Vom Holzspatel zur Hirnsonde

Sicherheitsbewertung von Medizinprodukten in der EU

3rd German Pharm-Tox Summit 2018
Advanced Course Toxicology

Central Product Safety
Ensuring Safe Products
Dr. Heike Scheffler

Definition Medizinprodukt

Medizinprodukt bezeichnet einen Gegenstand oder einen Stoff,

der zu **medizinisch therapeutischen** oder **diagnostischen** Zwecken für Menschen verwendet wird,

wobei die **bestimmungsgemäße Hauptwirkung** im Unterschied zu Arzneimitteln primär nicht pharmakologisch, metabolisch oder immunologisch, sondern **meist physikalisch oder physikochemisch** erfolgt.

Definition Fortsetzung

Die folgenden Produkte gelten ebenfalls als Medizinprodukte:

— Produkte zur Empfängnisverhütung oder -förderung,

— Produkte, die speziell für die Reinigung, Desinfektion oder Sterilisation der in Artikel 1 Absatz 4 genannten Produkte … bestimmt sind.

— Software, wenn sie vom Hersteller speziell für einen oder mehrere der in der Definition von Medizinprodukten genannten medizinischen Zwecke bestimmt ist

Im Zweifel: „MEDDEV 2.4 – Guidelines for the classification of medical devices“ unter: www.ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/guidance/index_en.htm heranziehen

Zweckbestimmung/Auslobung entscheidend für regulatorische Kategorie:

Ggf. fällt nahezu identisches Produkt in unterschiedliche Kategorien:

- Kosmetisches Mittel: Zahncreme, die dazubeiträgt,vor Zahnfleischproblemen zu schützen
- Biozid: Antibakterielle Zahncreme, die Keime abtötet
- Arzneimittel: Zahncreme, die Zahnfleischentzündung vorbeugt
- Medizinprodukt: Zahncreme, die durch mechanisches Schutzschild Eindringen von Bakterien verhindert und damit Zahnfleischentzündung verhindert

Dr. Heike Scheffler
Central Product Safety
Ensuring Safe Products

Gesetzlicher Hintergrund

- Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates (gilt ab Mai 2020)
- Harmonisierte Standards (Normen) innerhalb der EU: http://ec.europa.eu/growth/single-market/european-standards/harmonised-standards_en

http://ec.europa.eu/growth/single-marl

Harmonised Standards - Eu...

Suggested Sites | Google | PGOne | IT Solutions | Web Slice Gallery | abouttabs | ANALYTIK-NEWS - Meldu... | Bayerischer Rundfunk - BR

Energy efficiency

- Ecodesign and energy labelling

Electric and electronic engineering

- Electromagnetic compatibility (EMC)
- Equipment for explosive atmospheres (ATEX)
- Low Voltage (LVD)
- Radio Equipment (RED)
- Restriction of the use of certain hazardous substances (RoHS)

Healthcare engineering

- Active implantable medical devices
- In vitro diagnostic medical devices
- Medical devices (MDD)

Measuring technology

- Measuring instruments (MID)
- Non-automatic weighing instruments (NAWI)

Mechanical engineering and means of transport

- Cableway installations designed to carry persons
- Equipment for explosive atmospheres (ATEX)
- Gas appliances (GAD)
- Inspection of pesticide application equipment
- Lifts

Beispiel: Erstellung der Gebrauchsanweisung: DIN EN 82079-1:2013-06

DE 11:55 18.02.2018

Grundprinzip

Ein Produkt muss unter Berücksichtigung seiner Zweckbestimmung den (in Anhang I MDR festgelegten) für das Produkt geltenden **grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen genügen und damit für Anwender, Patienten und Dritte sicher sein**.

Mit der Anwendung verbundene Risiken müssen im Vergleich zum Nutzen vertretbar sein.

