

**Hans Baumgartner**

Dr. iur., LL.M., Rechtsanwalt

**Enrico Moretti**

Lic. iur., CAS Compliance Investigator, Rechtsanwalt

**Unabhängige Untersuchung zur Verwendung von  
Bandscheibenimplantaten des Typs CAdisc-L des  
Herstellers Ranier Technology Ltd. in Spitälern der  
Privatklinikgruppe Hirslanden**

Untersuchungsbericht vom 1. Juli 2019

**\* \* \* PUBLIKATIONSEXEMPLAR \* \* \***

*[anonymisiert - ohne Belegstellen – erstellt am 26. August 2019]*

## Inhaltsverzeichnis:

<b>I.</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>6</b>
	1. Ausgangslage.....	6
	2. Auftrag Baumgartner Mächler.....	7
	3. Auftrag Prof. Dr. Andreas Raabe .....	7
<b>II.</b>	<b>Verfahren.....</b>	<b>7</b>
	1. Informationsquellen .....	7
	2. Einschränkungen und Vorbehalte .....	8
<b>III.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>9</b>
	1. Chronologie der wichtigsten Ereignisse .....	9
	2. Ergebnisse .....	10
	3. Weitere Feststellungen .....	11
	4. Schlussbemerkungen .....	13
<b>IV.</b>	<b>Sachverhalt .....</b>	<b>14</b>
<b>A.</b>	<b>Das Bandscheibenimplantat CAdisc-L von Ranier Technology Ltd. ....</b>	<b>14</b>
	1. Ranier Technology Limited (Übersicht) .....	14
	2. Das Bandscheibenimplantat CAdisc-L.....	16
	3. Erste Schritte zur Entwicklung des Implantats CAdisc-L.....	17
	4. Das Scientific Advisory Board von Ranier Technology Ltd.....	19
	5. ISO 13485 Zertifizierung.....	21
	6. BSI Meeting vom 3. März 2008.....	21
	7. Die in-vivo-Studie mit Pavianen .....	22
	8. Report von D. vom 25. Juni 2009.....	24
	a. Schreiben vom 25. Juni 2009 .....	24
	b. Kommentare zu den Aufnahmen Studie Nr. 18062.....	24
	c. Kommentare zu den Aufnahmen Studie Nr. 16474.....	26
	d. Kommentare zu den Aufnahmen Studie Nr. 18676.....	27
	e. Kommentare zu den Aufnahmen Studie Nr. 18114.....	28
	f. Kommentare zu den Aufnahmen Studie Nr. 18124.....	30
	g. Beantwortung der Fragen .....	32
	9. Das Scientific Advisory Board Meeting vom 29. Juni 2009.....	36
	10. Klinische Prüfung ab 31. Juli 2009.....	45

11.	Review of histology and fluorochromes von E. vom 28. September 2009 .....	49
12.	Report on the Histology von E. vom 18. November 2009.....	50
	a. Resultate zur Studie Nr. 16474.....	52
	b. Resultate zur Studie Nr. 18062.....	52
	c. Resultate zur Studie Nr. 18124.....	53
	d. Resultate zur Studie Nr. 18676.....	53
	e. Resultate zur Studie Nr. 18114.....	54
	f. Discussion.....	54
13.	CE-Zertifizierung.....	59
14.	Ausgewählte Fachartikel zu CAdisc-L von Mitgliedern des Scientific Advisory Boards und Mitarbeitern von Ranier Technology Ltd.....	61
	a. Publikation im April 2011 .....	61
	b. Publikation im Juni 2011.....	65
	c. Publikation im Oktober 2011.....	67
	d. Publikation im Dezember 2011 .....	69
	e. Publikation im Januar 2012 .....	70
15.	Vertriebspartnerschaft mit Moeller Medical.....	72
16.	Sicherheitsmitteilungen seitens Ranier Technology Ltd.....	73
	a. Vorbemerkung.....	73
	b. Publikation vom 11. April 2011 (Vk_20110407_01) .....	74
	c. Publikation vom 20. Februar 2012 (Vk_20120207_16).....	75
	d. Publikationen vom 12. Mai 2014 und 6. Oktober 2014 (Vk_20140404_01).....	78
17.	Annual Safety Report vom 24. November 2014.....	84
18.	Löschung von Ranier Technology Ltd.....	85
<b>B.</b>	<b>Die Anwendungen des Bandscheibenimplantats CAdisc-L in Spitälern der Privatklinikgruppe Hirslanden .....</b>	<b>85</b>
	1. Belegarztsystem der Privatklinikgruppe Hirslanden .....	85
	2. Anwendungsfälle (Übersicht).....	86
	3. Anmeldung zur Operation.....	87
	4. OP-Organisation und Bestellvorgang.....	87
	5. Lieferanten des Implantats.....	88
	6. Erfassung des Implantats am Operationstag .....	88
	7. Zusammenfassende Übersicht .....	89

<b>C.</b>	<b>Materiovigilance-System der Privatklinikgruppe Hirslanden .....</b>	<b>89</b>
1.	Bis 2014/2016.....	89
2.	Ab 2014/2016 .....	91
3.	Weisung zur Einführung neuer Implantate im Januar 2019.....	92
<b>D.</b>	<b>Zustellung und Weiterleitung der Sicherheitsmitteilungen .....</b>	<b>94</b>
1.	Von den Sicherheitsmitteilungen betroffene Implantate .....	94
a.	Sicherheitsmitteilung FSCA Ref. 0010.....	94
b.	Sicherheitsmitteilung FSCA Ref. 0022.....	95
c.	Sicherheitsmitteilungen FSCA Ref. 0051 .....	95
2.	Zustellung und Weiterleitung der Sicherheitsmitteilung COM0051 .....	96
a.	Belegarzt B.....	96
b.	Belegarzt C.....	96
c.	Privatklinikgruppe Hirslanden .....	96
<b>E.</b>	<b>Ergebnisse der medizinischen Untersuchung der Patienten .....</b>	<b>97</b>
<b>V.</b>	<b>Rechtliches .....</b>	<b>99</b>
<b>A.</b>	<b>Allgemeine Rechtsgrundlagen .....</b>	<b>99</b>
<b>B.</b>	<b>Revision des Medizinprodukterechts.....</b>	<b>99</b>
<b>C.</b>	<b>Belegarzt-System der Privatklinikgruppe .....</b>	<b>101</b>
1.	Grundlagen.....	101
2.	Würdigung .....	102
<b>D.</b>	<b>Klassifizierung von CAdisc-L als Medizinprodukt der Klasse III.....</b>	<b>102</b>
1.	Grundlagen.....	102
2.	Würdigung .....	103
<b>E.</b>	<b>Klinische Prüfung .....</b>	<b>103</b>
1.	Grundlagen.....	103
2.	Würdigung .....	104
<b>F.</b>	<b>CE-Zertifizierung.....</b>	<b>105</b>
1.	Grundlagen.....	105
2.	Würdigung .....	108
<b>G.</b>	<b>Materiovigilance-System der Privatklinikgruppe im Allgemeinen.....</b>	<b>109</b>
1.	Grundlagen.....	109
2.	Würdigung .....	109
<b>H.</b>	<b>Zur Weiterleitung des Rückrufs des Implantats im Besonderen.....</b>	<b>110</b>

1.	Grundlagen.....	110
2.	Würdigung.....	112
<b>I.</b>	<b>Interessenbindungen von B.....</b>	<b>114</b>
1.	Grundlagen.....	114
2.	Würdigung.....	115
<b>J.</b>	<b>Zur rechtlichen Beurteilung des Verhaltens von B. ....</b>	<b>116</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis (Anhang I) .....</b>	<b>117</b>
	<b>Literaturverzeichnis (Anhang II) .....</b>	<b>120</b>

## I. Einleitung

### 1. Ausgangslage

- 1 Eine zweijährige Recherche von über 250 Journalisten aus fast 40 Ländern unter dem Dach des International Consortium for Investigative Journalists (ICIJ) führte im November 2018 in diversen Medien weltweit zu Veröffentlichungen unter dem Titel "*Implant Files*". Die Recherche deckte Missstände im Geschäft mit Medizinprodukten und Lücken in der Kontrolle von Implantaten auf. Durch fehlerhafte Medizinprodukte waren Menschen zu Schaden gekommen.
- 2 Die Berichterstattung in der Schweiz konzentrierte sich insbesondere auf das Bandscheibenimplantat CAdisc-L des britischen Medizinprodukteherstellers Ranier Technology Ltd. Dabei wurden zwei als wissenschaftliche Beiräte an der Entwicklung des Implantats beteiligte renommierte Schweizer Mediziner kritisiert: A. und der am Salem-Spital der Privatklinikgruppe Hirslanden als Belegarzt tätige B. Ihnen wurde vorgeworfen, alarmierende Ergebnisse aus Tierversuchen intern heruntergespielt und gegenüber Heilmittelbehörden sowie im Rahmen der CE-Zertifizierung verschwiegen zu haben.<sup>1</sup>
- 3 Nach ersten Abklärungen stellte die Privatklinikgruppe Hirslanden fest, dass das Bandscheibenimplantat CAdisc-L in ihren Spitälern zum Einsatz gekommen war.
- 4 Vor diesem Hintergrund entschied die Privatklinikgruppe Hirslanden, offene Fragen rund um das Implantat CAdisc-L durch unabhängige Experten prüfen zu lassen, wobei die Abklärungen sowohl aus medizinischer als auch aus rechtlicher Perspektive geführt werden sollten.

---

<sup>1</sup> Im Dezember 2018 wurde bekannt, dass die Staatsanwaltschaft des Kantons Bern eine Strafuntersuchung gegen B. eingeleitet hat.

## 2. Auftrag Baumgartner Mächler

5 Am 30. November 2018 erteilte die Privatklinikgruppe Hirslanden unserer Kanzlei den Auftrag, eine Untersuchung zur Verwendung von Bandscheibenimplantaten des Typs CAdisc-L in Spitälern der Privatklinikgruppe durchzuführen. Im Fokus der Untersuchung standen die Entwicklung, die Anwendung und der Rückruf des Implantats sowie die Mitwirkung involvierter Personen.

## 3. Auftrag Prof. Dr. Andreas Raabe

6 Zeitgleich erteilte die Privatklinikgruppe Hirslanden Prof. Dr. Andreas Raabe<sup>2</sup> den Auftrag, eine unabhängige Befunderhebung bzw. klinische Untersuchung bei den Patienten durchzuführen, die in Spitälern der Privatklinikgruppe ein Implantat des Typs CAdisc-L implantiert erhalten haben. Prof. Dr. Andreas Raabe hat Ende April 2019 seine Untersuchungen abgeschlossen und je Patient<sup>3</sup> Bericht erstattet.

## II. Verfahren

### 1. Informationsquellen

7 Der vorliegende Bericht basiert auf den von uns durchgeführten Befragungen und uns von der Privatklinikgruppe Hirslanden, den betroffenen Spitälern der Gruppe, dem Schweizerischen Heilmittelinstitut (Swissmedic), der British Standards Institution (BSI) und einzelnen Befragten zur Verfügung gestellten Unterlagen. Eine wesentliche Informationsquelle der Untersuchung waren auch öffentlich zugängliche Daten, wobei wir hierzu zwei OSINT-Recherchen in Auftrag gegeben haben, um im Internet verfügbare Informationen zu Ranier Technology Ltd., den ehemaligen Organen und Mitarbeitern von Ranier sowie zu CAdisc-L zu sichern und verwertbar zusammenzustellen. Schliesslich hatten wir die Möglichkeit, in interne Dokumente von Ranier Technology Ltd., die wesentliche Grundlage der Presseberichte bildeten, Einsicht zu nehmen und Abschriften zu machen.

---

<sup>2</sup> Direktor der Neurochirurgischen Universitätsklinik am Inselspital Bern.

<sup>3</sup> Nachfolgend wird auch zur Anonymisierung durchwegs die männliche Form verwendet. Die Patienten haben zudem für unsere Abklärungen eine anonyme Patientennummer erhalten.

## 2. Einschränkungen und Vorbehalte

- 8 Bei der Aufarbeitung des Sachverhalts wurde vorausgesetzt, dass die uns zur Verfügung gestellten bzw. vorgelegten Dokumente grundsätzlich echt, gültig und vollständig sind. Gleichermassen haben wir angenommen, dass Informationen und Antworten auf unsere Fragen im Rahmen der Befragungen richtig sowie vollständig und wahr sind. Insofern beschränkte sich unsere Tätigkeit auf eine Auswertung der Unterlagen und Auskünfte sowie auf eine objektive Darstellung des feststellbaren Sachverhalts. In den Fussnoten finden sich weitergehende Bemerkungen sowie Hinweise.
- 9 Zentrale Personen wie B. sowie sämtliche übrigen Mitglieder des wissenschaftlichen Beirats der Herstellerfirma Ranier Technology Ltd. und deren ehemaliges Management standen uns für Befragungen und Stellungnahmen nicht zur Verfügung. Auch ehemalige Mitarbeiter von Ranier Technology Ltd. wollten sich zum Sachverhalt nicht äussern. Dagegen konnten sämtliche von uns kontaktierten aktuellen sowie ehemaligen Organe und Mitarbeiter der Privatklinikgruppe sowie der in eine Operation involvierte und an der Klinik St. Anna tätige Belegarzt C. befragt werden. Schliesslich haben drei betroffene Patienten unsere Fragen mündlich oder schriftlich beantwortet.
- 10 BSI hat uns nur teilweise Einsicht in Akten gewährt. Keine Auskünfte haben wir seitens der britischen Heilmittelbehörde MHRA erhalten. Damit fehlen uns relevante Informationen aus dem Konformitätsbewertungsverfahren und der klinischen Prüfung, die von der britischen Heilmittelbehörde bewilligt und im Jahr 2010 von Ranier Technology Ltd. durchgeführt worden ist.
- 11 Die ehemalige Vertriebspartnerin von Ranier Technology Ltd. für die Schweiz, Möller Medical, stand uns für Auskünfte ebenfalls nicht zur Verfügung. Ranier Technology Ltd. selbst hat bereits im Oktober 2015 die Liquidation beschlossen und gilt seit 1. November 2018 als gelöscht.
- 12 Angesichts dieser Einschränkungen können wir heute kein abschliessendes Bild darstellen und der Bericht erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Vielmehr stellt der Untersuchungsbericht aus den vorgenannten Gründen eine momentane Bestandesaufnahme dar. Folglich kann es insbesondere im Rahmen der durch die Staatsanwaltschaft Bern gegen B. geführten Strafuntersuchung zu neuen Erkenntnissen kommen, die zu anderen rechtlichen Beurteilungen führen können.



### III. Zusammenfassung

#### 1. Chronologie der wichtigsten Ereignisse

Datum:	Ereignis:
27.01.1995	Gründung Ranier Technology Ltd.
17.08.2005	Einsetzung Scientific Advisory Board bei Ranier Technology Ltd.
03.03.2008	BSI-Meeting von Ranier Technology Ltd.
Aug. 2008	In-vivo-Studie mit sechs Pavianen
26.06.2009	Report von D.
29.06.2009	Scientific Advisory Board Meeting Ranier Technology Ltd.
31.07.2009	Rekrutierung von Patienten für klinische Prüfung
24.09.2009	Bewilligung MHRA zur Durchführung der klinischen Prüfung
28.09.2009	Review of histology and fluorochromes von E.
18.11.2009	Report on the Histology von E.
Feb. 2010	Start klinische Prüfung mit 29 Patienten
24.08.2010	CE-Zertifizierung an Ranier von BSI zur Herstellung von CAdisc-L
08.03.2011	Erste Operation im Salem-Spital durch B.
11.04.2011	Publikation Swissmedic Referenz Vk_20110407_01
19.04.2011	Zweite Operation im Salem-Spital durch B.
17.05.2011	Dritte Operation im Salem-Spital durch B.
14.06.2011	Vierte Operation im Salem-Spital durch B.
14.06.2011	Fünfte Operation im Salem-Spital durch B.
04.07.2011	Erste Operation in der Klinik St. Anna durch C.
08.11.2011	Konkurseröffnung Möller Medical Spine AG
20.02.2012	Publikation Swissmedic Referenz Vk_20120207_16
19.03.2012	Sechste Operation im Salem-Spital durch B.
08.08.2013	Siebte Operation im Salem-Spital durch B.
31.03.2014	Dringende Sicherheitsmitteilung von Ranier (COM0051)
09.05.2014	Schreiben von Ranier Technology Ltd. an C. und B. betreffend Sicherheitsmitteilung COM0051
12.05.2014	Publikation Swissmedic Referenz Vk_20140404_01 (en_1)
13.05.2014	E-Mails an Materiovigilance-Kontaktperson seitens Swissmedic
22.05.2014	Ergänzung der Sicherheitsmitteilung COM0051
06.10.2014	Publikation Swissmedic Referenz Vk_20140404_01 (en_2/de_1)
05.10.2015	Liquidation Ranier Technology Ltd.

## 2. Ergebnisse

- 13 Das Bandscheibenimplantat CAdisc-L kam zwischen März 2011 und August 2013 in zwei Spitälern der Privatklinikgruppe Hirslanden bei acht Patienten zur Anwendung. Sieben Patienten wurde das Implantat von B. im Salem-Spital implantiert. Einem Patienten wurde es von C. der Klinik St. Anna implantiert. Beide Ärzte waren im Zeitpunkt der Operationen als Belegärzte an den betreffenden Spitälern akkreditiert.
- 14 Das Implantat war zuvor von der britischen Konformitätsbewertungsstelle British Standards Institution am 24. August 2010 CE-zertifiziert worden. Das Implantat durfte daher in der Schweiz in Verkehr gebracht und von Ärzten an Spitälern der Privatklinikgruppe implantiert werden. Es liegt kein Fehlverhalten der Spitäler oder deren Mitarbeiter bei der Bestellung und Abgabe des Implantats vor.
- 15 Im Zusammenhang mit der Produktebeobachtung hat Ranier Technology Ltd. drei Sicherheitsmitteilungen zu CAdisc-L erlassen. Von Relevanz ist vorliegend die Sicherheitsmitteilung COM0051. Mit dieser Mitteilung führte Ranier aufgrund entdeckter Produktfehler im März 2014 einen Rückruf des Implantats durch und gab die Handlungsempfehlung, betroffene Patienten zu einer Nachuntersuchung anzubieten. Sämtliche Heilmittelbehörden Europas und betroffene Chirurgen wurden von Ranier Technology Ltd. direkt informiert. Auch B. und C. haben die Sicherheitsmitteilung von Ranier Technology Ltd. zugestellt erhalten. Als Belegärzte lag es alsdann in ihrer Verantwortung, in Bezug auf ihre Patienten angemessen auf die Sicherheitsmitteilung zu reagieren.
- 16 C. hat seinen in der Klinik St. Anna operierten Patienten umgehend informiert und zu der empfohlenen Nachuntersuchung aufgeboten. Sein Vorgehen hat er mit der Klinikleitung abgesprochen. C. hat damit adäquat auf die Sicherheitsmitteilung von Ranier reagiert. Seitens Klinik St. Anna waren keine weiteren Schritte nötig.
- 17 B. hat auf eine Information und Nachuntersuchung seiner im Salem-Spital operierten Patienten verzichtet. Er dürfte damit gegenüber den Patienten seine Aufklärungs- bzw. medizinische Sorgfaltspflicht nicht wahrgenommen haben. Der Beweggrund seiner Untätigkeit konnte nicht ermittelt werden.
- 18 Die Klinikleitung des Salem-Spitals wurde von B. nicht informiert. Unabhängig davon ist die vorschriftsgemäss gemeldete Materiovigilance-Kontaktperson des Salem-Spitals von Swissmedic per E-Mail über den Rückruf des Implantats in

Kenntnis gesetzt worden. Da die verantwortliche Kontaktperson zu diesem Zeitpunkt krankgeschrieben war, hat sie das E-Mail weitergeleitet. Nicht ermittelt werden konnte, an wen die Weiterleitung erfolgte und wie auf den Rückruf reagiert worden ist. Ein Kontakt mit B. oder den Patienten ist beim Salem-Spital nicht dokumentiert.

