



## Chinas Regulation von Medizinprodukten

*Mit einer alternden Bevölkerung, steigendem Wohlstand und der staatlichen Förderung des Gesundheitswesens ist der chinesische Gesundheitsmarkt für ausländische Unternehmen von Medizinprodukten und In-vitro-Diagnostika (IVD) attraktiv. Auch die Covid-19-Pandemie dürfte diesen Trend weiter beschleunigen.*

VON ANNA KING :: Med-Tech-Hersteller, die ihre Medizinprodukte und IVDs nach China verkaufen wollen, müssen diese zunächst bei der National Medical Products Administration (NMPA, ehem. CFDA) unter <http://english.nmpa.gov.cn> registrieren. Die Anforderungen sind für inländische und ausländische Antragsteller weitgehend die gleichen. Im März 2020 gab die NMPA den Jahresbericht für die Registrierung von Medizinprodukten heraus. Daraus geht hervor, dass die NMPA 2019 insgesamt 8.471 Anträge genehmigte, was einem Anstieg von 53,2% gegenüber 2018 entsprach. In den Jahren 2017 und 2018 hatten zum einen Engpässe geherrscht, da die Prüfung von Elektromagnetischer Verträglichkeit (EMV) zunehmend notwendig geworden ist. Zum anderen waren Anträge aufgrund strenger klinischer Anforderungen verzögert behandelt worden. Die Zahlen des Jahresberichts 2020 zeigen, dass diese Schwierigkeiten nun bereinigt werden konnten.

Die NMPA verwendet drei Risikoklassen (I, II und III) für Medizinprodukte und IVDs, wobei Klasse III für Produkte gilt, die das größte potenzielle Risiko für Nutzer darstellen. Nur Blut-Screening-Reagenzien und IVD-Reagenzien, die mit Radionuklidmarkern versehen sind, unterliegen in China den Arzneimittelregularien. Die Einstufung erfolgt mithilfe eines Klassifizierungskatalogs, der eine Vielzahl von Produktbeispielen enthält. Der Klassifizierungskatalog von IVD-Reagenzien erhielt im Oktober 2020 eine lang ersehnte Überarbeitung.

Wenn ein Medizinprodukt in die Klasse I fällt, reicht für die Vermarktung in China eine Notifizierung (englisch „filing“) bei der NMPA aus. Es besteht keine Notwendigkeit, Produkte der Klasse I Typtests oder klinischen Tests zu unterziehen. Die Notifizierung dauert erfahrungsgemäß circa zehn Wochen, abhängig von der Verfügbarkeit gewisser Unterlagen und anderen praktischen Erwägungen (z.B. Zeitplan für Übersetzung und Beglaubigung).

Für alle drei Risikoklassen müssen die PTRs (englisch „Product Technical Requirements“) erstellt werden. In den PTRs sind die Anforderungen für Typtests für das jeweilige Medizinprodukt festgelegt. Für Medizinprodukte und IVDs der Klassen II und III müssen die Tests in einem von der NMPA in China akkreditierten Prüflabor durchgeführt werden. Solche Tests umfassen die elektrische Sicherheit, die Elektromagnetische Verträglichkeit (EMV) und die Biokompatibilität. Mittlerweile werden Biokompatibilitäts-Testberichte aus dem Ausland von der NMPA anerkannt und müssen nicht wiederholt werden, solange sie den chinesischen Voraussetzungen entsprechen.



*Wer sich als Anbieter von Medizinprodukten und IVDs in China einen seriösen NMPA Legal Agent zur Unterstützung nimmt, kann es weit bringen.*

Darüber hinaus könnten für Medizinprodukte der Klassen II oder III klinische Studien in China erforderlich sein, um den „Clinical Evaluation Report“ (CER) und das Antragsdossier zu vervollständigen. Ist eine klinische Studie erforderlich, verlängert sich der Registrierungsantrag um ein bis zwei Jahre – und zwar über die ohnehin bestehende Registrierungsfrist von etwa 18 Monaten für Medizinprodukte der Klasse II und 21 Monaten für Medizinprodukte der Klasse III. Zudem erhöht eine klinische Studie die Kosten und die Zeit bis zur Markteinführung erheblich. Med-Tech-Unternehmen, die den vielversprechenden chinesischen Markt er-

schließen wollen, profitieren daher davon, die Durchführung einer klinischen Studie in China zu vermeiden – es sei denn, dies ist absolut notwendig. Es ist ratsam, die richtige klinische Strategie so früh wie möglich zu bestimmen.

