

Konformitätsbewertung

BP 003

Bewertungskriterien zur Ermittlung des Bedarfs an biologischen Prüfungen

Generelle Anmerkungen

Es sollten ausschließlich Prüfungen durchgeführt werden, die zu aussagekräftigen Ergebnissen führen.

Wird in einem Biokompatibilitätstest ein toxischer Effekt oder eine biologische Unverträglichkeit beobachtet, bedeutet dies nicht zwangsläufig eine Ablehnung des Produktes. Entscheidend ist die Nutzen-Risikobewertung unter Einbeziehung von klinischen Daten sowie die Relevanz des beobachteten Effektes bei der praktischen Anwendung.

Auch eine hinsichtlich unerwünschter Effekte positive Bewertung der/des Grundstoffe(s) schließt eine Prüfung des Endproduktes nicht aus.

Die ISO 10993-1 ist keine Checkliste, sondern eine Richtlinie für Hersteller, Benannte Stellen und Prüflabors

Durch die Prüfungen gemäß ISO 10993-1 allein wird keine Produktsicherheit gewährleistet. Eine klinische Bewertung des Medizinproduktes gemäß Anhang X der Medizinprodukte-Richtlinie muss ebenfalls erfolgen.

Produktqualität wird nicht allein durch negative biologische Prüfergebnisse gesichert. Der Hersteller ist für sein Produkt verantwortlich. Er muss wissen und nachweisen können, was in seinem Produkt alles enthalten ist und was über die Toxikologie seines Produktes bekannt ist. Alle toxikologischen und sonstigen Daten, auch widersprüchliche, müssen berichtet werden.

1 Beeinflussende Faktoren auf die Biokompatibilität

1.1 Ausgangsstoffe (Komponenten/Materialien)

Zu betrachten sind hier die Ausgangsstoffe, die einzeln oder als Gemische zur Fertigung des Medizinproduktes eingesetzt werden. Daher sind weiter zu betrachten:

- Produktionsbedingungen,
- Hilfsstoffe,
- Prozesszusatzstoffe
- Rückstände
- Reaktionsprodukte

Entsprechend der festgelegten Zweckbestimmung (Art und Dauer der Anwendung) wird im Rahmen einer Risikobewertung festgelegt, ob und wann welche Prüfungen am Endprodukt im Sinne der ISO 10993-1 durchgeführt werden müssen. Bei Designänderungen (z.B. Änderung der Ausgangsstoffe oder Änderungen der Geometrie eines Medizinproduktes) muss eine erneute Risikoanalyse durchgeführt werden.

1.2 Prozessparameter

Im Rahmen der Prozesssicherung sind relevante Einflüsse zu erfassen und zu bewerten, z.B.

- Im Prozess verwendete Hilfsstoffe wie prozessbedingte mögliche Verunreinigungen (z.B. Gleitmittel/Schmierstoffe), soweit direkter Produktkontakt gegeben und unvermeidbar ist
intermediär eingesetzte Gase/Lösemittel im Hinblick auf ihre Entfernung (z.B. Reststoffe)
- Matrixeffekte im Hinblick auf die Kapselung von Hilfsstoffen (z.B. Farbstoffe/Pigmente)
- Migrationseffekte (z.B. Farbstoffe/Weichmacher)
- Nachreinigung im Hinblick auf die Entfernung von oberflächlich anhaftenden Stoffen (z.B. Fremdstoffe)
- Interaktionen bei Prozessen wie Desinfektion, Sterilisation, Trocknung, UV-Bestrahlung (z.B. Restmonomere/Oligomere)
- Alterung/Stabilität
- Sterilisation

Erläuterungen zu Einflüssen durch Sterilisation

Einfluss der Sterilisation auf die Biokompatibilität

Der Einfluss der Sterilisation auf die Biokompatibilität ist abhängig von den Sterilisationsverfahren mit den zugehörigen Prozessbedingungen und der Komplexität der verwendeten Materialien. Bei weniger komplexen Materialien (z.B. Metallen, Metalllegierungen, Keramik) kann bei mittels Dampf oder Ethylenoxid sterilisierten und unter diesen Prozessbedingungen grundsätzlich stabilen Materialien davon ausgegangen werden, dass Einflüsse auf die Biokompatibilität in der Regel nicht gegeben sind. Bei entsprechender Dokumentation und Bewertung ist eine erneute Testung am sterilen Material/Produkt nur in Einzelfällen notwendig. Bei anderen Materialien (wie z.B. Kunststoffen) ist eine Bestimmung der EtO-Rückstände gemäß ISO 10993-7 erforderlich. Bei strahlensterilisierten Produkten ist der Besonderheit der Methode (Radiolyse, Cracking, chem. Umsetzungen usw.) Rechnung zu tragen.