### 3. Weitere Feststellungen

- 19 B. war seit 2005 als Mitglied des Scientific Advisory Boards (SAB) des Herstellers Ranier in die Entwicklung des Implantats involviert. Auch im Zeitpunkt seiner sieben Operationen war er stets Mitglied des SAB. Als Beirat hatte B. einen besonderen Wissensstand über die Entwicklung des Implantats und die Ergebnisse der präklinischen Studien.
- 20 B. besass wie die übrigen Beiräte des Scientific Advisory Boards eine Option zum Erwerb von Aktien an Ranier Technology Ltd. Er hatte somit ein direktes finanzielles Interesse am Erfolg des Implantats und damit auch an einer raschen Markteinführung. B. hat CAdisc-L in Fachartikeln und auf Kongressen aktiv beworben.
- 21 B. hat seine Tätigkeit für das Scientific Advisory Board und seine Optionsvereinbarung weder dem Salem-Spital noch seinen Patienten gegenüber offen gelegt, obwohl gemäss Rahmenvertrag 2009 der Privatklinikgruppe und gemäss Standesregeln FMH sowie der ergänzenden Richtlinie SAMW eine Offenlegung solcher Interessenbindungen zu erfolgen hat.
- 22 Im Rahmen der Entwicklung des Implantats wurden zwei in-vivo-Studien mit Pavianen durchgeführt. Die erste Studie scheiterte bereits an der fehlerhaften Implantation. In der zweiten Studie im August 2008 wurde sechs Pavianen jeweils eine in der Grösse modifizierte CAdisc-L eingesetzt. Prä- sowie postoperativ wurden Röntgenaufnahmen sowie MRI- und CT-Bilder erstellt. Ein Radiologe analysierte die Bilder im Auftrag von Ranier und kam in seinem Bericht vom 25. Juni 2009 zu negativen Ergebnissen. Er konstatierte "*worrying changes between the implant and the bone in all but one subject*". Dieses Implantate-Versagen und die Probleme, die der Radiologe auf den analysierten Bildern erkannte, zeigten sich später bei einer Vielzahl der betroffenen Patienten.
- 23 Entgegen dem negativen Bericht des Radiologen zeichneten die von Mitgliedern des SAB und Mitarbeitern von Ranier Technology Ltd. in Zeitschriften oder Tagungsbänden publizierten Fachartikel durchwegs ein sehr positives Bild der

- zweiten Studie mit den Pavianen. CAdisc-L wurde als sicher und wirksam bezeichnet. Der Bericht des Radiologen wurde in diesen Artikeln nicht erwähnt.
- 24 Wie in den Medien dargestellt, wurde die Bedeutung des radiologischen Berichts in der Sitzung des Scientific Advisory Boards vom 29. Juni 2009 heruntergespielt und als irrelevant bezeichnet. B. meinte, "*this is just a radiological review, it does not have anything to do with reality*". Eine klinische Prüfung mit nur 3-5 Patienten wurde von den Mitgliedern des SAB als ethisch vertretbar angesehen, wobei B. den Entscheid zum Start der klinischen Prüfung nicht davon abhängig machte, sondern als "*business decision*" bezeichnete.
- 25 Die von europäischen Heilmittelbehörden bewilligte klinische Prüfung wurde ab Anfang 2010 mit 29 Patienten durchgeführt. Als primärer Endpunkt dieser Prüfung wurde eine Steigerung des Oswestry Invaliditätsindex um 15 Punkte innert drei Monaten nach der Operation definiert. Diese dreimonatige klinische Prüfung verlief ohne negative Ereignisse. Im Rahmen der fünfjährigen Nachbeobachtungszeit erhielt Ranier Technology Ltd. bis Anfang 2014 indes Meldung von 32 schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Serious Adverse Events), die auf einen Produktfehler zurückgingen. Diese Leistungsver schlechterung des Implantats trat signifikant im dritten und vierten Jahr nach der Implantation auf. Daraufhin rief Ranier Technology Ltd. das Implantat Ende März 2014 vom Markt zurück.
- 26 Zwischenzeitlich war das Implantat europaweit bereits fast 200 Patienten implantiert worden. Ranier Technology Ltd. hatte am 24. August 2010 vom britischen Notified Body British Standards Institution (BSI) als unabhängige Konformitätsbewertungsstelle das CE-Zertifikat zur Herstellung des Implantats erhalten. BSI hatte dabei eine Konformitätsbewertung gemäss den einschlägigen EU-Richtlinien sowie EU-Verordnungen vorgenommen. Das Implantat CAdisc-L durfte daher ab Ende August 2010 mit dem CE-Kennzeichen versehen und in ganz Europa in Verkehr gebracht werden.
- 27 Unsere Untersuchung hat schliesslich aufgezeigt, dass Ranier Technology Ltd. bis 2014 über GBP 25 Mio. an Investorengeldern erhalten hat und seitens der Investoren unter Druck stand, eine rasche Marktfreigabe zu erwirken. Hierfür war die erfolgreiche Durchführung einer klinischen Prüfung zwingend erforderlich. Diese Prüfung hat Ranier Technology Ltd. trotz negativer Ergebnisse aus den Pavian-Studien ohne Zeitverzug mit nur kurzem Beobachtungszeitraum durch-

geführt. Dabei hat Ranier die von unabhängigen Experten und von Mitgliedern des SAB geäusserten Empfehlungen und Bedenken ausser Acht gelassen.

#### 4. Schlussbemerkungen

- 28 Die Zusammenarbeit von Ärzten und Industrie ist wichtig und seit jeher eng miteinander verknüpft. Die Forschung und Entwicklung geschieht im Interesse der Patienten.<sup>4</sup> Soweit aber ein Arzt in die Entwicklung eines Medizinproduktes involviert ist, dieses bewirbt und zudem finanziell an diesem Produkt beteiligt ist, der Arzt mithin von dessen Einsatz profitiert, muss ärztliches Handeln gegenüber Patienten klar von solchen Vorgängen getrennt sein. Die Offenlegung von Interessenkonflikten bei der Zusammenarbeit zwischen Ärzten und Industrie ist zwingende Voraussetzung um das Vertrauen der Patienten in die medizinische Versorgung aufrecht zu erhalten.<sup>5</sup>
- 29 Wir empfehlen der Privatklinikgruppe, die Standards zu Interessenbindungen in einer Weisung verbindlich zu regeln. Dabei sollen die für die Privatklinikgruppe tätigen Ärzte verpflichtet werden, Interessenbindungen<sup>6</sup> offen zu legen. Die entsprechende Weisung muss von der Gruppenleitung erlassen und durchgesetzt werden.<sup>7</sup> Zu den Interessenbindungen ist ein Register zu führen. Dieses muss öffentlich einsehbar sein, damit die Transparenz sichergestellt ist.<sup>8</sup>
- 30 Schliesslich haben wir festgestellt, dass die Privatklinikgruppe Hirslanden auf die "Implant Files" reagiert und eine neue Weisung zur Freigabe von Implantaten erlassen hat. Mit dem darin definierten Freigabeprozess werden Sicherheitslücken geschlossen, die bei der Kontrolle und der Zulassung von Medizinprodukten noch bestehen.<sup>9</sup> Die Privatklinikgruppe geht damit über die gesetzlichen Anforderungen an das Materiovigilance-System hinaus.

---

<sup>4</sup> MADERITSCH, S. 92.

<sup>5</sup> Richtlinie SAMW Präambel, Grundsätze. Vgl. MADERITSCH, S. 92.

<sup>6</sup> Dazu gehören finanzielle Beteiligungen an MedTech- und Pharmaunternehmen sowie auch die Tätigkeit in wissenschaftlichen Beiräten oder als Berater solcher Unternehmen.

<sup>7</sup> "Tone from the top", vgl. HAUSCHKA ET AL., passim, sowie UNMUTH, S. 180, m.H.

<sup>8</sup> Gemäss Auskunftspersonen ist eine entsprechende Weisung gegenüber den Ärzten seitens Gruppenleitung bereits angekündigt worden und die auf der Homepage der Privatklinikgruppe abrufbaren Visitenkarten der praktizierenden (Beleg-)Ärzte werden um die Rubrik "Interessenbindungen" ergänzt.

<sup>9</sup> Insbesondere weil die Qualität der Prüfungen der Medizinprodukte durch die privatrechtlich organisierten Konformitätsbewertungsstellen derart unterschiedlich ausfällt (GÄCHTER/BURCH, S. 95).

#### IV. Sachverhalt<sup>10</sup>

##### A. Das Bandscheibenimplantat CAdisc-L von Ranier Technology Ltd.

###### 1. Ranier Technology Limited (Übersicht)

31 Der britische Chemiker und spätere Gründer, CEO bzw. Direktor von Ranier Technology Ltd., F., hat in den frühen 90er Jahren, als sich aufgrund von medizinischen Problemen mit Latex ein Umbruch in der Med-Tech-Branche anbahnt, die Idee, dass Polyurethan das ideale Ersatzmaterial zur Verwendung im menschlichen Körper sein könnte.

32 Am 27. Januar 1995 kommt es zur Gründung der Ranier Technology Ltd. als Entwicklerin und Herstellerin von Medizinprodukten in Cambridge. Gründungsaktionäre sind F. und seine Ehefrau. Das Unternehmen produziert in der Folge eine Reihe von Medizinprodukten wie Harnröhrenkatheter und Ballone für Angioplastie.

33 Ranier Technology Ltd. entwickelt eine grundlegende Polyurethan-Werkstoff- und Prozesstechnologie<sup>11</sup>, die die Herstellung von biokompatiblen Polyurethan-Implantaten mit abgestuften Moduleigenschaften ermöglicht. Im Rahmen der weiteren Forschung und Entwicklung kommt es weltweit zu zahlreichen Patentanmeldungen durch Ranier. Unter anderen erfolgt am 8. Oktober 2002<sup>12</sup> die Patentanmeldung unter dem Titel "*High precision manufacture of Polyurethane products such as Spinal Disc Implants having gradual modulus variation*".

34 Ab 2002 konzentriert sich Ranier Technology Ltd. zunehmend auf einen Bandscheibenersatz, die sog. "*Compliant Artificial Spinal Disc*" oder eben kurz: CAdisc. Wie alle von Ranier hergestellten Medizinprodukte basiert auch dieser Bandscheibenersatz auf Polyurethan. Das Management von Ranier Technology Ltd. hofft, mit CAdisc möglichst bald die auf dem Markt bereits bestehenden Produkte wie ProDisc oder Charité zu konkurrenzieren.

---

<sup>10</sup> Der Sachverhalt ist thematisch und soweit sinnvoll chronologisch gegliedert. In den Fußnoten finden sich weitere Bemerkungen und Literaturhinweise. Auf Quellenangaben, insbesondere Belegstellen, wurde im vorliegenden Publikationsexemplar mit wenigen Ausnahmen verzichtet. Eine "*blaue Box*" am Ende des Kapitels enthält - teilweise kritisch gewürdigt – eine Zusammenfassung der Fakten.

<sup>11</sup> Precision Polyurethane Manufacture (PPM).

<sup>12</sup> Zur Entwicklung und Forschung von CAdisc durch Ranier in der Zeit bis 2002 finden sich keine detaillierten, öffentlich zugänglichen Informationen.

- 35 Auf eine erste Finanzierungsrunde im 2002 im Betrag von GBP 2.5 Mio.<sup>13</sup> folgt im 2005 eine zweite im Betrag von GBP 4 Mio.<sup>14</sup> Im Februar 2008 gibt Ranier Technology Ltd. den Abschluss einer weiteren Finanzierungsrunde im Betrag von GBP 8 Mio. seitens neuer und bestehender Investoren bekannt. Die Investition erfolgt, um die klinische Prüfung und die europäische Markteinführung von CAdisc-L<sup>15</sup> sowie auch um die Weiterentwicklung und Erprobung von CAdisc-C zu finanzieren:

*"Ranier Technology, a Cambridge UK based spinal implant development company, has secured an £8 million (\$16 million) investment from new and existing investors to further develop and commercialise its motion preserving spinal implant products.*

*The investment was made by Alliance Trust Equity Partners (ATEP) and First Ventures to fund the clinical testing and European launch of CAdisc L, the lumbar version of Ranier's compliant replacement spinal disc. In addition, the funding will enable the company to further develop and test CAdisc C – Ranier's total disc replacement for the cervical spine."*

- 36 Im September 2010 sichert sich Ranier Technology Ltd. von bestehenden Investoren eine Investition von GBP 5 Mio. um die europäische Markteinführung zu finanzieren. Im September 2012 und März 2014 gibt Ranier Technology Ltd. jeweils den Abschluss weiterer Finanzierungsrunden im Betrag von USD 5 Mio. bzw. GBP 4 Mio. bekannt.
- 37 Anlässlich der Generalversammlung vom 5. Oktober 2015 wird festgestellt, dass Ranier Technology Ltd. aufgrund ihrer Verbindlichkeiten die Geschäfte nicht weiterführen kann. Vor diesem Hintergrund wird die Liquidation beschlossen.
- 38 Am 16. Dezember 2016 und am 18. Dezember 2017 erstatten die Liquidatoren jeweils Zwischenbericht sowie am 14. Mai 2018 Schlussbericht. In der Folge wird

---

<sup>13</sup> Durch die Investoren Technomark Medical Ventures, FNI Venture Capital und Friends Ivory & Sime.

<sup>14</sup> Durch FNI Venture Capital.

<sup>15</sup> "L" steht für Lumbar = Lendenwirbelsäule.



Ranier Technology Ltd. per 1. November 2018 als aufgelöst erklärt und aus dem Handelsregister gelöscht.

Ranier Technology Ltd. hat bis 2014 zur Entwicklung, klinischen Prüfung, Marktzulassung und Markteinführung des Implantats CAdisc-L rund GBP 25 Mio. von Investoren erhalten und nach dem Rückruf des Implantats scheinbar als Reaktion auf die Haftungsrisiken bereits im Oktober 2015 die Liquidation beschlossen.

## 2. Das Bandscheibenimplantat CAdisc-L

39 CAdisc-L von Ranier Technology Ltd. ist ein aus Polyurethan-Polycarbonat<sup>16</sup> hergestelltes Bandscheibenimplantat:<sup>17</sup>



40 Es handelt sich um ein Medizinprodukt der Risikoklasse III.<sup>18</sup> Ranier Technology Ltd. umschrieb das Implantat CAdisc-L auf ihrer Homepage folgendermassen:

*"The Cadisc™-L is a polyurethane-polycarbonate graduated modulus replacement spinal disc implant designed to mimic the bio-mechanical properties of the natural lumbar disc and restore intervertebral height and lumbar lordosis (curvature). Cadisc™-L has, like the natural disc, a compliance designed to reduce the degeneration of adjacent discs observed when diseased"*

<sup>16</sup> Vgl. dazu das Dokument Materialgutachten Patient Nr. 4-2, wonach es sich beim für Patient Nr. 4-2 verwendeten Material um "aliphatisches Polyurethan" handelt, sowie die Aussagen der Auskunftsperson G., wonach solches nicht-halogeniertes Polyurethan Flüssigkeiten aufnehmen könne, es daher auch zu einer Reaktion komme und sich das Implantat auflöse. Inwiefern das Implantate-Versagen vorliegend auf das verwendete Material zurückgeht, kann nicht abschliessend beurteilt werden.

<sup>17</sup> Fig. 1 bei H./AA./W., S. 613.

<sup>18</sup> Ausführlich dazu unten Ziff. V.D. Zu den Risikoklassen vgl. SWISSMEDIC, Leitfaden, Ziff. 3.1, m.H. auf Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG. Vgl. auch MEDDEV 2.4/1. Ferner auch SCHOTT, S. 78, und GÄCHTER/BURCH, insbesondere S. 118. Zum Begriff Medizinprodukt WILDHABER, S. 9 ff.



*discs are surgically replaced with rigid, non-compliant structures. Cadisc™-L has no articulating surfaces, thus minimising the potential for wear debris."*

Die Klassifizierung als Medizinprodukt der Klasse III hat Auswirkungen auf das Verfahren der Konformitätsbewertung. Insbesondere ist bei Medizinprodukten der Klasse III grundsätzlich eine klinische Prüfung durchzuführen.<sup>19</sup>

### 3. Erste Schritte zur Entwicklung des Implantats CADisc-L

- 41 Ranier Technology Ltd. leistet ab 2002 finanzielle Unterstützung an Wissenschaftler der Universität Nottingham unter der Leitung von H.<sup>20</sup> zur Weiterentwicklung von CADisc. Zwischen 2002 und 2009 erfolgen von von H. und seinem Team wichtige Forschungsarbeiten zur Entwicklung von CADisc. Diese münden 2009 in der Verleihung von zwei Preisen der International Society for the Study of the Lumbar Spine in zwei Kategorien:

*"Between 2002 and 2009 [H.] and his team studied the mechanics of the intervertebral disc (including the permeability of the cartilage end plate) and variations of load patterns in the vertebra after disc implantation. This was done by developing finite element models of natural and artificial discs [2.1, 2.4]. The researchers observed an altered stress pattern in the vertebrae adjacent to implanted segments and found that the use of smaller-size implants and presence of voids at the interface caused localised stress concentration in the endplate and adjacent spongy bone. The research [2.4] supported the hypothesis that conventional implants fail to restore normal loading patterns in the vertebral body and that localised high-stress regions could be a source of pain and the reason for the low success rate of traditional total disc replacements. Other studies [2.2] focused on examining and quantifying the loading and*

<sup>19</sup> Ausführlich unten Ziff. V.E und F. Vgl. auch Art. 10 Abs. 1 MepV i.V.m. Ziff. 8 Anhang 3 MepV.

