Gastbeitrag

Die erfolgreiche Zulassung medizinischer Produkte in China – ein Weg mit anspruchsvollen Hürden

Stefan Fischer,
Dipl. Ing. Elektrotechnik
Cisema (Hong Kong) Limited

Kontakt:
fischer@cisema.com

Die Zulassung von Medizinprodukten in China beginnt mit der Klassifizierung gemäß *Medical Device Classification Catalog,* dessen aktuelle Version am 31. August 2017 von der *China Food and Drug Administration* (CFDA) veröffentlicht wurde. Dieser Katalog ist anschaulich mit vielen Beispielen versehen. Wenn keine eindeutige Einteilung eines Geräts anhand der 22 vorgegebenen Produktkategorien vorgenommen werden kann, sind die *Rules for Medical Device Classification* anzuwenden. In Grenzfällen besteht die Möglichkeit eines offiziellen Klassifizierungsantrags bei der *National Medical Products Administration* (NMPA vormals CFDA). Im Antrag müssen potenzielle Risiken, spezifische Merkmale und Verwendung des Geräts beschrieben sein. Gemeinsam mit dem Antrag sollte der Hersteller eine detaillierte Funktionsbeschreibung und einen Beleg der Klassifizierung des Gerätes im Heimatland einreichen. Die Bearbeitung dieses Antrags kann mitunter mehrere Monate in Anspruch nehmen. In China gelten die drei Risikoklassen I, II und III für Medizintechnik und In-vitro-Diagnostik (IVD). Die Einstufung in Europa kann lediglich als Hinweis auf die Klasse in China dienen, da es in China sehr häufig zu einer anderen Klassifizierung kommt. Wenn dies der Fall ist, werden die europäischen Produkte in China in der Regel eine Klasse höher eingeordnet.

Wird das Gerät den Risikoklassen II oder III zugeordnet, folgt als nächster Schritt im Registrierungsprozess die Erstellung der *Technical Requirements* (früher *Registration Standard*), die die Voraussetzung für die Vereinbarung von Typtests mit einem chinesischen Testlabor darstellen. Aktive Medizingeräte werden in China Prüfungen zur Leistungsfähigkeit, elektrischen Sicherheit und elektromagnetischen Verträglichkeit (EMV) unterzogen. China verfügt über ein eigenständiges Normungswesen. Chinesische Pflichtstandards werden *GuoBiao* (GB) genannt, was wörtlich übersetzt so viel heißt wie Nationaler Standard. Die chinesischen Industriestandards für medizintechnische Geräte werden als YY-Standards bezeichnet. Die Prüfnorm für die elektrische Sicherheit heißt GB 9706.1-2007. Diese basieren auf dem IEC 60601-1: 1988, 2005, 2012. Die Normen sind äquivalent also nicht gänzlich gleich. Der Teststandard für die EMV in China lautet YY 0505-2012 und ist identisch zum IEC 60601-1-2: 2004. Nichtsdestotrotz müssen die Tests bei einem in China von der NMPA akkreditierten Testlabor durchgeführt werden. Biokompatibilitätstests für Geräte mit Körperkontakt zum Patienten werden in China anhand des GB/T 16886.1-2011 durchführt, der wiederum identisch zum ISO 10993-1:2009 ist. Hier besteht die Möglichkeit einer Anerkennung eines im Ausland durchgeführten Tests, wenn dieser bereits nach dem ISO 10993-1:2009 erfolgt ist und der Testbericht von einem Testlabor, das gemäß *Good Labortory Practices* (GLP) zugelassen ist, ausgestellt worden ist.