So vermeiden Sie klinische Studien in China:

(1) Die NMPA erweitert in der Regel jährlich die Ausnahmeliste, die diejenigen Produkte aufzählt, für die keine klinische



Studie notwendig ist. Zuletzt wurden im Dezember 2019 148 Medizinprodukte und 23 IVD-Reagenzien in diese Ausnahmeliste aufgenommen.

(2) Ein CER kann mithilfe von klinischen Daten, die in klinischen Studien außerhalb Chinas gesammelt wurden, geschrieben werden, wenn diese den chinesischen Anforderungen entsprechen. Diese Option steht seit 2018 zur Verfügung, aber ihre Anwendung bringt erhebliche ethische, rechtliche und wissenschaftliche Feinheiten mit sich, die nicht immer intuitiv sind oder anderen rechtlichen Rahmenbedingungen entsprechen.

(3) Der CER kann unter Verwendung der klinischen Daten eines Äquivalenzprodukts verfasst werden. Diese sogenannten Prädikate sind jedoch oft im Besitz von direkten Konkurrenten, die in der Regel nicht bereit sind, die erforderlichen detaillierten Produkt- und Produktionsinformationen freizugeben.

Gemäß den NMPA-Bestimmungen müssen ausländische Hersteller von Medizinprodukten einen in China ansässigen Bevollmächtigten für regulatorische Aspekte ernennen, der die Kommunikation zwischen der NMPA und ausländischen Herstellern, die Produktregistrierung und die Überwachungsaktivitäten nach dem Inverkehrbringen (Post-Market Surveillance, PMS) übernimmt. Da der NMPA Legal Agent eine entscheidende Rolle spielt, sollte er sehr sorgfältig ausgewählt werden. Hierfür muss ein ausländisches Med-Tech-Unternehmen nicht zwangsläufig eine chinesische Tochtergesellschaft gründen, obwohl dies eine Möglichkeit ist. In diesem Fall benötigt die Tochter ein funktionierendes PMS-System gemäß den NMPA-Anforderungen und spezialisierte Experten für regulatorische Angelegenheiten.

### Hohe Risiken bei lokalen Vertriebspartnern

Lokale Vertriebspartner können als NMPA Legal Agent fungieren, aber dies bringt eigene Risiken mit sich: Da Vertriebspartner dazu neigen, die Originalzertifikate inklusive des Appendix – die PTRs – zu behalten, erlangen sie unverhältnismäßig viel Macht, was fatale Folgen für die Flexibilität des Unternehmens haben kann. Wenn der Vertriebspartner nicht kooperiert, kann der Hersteller weder nach China importieren noch das Zertifikat ändern oder erneuern. Zudem erhält der Vertriebspartner detaillierte und sensible technische Informationen, einschließlich Produkt- und Produktionsverfahren. Alternativ kann ein unabhängiger Dienstleister als NMPA Legal Agent fungieren, was den Vorteil hat, dass der ausländische Hersteller sein geistiges Eigentum schützt und seine Unabhängigkeit und Flexibilität wahrt, wenn er importieren, Registrierungen ändern oder erneuern und sich viele Vertriebspartner bewahren möchte.