<sup>20</sup> H. wird im 2005 Mitglied des neu geschaffenen Scientific Advisory Board. Er stand uns für eine Befragung nicht zur Verfügung.

*load transfer between the intervertebral discs and the adjacent vertebrae.*

*Work on Cadisc® began in 2002, when medical device development company Ranier Technology began sponsoring three PhD students and a postdoctoral researcher at the University of Nottingham, who – led by [H.] – have contributed key research to Cadisc®’s development. An in vitro investigation of the effect of implantation of Cadisc®-L (for the lumbar spine), using frozen human lumbar spines, showed a reduction in axial stiffness while maintaining disc height and flexion stiffness – all conducive to preserving the biomechanics of an implanted spinal motion segment [2.3]. The research also contributed to the development of Cadisc® by: investigating the design and performance of surgical instrumentation; validating the manufacturing process; modelling the performance of Cadisc®-C for the cervical spine [2.5]; analysis of load transmission from vertebrae to implant [6]; and confirmation of the biofidelic performance of the device.*

*The work is highly multidisciplinary and has involved collaboration with: spine surgeons (...) to understand better the surgical needs specific to spine surgery and ease of operation; orthopaedic surgeon (Scammel at Nottingham), to appreciate the general surgical situation; physicists (...) to aid with imaging and measurement techniques to evaluate the pre and post-surgery conditions; physiologists (...) to understand the human physiology aspects. The award of the International Society for the Study of the Lumbar Spine (ISSLS) Prize – one of the most prestigious awards in spinal research – in two of three categories in 2009 demonstrates the internationally leading quality of the research produced by [H.] and his group [2.5, 2.6]."*

#### 4. Das Scientific Advisory Board<sup>21</sup> von Ranier Technology Ltd.

42 Im Rahmen der Entwicklung von CAdisc-L gibt Ranier Technology Ltd. am 17. August 2005 die Einsetzung eines wissenschaftlichen Beirats bekannt, der sich gemäss Pressebericht aus fünf renommierten Experten in den Bereichen Wirbelsäulenchirurgie, Biomechanik und Materialwissenschaften zusammensetzt. Dieses sog. Scientific Advisory Board (SAB) soll mit seiner klinischen und wissenschaftlichen Expertise den klinischen Ablauf, die langfristigen Ergebnisse und die Einführung von CAdisc zur Behandlung von degenerativen Bandscheibenerkrankungen optimieren. Eine entsprechende Pressemitteilung von Ranier stellt die einzelnen Mitglieder des SAB vor:

*"Ranier Technology Limited announced today the formation of its new Scientific Advisory Board, consisting of five well known experts in the areas of spinal surgery, biomechanics and materials science.*

*The company has appointed [B.]<sup>22</sup>, [Q.], [K.], [H.] and [A.]<sup>23</sup>*

*'The formation of our Scientific Advisory Board brings an important breadth of clinical and scientific expertise to the development and clinical adoption of CAdisc - Ranier's next generation artificial lumbar disc.' said [F.], CEO of RANIER.*

*'We are delighted to be able to rely upon the advice of such accomplished experts in spinal surgery, biomechanics and biomaterials science. It is an appropriate time to extend our relationships with recognised leaders in their fields, as we have recently*

<sup>21</sup> Aus Ärzten und andern Fachleuten bestehendes Gremium, das ein Unternehmen oder eine andere Organisation im Zusammenhang mit medizinischen Fragen berät (vgl. dazu Anhang V der Richtlinie SAMW ("Glossar").

<sup>22</sup> Keinem der von uns befragten Patienten war diese Rolle B. als Mitglied des SAB von Ranier Technology Ltd. bekannt. B. hat die Patienten nicht darüber aufgeklärt.

<sup>23</sup> Im Jahr 2006 kommt R. als weiteres Mitglied des Scientific Advisory Boards hinzu (vgl. Abschrift SAB-Meeting). Kein Mitglied des SAB stand uns für eine Befragung oder eine Stellungnahme zur Verfügung.

*closed our Series 'B' institutional funding round and are well advanced in the CAdisc development programme.*

*'Our scientific advisors add valuable clinical and scientific expertise that will enable us to optimise the clinical procedure, long term outcomes and adoption of CAdisc for use in the treatment of degenerative disc disease.'*

- 43 Gemäss Autorenangaben der Tagungsbeilage zum Annual Scientific Meeting 2011 bestehen zwischen den wissenschaftlichen Beiräten K., A., B. und H. einerseits und Ranier Technology Ltd. andererseits Optionsvereinbarungen zum Bezug von Aktien an Ranier Technology Ltd:

*"[K.], [A.] and [B.] are members of the Scientific Advisory Board for Ranier Technology and all have an option agreement relating to shares with Ranier Technology Limited"*

*"[K.] and [H.] serve on the scientific advisory board of Ranier Technology Limited and both hold stock options relating to shares in Ranier Technology Limited."<sup>24</sup>*

Die Mitglieder des Scientific Advisory Boards hatten angesichts der Optionsvereinbarungen zum Bezug von Aktien an Ranier Technology Ltd. ein direktes finanzielles Interesse am Erfolg des Implantats CAdisc-L. Vor diesem Hintergrund befanden sich die Mitglieder des Scientific Advisory Boards in einem Interessenkonflikt. Zum einen hatten sie als wissenschaftliche Berater klinische und wissenschaftliche Expertise in die Entwicklung eines sicheren Implantats einzubringen. Zum anderen hatten sie selber ein (finanzielles) Interesse an der raschen Markteinführung des Implantats.

<sup>24</sup> Es liess sich nicht ermitteln, ab welchem Zeitpunkt diese Optionsvereinbarungen bestanden.

## 5. ISO 13485 Zertifizierung

44 Im Januar 2007 wird Ranier Technology Ltd. nach ISO 13485<sup>25</sup> zertifiziert. Demnach erfüllt Ranier die Qualitätsmanagementstandards für Hersteller und Anbieter von Medizinprodukten.<sup>26</sup>

## 6. BSI<sup>27</sup> Meeting vom 3. März 2008

45 Am 3. März 2008 findet ein Treffen zwischen Ranier Technology Ltd. und BSI zum Thema "*Next Generation Spinal Disc*" statt. Seitens Ranier nehmen soweit ersichtlich T.<sup>28</sup>, U.<sup>29</sup> und V.<sup>30</sup> teil. Nicht ermittelt werden konnten die Teilnehmer seitens BSI.

46 Im Rahmen des Meetings wird den Teilnehmern von BSI das Unternehmen Ranier Technology Ltd. und das Implantat CAdisc-L im Detail vorgestellt, wobei insbesondere die Themen Sterilisation und Verpackung sowie Qualitätsmanagementsystem und ferner auch der Risikomanagementprozess

---

<sup>25</sup> Die Norm ISO 13485 befasst sich mit den Anforderungen, die Hersteller und Anbieter von Medizinprodukten bei der Entwicklung, Umsetzung und Aufrechterhaltung von Managementsystemen für die Medizinproduktebranche erfüllen müssen. Die ursprünglich in den 1990er Jahren entwickelte Norm enthält Anforderungen an Qualitätsmanagementsysteme, die die Kundenanforderungen, aber auch die regulatorischen Anforderungen der Europäischen Union (EU), Kanadas und anderer wichtiger Märkte weltweit erfüllen.

<sup>26</sup> Es liess sich nicht ermitteln, welche Stelle die ISO-Zertifizierung erteilt hat. Die Zertifizierung ISO 13485 war aber eine Grundlage der späteren CE-Zertifizierung von CAdisc-L seitens BSI.

<sup>27</sup> Die British Standards Institution ist eine von MHRA akkreditierte Konformitätsbewertungsstelle (Notified Body No. 0086) und internationaler Marktführer für Normen und Zertifizierungen. BSI wurde 1901 unter dem Namen Engineering Standards Committee gegründet und war die erste Normungsorganisation der Welt. Ihre ursprüngliche Aufgabe war die Normierung von Stahlsektionen, in erster Linie um die britische Industrie effizienter und konkurrenzfähiger zu machen. BSI ist ein privates Unternehmen gemäss der Royal Charter, die ihr im Jahr 1929 erteilt und mehrmals erweitert wurde (<https://www.bsigroup.com/en-ID/About-BSI/Our-history/>).

<sup>28</sup> Regulatory & Clinical Affairs (Zeitraumen nicht ermittelbar). T. gab in einer E-Mail vom 2. Februar 2019 an, dass er der Staatsanwaltschaft Bern und der MHRA zur Verfügung stehe und uns daher keine weiteren Informationen geben werde.

<sup>29</sup> Director of Quality (August 2005 bis Oktober 2014). Von U. haben wir keine Rückmeldung erhalten.

<sup>30</sup> Director Clinical, Regulatory & Quality Affairs (Mai 2007 bis August 2008). Von V. haben wir keine Rückmeldung erhalten.

nach ISO 10993-1<sup>31</sup> (2003) und präklinische Studien<sup>32</sup> zur Sprache kommen. Des Weiteren werden die Voraussetzungen der klinischen Prüfung dargestellt. Den Folien zufolge geht Ranier Technology Ltd. davon aus, dass sie im zweiten Quartal 2008 bereit sei, um bei der zuständigen Behörde<sup>33</sup> ein Gesuch zur Durchführung einer klinischen Prüfung mit bis zu 60 Patienten einzureichen.

## 7. Die in-vivo-Studie mit Pavianen

- 47 Ende August 2008 kommt es zu einer in-vivo-Studie mit sechs Pavianen.<sup>34</sup> Dabei wird den Pavianen eine in der Grösse modifizierte CAdisc-L eingesetzt. Prä- und postoperativ<sup>35</sup> werden Röntgenaufnahmen sowie MRI- und CT-Bilder erstellt und analysiert<sup>36</sup>:

*"A scaled down version of the Cadisc™-L device was implanted into the disc space one level above the lumbo-sacral junction in 6 Baboons (Papio annubis). Anterio-posterior (AP) and lateral X-ray images of the full lumbar spine were captured prior to surgery, and at*

<sup>31</sup> Die ISO-Norm 10993-1 mit dem Titel "*Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementprozesses*" ist Teil der Normenreihe ISO 10993. Das Ziel dieses Teils ist der Schutz des Menschen vor möglichen biologischen Risiken, welche sich aus der Anwendung von Medizinprodukten ergeben. In der Norm werden Hinweise zur Beurteilung von Medizinprodukten im Rahmen eines Risikomanagementprozesses erläutert. Dabei wird eine Überprüfung und Bewertung aus sämtlichen zugänglichen Quellen und bei Bedarf aus zusätzlichen Prüfungen, zur vollständigen Beurteilung, herangezogen.

<sup>32</sup> CAdisc-L soll der Präsentation zufolge biologischen Tests *in vivo* unterzogen werden. Zum Thema vorklinische Studie ist die Rede von einer Studie mit Pavianen. Zudem werden drei unabhängige Studien erwähnt, die von der Southwest Foundation for Biomedical Research in Texas, der MDS Pharma Inc. in Seattle und der NAMSA Biomatech in Lyon durchgeführt werden und unterschiedliche Ziele verfolgen. Es ist unklar, ob zum Zeitpunkt der Präsentation tatsächlich bereits präklinische Studien durchgeführt worden sind und Ergebnisse präsentiert werden. Auch ist die Rede von einer Studie mit Hasen. Weitere Details hierzu liessen sich nicht ermitteln.

<sup>33</sup> "*Competent Authority*" ist das MHRA bzw. die involvierten Heilmittelbehörden von Belgien, den Niederlanden und Deutschland (Annual Safety Report von Ranier Technology Ltd. vom 24. November 2014).

<sup>34</sup> K. ET AL., S. 54, A./K./ B., S. 60; W./A./K., S. 17 f. Es handelt sich dabei scheinbar um eine zweite Studie mit der Nr. PC004-PC005 (vgl. Report D. sowie Report E. Eine erste Studie soll missglückt sein, weil man das Implantat falsch eingesetzt hatte (vgl. Report E.: "*Preclinical studies PC004-PC005 follow-ed the earlier implant studies PC001-PC003 and were conducted to determine whether poor placement of the CAdiscs seen in PC001-PC003 was responsible for the damage to the implants, the production of particulates and the loss of bone from the interface between the implant end plates and the vertebral bodies seen in the 6 and 12 month histology*". Vgl. dazu auch SÜDDEUTSCHE ZEITUNG, Gefahr im Körper, S. 79.

<sup>35</sup> Soweit ersichtlich wenige Tage sowie drei bzw. sechs Monate nach der Operation.

<sup>36</sup> Vgl. Bericht D. zu den radiologischen Erkenntnissen und Bericht E. zur Histologie.

*intervals up to 6 months post-operatively. Systematic review of these serial images was conducted for subsidence, migration and disc height parameters by an independent radiographer. Flouochrome markers (4), which contain molecules that bind to mineralization fronts, were injected at intervals (7, 13, 19 and 25 weeks post-op) in order to investigate bone remodelling over time. At 6 months, necropsy was performed and test and control specimens were retrieved, fixed and subjected to histological processing to assess the bone-implant-bone interface. Fluorescence microscopy and confocal scanning laser microscopy were utilized in combination with analysis techniques (BIOQUANT) to determine the bone mineral apposition rates and gross morphology. Animals were humanely euthanized six months after index surgery. Both test and control specimens were retrieved, fixed and subjected to histological processing to assess the bone-implant-bone interface. Fluorescence microscopy and confocal scanning laser microscopy were utilized in combination with BioQuant image analysis to determine the bone mineral apposition rates and gross morphology."<sup>37</sup>*

Sechs (bzw. fünf<sup>38</sup>) Pavianen wurde im Rahmen dieser (zweiten) präklinischen Studie ein in der Grösse modifiziertes Implantat CAdisc-L eingesetzt. Prä- und postoperativ wurden Röntgenaufnahmen sowie MRI- und CT-Bilder erstellt und analysiert.<sup>39</sup>

<sup>37</sup> W./A./K., S. 17 f.; vgl. auch A./K./B., S. 60.

<sup>38</sup> Sowohl im Bericht D. als auch im Bericht E. ist die Rede von fünf statt sechs Pavianen. Gleichermassen ist in den Medienberichten stets die Rede von fünf Pavianen (vgl. nur SÜDDEUTSCHE ZEITUNG, Gefahr im Körper, S. 79). Der Hintergrund dieser Diskrepanz konnte nicht ermittelt werden.

<sup>39</sup> K. ET AL., S. 54, A./K./B., S. 60; W./A./K., S. 17 f.



## 8. Report von D. vom 25. Juni 2009<sup>40</sup>

### a. Schreiben vom 25. Juni 2009

48 Die im Rahmen der in-vivo-Studie erstellten Röntgen-, MRI- und CT-Aufnahmen werden 2009 vom Radiologen D. im Auftrag von Ranier Technology Ltd. geprüft.

49 Mit Schreiben vom 25. Juni 2009 lässt D. seinen Bericht T. von Ranier zukommen:

*"You asked me to review the imaging of 5 subjects<sup>41</sup> in the Preclinical CAdisc-L Study PC004-1173PC, PC005-BMT78222, and you have left a series of CDs and DVDs with me.*

*I have reviewed these disks and I have the pleasure to attach my report. I hope the content of the report is self explanatory but if you do need any further clarification, please do not hesitate to contact me."*

50 Der Bericht bezieht sich auf die Studie "CAdisc-L Study PC004-1173PC, PC005-BMT78222)". D. kommentiert die ihm zur Verfügung gestellten prä- und postoperativ erstellten Röntgen-, MRI- sowie CT-Aufnahmen von fünf in-vivo-Studien (Nr. 18062, 16474, 18676, 18114 und 18124). Alsdann beantwortet D. die ihm von T. unterbreiteten Fragen.

### b. Kommentare zu den Aufnahmen Studie Nr. 18062

51 Zu den Röntgenaufnahmen der Studie Nr. 18062 hält D. fest:

*"Pre. 25.8.08 Images 1 and 2. Normal.*

*Post. 29.8.08. Images 4 and 5. The prosthesis is in place. The superior endplate shows minor loss of*

---

<sup>40</sup> D. wollte uns gemäss einer E-Mail vom 15. April 2019 nicht für weitergehende Informationen zur Verfügung stehen: *"Forgive me but I do not intend to get involved at this stage. I wrote my report 10 years ago or so and you have access to it and I have not been able to keep email correspondence from that time ago due to space limitations put upon my email account by the hospital which meant I had to purge old emails from 2009 years ago to allow new ones to be received. So other than my report I have nothing else to add."*

<sup>41</sup> Dem Schreiben und dem Review von D. lässt sich nicht entnehmen, warum ihm die Bilder der sechsten Pavian-Studie nicht übergeben worden sind.