Parallel zu den Typtests kann mit der Vorbereitung des Antragsdossiers begonnen werden. Kernstück des Antrags sind die Typtestberichte und der *Clinical Evaluation Report* (CER). Ob für den CER eine klinische Studie in China erforderlich ist, lässt sich anhand verschiedener Ausschlusskriterien bestimmen. Die NMPA hat mehrere Listen von Medizinprodukten und IVD der Klassen II und III veröffentlicht, die bei der Registrierung keine Clinical Trials in China benötigen. Diese *Exception List* liegt bei Medizintechnik bereits in der dritten und bei IVD in der zweiten erweiterten Fassung vor. Es handelt sich um 855 befreite medizinische Geräte und 393 befreite IVD-Produkte, für die ein stark vereinfachter CER bei der Beantragung ausreichend ist. Anderenfalls können seit 2018 auch klinische Daten, die in einer klinischen

Studie außerhalb Chinas erhoben worden sind, für die Erstellung des CER verwendet werden, wenn sie den chinesischen Regularien entsprechen. Sollten derartige Daten nicht vorliegen, besteht noch die Möglichkeit, ein in China zugelassenes *Predicate Device* ausfindig zu machen, um dessen Daten zu verwenden. Allerdings muss der Antragsteller auf legale Weise an die klinischen Daten gelangt sein. Nur wenn diese drei Ansätze nicht zum Ziel führen, ist eine klinische Studie für das Produkt unvermeidbar.

Medizinprodukte der Klasse I müssen weder einen Typtest noch eine klinische Studie in China absolvieren. Bei ihnen genügt eine einfache Notifizierung bei der NMPA.

Eine neue Herausforderung für die Registrierung von aktiven Medizinprodukten stellen die am 14. Mai 2019 aktualisierten Richtlinien für die technische Überprüfung der Lebensdauer (Nr. 23-2019) dar. Im Rahmen der Registrierung von Medizinprodukten müssen Antragsteller die Lebensdauer ihrer Produkte nachweisen. Die Lebensdauer beschreibt den Zeitraum, in dem die sichere Verwendung des Produkts gewährleistet ist.

Nach den Bestimmungen der NMPA kann ein Antrag auf Registrierung von medizintechnischen Geräten nur durch eine in China ansässige juristische Person erfolgen. Ausländische Hersteller von medizinischen Geräten benötigen für die Produktregistrierung daher einen gesetzlichen Vertreter, den *NMPA Legal Agent.* Für die Vertretung bei der NMPA muss der Hersteller eine schriftliche Vollmacht ausstellen. Der *NMPA Legal Agent* spielt eine entscheidende Rolle bei Beantragung, Änderungen und Verlängerung von Zertifikaten sowie beim Import der Geräte in China. Deshalb sollte er sehr sorgfältig ausgewählt werden. Die wichtigsten Entscheidungskriterien dabei sind seine Erfahrung im Umgang mit Regulierungsfragen, den betreffenden Produktstandards und mit den verantwortlichen Behörden. Generell bestehen drei Optionen für die Auswahl:

» 1. Das Tochterunternehmen des Herstellers in China übernimmt die Funktion des Legal Agent.
» 2. Der Distributor wird als Legal Agent benannt. In diesem Fall macht man sich allerdings vom Distributor weitestgehend abhängig, denn er erhält dadurch quasi Exklusivität.
» 3. Ein für die NMPA Registrierung verantwortliches Beratungsunternehmen wird als NMPA Legal Agent benannt. Das hat den Vorteil, dass man unabhängig ist und so viele Distributoren nutzen bzw. diese auch wechseln kann, wie man möchte.

Am 07. Mai 2019 gab das *Center for Medical Device Evaluation* (CMDE) die Einführung einer elektronischen Plattform für die Einreichung der Antragsdossiers (http://erps.cmde.org.cn) bekannt. Das System dient zur elektronischen Verwaltung der Medizinprodukte-Registrierungen. Zukünftig sollen alle Dokumente für die NMPA Registrierung über dieses eRPS-System eingereicht werden und keine Papierform mehr erforderlich sein.

Seit dem 10. Mai 2019 ist es deshalb möglich, ein *Certificate Authority* (CA) zu beantragen. Das CA-Zertifikat ist erforderlich, um sich beim eRPS-System anzumelden. Bei importierten Medizinprodukten muss der *NMPA Legal Agent* im Namen des ausländischen Herstellers ein CA-Zertifikat beantragen.

Das Antragsdossier ist vollständig mit allen Begleitdokumenten, wie Testberichte, Zertifikate, Zeugnisse etc. in Chinesisch einzureichen.