Übertragbarkeit der Daten bei verschiedenen Sterilisationsverfahren

Eine Übertragbarkeit ist in der Regel nur bei weniger komplexen Materialien wie Keramiken und Metallen/Metalllegierungen ohne umfangreiche analytische Daten möglich. Bei komplexeren Materialien ist eine Übertragbarkeit nur in den Fällen möglich, wo die Materialien aufgrund ihres chemischen Aufbaus und ihrer Form (Gele, Flüssigkeiten, Festkörper etc.) keine Interaktionen und/oder Veränderungen unter den jeweiligen Prozessbedingungen erwarten lassen und dies durch entsprechendes analytisches Datenmaterial belegbar ist oder durch Rückschlüsse aus Daten von vergleichbaren Materialien plausibel belegt werden kann. Eine Übertragbarkeit von Hitze- oder Ethylenoxidsterilisation auf Strahlensterilisation ist in der Regel nicht möglich.

1.3 Dokumentation/Bewertung

- Die Qualität und der Umfang der Dokumentation sowie die Bewertung im Hinblick auf die Zweckbestimmung sind bestimmend, ob und wieweit am Endprodukt biologische Prüfungen durchzuführen sind. Die Verfügbarkeit von alternativen Stoffen ist in die Betrachtung mit einzubeziehen.
- In die Bewertung können Anwendungsverfahren/Daten von existierenden (vergleichbaren) Produkten, sofern sie übertragbar und vollständig dokumentiert sind, einbezogen werden.

- Die Bewertung der Daten aus biologischen Sicherheitsprüfungen richtet sich nach dem Stand der Wissenschaft und Technik.
- Alle eingesetzten Stoffe einschließlich Hilfsstoffe müssen in der technischen Dokumentation aufgeführt werden.
- Alle eingesetzten Verfahren einschließlich der Sterilisationsverfahren sind ebenfalls Teil der technischen Dokumentation.
- Die Risikobewertung schließt sämtliche Prozesse und Prozessbedingungen einschließlich der Sterilisationsverfahren und der Anwendungsdauer und Anwendungsart eines Medizinproduktes ein. Dabei muss beurteilt werden, inwieweit die vorliegenden Daten für die Bewertung relevant sind. Die Sensitivität der verwendeten Testmethodik ist kritisch zu würdigen.

Relevante Gesichtspunkte für die Bewertung der Biokompatibilität anhand eines Beispiels (Polymere)

- Alterung
- Anwendungserfahrung/Prüfmodelle
- Art der Probenaufbereitung (Extraktion)
- Chemische Reaktionen (Interaktionen der Ausgangsstoffe bzw. der Intermediärprodukte)
- eventuell alternative Stoffe
- Gesamtzusammensetzung (Zusatzstoffe, Katalysatoren)
- Indikation
- Klinische Daten
- Leachables (Bsp. Weich-PVC)
- Migration, Sorption, Desorption (Matrixverhalten, z.B. Pigmente: physikalische Prüfungen zu Bindung/Verankerung)
- Prozessdaten (Grenzwerte)
- Publierte Daten
- Qualität der Produktdokumentation
- Restmonomere/Oligomere
- Rezepturen vom Hersteller
- Verträglichkeit
- vorhandene toxikologische Daten
- Weiterverarbeitung

2 Aussagekraft von Testberichten aus anderen Bereichen

Sofern Bezug auf Ergebnisse/Dokumente aus anderen Bereichen genommen wird, ist die Übertragbarkeit dieser Unterlagen plausibel belegt werden kann. Es sollten jedoch Prüfsysteme, Empfindlichkeit der Tests und eingesetzte Konzentrationen berücksichtigt werden.