*definition. The inferior endplate shows moderate loss of definition.*

*3 months. Images 6 and 7. Erosions are seen on the superior endplate, and the irregularity and erosions on the inferior endplate are worse.*

*6 months. Images 1, 8 and 9. Worsening of the endplate erosion an destruction on both sides of the implant. Approximately 75% of the superior endplate and 85% of the inferior endplate are eroded."*

52 Zu den MRI-Bildern der Studie Nr. 18062 hält D. fest:

*"Pre surgery T1. Normal. Representative coronal T1 image through a vertebral body normal (M4)*

*3 months. The disc is slightly to the left of midline on the image. The subchondral bone has essentially a normal appearance. The central depression on the disc endplate results in an appearance of a "pseudo-osteophyte", but in fact, this is not genuine as the distance between the endplates laterally is the same as previously (N1 coronal).*

*6 month in vivo. The coronal T1 reconstructions show that the implant has migrated slightly to the left (Q1). The T2 weighted sequence shows high signal (fluid) around the implant, with bone marrow oedema on either side of the endplate. The appearances suggest fluid is getting between the Implant and the bone, which would imply either an inflammatory reaction to the implant, or loosening (R2). There is endplate irregularity and several erosions are seen (R 1).*

*6 months ex vivo. On the series, labelled T1 there is some high signal around the implant, and there is also a gap between the bone and the implant on the coronal plane which would suggest there must have been some movement between the bone and the implant (S1). T2-*

*weighted series shows oedema in the bone on either side of the endplate, with a sharp demarcation on between oedematous and normal bone (T1). Fluid signal is seen around the implant. This must imply a gap between the implant and the adjacent bone (T2). An axial slice through the interface between the implant and the endplate shows several focal tiny fluid structures at that interface (T3)."*

53 Zu den CT-Bildern der Studie Nr. 18062 hält D. schliesslich fest:

*"CT at six months. Large erosions are seen both parasagittally on either side and sagittally, and the erosions are much larger than the endplate indentations of the implant."*

**c. Kommentare zu den Aufnahmen Studie Nr. 16474**

54 Zu den Röntgenaufnahmen der Studie Nr. 16474 hält D. fest:

*"Pre. 22.8.08. Images 4 and 6. Normal."*

*Post. 29.8.08. Images 7 and 10. The superior endplate looks essentially normal. The inferior endplate is indistinct over the area of the implant. No erosive change."*

*3 months. 20.9.08. Images 3 and 6. The inferior endplate shows some signs of resorption and erosion."*

*6 months. 16.02.09. Images 5 and 8. More irregular erosion is seen on the inferior endplate. Less severe changes are seen on the superior endplate on the lateral film, although there are some erosions on the margins of the Implant on the frontal film."*

55 Zu den MRI-Bildern der Studie Nr. 16474 hält D. fest:

*"3 months. This shows the implant to the left of mid line on the image, and some bone changes on either side of*

*the endplate within the bone marrow, characterized by lower signal than the normal marrow signal (N7).*

*6 months. No movement is seen on the T1 weighted sequence, and the subchondral bone marrow changes are normalizing (Q3). The T2 weighted sequences show fluid in the disc space. It seems to be within the implant itself (R.1).*

*6 months ex vivo. There is high signal within the implant, which was not present before, suggesting that it has degenerated (S1). T2 weighted images again show extensive fluid where the implant is located, and the low signal structure seen on other images appears to have disintegrated (T1)."*

56 Zu den CT-Bildern der Studie Nr. 16474 hält D. schliesslich fest:

*"The limited C1 shows that in the sagittal section, the endplate is relatively intact, but on the margins (parasagittals) there is more intensive erosions. Gas is seen seemingly within the implant. This may represent vacuum phenomenon."*

**d. Kommentare zu den Aufnahmen Studie Nr. 18676**

57 Zu den Röntgenaufnahmen der Studie Nr. 18676 hält D. fest:

*"Pre. 22.8.08. (Other subject's images on disc). Images 31 and 40. Image 31 is image 5 of directory 2 Image 40 is image 6 of directory 3. All Normal*

*Post. 29.8.09. Images 6 and 9. The outline of the implant is well defined both superiorly and inferiorly.*

*3 months. 20.11.08. Images 3 and 5. The outline of the implant is less well defined than it was on both the superior and inferior endplates.*

*6 months. 16.2.09. Images 5 and 4. The superior endplate remains relatively well defined, but there is*

*irregularity and erosion of the inferior endplate, with sclerosis and the adjacent bone as result of the bone response."*

58 Zu den MRI-Bildern der Studie Nr. 18676 hält D. fest:

*"3 months. The Implant is seen on the T1 weighted series (N2). The implant is s see slightly to the right of the midline on the image.*

*6 months. There are several areas of low signal in the subchondral bone on the T1 weighted sequence (Q4). There is some minimal high signal adjacent t to the endplate on both sides of the disc, and there is only a tiny lozenge of fluid between the mid portion of the superior aspect of the implant and the inferior endplate above (R4).*

*The ex vivo T2 weighted series shows similar fluid between the superior margin of the implant and the inferior endplate above, with minimal oedema in the adjacent bone marrow (T2) The T1 weighted sequence show the implant to be satisfactorily located, with little in the way or surrounding changes, and it does not appear to have significantly moved (S2)."*

59 Zu den CT-Bildern der Studie Nr. 18676 hält D. schliesslich fest:

*"CT. Left parasagittal shows a large cyst eroding, the anterior aspect of the inferior endplate and generally there are marked erosions."*

**e. Kommentare zu den Aufnahmen Studie Nr. 18114**

60 Zu den Röntgenaufnahmen der Studie Nr. 18114 hält D. fest:

*"Pre. 22.8.08. Images 12 and 24. Normal.*

*Post. 30.8.08. Images 10 and 7. The imprint of the implant can be seen, but there are no erosions.*

*3 months. 20.11.08. Images 2 and 4. No significant change since immediately post. No erosive changes.*

*6 months. 16.2.09. Images 6 and 9. There is a slight change in the superior endplate, where the endplate now appears to be slightly curved rather than straight suggesting a broad based flat erosion. The inferior endplate looks essentially normal."*

61 Zu den MRI-Bildern der Studie Nr. 18114 hält D. fest:

*"3 months. The T1 weighted coronal sequence shows the implant to be well centred (N3). Furthermore there is no significant oedema associated with the implant on the T2 weighted sequence (O2). The high resolution images (P2) are probably T2 weighted rather than T1 weighted, and show exquisite detail. There is no significant reaction in the adjacent bone, and there is no oedema round the implant.*

*6/12 in vivo. The boundary between the implant and the adjacent bone and soft tissues remain well demarcated and crisp on the T1 weighted sequence (Q2) although there are some low signal structures on the T2 weighted sequence anteriorly in the vertebral bodies above and below the level of the implant (Q3). The T2 weighted sequence shows the disc to be well centered, with little surrounding oedema (R1). The areas of low signal seen on the T1 weighted sequence (Q3) does not correspond to any significant increase in oedema on the T2 weighted sequence.*

*6/12 ex vivo. Again the clean planes around the implant and the preserved shape of the example as shown (S1). Interestingly, the T2 weighted examination, there is high signal between the implant and the bone. The absence of this in life and the presence ex vivo raises the possibility that some of this artefact in the ex vivo images could be related to the process of excising the segment, as obviously if there was any traction at the*

*disc this could open up the gap which was previously closed. On the other hand it could represent the opening up of a potential gap that was closed at the time that the specimen was imaged at rest, but could open up when the specimen is moving (T1). It does however imply that the bone has not bonded to the implant."*

62 Zu den CT-Bildern der Studie Nr. 18114 hält D. schliesslich fest:

*"CT. Only minor anterior irregularity and erosions are seen. The mid portion of the disc is relatively preserved, and most of the changes are seen anteriorly. This might suggest that the changes are not due to the presence of the disc, or a direct reaction to it, but possibly the effect of either particle disease where particles have got in, or loosening."*

**f. Kommentare zu den Aufnahmen Studie Nr. 18124**

63 Zu den Röntgenaufnahmen der Studie Nr. 18124 hält D. fest:

*"Pre. 22.8.08. Images 5 and 4. Normal.*

*Post. 30.8.08. On one of the CD discs (marked 'X'), only laterals are seen and the prosthesis has not been implanted (i.e. Some of these images on both discs are pre-operative) Image 6 on the second disc is post operative. The outline of the implant is seen, but there are no erosive changes. Images 6 and 18 used. On the frontal film, the imprint of the implant on the superior endplate is well seen.*

*3 months. 20.11.08. Images 5 and 3. The inferior endplate still has a crisp outline of the implant. The superior endplate outline is fluffy in keeping with erosive change.*

*6 months post. 16.2.09. Images 4 and 10. The irregularity in relation to the superior endplate has worsened, and now the inferior endplate is no longer as*

*crisp or well defined as it was on the lateral film, although on the frontal film it still appears well defined."*

64 Zu den MRI-Bildern der Studie Nr. 18124 hält D. fest:

*"3/ 12. On the T1 weighted sequence there are marked intra osseous changes on either side of the implant, particularly to the left of the image (N1). The low resolution T2 weighted images show irregularity of both endplates, with low signal area in the subchondral bone on the inferior aspect of the endplates above the implant (O2). There is also significant adjacent oedema in both vertebral bodies (O3). The higher resolution T2 weighted images show these changes to better advantage (P1).*

*6/12 in vivo. On the T1 weighted sequences the changes in the endplates and adjacent vertebral bodies is more severe (Q2). The T2 weighted sequence shows that there has been little change since 3 months, and indeed some of the fluid between the prosthesis between the implant and the vertebral body seems less marked than before (R2). Similarly the bone marrow changes are not as severe as previously.*

*6/12 ex vivo. The implant could be seen in the axial plane as a discrete structure (S1). There is some endplate irregularity adjacent to the implant, both superiorly and inferiorly (S2). The T2 weighed sequence at 6 months ex vivo does show high signal in the endplates on the coronal and sagittal images (T2). There is a thin lozenge of fluid between the implant and the vertebral body above, and to a lesser extent below (T2)."*

65 Zu den CT-Bildern der Studie Nr. 18124 hält D. schliesslich fest:

*"CT. The erosions seen largest on the periphery, particularly in the right parasagittal cut. The mid portion*

*of the implant near the middle anteriorly does not show changes of impingement."*

**g. Beantwortung der Fragen**

66 D. beantwortet alsdann sieben Fragen:

*"1. Does the implant maintain disc height?*

*Generally yes. In four of the five subjects it seemed to. In subject 16474, the MR appearances suggest loss of height at that level, with fluid within the disc. This might be partial volume effects to some extent, but I have difficulty explaining all of the changes in relation to partial volume effects, and I think there genuinely seems to be disc integration of the implant, with fluid within it.*

*2. Does the implant maintain spinal stability?*

*Stability is obviously a dynamic situation and is not a question that can be answered on imaging. See comments re evidence for loosening below.*

*3. Is there any evidence of migration of the device?*

*In one of the subjects, there is the suspicion that it migrates towards the left on the image between 3 month and 6 months (18676 - in that subject N3 was taken at 3 months, and Q4 at 6 months, and there is the impression that this space on the left of the implant on the image increases in that interval.)*

*4. Is there any evidence of subsidence of the device?*

*To answer this, I think CT is probably more reliable than MR or plain films. On none of the plain films, MRI or CT was there definite evidence of subsidence, but in subject 18062, the sagittal CT shows large erosions on both sides of the implant, and I suspect that if the experiment had lasted longer than 6 months, there may have been subsidence as the implant migrated into the erosions*



*that had developed. One might also postulate that the remaining endplate would be weakened and would be susceptible to central collapse (fracture) if the subject were subjected to trauma.*

*5. Are there any differences in the nature of the implants/bone interface over time?*

*Yes. Both on the plain film and the MR examinations, (the modalities where serial imaging is available) the changes that we see at month 6 appear to have developed over the preceding 3-6 months, in that in virtually all cases, abnormal changes seen at 6 months were less severe at 3 months and immediately post operatively. The exception to that is subject 16474 where arguably the 6 month MR images are if anything a little better than at 3 months.*

*6. What are the possible aetiologies for this?*

*As mentioned previously when I reviewed the plain films, the changes are most likely to be either inflammatory or mechanical. Inflammatory changes would involve some form of particle wear, whereby the implant began to wear down, and the fragments taken up, usually by macrophages resulting in an inflammatory response. I having seen the MRs I think this is less likely now as the primary underlying problem, as generally there is little in the way of inflammation, and usually with "particle diseases" there is a florid synovitis and effusion, and copious fluid.*

*Therefore the more likely cause for the changes is mechanical. By this I mean movement between the implant and bone, either as a result of lack of fixation, or loosening over time. The evidence for this is the fluid seen between the bone and the implant. The erosions seen in the adjacent bone are not fully explained purely on the basis of loosening, and therefore it is possible that there is a component of both loosening and particle*

*disease, although I would imagine it is the loosening that is leading to the latter. Micro - movement of the loose implant results in wearing down of part of its surface leading to the production of small articles. In one of the cases the implant itself appears on MR to have disintegrated somewhat (16474). In a couple of the subjects (18676 and 18062) the implant appears to be inserted slightly to the right of midline in the image, and in the former the evidence suggests that it does shift slightly further to the right on the image between 3 months and 6 months. One must be careful to avoid misinterpreting partial volume effects, but it seems genuine to me (images N2 and Q4 of 18676).*

#### *7. Any other comments?*

*Another interesting feature is that the ex vivo T2 weighted sequences of subject 18114 shows high signal at the interface between the implant and the bone ex vivo, which was not seen at 6 months in vivo. I don't think this is simply a matter of resolution. It suggests that the process of excising the segment may have resulted in opening of the gap between the implant and the endplate. Otherwise this disc looks to be successfully located, with little bone response and I would interpret this as meaning that there has not been good incorporation of the implant into the bone, and that the bony ingrowth from the endplate into the implant has not happened.*

*Overall, 6 months is a relatively short time period to follow an implant up, but nevertheless even after the 6 months there appears to be worrying changes between the implant and the bone in all but one subject. Even in the subject in whom there were no overt changes, fluid was seen in the ex vivo sample between the bone and the implant (18114) as above. There is not good evidence therefore that the implant has been incorporated into the bone. Furthermore, in the other*

*four studies there is evidence of fluid between the implant and the bone suggesting loosening in vivo, and one of the implants appears to have disintegrated somewhat. I think the erosions seen are probably a secondary phenomenon due to early particle disease, and it is because this is not advanced that there is the florid synovitis yet."*

Die Ergebnisse der Pavian-Studie sind aus radiologischer Sicht negativ zu werten.<sup>42</sup> Nebst Hinweisen auf Veränderungen am Knochen, auf Schäden am Implantat und auf Migration des Implantats<sup>43</sup> ist die Aussage am Schluss des Berichts zentral:

*"Overall, 6 months is a relatively short time period to follow an implant up, but nevertheless even after the 6 months there appears to be worrying changes between the implant and the bone in all but one subject."*

Nachdem bereits nach sechs Monaten besorgniserregende Veränderungen zwischen dem Implantat und dem Knochen auftreten, müsste man erwarten, dass eine weitere präklinische Studie durchgeführt wird oder eine klinische Prüfung über einen längeren Zeitraum erfolgt. Eine weitere präklinische Studie erfolgte nicht. Der sog. *primäre Endpunkt* im Rahmen der klinischen Prüfung des Implantats Anfang 2010 wurde zudem für nur drei Monate<sup>44</sup> definiert. Im Zeitpunkt der späteren CE-Zertifizierung im August 2010 lagen daher keine klinischen Ergebnisse aus einer Beobachtung über einen längeren Zeitraum als sechs Monate vor.

<sup>42</sup> Vgl. auch Aussagen von Auskunftspersonen auf Vorhalt der Ergebnisse. Insbesondere G. erklärte auf Vorhalt des Berichts, dass man unter diesen Umständen nicht hätte bei Menschen implantieren dürfen.

<sup>43</sup> Die identischen Phänomene zeigten sich später bei einer Vielzahl der betroffenen Patienten. Vgl. auch SÜDDEUTSCHE ZEITUNG, Gefahr im Körper, S. 84.

<sup>44</sup> Diese Studiendauer ist unterdurchschnittlich tief (vgl. Arbeitspapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen "Analyse klinischer Prüfungen von Medizinprodukten" [IQWiG-Berichte – Nr. 569] vom 15. Dezember 2017, wonach in Deutschland klinische Studien durchschnittlich eine Studiendauer von zwei Jahren und eine Nachbeobachtungsdauer von einem Jahr vorsehen [S. IX]).

## 9. Das Scientific Advisory Board Meeting vom 29. Juni 2009

67 Am 29. Juni 2009 findet im Novotel Hotel am London City Airport eine Sitzung des Scientific Advisory Boards statt. Teilnehmer sind fünf der sechs wissenschaftlichen Beiräte: B., Q., H., A. und R.<sup>45</sup>. Als Gäste nehmen seitens Ranier F., W., T., S. sowie X. teil. Der wissenschaftliche Beirat K. bleibt der Sitzung entschuldigt fern.

68 Schwerpunkte der Sitzung bilden die Ergebnisse der präklinischen Studie<sup>46</sup> und der Beginn der klinischen Prüfung<sup>47</sup>:

*"Focus of the meeting on the commencement of the EU study for CAdisc L, a review of the preclinical results and to take a view on commencing the trial. Sites are ready in the UK and anticipated that by early August sites will also be ready in Holland Germany & Belgium. Outcome of the last meeting was that the micro CT and X ray data showed some bone loss and it was decided that biopsies will be taken from this bone loss site; these biopsies have been processed and the meeting will present the results of these biopsies and will ask if the data changes the view of the SAB to proceed with the clinical study. Further data; flourochrome and histomorphometry will become available in the near future but the intention is to start the stud in the absence of this data. Advice on proceeding to the study will be primarily a clinical decision and will be seeking the view of the clinical members of the SAB."*

69 Der radiologische Bericht von D. wird diskutiert, wobei einzelne Bilder und die Befunde von D. von den Experten kommentiert werden:

*"Radiologist report was discussed. (...) Conclusion on the plain x rays is that there was progressive bone loss over the 6 months."*

---

<sup>45</sup> R. war ab 2006 Mitglied des SAB.

<sup>46</sup> Damit ist soweit ersichtlich die vorerwähnte Pavian-Studie gemeint.

<sup>47</sup> Diese wird allein in Europa durchgeführt, weshalb teilweise auch von "EU study" die Rede ist.

*[R.] pointed out that the MRI 18062 may not be migration as the image is obviously rotated.*

*[R.] 18062 shows some signs of typical modic changes normal with an inflammatory response.*

*[H.] 18062 shows signs of 2 pin holes on the cranial VB. [T.] suggests that these are vessels.*

*MRI shows some areas of fluid which appear to be well aligned with the gaps between the primary fixation features.*

*18676 [H.] suggests that the posterior endplates are close together and may be the strongest evidence for subsidence (check the initial X rays for the initial anatomy)*

*18676 appears to have 2 drill holes. No evidence that this was the case (review the videos)*

*[B.] disc height on the artificial disc is much higher than all of the other discs which will mean that the device has a much greater load than any of the other disc. Nature will try to relieve this pressure by remodeling the bone. [B.] has shown a long time ago that with cages that having too much pressure will have a fundamental impact on the adjacent vertebrae. This oversizing is evident (obvious) in all of the subjects presented. [R.] believes that what is seen is remodeling (based on the radiologists report). [F.] reiterated that the device implanted was larger than would have been considered a good fit. [B.] tension in the space, following distraction, increases the force on the device. You cannot take all of this force out of the system. Bone and ligaments will also adapt to the loading.*

*[H.] what is the voxel size on the MRI? [T.] to confirm.*

*[B.] as a clinician this is just a radiological review, it does not have anything to do with reality, none of the discs have moved, there has been no loss of height or subsidence and the histology will be more important and there are cases in clinical practice where the radiologist is reporting phenomenons which are not clinically relevant.<sup>48</sup>*

*[R.] this is a typical radiology report which you would discard as a clinician as they are the microscopic evaluation of the images but may have no relevance to the patient or the clinical outcome.*

*[A.] you would expect to see subsidence before the 6 months if it was going to happen.*

*[B.] this is not "erosion" this is the reaction of the tissue to the mechanical situation.*

*[R.] thinks the radiologist is over reading.*

*[B.] is the goal to integrate within 6 months? It does not matter if the device is integrated as long as there is no migration or movement and there is no clinical changes.*

*[A.] shows some images from another study<sup>49</sup> which has some remodelling from a CaP plug over a similar time frame which is a remodelling process. Time is the only way to distinguish between remodelling and a pathological response.*

*[B.] the device is a foreign body and the body will always react to it. The biology will show some changes over a much longer period of time than is currently in the study. It is not unusual. What we have to have is a good clinical report on the behaviour and movement of these animals. These x rays do not bother him at all, they may*

---

<sup>48</sup> Dies ist eine zentrale Aussage von B. Der Hintergrund dieser Aussage konnte nicht ermittelt werden. Insbesondere stand uns B. für eine Befragung bzw. Stellungnahme nicht zur Verfügung.

