Gastbeitrag

Registrierung von Medizinprodukten in der Volksrepublik China – ein Update!

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

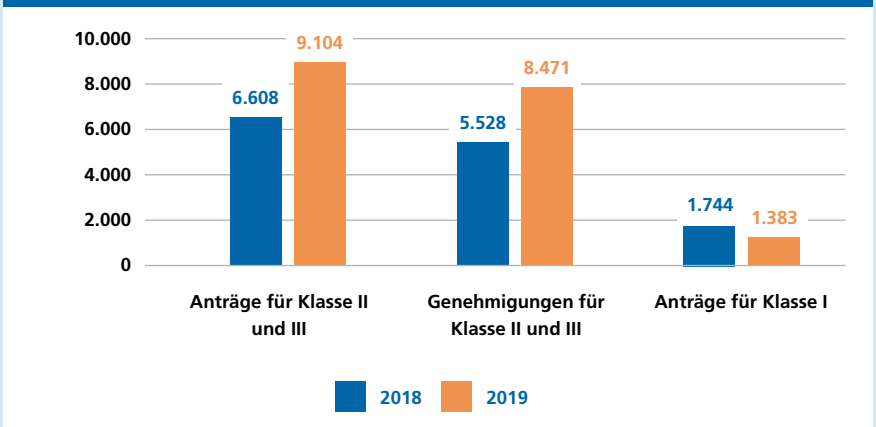
Kontakt:
fischer@cisema.com

Die National Medical Products Administration (NMPA) berichtet in ihrem Jahresbericht vom 18. März 2020, dass 2019 insgesamt 9.104 Neuanträge für Zulassungen, Zulassungsverlängerungen und Änderungen von Medizinprodukten der Klasse III (In- und Ausland) und Klasse II (Ausland) eingingen, was einem Anstieg um 37,8 Prozent gegenüber 2018 entspricht. Davon wurden insgesamt 8.471 Anträge genehmigt, was sogar eine Steigerung um 53,2 Prozent gegenüber 2018 bedeutet. Außerdem bearbeitete die NMPA insgesamt 1.383 Anträge für importierte Medizinprodukte der Klasse I. Hier gingen die Anträge allerdings um 20,7 Prozent gegenüber 2018 zurück.

Diese Zahlen legen nahe, dass der Absatzmarkt China auch weiterhin an Bedeutung für den Export von hochwertigen Medizinprodukten gewinnt. 2019 waren folgende Produktgruppen am bedeutendsten:

- 1. Medizinische Bildgebung (81 Registrierungen)
- 2. Zahnärztliche Instrumente (57 Anmeldungen)
- 3. Passive Implantate (50 Registrierungen)
- 4. Instrumente für die klinische Untersuchung (41 Anmeldungen)
- 5. Chirurgische Instrumente für neurologische und kardiovaskuläre Eingriffe (33 Anmeldungen)

Vergleich der NMPA-Anträge und Zulassungen für Medizinprodukte



Bei den Erstzulassungen von Medizinprodukten in China belegen die USA, Deutschland, Japan, Süd-Korea und die Schweiz die ersten fünf Plätze und machen über 75 Prozent aus.

Neben dieser deutlichen Zunahme von Zulassungen bei ausländischen Medizinprodukten zeichnet sich ein zweiter Trend ab. Dieser betrifft die Überarbeitung von regulatorischen Vorschriften. Die der NMPA übergeordnete State Administration for Market Regulation (SAMR) stellte am 20. März 2020 ihren Gesetzgebungsplan für das selbige Jahr vor. Dort werden 86 neue Normen für den Bereich Medizintechnik angekündigt.

Post-Market Surveillance (PMS) in China

Seit 2018 befinden sich die Vorschriften für Post-Market Surveillance (PMS) in China in der Konkretisierung. Bei ausländischen Herstellern ist der NMPA-Rechtsvertreter (englisch: NMPA Legal Agent) für diesen Bereich verantwortlich.

Am 10. April 2020 gab die NMPA (Nr. 25-2020) bekannt, dass die Überwachung und Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen bei Medizinprodukten (Adverse Events) intensiviert werden sollen. Dazu zählen die Bereitstellung eines Überwachungssystems und angemessener Personalressourcen, um proaktives Sammeln, Berichten, Analysieren und Bewerten von unerwünschten Ereignissen zu ermöglichen. Wichtig ist zudem die Einführung einer Risikobewertung, um die schnelle Information von Behörden, Herstellern und der Öffentlichkeit zu gewährleisten. Dazu muss der Rechtsvertreter beim „National Medical Device Adverse Event Monitoring Information System“ registriert

sein. Das Zeitlimit für Meldungen von unerwünschten Ereignissen beläuft sich bei Todesfällen auf sieben und bei Ereignissen mit schwerwiegendem Ausgang auf 20 Tage.