### Überwachung des gesamten Lebenszyklus

In der Vergangenheit lag der Fokus auf der Produktregistrierung. Doch sobald diese erteilt war, gab es wenig Marktüberwachung. Mittlerweile hat die NMPA einen spürbaren Wandel erfahren – und macht mit zahlreichen Ankündigungen und Richtlinien zunehmend die Kontrolle während des gesamten Produktlebenszyklus zum Schwerpunkt ihrer Tätigkeit. Nun müssen Med-Tech-Unternehmen in der Volksrepublik nach der Produktregistrierung verstärkt PMS-Anforderungen beachten, einschließlich Stichprobeninspektionen in China und sogar Werksinspektionen im Ausland. 2019 wurden etwa 24 Werksinspektionen im Ausland durchgeführt. Zudem wurden jährliche Risikoberichte, Gerätekennezeichnungen (Unique Device Identification, UDI) und die Überprüfung der Lebensdauer von Medizinprodukten eingeführt.

So haben in den vergangenen drei Jahren auch die PMS-Verantwortlichkeiten des NMPA Legal Agent zugenommen. Er meldet unerwünschte Ereignisse, unterstützt Produktrückrufe, und haftet – bis zu einem gewissen Grad – gemeinsam mit dem ausländischen Hersteller für mangelnde Produktsicherheit/-qualität. Nach unserer Erfahrung als NMPA Legal Agent vor Ort sind viele Unternehmen nicht ausreichend auf die neuen PMS-Anforderungen vorbereitet. Dies sollte jedoch ein wichtiger Aspekt im chinesischen Markt sein.



## Schwierige „Fast Track“-Zulassungen

Für die Zulassung von Medizinprodukten in China stehen verschiedene „Fast Track“-Zulassungen zur Verfügung:

- (1) Innovative Approval
- (2) Priority Approval
- (3) Emergency Approval

Nur außerordentlich wenigen importierten Produkten war es bisher möglich, sich für eine der „Fast Track“-Zulassungen zu qualifizieren. Wenn ein „Fast Track“-Status gewährt wird, wird das Produkt nicht von den regulatorischen Anforderungen ausgenommen, sondern genießt während des Registrierungsprozesses Prioritätsstatus. Darüber hinaus wird ein NMPA-Angestellter zugeteilt, der während des Verfahrens beratend zur Seite steht.

## „Real-World Data“ mit viel Potenzial

Die Verwendung von „Real-World Data“ (RWD) ist seit Dezember 2019 ein hochaktuelles Thema. Im November 2020 veröffentlichte die NMPA den Entwurf für die technischen Richtlinien zur Nutzung von RWD für die klinische Bewertung von Medizinprodukten. Darin werden RWD wie folgt definiert: Krankenhausdaten, regionale Gesundheitsdaten, Daten der Krankenversicherung, persönliche Gesundheitsdaten, öffentliche Überwachungsdaten, selbstberichtete Patientendaten und Daten, die von mobilen Geräten generiert werden. Darüber hinaus können RWD während der Produktion, des Vertriebs, des Transports, der Lagerung, der Installation, der Nutzung, der Wartung, der Auslastung und der Entsorgung von Medizinprodukten entstehen.

Es wird erwartet, dass RWD in China immer wichtiger werden, da Daten über chinesische Patienten gesammelt werden können. Dies ist oft eine NMPA-Voraussetzung für die Zulassung von Geräten der höheren Risikoklasse und kann eine spätere klinische Bewertung für die NMPA-Registrierung auf dem chinesischen Markt sinnvoll unterstützen. Derzeit können RWD nur als Ergänzung von CERs verwendet werden. Entwürfe lassen darauf hoffen, dass in Zukunft mithilfe von RWD klinische Studien vermeidbar sein könnten.

RWD können derzeit in der Pilotzone von Hainan gesammelt werden. Die „Boao Lecheng International Medical Tourism Pilot Zone“ erfährt zurzeit sehr viel öffentliche Aufmerksamkeit. Hainan ist eine große Insel vor der Südküste Chinas und wird seit Jahren zu einer Freihandelszone ausgebaut. Die Pilotzone beherbergt eine Reihe von chinesischen und ausländischen medizinischen Kooperationseinrichtungen.