<sup>49</sup> Um welche Studie es sich hier handelt, konnte nicht ermittelt werden.

*not mean anything. If this was seen in the patient then [B.] would have no concerns, he would increase/extend follow up and take the information into consideration but he would not operate based on x rays.*

*[R.] & [B.] totally disagree with the conclusions of the radiologist report. [B.] there is no evidence of movement the expansion of the conclusions of the radiologists report are purely conjecture. [R.] Suggests getting a second opinion as the conclusions are unfounded and may be misleading.*

*Bone apposition and resorption with time which we should get from the flourochrome. We should then be able to have a better understanding of the cause.*

*[B.] as a clinician he cannot make the decision on the clinical study without the histology. In the histology you will be able to see if it is remodelling, if this can be demonstrated that it is remodelling then he would be confident to put the device in the patient. Remodelling is normal biological and acceptable.*

*Will the fluorochromes be able to indicate the remodelling progressing accelerating or receding? [B.] it is the best way to assess the process, reformation and lysis with time. Histology will only show signs that reformation is possible/ probable, nature tries to adapt and the destruction and reforming of the bone will adapt to the device. The only way you will know how the process will adapt/stop is to get a few years data.*

*[H.] the remodelling is likely to be caused by a local issue, the remodelling will stop when the localized stresses are accommodated.*

*[Q.] the positive is that you are getting apposition as well as resorption, there are areas where the bone has formed on the surface which indicated that it may be remodelling.*

*[B.] if the response is a response to the material, particulates then he would not be happy to implant the device. Only if the resorption is natural (remodelling). Is it possible to have a better understanding of the mechanics of the loading that the device is applying to the bone. [F.] this data is on its way.*

*[A.] fluorochromes will be more key than the FE modelling. [A.] would like to see bone new formation*

*[H.] the FE modelling will need so many assumptions that it would be really flaky and it is difficult to the extrapolate these results to the bone biology.*

*[R.] stressed that the absence of endplate failures is a strong positive. There is nothing from a clinical perspective that raises a red flag to worry about the device failing long term from the data that we have at this point in time.*

*Biopsies:*

*Histology scoring slide has the colours in the key switched between the inflammatory response and the loading/micro motion.*

*[R.] what does recent haemorrhage mean? [T.] the bleeding was not surgery related, there was some evidence of small recent bleeds at the site of the biopsies.*

*Presentation of the histology slides from the soft tissue biopsies:*

*P Particles were identified by polarised light.*

*[R.] can we correlate the biopsies with the MRI and the artefacts that we saw eg odema?*

*Haemosiderin how long does it take to produce/clear? [B.] suggests that Haemosiderin can reside for years*



*after a haemorrhage and does not indicate a recent bleed. [R.] suggests that Haemosiderin can be seen on MRI for a long period of time and that it is not an indication of a recent bleed.*

*Differentiating the particles and the source of the particles is quite important. [W.] to confirm the particle structure/size distribution from the wear/fatigue testing and the artificial grinding.*

*Biopsies were all taken from tissues which were either in the bone pockets or anterior to the device.*

*Unidirectional dense fibroid tissue would/could be a precursor to new bone formation*

*[R.] are the histo materials similar to the other devices?  
[X.] presentation to follow.*

*[H.] there is nothing in the biopsies that would be concerned about."*

- 70 Folgende Konsequenzen werden abschliessend für die klinische EU-Studie im Protokoll festgehalten:

*"The main purpose of the meeting for today was to review the clinical view regarding the clinical study and to review the latest information (histology and loading) to consider if this data changes the view of the SAB to proceed with the clinical study. Suggested that the data is showing a bone remodelling process, not necessarily osteolysis, the question is what happens next, is there a risk to the patients of loosening migration? Evidence has been presented that other published data shows some remodelling processes in other devices.*

*Further histology data will become available in Aug/September. Company has planned to start the implantation at the end of July. Data will also be reviewed with [K.].*

*With what we have heard today has this changed your evaluation or recommendation to proceed to the clinical study.*

*[B.] with what we have seen then it is clear that we should review the histology. Is pretty convinced that this is a remodelling issue that is specific to the monkey, [B.] would not start a full study but would suggest 3-5 pilot cases now and then review the histology in parallel and would think that this is ethically acceptable. Ramping up the recruitment would be helpful and will allow for the review of the histology and starting on a more sound base. [B.] would like to see the histology. Would suggest using CT and x ray evaluation in these pilot cases but this does not need to be in the protocol. The start of the trial would be a business decision. Other discs have not even had animal studies and have gone straight to the human but [B.] would personally like to see the data before implanting the device.*

*[R.] The downside of moving ahead is if there is a problem then everything is risked before moving ahead without feeling secure. What we have is information that does not show that there is or will be a clinical failure, [R.] has not seen anything that would stop him from proceeding or that are predictive of failure. What we have is a lot of questions and perhaps too much data. There is no suggestion that the device will fail migrate, disintegrate etc and so should not be a concern. The endotoxin may be looked at in more detail, the sterilisation route should be consider. [R.] likes the concept of going slowly into the clinical study to see if there are some clues for not starting more centres. Suggested that if there was the possibility of doing a pilot before committing to the EU study (eg going to [BB.]) to review the pilot to inform the start of the EU study this might be worth considering. [X.] form a regs perspective we either go or we don't.*

*[B.] if something goes wrong and we have this data on the table then we might have too much data.*

*[A.] will the data be reviewed with the clinical trial centres before starting the trial/pilot? [B.] suggests that the SAB should make the decision for the trial centres as it will not always be interpreted correctly but the clinicians in the study centres. You can be honest with the relevant information (no subsidence, migration, toxicity) but it could be confusing to provide too much information where there are no conclusions. [Q.] any data should be properly filtered and worded before presenting it to the clinicians. [R.] also suggest to take a second opinion on the radiology report with some strong questions on particular points about stability, migration etc.*

*[Q.] ideally we should have all the data but the data is likely to show the bone remodelling but this would be comforting to have the data. Putting an oversized device in to the model will lead to higher loads and [H.] suggestion that the direction of loading has changed is a good one. Waiting for the further data will be comforting but it is unlikely to show any further causes but should support/remove some of the hypothesis.*

*[A.] if we look 2 months ahead with the histology then the data will show several things: there is remodelling, the animal model is not representative and so inconclusive, there is a progressive destructive process either toxic or particulate. Moving ahead to a small number of patients is not a huge risk but the histology would be useful, the tough decision would be after the histology if the results are poor and proceeding with a larger number of patients with bad data.*

*[H.] does not feel well placed to make a decision/recommendation but there was nothing said by the rest of the SAB to concern him. [H.] concerns are more*

*focussed on the fatigue data, especially early fatigue failure in flexion and would be more comfortable if there was more data in fatigue in this mode. The wear/durability testing which is starting today, would provide data that would go toward resolving some of [H.] concerns.*

*[F.] concluded that the SAB is prepared to go ahead with a small number of patients in the trial as a gradual recruitment in parallel with the histology review. Or also very happy to wait for the histology data.*

*[R.] suggest that the company develops a safety board of independent reviewers, or the SAB reviews the safety data, or any adverse events as part of the trial. If SAB then there is the possibility of conflict of interests so should be independent. [X.]: currently there is a radiologist in the trial but this might be better (based on today's opinions) to review by a clinician.*

*Histology should be targeted at answering/focussing on the aetiologies and not necessarily spending too much time on the non-critical aspects (particles etc.)"*

Der Scientific Advisory Board (SAB) ignoriert die Ergebnisse aus dem Bericht des Radiologen; die dort berichteten Phänomene werden heruntergespielt und als klinisch nicht relevant bezeichnet.

Der wissenschaftliche Beirat bezeichnet eine klinische Prüfung als ethisch vertretbar. B. schlägt eine Pilotstudie mit 3-5 Patienten vor und wünscht, dass die dabei gemachten Röntgenbilder und CT-Aufnahmen im Protokoll unerwähnt bleiben. Ferner hält B. dafür, dass der Start der klinischen Studie ein blosser Geschäftsentscheid darstelle und dieser sinngemäss unabhängig von ethischen Überlegungen zu treffen sei.

Das SAB diskutiert darüber, Informationen zu filtern und den Chirurgen der klinischen Prüfung nicht sämtliche Daten weiterzugeben. Mangels Einsicht in die Akten der klinischen Prüfung konnte nicht ermittelt werden, inwiefern das umgesetzt worden ist.

Beachtlich sind schliesslich die von H. geäusserten Bedenken, wonach ihm das frühe *Ermüdungsversagen*<sup>50</sup> des Implantats Sorgen bereitet. Aus diesem Grund hätte man eigentlich erwarten müssen, dass eine weitere Studie oder eben eine klinische Prüfung über einen längeren Zeitraum als drei Monate erfolgt, bevor die CE-Zertifizierung und Vermarktung angestrebt wird, was aber nicht der Fall war. Die Bedenken wurden ausser Acht gelassen.

## 10. Klinische Prüfung ab 31. Juli 2009

71 Am 12. Mai 2009 bestätigt Ranier Technology Ltd. in einer Medienmitteilung, dass sie von der britischen Arzneimittel- und Gesundheitsbehörde (MHRA) die Genehmigung erhalten hat, die klinische Prüfung für ihr Bandscheibenimplantat CAdisc-L zu beginnen.<sup>51</sup> Die Prüfung soll 2010 durchgeführt werden und zur CE-Zertifizierung sowie zum anschliessenden Verkauf des Produkts in den europäischen Märkten führen.

72 Ab 31. Juli 2009 werden seitens Ranier Technology Ltd. unter NCT-Nummer 00949936 zur Einsetzung der CAdisc-L Testpatienten rekrutiert:

*"The purpose of this European Union (EU) study to evaluate the safety and performance of the CAdisc™-L Lumbar Spinal Disc Replacement Device in the surgical replacement of the lumbar intervertebral discs (L3 to S1) for patients requiring surgical intervention for total lumbar disc replacement for the treatment of debilitating, chronic low back pain."*

<sup>50</sup> Dies ist ein Hinweis darauf, dass im Rahmen der später durchgeführten klinischen Prüfung ein längerer Beobachtungszeitraum angezeigt gewesen wäre.

<sup>51</sup> Vgl. dazu Annual Safety Report von Ranier Technology vom 24. November 2014, wo auf Seite 5 die Genehmigungsdaten und Ref. No. der Heilmittelbehörden von GB, Belgien, den Niederlanden und Deutschland aufgeführt werden. Die Akten des MHRA liegen uns nicht vor. Das MHRA hat unsere Anfragen unter Hinweis auf die laufende Strafuntersuchung nicht weiter kommentiert.

- 73 Als sog. *primärer Endpunkt*<sup>52</sup> der klinischen Prüfung wird eine Verbesserung bzw. Steigerung des Oswestry Invaliditätsindex<sup>53</sup> um 15 Punkte innert drei Monaten<sup>54</sup> nach der Operation genannt:

*"Primary Outcome Measure:*

1. *Improvement of 15 points on the Oswestry Disability Index (ODI) scale at 3 months post-surgery, compared to baseline"*

- 74 Am 16. Februar 2010<sup>55</sup> bestätigt Ranier Technology Ltd. in einer Medienmitteilung, dass die klinische Studie begonnen hat:

*"Cambridge, UK based Ranier Technology confirmed that it has started its clinical trial of the CADisc™- L replacement lumbar spine disc implant. Two centres in Europe have already begun implanting the new technology into humans, with 3 more centres planned for inclusion in the very near future. As previously announced, the trial is planned to take place in five European spinal surgical centres and is anticipated to lead to CE marking, and subsequent sales of the CADisc™-L product in European markets during this year."*

- 75 Im Rahmen der klinischen Prüfung erhalten 29 Patienten aus den Ländern Deutschland, Belgien und den Niederlanden ein Cadisc-L-Implantat:

*"Twenty-eight<sup>56</sup> subjects with chronic LBP (>6 months), unresponsive to conservative treatment, with an Oswestry Disability Index (ODI) of >30 points, aged between 25-65 years with single level degenerative disc disease between L3 and S1 were recruited from three*

<sup>52</sup> Die Erreichung des primären Endpunktes entscheidet über den Erfolg oder Misserfolg einer Studie. Zum primären klinischen Endpunkt vgl. KRUMMENAUER/AL-NAWAS/BAULIG, S. 215 ff.

<sup>53</sup> Dazu FAIRBANK/PYNSSENT, S. 2940 ff.

<sup>54</sup> Warum hier vor dem Hintergrund des Berichts D. ein derart kurzer Zeitraum definiert wurde, konnte nicht ermittelt werden.

<sup>55</sup> Am 24. August 2010 und damit nur sechs Monate später erfolgt die CE-Zertifizierung.

<sup>56</sup> Diese Zahl ist offensichtlich falsch. Vgl. dazu Annual Safety Report von Ranier Technology Ltd. vom 24. November 2014, der "29 subjects" erwähnt.

*European centres. Clinical success was defined as a minimum of 15 points improvement in ODI. Visual Analogue Scores (VAS,1-100) for back and leg pain, EQ-5D and SF-36 scores were compared to data obtained from published literature using improvement ratio analyses. Clinical outcomes were independently monitored and statistical analysis carried out independently. The study follow-up period will run for 5 years."<sup>57</sup>*

- 76 Auf der offiziellen Homepage zur Studie finden sich keine Resultate. Erfolgreiche Resultate verkündet Ranier Technology Ltd. am 13. Dezember 2011:

*"Ranier Technology has announced clinical trial results for its revolutionary Cadisc™-L replacement spinal disc.*

*Speaking at EuroSpine 2011 in Milan earlier this month, [Z], the trial's principal investigator, announced dramatic reductions in back pain scores, greatly reduced disability scores and significantly improved quality of life measures.*

*Over 80% of patients experienced a clinically significant improvement in Oswestry Disability Index (ODI)<sup>58</sup> scores and there was an average improvement in ODI scores of 63% at 12 months; this compares with an average improvement of 47% in studies of other disc prostheses. Patients also experienced remarkable improvement in quality of life, with Cadisc™-L patients accruing 0.7 of a Quality Adjusted Life Year (QALY) at 12 months. In recently published trials, competitor products demonstrated a mean accrual of 0.14 of a QALY at 12 months and 0.41 at 24 months.*

*Cadisc™-L is now regularly implanted in patients in Switzerland, Germany, Holland and Belgium. [B.], Chief of Staff at the Orthopaedic Hospital Salem in Bern, Switzerland and Chairman of Ranier's Scientific*

<sup>57</sup> K. ET AL., S. 54.

<sup>58</sup> Dazu FAIRBANK/PYNSENT, S. 2940 ff.

*Advisory Board, recently implanted Cadisc™-L in several patients.*

*He commented: "Ranier's Cadisc™-L disc is an important attempt to imitate the functionality of the natural lumbar disc. For the first time, we have in our hands an implant which is closest to the natural condition and it is not surprising that the results of the clinical study to date are so encouraging".*

*[F.], Founder and CEO of Ranier Technology, added: "We are delighted that patients implanted with Cadisc™-L have enjoyed such substantial improvements in their quality of life. We are confident that Cadisc™-L represents a significant advance over other currently available treatments and that it is an attractive option for surgeons and patients alike. We are very encouraged at the speedy uptake of the device and the excellent clinical results to date".*

- 77 Auf die klinische Prüfung bei 29 Patienten folgt gemäss festgelegtem Studienplan eine fünfjährige Nachbeobachtungszeit. In dieser Zeit werden bis März 2014 32 sog. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Serious Adverse Events, SAE) gemeldet.<sup>59</sup>

Auffallend sind in Bezug auf die klinische Prüfung zwei Fakten:

1. Die klinische Prüfung erfolgt an 29 Patienten. Dies entgegen dem im Scientific Advisory Board geäusserten Vorschlag, vorerst eine Pilotstudie mit 3-5 Patienten durchzuführen.
2. Die klinische Prüfung hatte einen kurzen Zeithorizont: Die Verbesserung bzw. Steigerung des Oswestry Invaliditätsindex wurde auf drei Monate befristet. Dies obwohl man aufgrund der Pavian-Studien wusste, dass eine wesentliche Verschlechterung erst nach drei Monaten eintritt und

<sup>59</sup> Vgl. dazu die Sicherheitsmitteilung COM0051 und den Annual Safety Report von Ranier Technology Ltd. vom 24. November 2014. Das Implantat wird indes bereits am 24. August 2010, nach scheinbar erfolgreichem Abschluss der klinischen Studie (d.h. nach Erreichung des festgelegten primären Endpunktes nach nur drei Monaten) von BSI CE-zertifiziert und alsdann von Ranier Technology Ltd. auf den Markt gebracht (vgl. dazu unten Ziff. IV.A.13).