Bericht über unerwünschte Ereignisse bei Medizinprodukten in China

Am 29. April 2020 veröffentlichte das National Center for Adverse Drug Reaction (ADR) – Monitoring der NMPA – seinen Jahresbericht für 2019, der einen Überblick über unerwünschte Vorfälle bei Medizinprodukten gibt (siehe Tabelle rechts).

Der Bericht macht deutlich, dass besonders der Bereich der Infusions-, Pflege- und Schutzausrüstungen mit 42 Prozent aller unerwünschter Ereignisse betroffen ist.

Neben der Medizinproduktregistrierung gehört Post-Market Surveillance (PMS) zu den Kernaufgaben der NMPA, um die Qualität von Medizinprodukten über die gesamte Lebensdauer zu gewährleisten. Deshalb wurde am 17. März 2020 ein Inspektionsleitfaden herausgegeben, der die Implementierung eines geeigneten Qualitätsmanagementsystems (QMS) beim Hersteller vorschreibt. Der Leitfaden spezifiziert die Anforderungen an das QMS für die Lebensdauer des Medizinprodukts. Zudem wurden die Grundsätze für die Sicherheit und Wirksamkeit von Medizinprodukten von der NMPA mit der Bekanntmachung (Nr.18-2020) vom 10. März 2020 festgelegt. Chinesische Hersteller oder die Rechtsvertreter von ausländischen Herstellern haben sicherzustellen, dass Medizinprodukte während ihrer gesamten Lebensdauer sicher funktionieren und die beschriebene Leistung auch tatsächlich erbringen. Um dies zu gewährleisten, wurde am 13. März 2020 von der NMPA (Nr. 09-2020) eine stichprobenartige Überprüfung von auf dem Markt befindlichen Medizinprodukten erlassen. In einem ersten Schritt sollen hauptsächlich Produkte mit hohem Sicherheitsrisiko, breitem Behandlungsspektrum, bereits bekannten Mängeln oder unerwünschten Ereignissen kontrolliert werden. Insbesondere sollen Medizinprodukte überprüft werden, wenn die Produktqualität durch die Lagerung oder den Transport negativ beeinflusst werden könnte.

Medizinische Geräte	Anzahl von Adverse-Event-Berichten	Anzahl von Adverse-Event-Berichten in %
01 Aktive chirurgische Instrumente	3.598	0,91 %
02 Passive chirurgische Instrumente	10.154	2,56 %
03 Nerven- und kardiovaskuläre chirurgische Instrumente	2.349	0,59 %
04 Orthopädisch-chirurgische Instrumente	717	0,18 %
05 Ausrüstung für Strahlentherapie	606	0,15 %
06 Ausrüstung für medizinische Bildgebung	8.787	2,22 %
07 Medizinische Untersuchungs- und Überwachungsgeräte	35.169	8,87 %
08 Beatmungs-, Anästhesie- und Erste-Hilfe-Ausrüstung	18.226	4,60 %
09 Geräte für Physiotherapie	23.181	5,85 %
10 Bluttransfusion, Dialyse und Herz-Lungen-Maschinen	10.889	2,75 %
11 Desinfektion von Medizinprodukten und Sterilisationsausrüstung	1.912	0,48 %
12 Aktive Implantate	583	0,15 %
13 Passive Implantate	3.313	0,84 %
14 Infusions-, Pflege- und Schutzausrüstung	166.734	42,07 %
15 Vorrichtungen für Transport und Lagerung von Patienten	1.468	0,37 %
16 Instrumente für die Augenheilkunde	5.743	1,45 %
17 Instrumente für die Zahnheilkunde	4.394	1,11 %
18 Geburtshilfe und Gynäkologie, Hilfsmittel zur Reproduktion und Empfängnisverhütung	12.971	3,27 %
19 Medizinische Rehabilitationsgeräte	816	0,21 %
20 TCM-Ausrüstung	4.179	1,05 %
21 Medizinische Software	72	0,02 %
22 Klinische Testgeräte	19.725	4,98 %
IVDs	2.935	0,74 %
Zur Kategorisierung ausstehend	57.824	14,59 %
Gesamt	**396.345**	**100,00 %**

Tabelle 1: Berichte über unerwünschte Ereignisse 2019

Einführung der Unique Device Identification (UDI) in China

Die Einführung der Unique Device Identification (UDI) wurde um ein Jahr verschoben. Sie muss nun ab 01. Oktober 2020

für die Produkte umgesetzt werden, die sich in der folgenden ersten Liste befinden (siehe Tabelle Seite 49).