Schlüsselelemente der Verordnung zur Risikokontrolle

- Verschiedene Produktklassen je nach Risiko der Anwendung
- Qualitätsmanagementsystem
- Konformitätsbewertungsverfahren
- Klinische Prüfungen und klinische Bewertungen
- Vigilanz und Marktüberwachung
- Benannte Stellen und deren Beaufsichtigung
- Rückverfolgbarkeit, Schutz vor Fälschung (UDI)

→ Risikomanagement-Plan

Geringes Risiko	Klasse I	Medical Apps, Rollstühle, Fieberthermometer, Brillen, Stethoskope, Mundspatel, viele Verbandmittel, Inkontinenzeinlagen
Mittleres Risiko	Klasse IIa	Zahnfüllungen, Röntgenfilme, externe Hörgeräte, Kontaktlinsen, Blasenkatheter, Kanülen, OP-Handschuhe, diagnostischer Ultraschall, MRT, PET, TENS-Geräte
Hohes Risiko	Klasse IIb	Intraokularlinsen, Kondome, Röntgengeräte, Infusionspumpen, periphere Gefäßprothesen, Dialysatoren, chirurgische Nägel und Platten, externe Herzschrittmacher und Defibrillatoren
Sehr hohes Risiko	Klasse III	Hüft-und Kniegelenkimplantate, Herzkatheter, Brustimplantate, Herzschrittmacher, Herzklappen, intrakranielle Stents, koronare Stents

Dr. Heike Scheffler
Central Product Safety
Ensuring Safe Products

Qualitätsmanagementsystem

- umfasst alle Teile und Elemente der Organisation eines Herstellers, die mit der Qualität der Prozesse, Verfahren und Produkte befasst sind.
- steuert die erforderliche Struktur und die erforderlichen Verantwortlichkeiten, Verfahren, Prozesse und Managementressourcen zur Umsetzung
- EN **ISO 13485,** letzte Ausgabe 2016, **mehrtägige Schulungen!**
- Auch Benannte Stelle benötigt QMS

Konformitätsbewertungsverfahren (Anhänge IX-XI)

- Verfahren, nach dem festgestellt wird, ob die gesetzlichen Anforderungen an das Produkt erfüllt worden sind
- Muß laufend aktualisiert werden
- Resultiert in CE-Zeichen, declaration of conformity
- Produkte Klasse I: Durchführung und Ausstellung durch Hersteller
- Produkte Klassen II und III: Beteiligung Benannte Stelle (u.a. unangekündigte Audits)

Beispiel Technische Dokumentation

SECTION 01: STED DOSSIER INDEX
SECTION 02: ISSUE OF STED TECHNICAL FILE
SECTION 03: LEGAL MANUFACTURER
SECTION 04: FACILITIES FOR PRODUCT REALIZATION
SECTION 05: NOTIFIED BODY
SECTION 06: APPLICATION TO COMPETENT AUTHORITY in EU
SECTION 07: RELEVANT REGULATIONS, CLASSIFICATION & CONFORMITY ASSESSMENT PROCEDURE
SECTION 08: QUALITY SYSTEM OVERVIEW
SECTION 09: DECLARATION OF CONFORMITY
SECTION 10: STANDARDS REFERENCED
SECTION 11: DEVICE DESCRIPTION
SECTION 12: PRODUCT SPECIFICATION
SECTION 13: SIMILAR & PREVIOUS GENERATIONS OF THE DEVICE
SECTION 14: LABELLING & PACKAGING
SECTION 15: DEVICE DESIGN
SECTION 16: MANUFACTURING PROCESS
SECTION 17: ESSENTIAL REQUIREMENTS CHECKLIST
SECTION 18: RISK MANAGEMENT
SECTION 19: PROCESS VALIDATION & PRODUCT VERIFICATION
SECTION 20: SAFETY / BIOCOMPATIBILITY
SECTION 21: CLINICAL EVIDENCE
SECTION 22: VIGILANCE
SECTION 23: CHANGE CONTROL RECORDS

Dr. Heike Scheffler
Central Product Safety
Ensuring Safe Products

Klinische Prüfungen und klinische Bewertungen

erfolgen nach genau definierten und methodisch fundierten Verfahren, gestützt auf folgende Grundlagen:

a) eine kritische Bewertung der einschlägigen derzeit verfügbaren wissenschaftlichen Fachliteratur über Sicherheit, Leistung, Auslegungsmerkmale und Zweckbestimmung des Produkts (kritischer Punkt: Vergleichbarkeit von Produkten)

b) eine kritische Bewertung der Ergebnisse aller verfügbaren klinischen Prüfungen (detaillierte Vorschriften über Durchführung)

c) eine Berücksichtigung der gegebenenfalls derzeit verfügbaren anderen Behandlungsoptionen für diesen Zweck.