Folgende Dokumentationen können u.a. zur Bewertung herangezogen werden:

- DAB-Monographien
- Dokumente bezüglich vergleichbarer Produkte
- LMBG
- Reklamationserfassung
- Sicherheitsdatenblätter

3 Klinische Anwendungsdaten

Hierzu gehören:

- Humane Anwendungsdaten
- Klinische Anwendungsstudien
- Klinische Prüfungen gemäß EN 540
- Wissenschaftliche Literatur

Das Thema „Klinische Bewertung im Zusammenhang mit der biologische Bewertung von Medizinprodukten“ wird von der AG „Bewertung von biologischen Prüfungen“ weiter bearbeitet

4 Anforderungen an Prüfberichte

Die Mindestanforderungen an Prüfberichte sind in der EN 45001 festgelegt.¹

Prüfungsanforderungen sind den einschlägigen Regelwerken zu entnehmen und müssen entsprechend berücksichtigt werden (z.B. EN/ISO 10993-Serie, OECD-Richtlinien, Vertikalnormen).

Der Prüfbericht muss genügend Details enthalten, um eine unabhängige Bewertung der Ergebnisse und gegebenenfalls unabhängige Versuchswiederholungen zu erlauben.

Es sind ausschließlich validierte Methoden zu verwenden; die Methodik ist anzugeben.

Worst Case Kriterien müssen bei der Prüfung beachtet werden.

¹ Die Anforderungen der DIN EN ISO/IEC 17025 sind in diesem Dokument noch nicht berücksichtigt.

Anlage

Mindestanforderungen an Prüfberichte basierend auf Anforderungen der EN 45001, ergänzt durch Aussagen der EN/ISO 10993-Serie¹

- Name und Anschrift des Prüflaboratoriums und Prüfort, sofern dieser nicht mit der Anschrift des Prüflaboratoriums übereinstimmt. Vergabe von Unteraufträgen muss dokumentiert sein.
- eindeutige Kennzeichnung des Prüfberichtes (z.B. laufende Nummer) und jeder Seite des Prüfberichtes, sowie Angabe der Gesamtseitenzahl des Berichtes;
- Name und Anschrift des Auftraggebers;
- Beschreibung und eindeutige Bezeichnung des Prüfgegenstandes (vollständige Identifikation des geprüften Produktes durch Angabe von Abmessungen, Masse der Probe und der Teilprobe, Design, Herstellercode, Chargen-Nr., Handelsname, Angabe der angewandten Reinigungs-, Behandlungs- und Sterilisationsverfahren);
- Eingangsdatum/Verfallsdatum des Prüfgegenstandes und Datum (Daten) der Prüfung;
- Bezeichnung der Prüfspezifikation (normativer Verweis) oder Beschreibung von Prüfverfahren oder -anweisung (z.B. Extraktionsverfahren, Art und Konzentration der gelösten Substanz(en), verwendete Zelllinie, Kulturmedium, negative, positive und andere Kontrollen); falls erforderlich, Hinweis auf vom Laboratorium oder anderen Stellen angewendeten gegebenenfalls Beschreibung der Probenahme oder eventuell durchgeführte Vorbehandlungen durch das Labor; SOP's; Validierungen; Hinweise auf Ringversuche);
- alle Abweichungen, Zusätze oder Einschränkungen gegenüber der Prüfspezifikation sowie andere Informationen, die für eine spezielle Prüfung von Bedeutung sind;
- Angaben über alle angewandten, nicht genormten Prüfverfahren oder -anweisungen;
- Messungen, Untersuchungen und abgeleitete Ergebnisse, gegebenenfalls ergänzt durch Tabellen, Graphiken, Skizzen und Fotos, sowie alle festgestellten Fehler
- Angabe zur Messunsicherheit (falls gegeben)
- Unterschrift und Titel oder gleichwertige Kennzeichnung von Personen, welche die Verantwortung für den technischen und qualitativen Inhalt des Prüfberichtes übernehmen, sowie Ausstellungsdatum;
- Hinweis, dass die Prüfergebnisse sich ausschließlich auf die Prüfgegenstände und die angewandten Prüfbedingungen beziehen;
- Hinweis, dass ohne schriftliche Genehmigung des Prüflaboratoriums der Bericht nicht auszugswise vervielfältigt werden darf.

¹ Die Anforderungen der DIN EN ISO/IEC 17025 sind in diesem Dokument noch nicht berücksichtigt