Die National Medical Products Administration prüft die eingereichten Unterlagen innerhalb einer Woche, ob sie den formellen Anforderungen entspricht. Die CMDE benötigt für die technische Beurteilung der Unterlagen etwa 60 Arbeitstage für Klasse II Produkte und etwa 90 Arbeitstage für Klasse III Produkte. Nach dieser ersten technischen Beurteilung stellt der Gutachter eine *Supplementary Notice* aus. Gemäß dieser Mitteilung muss der Hersteller alle ergänzenden Unterlagen innerhalb eines Jahres bereitstellen und bei der NMPA einreichen. Dann folgt die abschließende technische Beurteilung, für die in etwa 60 Arbeitstage zu veranschlagen ist. Zur administrativen Genehmigung der Registrierung und zur Ausstellung des Zertifikats benötigt die NMPA noch einmal 30 Arbeitstage.

Zertifikate für Medizinprodukte der Klassen II und III sind fünf Jahre gültig. Die Verlängerung des Zertifikats muss mindestens sechs Monate vor dem Ablaufdatum beantragt werden. Bei Klasse I Produkten gibt es kein Ablaufdatum des Zertifikats.

Um die Produktqualität im Bereich Lifescience sicherzustellen, erwartet die NMPA bei ausländischen Herstellern eine proaktive Mitarbeit der lokalen Rechtsvertreter. Die NMPA veröffentlichte am 3. August 2018 eine Richtlinie zu den Zuständigkeiten – *Guideline for Imported Medical Device Legal Agent.* Dazu zählen die Unterstützung des Herstellers bei der Zulassung seiner Produkte und eine vorschriftsmäßige chinesische Gebrauchsanweisung. Ab 1. Januar 2019 ist der chinesische Firmenname für alle importierten Medizinprodukte der Klasse II und III in der chinesischen Gebrauchsanweisung und auf dem chinesischen Etikett zu führen, was wiederum auch mit dem NMPA Zertifikat übereinstimmen muss. Diese Anforderung ist exemplarisch dafür, wie wichtig ein gut informierter, proaktiver und kooperativer *NMPA Legal Agent* für die zeitnahe Umsetzung der aktuellen Vorschriften in China ist. Weitere Verantwortlichkeiten des gesetzlichen Vertreters umfassen die Überwachung und Meldung von unerwünschten Ereignissen *(Adverse Events)* in China sowie deren Rückmeldung an die Aufsichtsbehörden und die Unterstützung der Aufsichtsbehörden bei der Qualitätsprüfung. Hierzu hat die NMPA am 31. August 2018 den Erlass Nr. 1 über die Meldung von unerwünschten Ereignissen für Medizinprodukte veröffentlicht. Dort wird verfügt, dass unerwünschte Ereignisse in Übersee an die NMPA gemeldet werden müssen und der Bericht darüber vom lokalen Rechtsvertreter in China erstellt werden muss. Mit dieser Vorschrift wird die Verantwortung für die Kontrolle, das proaktive Monitoring und die Information über Qualitätsprobleme gleichermaßen auf den Hersteller und den *NMPA Legal Agent* übertragen. Das System soll eine Verbesserung des Risikomanagements von Medizinprodukten bewirken. Es zielt auf die Überwachung, Bewertung und Behebung von

Gastbeitrag

unerwünschten Ereignissen dieser Produktgruppe ab. Der *NMPA Legal Agent* spielt darin eine weitaus wichtigere Rolle als zuvor. Als lokaler Rechtsvertreter ist er dafür verantwortlich, dass die Anforderungen nach dem Inverkehrbringen erfüllt werden, ohne dass der Hersteller ein eigenes Büro in China errichten muss.