Fortsetzung Klinische Prüfungen, klin. Bewertung

- Resourcenintensiv
- Ggf. Ethical Review
- DIN EN ISO 14155:2011
- Was muß addressiert werden: ALLES und ALLE
  z.B. detaillierte Informationen über die Biokompatibilität des Produkts einschließlich der Identifizierung aller Materialien in direktem oder indirektem Kontakt mit dem Patienten oder Anwender;
  bei systemischer Aufnahme auch ADME, Kanzerogenität etc.,
  jeweils auch unter Berücksichtigung des Krankheitszustands

Dr. Heike Scheffler
Central Product Safety
Ensuring Safe Products

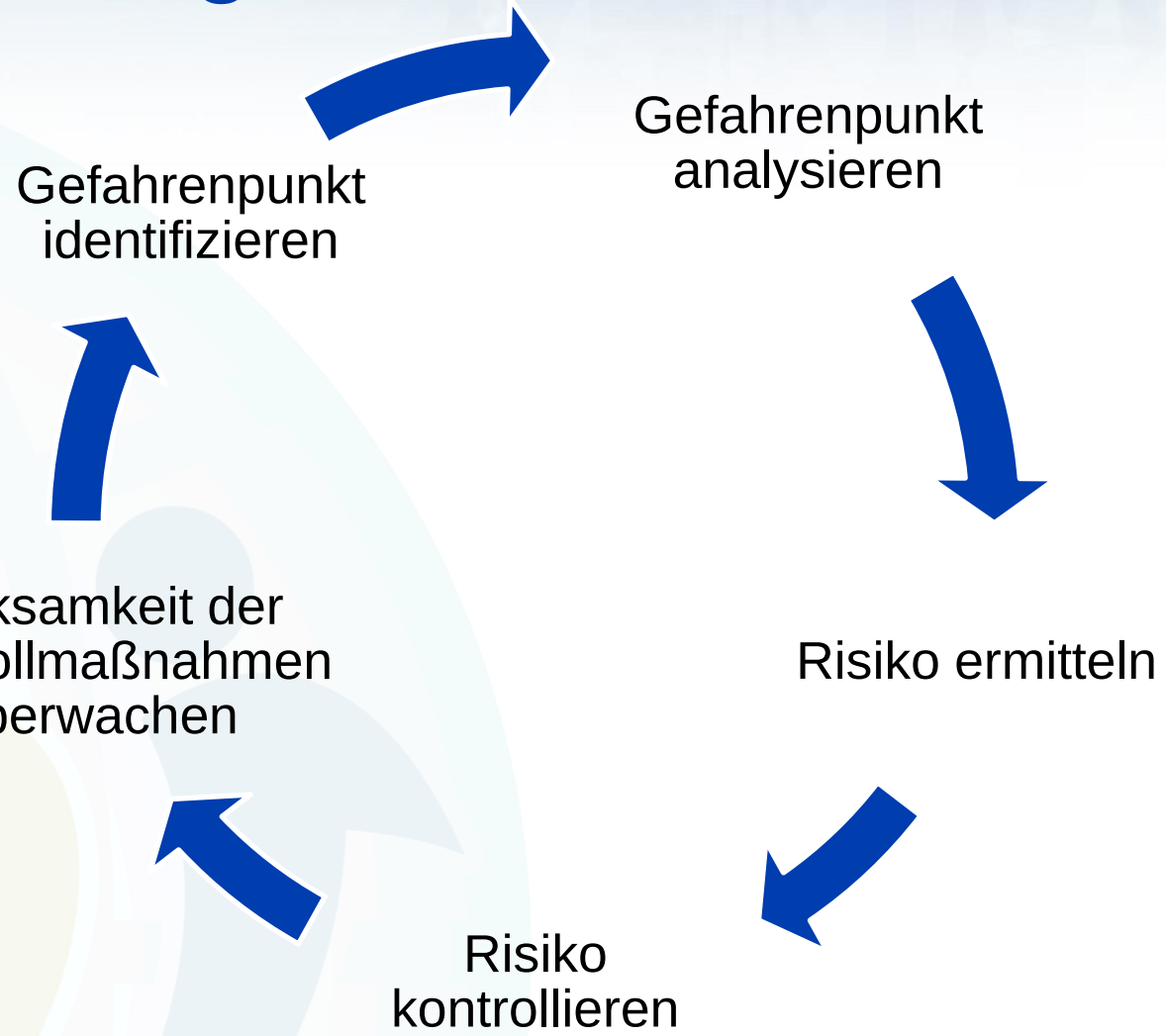
Essential Principle	Applicable to the device?	Method Used to Demonstrate Conformity	Method Reference	Reference to Supporting Controlled Documents
5.6 The benefits must be determined to outweigh any undesirable side effects for the performances intended.				
Design and Manufacturing Requirements				
5.7 Chemical, physical and biological properties				
5.7.1 The devices should be designed and manufactured in such a way as to ensure the characteristics and performance referred to in Clauses 5.1 to 5.6 of the 'General Requirements'. Particular attention should be paid to: • the choice of materials used, particularly as regards toxicity and, where appropriate, flammability, • the compatibility between the materials used and biological tissues, cells, body fluids, and specimens, taking account of the intended purpose of the device, • the choice of materials used should reflect, where appropriate, matters such as hardness, wear and fatigue strength.				
5.7.2 The devices should be designed, manufactured and packed in such a way as to minimize the risk posed by contaminants and residues to the persons involved in the transport, storage and use of the devices and to patients, taking account of the intended purpose of the product. Particular attention should be paid to tissues exposed and to the duration and frequency of exposure.				
5.7.3 ---------- etc. ----------				
5.7.4 ---------- etc. ----------				