D. bereits eine Beobachtungsfrist von nur sechs Monaten als kurz erachtete. Ferner hatte H. Bedenken geäußert zum frühen Ermüdungsversagen des Implantats. Die signifikante Leistungsverschlechterung trat denn auch erst im dritten und vierten Jahr nach der Implantation auf. Immerhin folgte nach Abschluss der klinischen Studie eine fünfjährige Nachbeobachtungszeit.<sup>60</sup>

## 11. Review of histology and fluorochromes von E. vom 28. September 2009

78 Der Bericht zu Histologie und Fluoreszenzmikroskopie ist in Form einer PowerPoint Präsentation erstellt worden, die gemäss Titelfolie von E. erstellt, aber von T. vorgestellt<sup>61</sup> worden ist. Unter dem Titel PC004-PC005 ist die Rede von einer zweiten Studie mit fünf<sup>62</sup> Subjekten:<sup>63</sup>

*"Second study – 5 subjects with more limited movement than PC001*

*Modified device and surgical tools*

*One sacrifice point at 6 months*

*Injection of 4 fluorochromes to study bone formation over time*

*CT at 6 months and MRI at 3 and 6 months"*

79 Die Ergebnisse zur Histologie fasst der Bericht wie folgt zusammen:

*"There is considerable variation between cases from the best – B18114 to the worst – B18602*

*All show degrees of bone loss with fibro-connective tissue*

<sup>60</sup> Allerdings war diese insofern nutzlos, als das Implantat CAdisc-L bereits ab August 2010 nach Erhalt der CE-Zertifizierung in Verkehr gebracht werden durfte.

<sup>61</sup> Hintergründe oder Adressaten der Präsentation konnten nicht ermittelt werden.

<sup>62</sup> K. ET AL., S. 54, A./K./B., S. 60, und W./A./K., S. 17 f., sprechen jeweils von sechs Pavianen.

<sup>63</sup> Review von D. bezieht sich ebenfalls auf die Studie PC004 / PC005 und erwähnt die gleichen Studiennummern B16474, B18062, B18114, B18124 und B18676.

*There is evidence of both resorption and new bone formation*

*The presence of haemosiderin and fibrinous exudate indicate mechanical effects at the interface"*

80 Zur Fluoreszenzmikroskopie hält der Bericht fest:

*"Bone formation at and close to the interface was ongoing and continued throughout the period of implantation*

*Bone formation continued over the implantation period*

*The case with the best bony apposition (18114) showed the least bone formation in the surrounding trabecular bone or slowing down of bone formation"*

Die Präsentation stellt klar, dass es zwei Studien mit Pavianen gegeben hat. In der zweiten Studie sind angepasste Implantate bei (scheinbar nur) fünf Pavianen zur Anwendung gekommen. Bei allen Pavianen der zweiten Studie gibt es Hinweise auf Knochenabbau.

## 12. Report on the Histology von E. vom 18. November 2009

81 Rund zwei Monate nach der vorerwähnten Präsentation "Review of histology and fluorochromes" erstattet E. am 18. November 2009 seinen "Report on the Histology". Der Bericht zu Histologie beginnt mit einer Einführung zur Studie PC004-PC005 und der Vorgängerstudie PC001-PC003:

*"Preclinical studies PC004-PC005 followed the earlier implant studies PC001-PC003 and were conducted to determine whether poor placement<sup>64</sup> of the CAdiscs seen in PC001-PC003 was responsible for the damage to the implants, the production of particulates and the loss of bone from the interface between the implant end*

<sup>64</sup> Vgl. zum falsch eingesetzten Implantat auch SÜDDEUTSCHE ZEITUNG, Gefahr im Körper, S. 79.

*plates and the vertebral bodies seen in the 6 and 12 month histology.*"<sup>65</sup>

82 Zur Methodik führt E. aus:

*"A modified device and new surgical tools were produced in order to ensure optimum surgical preparation of the implant site and placement of the discs (Figure 1). The macrotecture and ribs on the PC004 implant matched that to be used in the clinical device (Figure 1c and d). (...)*

*CAdisc-L implants were placed in 5 baboons<sup>66</sup> between the lower lumbar vertebrae. There were no adverse surgical events.*

*Bone labelling fluorochromes were given subcutaneously to follow the pattern of bone formation at the interface with the implant and in the surrounding vertebrae. These were calcein green at 7 weeks, xylenol orange at 13 weeks, alizarin complexone at 19 weeks and oxytetracycline at 25 weeks. All times are post surgery.*

*MRI scans were taken at 3 and 6 months post surgery.*

*All animals were killed 6 months following surgery and CT scans were taken of the retrieved explants, through the periimplant vertebrae and the implant. Biopsy samples were taken from selected sites around four of the implants for early evaluation of the tissue response. The specimens were then processed for histology by sectioning the implant and surrounding vertebrae into 4*

---

<sup>65</sup> Zu dieser angeblich missglückten (ersten) Affenstudie haben wir keine weiteren Informationen erhalten. Auch unklar ist, wann diese Studie durchgeführt worden ist. Fest steht jedoch, dass bereits in der ersten Studie erhebliche Probleme aufgetreten sind "damage to the implants", "production of particulates" und "loss of bone".

<sup>66</sup> Es ist nicht klar, warum einerseits in späteren Fachartikeln von sechs und andererseits im Report D. und im Report E. jeweils von fünf Pavianen die Rede ist. Angesichts der PC-Nr. sowie der Affen-Nr. handelt es sich jedenfalls um die gleiche Studie.

and embedding in either SPURR or PMMA resin according to the diagram (Figure 2).

*Figure 2. Embedding, sectioning and labelling protocol for PC005 Resin sections were stained with modified Paragon stain or left unstained for fluorochrome analysis. Biopsy specimens were stained with either haematoxylin/eosin or Masson's trichrome."*

83 E. kommentiert die Ergebnisse zu den einzelnen in-vivo-Studien von Fall zu Fall:

**a. Resultate zur Studie Nr. 16474**

*"Specimen 16474 showed the most extensive damage to the implant with cracking anteriorly and protrusion of the material posteriorly seen in SAC. There was good bone apposition to the implant in many areas but there was also considerable pre-existing tissue in PBA and at the edge of the implant (PC) with some areas of fibroconnective tissue containing haemosiderin (SB and SAC).*

*(...)*

*The biopsy specimens showed the presence of large polyurethane particles in fibroconnective tissue and fibrinous exudate. The higher resolution of these sections compared to the thick resin sections allowed the detailed histology to be seen."*

**b. Resultate zur Studie Nr. 18062**

*"This specimen showed extensive fibroconnective tissue with haemosiderin around the majority of the implant interface (Fig 5) and on the resins sections this was seen as regions of fibroconnective tissue between the implant and bone which were up to approximately 1mm thick (Fig 6a) with trabecular bone at the edges showing extensive scalloping as evidence of bone resorption (Fig 6b). The fibroconnective tissue*

*contained numerous haemosiderophages (Fig 6c and d)."*

**c. Resultate zur Studie Nr. 18124**

*"There were extensive regions in the sections analysed from specimen 18124 that showed no bone apposition to the implant which had either fibroconnective tissue or pre-existing tissue in its place. At higher magnification the resin sections showed that in addition to the fibroconnective tissue between the implant and bone (Figure 8a) there were some areas showing pink-staining regions surrounded by cells where new bone formation could be taking place (Figure 8b). The biopsy specimens showed clearly the presence of haemosiderophages (Figure 8c and d). (...)*

*Specimen 18124 PBA clearly showed the response of the trabecular bone deep within the vertebrae, i.e. away from the interface, to the presence of the CAdisc (Figure 9). The region around the implant showed a relative lack of bone marrow cells although these were present with variable density in the marrow spaces. At a distance of about 6mm there was a change to thinner trabeculae at lower density containing abundant bone marrow. This was the appearance of the vertebral sections in adjacent vertebrae surrounding the native disc. This appearance of the trabecular bone in the vertebra around the implant was also seen in the other specimens although it was not always as clear (see Figures 3, 5 and 7)."*

**d. Resultate zur Studie Nr. 18676**

*"Specimen 18676 showed the most extensive regions of good direct bone apposition to the implant particularly on section PBA (Figure 10 and Fig 11a and b) however there were also regions without bone apposition which were replaced with fibroconnective tissue. The biopsy specimens showed fibrinous exudates (Fig 11c) and*

*inflammatory highly vascular fibroconnective tissue showing the presence of haemosiderophages (Fig 11d).*

*(...)*

*This specimen also showed the presence of a screw hole which were made when the distracter was used during surgery- identified on Figure IOPBA by the blue arrow. The hole was partly walled off by trabecular bone (Fig 12a). Numerous multinucleate giant cells were seen around the periphery of the holes (Fig 12b). Similar residual screw holes were seen in sections of other specimens."*

**e. Resultate zur Studie Nr. 18114**

*"Specimen 18114 showed some regions of very good bone apposition as seen for example in Figure 13PBA however in other sections there were regions of fibroconnective tissue between the implant and bone with the presence of haemosiderophages (Fig 13SAC and PB)"*

**f. Discussion**

*"The large bone voids in the vertebral bodies seen on the CT movie images both cranial and caudal to the implants were confirmed in the resin histology. These regions were found to be of two main types, pre-existing tissue and fibroconnective tissue. The pre-existing tissue was fibrocartilagenous and in some regions resembled calcified annulus. It is assumed that this tissue was present because it had not been removed at surgery; it was seen more frequently at the anterior and posterior surfaces of the interface between the implanted disc and the vertebral body and was particularly evident on the lateral edge of specimen 16474PC (Fig 3).*

*The fibroconnective tissue was variable in different regions: it had the appearance of inflammatory tissue, it was highly vascular, it often contained haemosiderin which is the breakdown product from red cells released during haemorrhage and it was generally associated with the presence of haemosiderophages, cells of the monocytic lineage which phagocytose and remove the material.*

*Large particles and a few smaller particles were present particularly where there was evidence of damage to the implant as in specimen 16474 however, these were not extensively present and there was no evidence for the numbers of particles required to stimulate inflammatory osteolysis seen in aseptic loosening of total joint replacements (1).*

*The presence of fibrinous exudates was seen in some of the biopsy specimens which, along with the haemosiderin, indicated ongoing motion around the implant. Some regions of the bone adjacent to the fibroconnective tissue showed evidence of resorption and in particular scalloping of the trabecular surface. It is possible that some of this bone resorption was stimulated by ongoing motion around the implant as this has been described experimentally and suggested as a reason for bone loss (2, 3).*

*The changes in the deeper trabecular bone but not directly at the interface, were likely due to the presence of the implant and in particular due to change to the mechanical loading on the vertebral bodies. This was seen as an increased density and thickness of the trabeculae. The change in the bone marrow was also probably part of this process but I have not seen it described previously. Another indication of the altered bone remodelling seen in the vertebrae was the presence of extensive labelling by the four bone labels showing that bone formation had taken place over the*

*6-month period following implantation. In some sections the presence of the last label administered (oxytetracycline) indicated that this process was still ongoing however in other sections there did appear to be less extensive labelling with the later labels suggesting that the bone formation was slowing down. It is important to remember that the bone formation in response to altered load is part of a process of remodelling and will be coupled to bone resorption. In this case the balance is altered so that more bone has been laid down in the trabeculae around the implant. As remodelling was continuing in the trabecular bone around the implant then the response to the changing load had not been finalised.*

*It had been hoped that labelling of the mineralising bone front would have helped in determining whether there was likely to be improvement or worsening of the amount of bone at the implant interface with time. However, while there was extensive deposition of the last label given in the periimplant bone and there was evidence in some of the resin sections of active bone formation, there was also the presence of all the previous labels. It was not possible to discern whether the later bone formation was part of an ongoing process of bone remodelling where there was also a continuing stimulus to bone resorption at the interface and whether there would be an overall improvement in bone at the interface with time.*

*The only real temporal information that could possibly give some help here was the MRI scans. While there are some known confounding factors in the MRI, the 6 month results did accord reasonably well with the histology. The earlier 3 month data had shown smaller void volumes than at 6 months suggesting that there was still progression of bone loss around the implants.*



*The only continuing stimulus to bone resorption is likely to be lift off motion around the implant but the initial cause of this is less certain. While the overall fixation of the implants is good it is unclear what the extent of initial fixation was. The histology clearly shows regions of pre-existing tissue which was presumably left at the time of surgical preparation. It is also possible that there could have been over preparation of the surface in some areas leaving regions that would fill with fibroconnective tissue.*

*A key question and one that it is not possible to easily answer is whether the factors that gave rise to the interface pathology in this baboon study would be transferred to the clinical situation. One very important fact from this study was that there was big variability between cases from the worst (18062) showing almost no bony apposition to the implant to the best (18676) showing extensive areas of trabecular bone within the macrotecture of the implant and growing directly onto the implant surface.*

*A further notable issue to arise from the histological evaluation was the response to the screw holes from the distraction device. These were filled with bone wax which has provoked a foreign body response and has left voids in the bone. It is likely that these screw holes would heal more readily if filled with a bone graft substitute material."*

Auch dieser Bericht stellt klar, dass es zwei Studien mit Pavianen gegeben hat. Die erste Studie war missglückt. Die zweite Studie wurde durchgeführt, um festzustellen, ob eine schlechte Platzierung der Implantate im Rahmen der ersten Studie für die festgestellten Schäden verantwortlich war.

Im Bericht ist einmal mehr die Rede von fünf und nicht sechs Pavianen. Es konnte nicht ermittelt werden, woher diese Diskrepanz in den verschiedenen Berichten und Fachartikeln stammt.

Die Histologie ist ernüchternd: E. erkennt Entzündungen sowie Splitter, die auf eine Beschädigung der Implantate hinweisen, ferner Risse am Implantat sowie auch Knochenschwund.

E. hält schliesslich fest, dass nicht klar sei, ob sich diese Faktoren auf die klinische Situation übertragen lassen.<sup>67</sup>

---

<sup>67</sup> Unklar bleibt, wie das Scientific Advisory Board auf den Report von E. und die Ergebnisse reagiert hat. Immerhin wollten B. und A. die Ergebnisse der Histologie abwarten. So führte B. im Rahmen des SAB-Meeting aus: "*Ramping up the recruitment would be helpful and will allow for the review of the histology and starting on a more sound base. B. would like to see the histology.*" A. seinerseits stellte klar: "*Moving ahead to a small number of patients is not a huge risk but the histology would be useful, the tough decision would be after the histology if the results are poor and proceeding with a larger number of patients with bad data.*" (Protokoll SAB-Meeting vom 29. Juni 2009). Warum angesichts der Ergebnisse in den Berichten von E. und D. die klinische Prüfung nicht abgebrochen bzw. verschoben oder zumindest deren Studiendauer verlängert wurde, konnte nicht ermittelt werden.

13. CE-Zertifizierung

84 Am 24. August 2010 erhält Ranier Technology Ltd. vom britischen Notified Body British Standards Institution das Zertifikat "Full Quality Assurance" unter der Nr. CE 99684 auf der Grundlage deren Prüfung nach den Anforderungen von Abschnitt 3.2 von Anhang II der Richtlinie 93/42/EWG.<sup>68</sup> Das Zertifikat hat fünf Jahre Gültigkeit und bezieht sich auf die Entwicklung und Herstellung von sterilen Wirbelsäulenprothesen:



<sup>68</sup> Certificate Full Quality Assurance No. CE 99684 vom 24. August 2010.

- 85 Das Zertifikat wird am 28. Oktober 2013 im Umfang erweitert auf "*non-sterile Class IIa surgical instruments*". Das Verfalldatum wird vorerst nicht angepasst.<sup>69</sup>
- 86 Am 13. Februar 2015 wird das Zertifikat erneuert, wobei die Gültigkeit um fünf Jahre erweitert und das Verfallsdatum auf 23. August 2020 festgesetzt wird.<sup>70</sup>
- 87 Anfang 2016 wird das CE-Zertifikat aufgrund der sich in Liquidation befindlichen Ranier Technology Ltd.<sup>71</sup> storniert.
- 88 Unterlagen aus dem Konformitätsbewertungsverfahren liegen uns nicht vor. Fest steht, dass die Aufgabe von BSI sich darauf beschränkt hat, eine Konformitätsbewertung<sup>72</sup> gemäss den einschlägigen EU-Richtlinien sowie EU-Verordnungen durchzuführen, wobei das Qualitätssicherungssystem im Zentrum stand:

*"The role of a Notified Body is to conduct a conformity assessment under the relevant EU Directives or Regulations. The conformity assessment usually involves an audit of the manufacturer's quality system and depending upon the particular classification of the device, a review of the relevant technical documentation provided by the manufacturer in support of the safety and performance claims for the device. The technical documentation is assessed against the Essential Requirements set out within the EU Directives or the General Safety and Performance Requirements (GSPRs) within the EU Regulations, and considers the relevant guidance set out by the EU.*

*Once the Notified Body has determined a manufacturer has conformed to the relevant assessment criteria, it issues a CE certificate to show that the products assessed meet the requirements.*

---

<sup>69</sup> Certificate Full Quality Assurance No. CE 99684 vom 28. Oktober 2013.

<sup>70</sup> Certificate Full Quality Assurance No. CE 99684 vom 13. Februar 2015.

<sup>71</sup> Zur Liquidation bereits oben Ziff. IV.A.1.

<sup>72</sup> Dazu unten Ziff. V.F.

*The manufacturer signs a Declaration of Conformity and applies the CE mark (with or without the Notified Body number)."*

Die Aufgabe von BSI bestand allein darin, eine Konformitätsbewertung gemäss den einschlägigen Vorschriften vorzunehmen. Das sichtbare Resultat der durch BSI erfolgten Konformitätsbewertung ist das CE-Zeichen auf dem Implantat. Mit diesem CE-Zeichen durfte das Implantat alsdann innerhalb der EU bzw. des EWR und auch in der Schweiz auf den Markt gebracht werden.<sup>73</sup>

Im Ergebnis stellt das CE-Zeichen eine blosser Bestätigung der Konformität des Medizinprodukts mit geltenden europäischen Richtlinien dar. Das CE-Zeichen ist mithin kein Qualitätsmerkmal, sondern eine Art Warenpass. Es signalisiert weder eine besondere Sicherheit noch eine Qualität des Produkts.<sup>74</sup>

#### **14. Ausgewählte Fachartikel zu CAdisc-L von Mitgliedern des Scientific Advisory Boards und Mitarbeitern von Ranier Technology Ltd.**

89 Nachstehend wird eine Auswahl von Fachartikeln zu CAdisc-L dargestellt, an denen die Mitglieder des Scientific Advisory Boards von Ranier Technology Ltd. beteiligt waren<sup>75</sup> und die insbesondere die vorerwähnte in-vivo-Studie mit den sechs Pavianen zum Inhalt haben.

##### **a. Publikation im April 2011**

90 Anlässlich des "The Spine Society of Australia 22nd Annual Scientific Meeting 2011" vom 15. bis 17. April 2011 in Melbourne unter dem Titel "The Importance of Lumbar Lordosis" publizieren die wissenschaftlichen Beiräte K., A. und B. einen Beitrag unter dem Titel "Compliant artificial lumbar disc replacement (CAdisc-L): In vivo implant stability and osseointegration in an animal model" wobei sie zur in-vivo-Studie mit den Pavianen Folgendes ausführen:

<sup>73</sup> Sog. Phase der Markteinführung; vgl. SWISSMEDIC, Informationsblatt, Ziff. 1.