Um den Medizintourismus innerhalb Chinas zu fördern, wurde es ermöglicht, dass Medizinprodukte und IVDs, die nicht anderweitig von der NMPA registriert sind, lediglich eine Importgenehmigung der MPA der Provinz Hainan benötigen, um in die Pilotzone eingeführt zu werden. Die Voraussetzung ist jedoch, dass eines der Krankenhäuser in der Pilotzone einen ungedeckten klinischen Bedarf für das Produkt sieht. Diese sind eng in den Prozess eingebunden und müssen den Importantrag bei der MPA Hainan einreichen.

Das Produkt muss dringend für die klinische Anwendung benötigt werden und es darf kein vergleichbares Medizinprodukt oder IVD in China geben. Parallel dazu kann der Hersteller bei der NMPA die Genehmigung zur Erfassung von RWD innerhalb der Pilotzone beantragen, was wiederum einen späteren Antrag auf eine NMPA-Registrierung für einen China-weiten Vertrieb unterstützen kann.

## Leichter Markttritt in der Greater Bay Area

Im Gegensatz zu den strengen regulatorischen Anforderungen auf dem chinesischen Festland ist in Hong Kong eine Zulassung (Listing) für importierte Med-Tech-Produkte freiwillig und in jedem Fall weniger beschwerlich, sofern der Hersteller bereits eine Zertifizierung aus seinem Heimatland vorweisen kann. Ein Grund für Hong Kongs Zulassung im „Medical Device Administrative Control System“ (MDACS) liegt darin, dass das Beschaffungssystem in Hong Kong stark von der Krankenhausbehörde beeinflusst wird, die den im MDACS zugelassenen Produkten Vorrang einräumt (siehe Beitrag auf den Seiten 24/25). In Zukunft wird eine obligatorische Registrierung für Hong Kong erwartet, wobei existierende Zulassungen honoriert werden sollen.

Eine politische Initiative soll es Med-Tech-Unternehmen in Zukunft ermöglichen, ihre in Hong Kong zugelassenen Produkte – ohne vorherige NMPA-Registrierung – in der Greater Bay Area zu verkaufen, solange für die medizinischen Einrichtungen eine Hong-Kong-Beteiligung vorliegt. Es gibt noch keine spezifische Liste von Institutionen, an die solche Produkte verkauft werden können, jedoch wird das Krankenhaus der Universität Hong Kong-Shenzhen auf der Webseite der Regierung ausdrücklich genannt, und eine nicht offizielle Liste anderer Institutionen ist auf einer Seite der Regierung von Hong Kong zu finden.

Im November 2020 wurde ein Arbeitsplan veröffentlicht – mit dem Ziel, die Greater Bay Area zu einem international führenden Hub für Medizinprodukte und pharmazeutische Produkte zu machen. Auch wenn die Einzelheiten der Initiative noch nicht endgültig festgelegt sind, gibt es großes Interesse und Optimismus hinsichtlich dieses potenziellen neuen Marktzugangs. Unternehmen, die an einem gestaffelten Markteintritt in Festlandchina interessiert sind, können bereits Einnahmen erzielen und Erfahrungen im Markt gewinnen, während sie den langwierigen Prozess der NMPA-Registrierung durchlaufen. Wir gehen davon aus, dass das freiwillige Zulassungssystem in Hong Kong mehr und mehr in Anspruch genommen wird. Es wird zudem erwartet, dass Med-Tech-Hersteller die klinische Zulassungsstrategie ihrer NMPA-Registrierung für den gesamten chinesischen Raum mit RWD – zunächst aus der Pilotzone, zukünftig aus der Greater Bay Area – unterstützen können. ❖

Anna King, MSc., ist Unternehmensberaterin bei Cisema, das sich auf Regulatory Affairs und dort besonders auf die Produktregistrierung in China spezialisiert hat. Cisema bietet auch PMS-Unterstützung und kann als NMPA Legal Agent fungieren. Kontakt: king@cisema.com oder +852-9536-3365, www.cisema.com