Zum Thema *Adverse Events* hat die *State Administration of Market Regulation* (SAMR) am 30. Oktober 2018 zusammen mit der Zollverwaltung *General Administration of Customs of China* (GACC) eine gemeinsame Erklärung veröffentlicht, in der eine engere Kooperation beim Rückruf von defekten Importgütern bekanntgegeben wurde. Mit dieser Reform ist die SAMR für Produktrückrufe in China hauptverantwortlich und der Fokus wird verstärkt auf Lifescience-Artikel und Lebensmittel, wie Medizinprodukte, Medikamente und Kosmetika sowie Health Food und Säuglingsmilchnahrung gelegt. Die GACC setzt die SAMR über Produkte in Kenntnis, die bei der Zollinspektion als defekt identifiziert worden sind. Die SAMR informiert die GACC wiederum über Zuwiderhandlungen bei Rückrufen, damit die GACC Schritte gegenüber den betroffenen Firmen einleiten kann. Zudem können sich Hersteller und Konsumenten über Rückrufe auf der Internetseite der SAMR informieren. Auch die WeChat-Messenger-Dienste von SAMR und GACC veröffentlichen regelmäßig Informationen zu Rückrufen.

Eine weitere Verstärkung der Produktsicherheitskontrolle stellt die am 28. Dezember 2018 verabschiedete Verordnung für die Verwaltung von Medizinprodukten und Medikamenten im Ausland dar. In dieser Vorschrift wird geregelt, dass die NMPA zukünftig auch Werksinspektionen bei Herstellern in anderen Ländern durchführen soll, um die Sicherheit und Wirksamkeit von importierten Medizinprodukten und Medikamenten zu gewährleisten. Es wird dabei keine flächendeckende Überprüfung aller Hersteller angestrebt, sondern auf Basis von Risikoeinschätzungen nach dem Stichprobenverfahren vorgegangen. Bislang wurden überwiegend chinesische Hersteller regelmäßig inspiziert. Im Januar und März 2019 wurden bereits 24 ausländische Unternehmen, unter denen sich auch deutsche Firmen befanden, an ihren Produktionsstandorten überprüft. In allen Fällen wurden Mängel festgestellt. Die jeweiligen Probleme können online bei NMPA eingesehen werden. Für die Korrekturmaßnehmen stehen den Herstellern dann 50 Arbeitstage zur Verfügung.

Die NMPA hat am 23. August 2020 die Einführung des UDI-Systems (Unique Device Identification) für Medizinprodukte in China angekündigt. Die neue UDI-Regel tritt am 01. Oktober 2019 in Kraft. Diese wichtigste Anforderung wird die Registrierung und den Import von Medizinprodukten nach China schon in allernächster Zukunft beeinflussen. Bisher wurden vier wichtige Dokumente zu UDI veröffentlicht (NMPA Announcement on Issuing the Rule of UDI System for Medical Devices, Rule for UDI System of Medical Devices in China, YY/T 1630-2018 Fundamental Requirements for the UDI, NMPA UDI Interpretation Rule). Ausländische Hersteller von Medizinprodukten sollten die folgenden Schritte durchlaufen:

» 1. Erstellung eines DI-Codes (Device Identification) anhand des UDI-Code-Standards der chinesischen Zulassungsbehörde ANCC (Article Numbering Center of China) und Bestimmung der PI-Code-Struktur (Production Identification)
» 2. Ab dem 01. Oktober 2019 muss der Antragsteller bei Anträgen auf Zulassung von Medizinprodukten – wie Neuzulassungen, erneute Zulassung und Änderung der Zulassung von Medizinprodukten – den entsprechenden DI-Code bei der NMPA einreichen.
» 3. Auswahl eines geeigneten Datenträgers – wie Barcode, QR-Code oder RFID-Code – gemäß Standard von ANCC und Anbringen auf dem Produkt oder auf der Verpackung
» 4. Upload des DI-Codes und der zugehörigen Informationen auf die UDI-Datenbank für Medizinprodukte bevor Sie das Produkt nach China importiert wird. Wichtig – diese UDI-Datenbank wurde von der NMPA noch nicht zur Verfügung gestellt.
» 5. Wenn sich der DI-Code und die zugehörigen Informationen ändern, muss der Antragsteller die Informationen in der UDI-Datenbank aktualisieren.

Für den Einstieg in den chinesischen Markt sind hohe regulatorische Anforderungen zu überwinden. Aus diesem Grund sollten dafür ausreichend Zeit und ein angemessenes Budget eingeplant werden. Wenn die erforderlichen Tests erfolgreich durchlaufen und ein solides Antragsdossier erstellt sind, steht der Weg in diesen sehr erfolgsversprechenden Markt frei.