<sup>74</sup> Urteil LG Stendal vom 13. November 2008 (AZ 31 O 50/08), Erwägung 21 (bei openjur zuletzt abgerufen am 7. Mai 2019: <https://openjur.de/u/30743.html>).

<sup>75</sup> Wie vorstehend dargestellt, bestand zwischen den Mitgliedern des SAB K., A., B. und H. und Ranier Technology Ltd. jeweils eine Optionsvereinbarung zum Bezug von Aktien an Ranier Technology Ltd.

## "METHODS

*Institutional animal care and use committee (IACUC) approval was obtained prior to commencement of this project. A total of six<sup>76</sup> skeletally mature male baboons (*Papio annubis*) were included and followed for a period of 6 months. Under general anaesthesia (GA), using a transperitoneal exposure, a custom made Cadisc™-L device was implanted into the disc space one level above the lumbo-sacral junction in all 6 subjects.*

*Antero-posterior (AP) and lateral radiographs of the lumbar spine were performed under GA prior to surgery, and post-operatively under GA at intervals up to 6 months. Systematic examination of these radiographs was carried out by an independent radiologist looking specifically at disc height, and for any evidence for subsidence or implant migration. Fluorochrome markers (which contain molecules that bind to mineralization fronts) were injected at specified intervals in order to investigate bone remodeling with time.*

*Animals were humanely euthanized six months after index surgery. Both test and control specimens were retrieved, fixed and subjected to histological processing to assess the bone-implant-bone interface. Fluorescence microscopy and confocal scanning laser microscopy were utilized in combination with BioQuant image analysis to determine the bone mineral apposition rates and gross morphology.*

## RESULTS

*Systematic radiographic evaluation revealed no loss of disc height at the level of surgery or adjacent levels. No evidence of subsidence or significant migration of the implant up to 6 months following surgery was observed.*

---

<sup>76</sup> Hier ist von sechs Pavianen die Rede, entgegen Report von D. und Report von E.

*Heterotopic ossification (HO) was observed to varying degrees at the operated level.*

*Histology revealed that the primary fixation features of the implant were embedded within the adjacent vertebral endplates. Flouochrome distribution revealed active bone remodelling occurring adjacent to the polymeric end-plate with no evidence of adverse biological responses. Mineral apposition rates at the implant surface of between 0.7 - 1.7 microns / day are in keeping with literature values for hydroxyapatite coated implants in cancellous sites of various species.*

#### CONCLUSIONS

*Radiographic assessment demonstrates that the Cadisc™-L implant remains stable in vivo with no evidence of subsidence or significant migration. Histological analysis suggests the primary fixation features are engaged, and in close apposition with the adjacent vertebral bone. Flouochrome markers provide evidence of a positive bone remodelling response in the presence of the implant." <sup>77</sup>*

- 91 Anlässlich des "The Spine Society of Australia 22nd Annual Scientific Meeting 2011" vom 15. bis 17. April 2011 publizieren ferner K., X. und weiteren Autoren gemeinsam einen Beitrag unter dem Titel "Early clinical performance of the Cadisc-L total disc replacement: A prospective non-randomized multicentre clinical trial" und führen dabei zur klinischen Studie von Ranier Technology Ltd. Folgendes aus:

#### "INTRODUCTION

*The Cadisc™-L is a compliant polyurethane-polycarbonate graduated modulus compliant total disc replacement (TDR) designed to mimic the biomechanical properties of the natural lumbar disc. In vitro biomechanical studies of this elastomeric device*

<sup>77</sup> K./A./B., S. 53. Die hier dargestellten Ergebnisse und Schlussfolgerungen widersprechen dem Report von D. und dem Report E.

*have demonstrated very similar biomechanical behaviour to the native L4/5 intervertebral disc. In vivo studies, in an animal model, have shown the device to be stable, with no evidence of subsidence or migration and excellent osseointegration, six months after insertion. This paper reports the early clinical performance of Cadisc™-L in a prospective non-randomized multicentre clinical trial treating subjects with debilitating chronic low back pain (LBP).*

#### **METHODS**

*Twenty-eight subjects with chronic LBP (>6 months), unresponsive to conservative treatment, with an Oswestry Disability Index (ODI) of >30 points, aged between 25-65 years with single level degenerative disc disease between L3 and S1 were recruited from three European centres. Clinical success was defined as a minimum of 15 points improvement in ODI. Visual Analogue Scores (VAS, 1-100) for back and leg pain, EQ-5D and SF-36 scores were compared to data obtained from published literature using improvement ratio analyses. Clinical outcomes were independently monitored and statistical analysis carried out independently. The study follow-up period will run for 5 years.*

#### **RESULTS**

*The mean follow-up for 28 subjects<sup>78</sup> to date is 6 months (range 1.5 to 12 months). There was one non-device related serious adverse event requiring revision in an osteopenic patient with a degree of spinal instability. The percentage of subjects achieving an ODI reduction of 15 points or more was 52% (95% CI: 31.3%, 72.2%), 70% (95%CI: 47.1%, 86.8%) and 83% at 6 weeks, 3 months and 6 months respectively. ODI reduction ratio*

---

<sup>78</sup> Hier ist die Rede von 28 statt 29 Patienten. Vgl. Annual Safety Report von Ranier Technology Ltd. vom 24. November 2014.



over time is presented in the figure below, with comparisons to published results for the Charite, Prodisc and Maverick TDR.

Mean VAS (back) reduced over time (30.7 units,  $p<0.001$ ; 30.3 units,  $p=0.001$ ; 52.0 units,  $p=0.013$ ) at 6 weeks, 3 months and 6 months respectively. Mean VAS (leg pain) were lower than baseline over time (by 11.8, 17.5 and 27.2 units,  $p=0.041$ ) at 6 weeks, 3 months and 6 months respectively. EQ-5D data demonstrated significant increases in quality of life (0.31,  $p<0.001$ ; 0.64,  $p<0.001$ ; 0.57,  $p=0.036$ ) at 6 weeks, 3 months and 6 months respectively and demonstrated an increase of 0.14 QALYs in the first 3 months.

#### CONCLUSION

*The Cadisc™-L appears safe and effective for the treatment of debilitating chronic LBP in this study, however the authors acknowledge the short follow-up. There have been no device related adverse events to date. The clinical results are superior to those previously reported in other TDR cohorts.*<sup>79</sup>

#### b. Publikation im Juni 2011

- 92 Im Rahmen der Tagung der "Bone Research Society" und der "British Orthopaedic Research Society" in Calmbridge vom 27. bis 29. Juni 2011 verfassen A., K. und B. einen "Poster" unter dem Titel "Bone Remodelling And Aposition Onto Calcium Phosphate Coated Polymer Surfaces In The Spine: An In Vivo Animal Model". Die drei Mitglieder des wissenschaftlichen Beirats von Ranier Technology Ltd. diskutieren darin die mit sechs Pavianen durchgeführten in-vivo-Studien:

*"Long term, secondary implant fixation of Total Disc Replacements (TDR) can be enhanced by hydroxyapatite or similar osseo-conductive coatings. These coatings are routinely applied to metal substrates. The objective of this in vivo study was to*

---

<sup>79</sup> K. ET AL., S. 54.

*investigate the early stability and subsequent bone response adjacent to an all polymer TDR implant over a period of six months in an animal model.*

*Six skeletally mature male baboons (*Papio annubis*) were followed for a period of 6 months. Using a transperitoneal exposure, a custom-sized Cadisc L device was implanted into the disc space one level above the lumbo-sacral junction in all subjects. Radiographs of the lumbar spine were acquired prior to surgery, and post-operatively at intervals up to 6 months to assess implant stability. Flouochrome markers (which contain molecules that bind to mineralization fronts) were injected at specified intervals in order to investigate bone remodeling with time.*

*Animals were humanely euthanized six months after index surgery. Test and control specimens were retrieved, fixed and subjected to histological processing to assess the bone-implant-bone interface. Fluorescence microscopy and confocal scanning laser microscopy were utilized with BioQuant image analysis to determine the bone mineral apposition rates and gross morphology.*

*Radiographic evaluation revealed no loss of disc height at the operative level or adjacent levels. No evidence of subsidence or significant migration of the implant up to 6 months. Heterotopic ossification was observed to varying degrees at the operated level.*

*Histology revealed the implant primary fixation features embedded within the adjacent vertebral endplates. Flouochrome distribution revealed active bone remodeling occurring adjacent to the polymeric endplate with no evidence of adverse biological responses. Mineral apposition rates of between 0.7 and 1.7 microns / day are in keeping with literature values for*

*hydroxyapatite coated implants in cancellous sites of various species.*

*Radiographic assessment demonstrates that the Cadisc L implant remains stable in vivo with no evidence of subsidence or significant migration. Histological analysis suggests the primary fixation features are engaged, and in close apposition with the adjacent vertebral bone. Flouochrome markers provide evidence of a positive bone remodelling response in the presence of the implant.<sup>80</sup>*

**c. Publikation im Oktober 2011**

- 93 Im "The Spine Journal" veröffentlichen W.<sup>81</sup> sowie die Mitglieder des SAB A. und K. im Oktober 2011 einen Bericht zu den in-vivo-Studien mit den Pavianen:

**"BACKGROUND CONTEXT:** *Migration and/or expulsion of Total Disc Replacements (TDRs) are clinical complications that are mitigated by the incorporation of primary fixation features that provide a physical fit with the adjacent vertebrae. Long term, secondary, implant fixation can be enhanced by the inclusion of hydroxyapatite or similar osseo-conductive coatings. Unlike other TDRs, with the elastomeric Cadisc™ implant these primary and secondary fixation features are incorporated into a polymeric end-plate that includes macro- and micro-textures combined with a thin calcium phosphate layer.*

**PURPOSE:** *The aim of this in vivo study was to investigate the Cadisc™-L implant stability and the response of the adjacent bone to the presence of the implant.*

**STUDY DESIGN/SETTING:** *This is an in-vivo preclinical animal model study.*

---

<sup>80</sup> A./K./B., S. 60.

<sup>81</sup> Technischer Direktor Ranier Technology Ltd.

**PATIENT SAMPLE:** *The animal study included a cohort of 6 baboons (*Papio annubis*).*

**OUTCOME MEASURES:** *Radiographic assessment of implant position at post-operative intervals and a post-necropsy review of histology, flourochrome markers and mineral apposition rates.*

**METHODS:** *A scaled down version of the Cadisc™-L device was implanted into the disc space one level above the lumbo-sacral junction in 6 Baboons (*Papio annubis*). Anterio-posterior (AP) and lateral X-ray images of the full lumbar spine were captured prior to surgery, and at intervals up to 6 months post-operatively. Systematic review of these serial images was conducted for subsidence, migration and disc height parameters by an independent radiographer. Flourochrome markers (4), which contain molecules that bind to mineralization fronts, were injected at intervals (7, 13, 19 and 25 weeks post-op) in order to investigate bone remodelling over time. At 6 months, necropsy was performed and test and control specimens were retrieved, fixed and subjected to histological processing to assess the bone-implant-bone interface. Fluorescence microscopy and confocal scanning laser microscopy were utilized in combination with analysis techniques (BIOQUANT) to determine the bone mineral apposition rates and gross morphology.*

**RESULTS:** *Qualitative evaluation of the X-ray images reported no evidence of significant migration or subsidence of the implant, nor any loss of disc height at the implanted and adjacent levels 6 months after surgery. Heterotopic ossification (HO) was observed to varying degrees at the operated level. HO in the tissues adjacent to the operative site is a well documented occurrence following orthopaedic surgery and it has been reported that the baboon model has an increased predisposition to HO formation compared with humans.*

*Histology revealed that the primary fixation features of the implant were embedded within the adjacent vertebrae and there was close apposition between the bone and implant end-plate surface in which bone was observed within the macro-texture. Flouochrome distribution revealed active bone remodelling occurring adjacent to the polymeric end-plate with no evidence of an adverse biological response to the presence of the polymeric materials. Mineral apposition rates at the implant surface of between 0.7–1.7 microns / day are in keeping with literature values for hydroxyapatite coated implants in cancellous sites of various species.*

**CONCLUSIONS:** *Radiographic assessment demonstrates that the all-polymeric Cadisc™-L implant remains stable in vivo with no evidence of migration, expulsion or subsidence. Histological data suggests the primary fixation features are engaged, and in close apposition with the adjacent vertebral bone. The flouochrome markers provide evidence of a positive bone remodelling response to presence of the implant."*<sup>82</sup>

**d. Publikation im Dezember 2011**

94 Am 13. Dezember 2011 verkündet Ranier Technology Ltd. erfolgreiche Resultate aus der klinischen Studie:

*"Ranier Technology has announced clinical trial results for its revolutionary Cadisc™-L replacement spinal disc.*

*Speaking at EuroSpine 2011 in Milan earlier this month, [Z], the trial's principal investigator, announced dramatic reductions in back pain scores, greatly reduced disability scores and significantly improved quality of life measures.*

*Over 80% of patients experienced a clinically significant improvement in Oswestry Disability Index (ODI) scores*

---

<sup>82</sup> W./A./K., S. 17 f.

*and there was an average improvement in ODI scores of 63% at 12 months; this compares with an average improvement of 47% in studies of other disc prostheses. Patients also experienced remarkable improvement in quality of life, with Cadisc™-L patients accruing 0.7 of a Quality Adjusted Life Year (QALY) at 12 months. In recently published trials, competitor products demonstrated a mean accrual of 0.14 of a QALY at 12 months and 0.41 at 24 months.*

*Cadisc™-L is now regularly implanted in patients in Switzerland, Germany, Holland and Belgium. [B.], Chief of Staff at the Orthopaedic Hospital Salem in Bern, Switzerland and Chairman of Ranier's Scientific Advisory Board, recently implanted Cadisc™-L in several patients.*

*He commented: "Ranier's Cadisc™-L disc is an important attempt to imitate the functionality of the natural lumbar disc. For the first time, we have in our hands an implant which is closest to the natural condition and it is not surprising that the results of the clinical study to date are so encouraging".*

*[F.], Founder and CEO of Ranier Technology, added: "We are delighted that patients implanted with Cadisc™-L have enjoyed such substantial improvements in their quality of life. We are confident that Cadisc™-L represents a significant advance over other currently available treatments and that it is an attractive option for surgeons and patients alike. We are very encouraged at the speedy uptake of the device and the excellent clinical results to date."*

**e. Publikation im Januar 2012**

- 95 Im Januar 2012 publiziert das Mitglied des wissenschaftlichen Beirats von Ranier Technology Ltd. K. im British Journal of Hospital Medicine einen Aufsatz unter

dem Titel "*The role of lumbar disc replacement in the surgical management of low back pain*".<sup>83</sup> Einleitend hält K. fest:

*"Spinal fusion has long been the standard surgical treatment for degenerative disorders of the spine, but clinical outcomes are often unpredictable. Lumbar disc replacement allows removal of the pain source while preserving motion. This article explores the role of lumbar disc replacement in the surgical management of low back pain."*

- 96 Zum Implantat Cadisc-L hält K. unter Hinweis auf die Publikation von W. et al. im *The Spine Journal*<sup>84</sup> und die eigene Präsentation am Spine Society Kongress in Melbourne im April 2011 fest:

*"The compliant artificial lumbar disc replacement (Cadisc-L) is a polyurethane-polycarbonate graduated modulus disc replacement designed to mimic the biomechanical properties of the natural lumbar disc (Figures 5a and b). The device demonstrates a lower modulus nucleus surrounded by a higher modulus annulus with end plates that allow primary and secondary fixation (Gwynne and Cameron, 2010). Theoretically the graduated interface between the annulus and the nucleus should reduce the risk of long-term fatigue failure. The device has been tested in an animal model and demonstrated good in vivo implant stability and subsequent osseointegration ([A.] et al, 2011). A prospective non-randomized multicentre clinical trial is underway in Europe and has demonstrated good clinical outcomes 12 months following surgery, with no device-related adverse events ([K.] et al, 2011). Clearly this cohort of patients will require careful long-term follow up with the perceived*

---

<sup>83</sup> Der Aufsatz enthält in fine einen Hinweis auf Interessenkonflikte seitens K.: "*Conflict of interest: K. has a consultancy agreement with Ranier Technology Ltd, Cambridge, UK. In this capacity, he serves as an advisor and member of its scientific advisory board. He has an option agreement with the right to purchase shares in the event of a listing.*"

<sup>84</sup> W./A./K., S. 17 f.

*advantages on device longevity and protection of the adjacent disc taking some years to realize."*<sup>85</sup>

Die Fachartikel von Mitgliedern des Scientific Advisory Boards bzw. von den Mitarbeitern von Ranier Technology Ltd. zeichnen durchwegs ein positives Bild der zweiten Pavian-Studie sowie auch der klinischen Prüfung. CAdisc-L wird als sicher und wirksam bezeichnet. Kein Artikel erwähnt dagegen die negativen Feststellungen aus dem Bericht von D. oder dem Bericht von E.<sup>86</sup>

## 15. Vertriebspartnerschaft mit Moeller Medical

- 97 Im Oktober 2011 gibt Ranier Technology Ltd. bekannt, dass sie mit Moeller Medical eine exklusive Partnerschaft für den Vertrieb der CAdisc in Deutschland und der Schweiz eingegangen ist.<sup>87</sup>

Moeller Medical gilt damit als von der Herstellerin Ranier Technology Ltd. vorgesehener Vertriebskanal zum Bezug von Implantaten des Typs CAdisc-L in der Schweiz.<sup>88</sup>

Als Lieferant und Importeur war Moeller Medical verpflichtet, die Abnehmer der Implantate über Sicherheitsmassnahmen der Herstellerin zu informieren.<sup>89</sup>

<sup>85</sup> K., S. 41 f.

<sup>86</sup> G. stellte auf Vorhalt der Fachartikel im Vergleich zu den Berichten von D. und E. fest: "*das ist gerade kontradiktorisch zu dem was wir jetzt hier gelesen haben*".

<sup>87</sup> Bare Bones, Volume 20 Number 11 / November 2011, S. 1. Das Implantat CAdisc-L ist bereits zuvor in sechs Fällen von Möller Medical Spine AG geliefert worden (dazu unten Ziff. IV.B.5). Möller Medical GmbH stand uns für eine Stellungnahme nicht zur Verfügung. Weitere Details dieser Partnerschaft konnten nicht ermittelt werden.

