den Förderrichtlinien ausgewiesen, aber für Medizintechnik-Projekte haben wir die Erfahrung gemacht, dass es den Prüfern der Anträge einleuchtet, dass ähnlich wie Patentmanagement und Markteintrittsstrategien für Medizinprodukte auch regulatorische Beratung förderfähig ist.

Nach diesem ersten Schritt der Förderung folgt dann oft eine Finanzierung mit Risikokapital. Mich persönlich erschreckt die Tatsache, dass Risikokapitalgeber oft in solch ein Projekt einsteigen, ohne dass in den entsprechenden Plänen Budgets für regulatorische Anforderungen berücksichtigt sind. Und hierfür reden wir von mittleren fünfstelligen bis teilweise sechststelligen Summen. Man darf das also nicht unterschätzen.

Wie sind die kleinen und mittleren Unternehmen in Baden-Württemberg bezüglich der regulatorischen Anforderungen aufgestellt?

Bei den kleinen und mittleren Unternehmen sehen wir sowohl sehr gut aufgestellte Unternehmen als auch welche mit deutlichem Optimierungsbedarf. Kleine, mittlere und auch große Unternehmen stehen vor der Herausforderung, die Entwicklung und Produktion von Medizinprodukten mit effizienten Prozessen möglichst schlank und kostengünstig abzuwickeln, ohne dabei an der Qualität zu sparen. Und für alle Unternehmen beginnt die Optimierung mit der Qualifikation der Mitarbeiter in diesem Bereich.

Metecon GmbH

Metecon ist ein Spezialist für die wirtschaftliche und richtlinienkonforme Prüfung, Dokumentation und Zulassung von Medizinprodukten. Metecon bietet fundiertes medizintechnisches und regulatorisches Wissen sowie Erfahrung in den Bereichen Mechanik, Elektronik und Software. Das Know-how des Unternehmens in Technischer Dokumentation, Prüfmittelbau, Verifikation und klinischer Bewertung ermöglicht eine schnelle, sichere und kostengünstige Entwicklung des Medizinprodukts.

Fachbeitrag

30.03.2015

ap

BIOPRO

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Metecon GmbH

P7, 13

68161 Mannheim

Tel.: + 49 (0)6 21/12 34 69-00

Fax: + 49 (0)6 21/12 34 69-29

E-Mail: info(at)metecon.de

▶ Medizintechnologie.de

▶ [BVMed](#)

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Medizintechnik - Technik für die Gesundheit

Interview: Teil 2

Experteninterview: Medizinprodukte-Verordnung - Unternehmen müssen sich vorbereiten

metecon 