Wenn für Produkte aus dieser Liste bei der NMPA ein Antrag für eine Registrierung, Verlängerung oder Produktänderung gestellt wird, ist dort eine gültige Produktidentifikation (DI) anzugeben. Besagte Produkte mit einem Herstellungsdatum nach dem 01. Oktober 2020 müssen mit dem UDI-Code gekennzeichnet werden. Die UDI-Codes und das Herstellungsdatum sind gut erkennbar anzubringen. Ausschließlich Agenturen mit Niederlassung in China haben die Erlaubnis, UDI-Codes für China zu erstellen. Gegenwärtig erfüllen nur GS1 (für GS1-Codes) und ZIIOT (für MA-Codes) diese Anforderung. Die UDI-Datenbank wurde bereits am 31. März 2020 offiziell freigegeben. Rechtsvertreter, Hersteller und medizinische Einrichtungen können seither die Suchfunktion und die Ein- und Ausgabefunktion für Daten nutzen, wenn sie sich dort registriert haben. Für die betroffenen Produkte ist die Produktidentifikation (DI) mit den Produktinformationen hochzuladen, z. B. Lizenzinhaber, Modellspezifikation, Chargennummer, Herstellungsdatum und Verfallsdatum. Bei ausländischen Herstellern ist der Rechtsvertreter, der NMPA Legal Agent, für die Pflege der UDI-Daten verantwortlich.

Green Channel

Sehr gefragt im Dschungel der neuen Vorschriften ist der sogenannte Green Channel, mit dem anderweitige mögliche Alternativen zur üblichen Registrierung von Medizinprodukten in China gemeint sind. Aktuell kommen hier immer wieder folgende drei Zulassungsverfahren zur Sprache:

» 1. Das „Emergency Approval" wird in außergewöhnlichen Notsituationen angewandt, wie z. B. bei Pandemien. Dieses Zulassungsverfahren ist jedoch seit Mai 2020 definitiv wieder geschlossen und kann nicht mehr genutzt werden.

» 2. Das „Innovation Approval" ist ein Verfahren, das die beschleunigte Zulassung von bahnbrechenden Behandlungsmethoden ermöglichen soll. Um sich dafür zu qualifizieren, sind folgende Voraussetzungen zu erfüllen:
a. Das Medizinprodukt muss über eine technologische Innovation verfügen, die in China einen patentrechtlichen Schutz besitzt, der nicht älter als fünf Jahre ist.
b. Das Medizinprodukt hat die Marktreife erlangt.
c. Das Medizinprodukt ist in China neu oder stellt eine grundlegende Verbesserung aller zur Verfügung stehenden Alternativen in China dar.
Leider haben es seit der Einführung 2014 nur vier ausländische Produkte geschafft, in diesem Sinne eine Zulassung zu erhalten. Von diesem Verfahren kann also eher abgeraten werden.

» 3. Das „Priority Review" ist ein beschleunigtes Verfahren für Medizinprodukte, für das in China eine starke Nachfrage besteht. Konkret betrifft das Medizinprodukte für die Diagnose oder Behandlung von seltenen Krankheiten, bösartigen Tumoren oder Geräte, die in der Geriatrie und Kinderheilkunde eingesetzt werden. Produkte, die sich für dieses Zulassungsverfahren qualifiziert haben, werden sowohl bei den Tests als auch beim ersten und zweiten Review des Antrags bevorzugt behandelt. Die Zulassungsdauer lässt sich dadurch in etwa halbieren. Auch hier hilft ein Blick auf die tatsächlich in der Praxis umgesetzten Projekte, um die Wahrscheinlichkeit einer Beschleunigung einordnen zu können. Insgesamt haben seit Einführung in 2017 fünf ausländische Hersteller diese bevorzugte Behandlung erfolgreich durchlaufen und fünf weitere sind noch im Verfahren.

Abschließend lässt sich feststellen, dass trotz einer Vielzahl angeblicher Zulassungsvereinfachungen nur sehr wenige Antragsteller tatsächlich davon profitieren konnten.

Hainan, Hongkong und Real-World-Data (RWD)

Ein weiteres sehr kontrovers diskutiertes Thema ist die Verwendung von Real-World-Data (RWD). Im Gegensatz zur Erwartungshaltung bei vielen Herstellern, dass mithilfe dieses Verfahrens eine klinische Studie in China umgangen werden könnte und RWD als Basis für die Erstellung eines Clinical Evaluation Report (CER) ausreichend sei, stellt es aus aktueller Sicht der NMPA lediglich eine ergänzende Methode zur ethnischen Vervollständigung der Datenlage eines CERs dar. Besonders Boao in Hainan bietet sich hierzu verstärkt an. Dieses Zentrum für Medizintourismus im Urlaubsparadies von China wurde von der sonst erforderlichen NMPA-Registrierung befreit. Seither löst die Möglichkeit, auch ohne NMPA Registrierung Medizinprodukte in China zu verkaufen und zu nutzen, großes Interesse aus. Man sollte aber nicht vernachlässigen, dass die zehn Krankenhäuser in Boao deshalb mit vielen Anfragen konfrontiert werden. Es ist also nur logisch, dass die Anwender sich aus den vielen Angeboten, sowohl aus technischer und als auch aus kommerzieller Sicht, die besten Optionen aussuchen. Und selbst dann ist es noch ein langer Weg, bis qualifizierte RWD vorliegen.