Vigilanz und Marktüberwachung

- Zur Aktualisierung der Nutzen-Risiko-Abwägung und Verbesserung des Risikomanagements
- Zur Aktualisierung der Auslegung und der Informationen zur Herstellung, der Gebrauchsanweisung und der Kennzeichnung
- Zur Aktualisierung der klinischen Bewertung
- Zur Ermittlung des Bedarfs an Präventiv-, Korrektur- oder Sicherheitskorrekturmaßnahmen im Feld
- Zur Ermittlung von Möglichkeiten zur Verbesserung der Gebrauchstauglichkeit, der Leistung und der Sicherheit des Produkts
- …

Risikomanagement

Wichtige Norm EN ISO 14971



Dr. Heike Scheffler
Central Product Safety
Ensuring Safe Products

Risiko Matrix (Guideline 2010/15/EU)

Risiko ergibt sich aus der Kombination ‘Schwere der Verletzung’ und der ‘Wahrscheinlichkeit des Eintretens’

Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Schadens während der Lebensphase des Produkts		Severity of injury			
		1	2	3	4
Hoch	> 50 %	H	S	S	S
	> 1/10	M	S	S	S
	> 1/100	M	S	S	S
	> 1/1 000	L	H	S	S
	> 1/10 000	L	M	H	S
	> 1/100 000	L	L	M	H
	> 1/1 000 000	L	L	L	M
Low	< 1/1 000 000	L	L	L	L

Risk Level
S – Severe Risk
H – High Risk
M – Medium Risk
L – Low Risk

Severity of injury

1 – Minor injuries without medical treatment, e.g. small cuts, skin irritation

2 – Temporary effects necessitating medical treatment, e.g. bone fracture, severe muscle paralysis by electric shock

3 – Irreversible damage to health, e.g. partial loss of sight

4 – Severe irreversible damage to health, e.g. complete loss of sight or death.

Central Product Safety
Ensuring Safe Products

Benannte Stellen und deren Beaufsichtigung

- Festgelegtes Zulassungsverfahren, Sachverständigen-Bewertungsteam
- Mindestens einmal jährlich Neubewertung durch zuständige Behörde (vor Ort audit), Bericht an EU Kommission und Koordinierungsgruppe Medizinprodukte
- Neuzulassung bisher Benannter Stellen notwendig – Engpaß zu erwarten
- Ebenso Engpaß zu erwarten bei Bewertung bestehender Produkte

Zusammenfassung des Konzeptes

- Unterschiedliche Risikoklassen der Produkte
- Implementiertes Qualitätssystem und Risikoanalyse
- Übergeordnete/Benannte Stellen (notified bodies)
- Schwerpunkt auf Materialauswahl und Spezifikation der physikalisch/chemischen Eigenschaften während Produktion und Anwendung
- Software und IT-Umgebung, die zur Handhabung notwendig sind, müssen einbezogen werden

Dr. Heike Scheffler
Central Product Safety
Ensuring Safe Products

Oral-B