Für viel Beachtung sorgten die am 31. März 2020 angekündigten Pläne der Hainan Medical Products Administration (MPA), durch Digitalisierung die Genehmigung für in China nicht registrierte Medizinprodukte innerhalb von sieben Arbeitstagen durchzuführen.

Ein weiteres, allerdings etwas vielversprechenderes Verfahren, wurde am 06. November 2019 von der chinesischen Zentralregierung der Regierung von Hongkong unterbreitet. Demnach sollen in Hongkong gelistete Medizinprodukte in ausgewiesenen medizinischen Einrichtungen in der Greater Bay Area eingesetzt werden dürfen. In Hongkong besteht eine freiwillige Zulassung von Medizinprodukten, da eine Zulassung im Heimatland in der Regel ausreichend ist, um es in Hongkong zu vertreiben. Die Greater Bay Area umfasst mit Hongkong, Macau, Shenzhen, Guangzhou und weiteren sieben Millionenstädten eine Bevölkerung von über 80 Millionen Einwohnern. Derzeit klärt das Amt für Ernährung und Gesundheit mit den zuständigen Behörden des Festlands die Einzelheiten der Umsetzung.

First Level Product Category	Second Level Product Category	Class
Active Surgical Medical Devices		
Cryosurgical Unit And Accessories	Cryoablation needle and catheter	III
Passive Surgical Devices		
Surgical instruments/Suture instruments and materials	Absorbable suture	III
Neuro and cardiovascular surgical instruments		
Neurological and Cardiovascular Surgical Instruments – Cardiovascular interventional instrument	Angiography Catheter · Guide Catheter · Central Venous Catheter · Infusion Catheter · Balloon Dilatation Catheter · Cutting Balloon Catheter	III III
Neurological and Cardiovascular Surgical Instruments – Cardiovascular interventional instrument	Radiography Balloon · Blocking Balloon · Thrombus Aspiration Catheter · Sheath Peripheral Catheter · Guide Wire · Cardiac occlude loader · Cardiac occlude delivery cable · Cardiovascular recovery device	III III III
Medical imaging equipment		
Endoscope	Capsule endoscope system	III
Devices for blood transfusion, dialysis and cardiopulmonary bypass		
Blood purification and peritoneal dialysis equipment	Haemodialysis equipment	III
Cardiopulmonary circulation apparatus	Oxygenator · ADSL filters	III
Active implants		
CRMD	Implantable pacemaker · Implantable defibrillator · Temporary cardiac pacemaker · Implantable pacemaker lead · Implantable defibrillation electrode lead · Lead of temporary pacing electrode · Implantable heart event monitoring device	III III III III
Neural control equipment	Implantable nerve stimulator · Implantable nerve stimulation electrode · Neural control charging equipment	III III
Auxiliary position hearing equipment	Implantable hearing device	III
Passive implants		
Osseo integrated implants	Single/multi-component absorbable bone fixation apparatus	III
Joint replacement implant	Hip prosthesis · Knee prosthesis · Shoulder prosthesis · Elbow prosthesis	III
Joint replacement implant	Phalanx prosthesis · Wrist prosthesis · Ankle prosthesis · Temporomandibular joint prosthesis	III III
Intraneural/surgical implants	Hard brain (ridge) membrane patch · Intracranial stent system · Intracranial stent system · Intracranial coil system · Artificial skull · Hydrocephalus shunt and components · Flow guide device for intracranial aneurysm	III III III
Cardiovascular implants	Endovascular prosthesis · Vascular Stent · Vena cava filter · Vascular prosthesis/ AV graft · Cardiovascular patch · Prosthetic heart valves and prosthetic devices · Cardiac occluder · Cardiovascular embolism device	III III III
Implantable access ports and accessories	Plastic filling material · Plastic injection filler · Breast implants; Surgical patch/ mesh · Non vascular stent · Endobronchial valve	III III
Infusion, recovery and protective devices		
Intravascular infusion apparatus	Implantable drug delivery device	III
Non intravascular catheter	Ureteral stent	III
Ophthalmic instruments		
Ophthalmic implants and auxiliary devices	Intraocular Lens	III

Tabelle 2: Produkte, die ab 01. Oktober 2020 in China eine UDI benötigen