<sup>88</sup> In sieben Fällen wurden die Implantate seitens der Spitäler der Privatklinikgruppe Hirslanden bei diesem Importeur bezogen. Der Bezug erfolgte in sechs Fällen vor Bekanntgabe dieser exklusiven Partnerschaft. Scheinbar galt Moeller Medical bereits zuvor als Vertriebspartner. Weitere Details konnten dazu jedoch nicht ermittelt werden. Vgl. zu den Lieferanten des Implantats auch unten Ziff. IV.B.5.

<sup>89</sup> Vgl. hierzu auch SWISSMEDIC, Leitfaden, Ziff. 4.2. Dieser Pflicht ist Moeller Medical nicht nachgekommen (vgl. unten Ziff. IV.D und Ziff. V.H).



## 16. Sicherheitsmitteilungen seitens Ranier Technology Ltd.

### a. Vorbemerkung

99 Die an Swissmedic gemeldeten Rückrufe bzw. Sicherheitsmitteilungen werden auf der Swissmedic-Internetseite publiziert. Dabei erhält jede Meldung eine Fallnummer, welche sich aus dem Datum des Erfassens der Meldung und einer fortlaufenden Nummer an diesem Tag zusammensetzt.<sup>90</sup>

100 Swissmedic hält dazu fest:

*"Treten Probleme mit Medizinprodukten auf, kann dies dazu führen, dass die Herstellerfirma einen Rückruf oder andere Sicherheitsmassnahmen durchführen muss. Swissmedic überwacht alle Sicherheitsmassnahmen von Medizinprodukten (Field Safety Corrective Action, FSCA), die in der Schweiz hergestellt worden sind oder in der Schweiz auf dem Markt sind.*

*Jeder Rückruf und jede weitere Sicherheitsmitteilung, die Swissmedic gemeldet werden, wird auf der Swissmedic-Internetseite publiziert:*

*fsc.a.swissmedic.ch"*

101 Alle Personen, die bei Swissmedic mit E-Mail-Adresse gemeldet<sup>91</sup> sind, erhalten wöchentlich eine aktuelle Liste dieser Rückrufe und Sicherheitsmitteilungen per E-Mail bzw. als Link zugestellt.

102 Im Zusammenhang mit dem Implantat CAdisc-L von Ranier Technology Ltd. erfolgen seitens Swissmedic unter drei Fallnummern mehrere Publikationen.<sup>92</sup>

<sup>90</sup> SWISSMEDIC, Online-Hilfe, S. 2.

<sup>91</sup> Swissmedic führt "kein chronologisches Verzeichnis der Meldung der [Kontaktperson]". Die "Meldung der KP erfolgte in der Vergangenheit z.T. auch per Telefon oder z.B. bei Informationsveranstaltungen der Swissmedic. (...) Neben den KP sind auch sonstig berechnigte Interessierte erfasst." (Schreiben Swissmedic vom 16. April 2019).

<sup>92</sup> Swissmedic Referenz-Nr. Vk\_20110407\_01, Vk\_20120207\_16 und Vk\_20140404\_01.

**b. Publikation vom 11. April 2011 (Vk\_20110407\_01)**

103 Am 11. April 2011 publiziert Swissmedic<sup>93</sup> das Schreiben "Urgent Field Safety Notice" von Ranier Technology Ltd., FSCA Referenz COM0010, vom 31. März 2011. Ranier verlangt mit diesem Schreiben die Rücksendung von Implantaten gemäss den nachfolgend aufgeführten Produkte- und Lot-Nummern:

Product Code	Lot Number
130-S-10-09-02	100929-02
	100929-02R
130-S-10-12-03	101221-03
130-M-10-06-07	101015-07
	101019-07
	101118-07
	101124-07
130-M-10-09-08	100910-08
	100910-08R
	101007-08
	101020-08
	101101-08
	101103-08
130-M-10-12-09	101123-08
	101029-09
130-L-10-06-13	100908-13R
	100914-13
	100914-13R
130-L-10-09-14	100927-14
	100927-14R
130-L-10-12-15	100925-15
	100925-15R
	101109-15
	101130-15

*"Ranier Technology Limited is implementing a Field Safety Corrective Action for specific lots of Cadisc™-L Artificial Spinal Discs as detailed above. The affected devices are to be blocked from sale and all users are to cease using the affected devices.*

*It has been noted that affected device lots intermittently exhibit an atypical form of white discolouration of the general end plate surface area. This discolouration effect was noted in devices under examination in extended durability tests but the effect did not cause a functional failure in the devices. As a result of this and a review of the Risk Analysis, Ranier does not believe this represents a patient risk, but is withdrawing the devices from the market as a precautionary measure. This effect is limited to specific batches and does not affect all*

<sup>93</sup> Swissmedic Referenz Vk\_20110407\_01.

*Cadisc™-L devices and is confined to some batches manufactured after 1<sup>st</sup> September 2010.*

*The cause of the operational Issue is under investigation and will result in appropriate corrective actions being implemented to assure that such devices are not released to the market so that this situation does not recur.*

*Our records indicate that you may have received some of the affected product listed overleaf.*

***In the event that you do hold any Cadisc™-L lots listed overleaf, please return the device(s) (...).***

***In all cases please confirm the quantities of affected devices that you hold in stock and have been used in the field by the completion and return of the attached faxback form."***

**c. Publikation vom 20. Februar 2012 (Vk\_20120207\_16)**

- 104 Am 20. Februar 2012 publiziert Swissmedic<sup>94</sup> das Schreiben "*Urgent Field Safety Note*" von Ranier Technology Ltd., FSCA Referenz COM0022, vom 14. Februar 2012. Ranier erklärt darin, dass in Dokumenten zur Operationsanleitung bzw. in der Gebrauchsanweisung Abweichungen im Wortlaut festgestellt worden sind. Dem Schreiben ist eine Liste mit den betroffenen Produkte- und Lot-Nr. angehängt.<sup>95</sup>

*"Details of affected devices:*

*Pleased see the attached list for a list of all product affected by this Field Safety Notice which have been issued to Moller Medical GmbH.*

*Description of the problem:*

<sup>94</sup> Swissmedic Referenz Vk\_20120207\_16.

<sup>95</sup> Vgl. die Liste der betroffenen Implantate im Anhang zur Publikation mit der Referenz Vk\_20120207\_16 von Swissmedic.

*An inconsistency between the wording of a contraindication listed in the Cadisc™-L surgical guidance document (SUR006) and the Cadisc™-L instructions for use (IFU006) has been noted. Specifically, a clarification of the contraindication regarding spinal instability, which already appears in the surgical guidance document, has been made in the Instructions for Use, the following underlined phrase has been added:*

*(r) spinal instability (>3mm translation or >5° angulation) confirmed by functional radiological assessment or spondylolisthesis grade 1 or above.*

*As this is considered a minor clarification of the contraindication regarding "spinal instability" in the Instructions for Use, Ranier Technology Ltd. does not consider there to be a risk to patients. However, should you have any concerns, particularly regarding any patients with affected product implanted, you should contact Ranier Technology Ltd.*

*Advise on action to be taken by the user:*

*Our records indicate you may have received some of the affected product.*

*We therefore wish to issue the following instruction in association with the use of the specific lot referenced above.*

- 1. Destroy surgical guidance document number SUR006v4 and replace with SUR006v5 enclosed.*
- 2. When the affected Cadisc™-L device packaging is opened, please remove and destroy the enclosed Instructions for Use (IFU006vA or vB) and replace with IFU006vC.*

3. Please read and ensure the updated documents are understood. If you require any clarification, please contact Ranier Technology Ltd.

4. Advise users of the change.

5. Do not implant a patient with spondylolisthesis of grade 1 or above with immediate effect.

6. Return the completed attached "Confirmation form" to Ranier Technology Ltd. by Tuesday 21 February 2012.

Transmission of this Field Safety Notice:

*This notice must be passed on to all customers who have received product affected by this Field Safety Notice. Please also ensure this notice is passed on all those who need to be aware within your organisation."*

105 Folgende Produkte sind von dieser Sicherheitsmitteilung betroffen:

Product Name	Product Code	Batch No.	Expiry Date
Cadisc™ -L total lumbar disc replacement	130-S-10-06-01	091110-01R	2012-02
		091124-01R	2012-03
		091215-01R	2012-02
		110418-01	2013-07
	130-S-10-09-02	091218-02R	2013-07
		100107-02R	2012-05
		100929-02R	2013-01
		100929-02	2011-10
		100929-02	2011-10
		110404-02	2013-07
		110427-02	2013-07
		110427-02	2013-07
	130-S-10-12-03	100105-03R	2012-05
		100113-03R	2012-05
		101221-03	2013-04
		110415-03	2013-07
	130-M-10-06-07	091125-07R	2012-03
		101015-07	2013-02
		101019-07	2013-02
		101118-07	2013-04
		101124-07	2013-04
		110401-07	2013-07
		110504-07	2013-07
		110510-07	2013-07
		110525-07	2013-09
		110608-07	2013-09

Product Name	Product Code	Batch No.	Expiry Date
Cadisc™-L total lumbar disc replacement	130-M-10-09-08	091123-08R	2012-02
		091130-08R	2012-03
		100108-08R	2012-05
		100910-08	2013-01
		100910-08R	2013-01
		101007-08	2013-02
		101020-08	2013-03
		101101-08	2013-02
		101103-08	2013-02
		101123-08	2013-04
		110405-08	2013-07
		110411-08	2013-07
		110420-08	2013-07
		090908-09R	2011-11
	090915-09R	2011-12	
	101013-09	2013-02	
	101029-09	2013-02	
	110429-09	2013-07	
	110706-09	2013-11	
	110718-09	2013-11	
	110809-09	2013-12	
	110809-09	2013-12	
	100224-13R	2012-06	
	100908-13R	2013-01	
	100914-13	2013-01	
	100914-13R	2013-01	
	110412-13	2013-07	
	110413-13	2013-07	
	110419-13	2013-07	
	100112-14R	2012-05	
	100927-14	2011-10	
	100927-14R	2013-01	
	101126-14	2013-04	
	110506-14	2013-07	
	091028-15R	2012-02	
	100925-15	2013-01	
	100925-15R	2013-01	
	101109-15	2013-02	
	101130-15	2013-04	
	110406-15	2013-07	
	110513-15	2013-07	

**d. Publikationen vom 12. Mai 2014 und 6. Oktober 2014 (Vk\_20140404\_01)**

106 Am 12. Mai 2014<sup>96</sup> publiziert Swissmedic<sup>97</sup> das undatierte Schreiben "Urgent Field Safety Notice" von Ranier Technology Ltd., Referenz COM0051:

*"As you may be aware, Ranier Technology Limited has been involved in a clinical trial with 5 year follow-up (known as the DISCERN clinical trial). The study commenced in 2009 with the objective of assessing the safety and performance of the Cadisc®-L Total Disc Replacement.*

*Recently, it has been brought to the company's attention that a number of devices within this clinical trial have not performed as intended, and in a number of cases, the implanting surgeon has elected to undertake revision surgery.*

<sup>96</sup> Schreiben Swissmedic vom 1. März 2019. Der Link wird den Kontaktpersonen am 13. Mai 2014 per E-Mail zugestellt.

<sup>97</sup> Swissmedic Referenz Vk\_20140404\_01 (en - 1).

*The onset of this performance deterioration appears to become clinically significant between the 3 and 4 year follow-up after implantation<sup>98</sup>, and is evident radiographically in most cases through a pronounced loss in disc height typically accompanied by some degree of visible migration of the radiographic markers. The associated rate of revision related to this performance deterioration currently lies at 17.9%.*

*The identification of this trend has resulted in the instigation of an internally generated complaint and detailed risk assessment (ref. COM0051) to investigate the potential impact of this issue on CE marked commercial stock.*

*You are in receipt of this letter on the basis that our records indicate that you have received and implanted a number of Cadisc®-L devices through the company's Consignment or Loaner Kit operation, as listed in table 1 of this form.*

<b>Product Codes</b>	<b>Batch numbers</b>
130-S-10-06-01	All lots are affected
130-S-10-09-02	All lots are affected
130-S-10-10-03	All lots are affected
130-M-10-06-04	All lots are affected
130-M-10-08-08	All lots are affected
130-M-10-12-09	All lots are affected
130-L-10-06-13	All lots are affected
130-L-10-12-15	All lots are affected

*On the basis of the performance deterioration seen in the clinical trial stock, the company has elected to take the precautionary step of placing a stop on the Cadisc®-L Loan Kit operation and the presence of consignment stock, pending the outcome of the COM0051 investigation. The company regrets the need to take this*

<sup>98</sup> Dieses Nachlassen des Leistungsverhaltens der Bandscheibenprothese zwischen dem 3. und 4. Jahr der Nachbeobachtungszeit entspricht einerseits den beschriebenen Phänomenen und dem Hinweis im Bericht von D. vom 25. Juni 2009 und andererseits den von H. in der Sitzung des SAB vom 29. Juni 2009 geäußerten Bedenken.

*step, but feels it the only appropriate step until such time as the issues affecting clinical trial devices are determined to be not present in commercially available CE marked stock.*

*Furthermore, Ranier Technology has obtained advice from its clinical Scientific Advisory Board as to the introduction of a monitoring programme for CE marked devices, again as a precautionary measure.*

*On the basis of the advice received, Ranier proposes the following to be an appropriate programme for the patients who have received the devices listed in table 1 at a time point of 3 years post-implantation:*

- All affected patients should be recalled for examination including standing AP, Lateral and flexion/extension plain x-ray imaging of the lower back. The purpose of this review is to identify whether there are any signs of device disruption or device migration and any elevated symptoms which may relate to the treated level.*
- If any of the patients show evidence of device disruption or migration, upon examination and a review of imaging, or have reported a return of symptomatic pain, then a full work up including CT and MRI should be undertaken and consideration should be given to continued monitoring, or to surgical intervention to either stabilise the device or explant it, as is considered appropriate by the treating clinician.*

*All the data will subsequently be reviewed by Ranier's clinical Scientific Advisory Board to establish what, if any, further programme of monitoring is appropriate.*

*As our records indicate that you have received the Cadisc®-L lots listed in Table 1, we would ask you to please complete the attached Fax-Back Form and*



*return it to the address given overleaf **within 1 week of receipt.***

*Notification of this advice is being supplied to the relevant National Competent Authority and Notified Body in accordance with the Medical Device Directive 93/42/EEC, as amended by Directive 2007/47/EC."*

- 107 Am 6. Oktober 2014 publiziert Swissmedic als Update<sup>99</sup> zwei weitere Schreiben mit der Referenz COM0051 identischen Inhalts in deutscher<sup>100</sup> bzw. englischer<sup>101</sup> Sprache. Das Schreiben enthält eine "*Dringende Kundeninformation zur Sicherheitsrelevanten korrektiven Massnahme im Feld*" von Ranier Technology Ltd.:

*"Sehr geehrter Kunde/Sehr geehrte Kundin,*

*es ist Ihnen sicher bekannt, dass Ranier Technology Limited am 22-Mai-2014 eine Kundeninformation zur sicherheitsrelevanten korrektiven Maßnahme im Feld mit Informationen zur künstlichen Bandscheibe Cadisc®-L herausgebracht hat. Sie erhalten dieses Schreiben auf Grundlage dessen, dass Sie diese Kundeninformation erhalten haben.*

*Sie werden sich erinnern, dass unsere Firma darauf aufmerksam gemacht wurde, dass eine Reihe von Produkten im Rahmen der klinischen DISCERN-Studie nicht bestimmungsgemäss funktioniert haben und dass der implantierende Chirurg in mehreren Fällen beschlossen hat, eine Nachoperation durchzuführen.*

*In der ursprünglichen Kundeninformation wurde darauf verwiesen, dass das Einsetzen einer Leistungsverschlechterung zwischen der jährlichen Nachbeobachtung im dritten und vierten Jahr nach der Implantation klinisch signifikant wird. In den meisten*

<sup>99</sup> Schreiben Swissmedic vom 1. März 2019. Der Link zum Update wird den Kontaktpersonen mit E-Mail vom 7. Oktober 2014 zugestellt.

<sup>100</sup> Swissmedic Referenz Vk\_20140404\_01 (de - 1).

<sup>101</sup> Swissmedic Referenz Vk\_20140404\_01 (en - 2).

*Fällen zeigte sich dies radiografisch in Form eines starken Verlusts an Scheibenhöhe, der in der Regel bis zu einem gewissen Grad von einer sichtbaren Migration der Röntgenmarker begleitet war.*

*Die mit dieser Leistungsverschlechterung verbundene Revisionsrate liegt weiterhin bei 17,9%.*

*Nach Bekanntgabe der ursprünglichen Kundeninformation hat Ranier Technology nun die bezüglich der Patientenüberwachung erteilten Ratschläge überprüft und als Folge davon beschlossen, diese Ratschläge zu revidieren. Es werden nun die folgenden Ergänzungen als ein geeignetes Programm für die Patienten vorgeschlagen, die eine Bandscheibenprothese Cadisc®-L erhalten haben, die Gegenstand der ursprünglichen Kundeninformation gewesen ist:*

*- In den Jahren 1 bis 3 nach der Implantation sind alle betroffenen Patienten zur Untersuchung zurückzurufen und es soll u.a. eine Seitenansicht sowie ein Leerbild von Flexion/Extension vom Kreuz gemacht werden. Der Zweck der Positionierung dieser Revision besteht darin, festzustellen, ob es irgendwelche Anzeichen von Rissen oder Migration des Produkts und von erhöhten Symptomen gibt, die sich auf die behandelte Ebene beziehen könnten.*

*- Ab den Jahren 4 bis 10 nach der Implantation sind alle betroffenen Patienten zur Untersuchung zurückzurufen einschließlich eines stehenden AP-Röntgenbilds zusätzlich zu einer Seitenansicht sowie einem Leerbild von Flexion/Extension vom Kreuz. Der Zweck dieser Revision besteht erneut darin, festzustellen, ob es irgendwelche Anzeichen von Rissen oder Migration des Produkts und von erhöhten Symptomen gibt, die sich auf die behandelte Ebene beziehen könnten.*

*- Sollten bei Patienten bei der Untersuchung und einer Prüfung des Bildmaterials Risse oder Migration des Produkts festgestellt oder eine Rückkehr symptomatischer Schmerzen gemeldet werden, dann sollte eine komplette Abklärung einschließlich CT und MRI durchgeführt werden und es sollte auch eine laufende Überwachung oder ein chirurgischer Eingriff zur Stabilisierung des Produkts oder zu dessen Explantieren je nach Ermessen des behandelnden Kliniklers erwogen werden.*

*In der Anlage zu dieser Kundeninformation finden Sie ein Formular für die Rückantwort per Fax. Zweck des Formulars ist es, dass Sie damit den Empfang der Mitteilung bestätigen und entweder bestätigen, dass Sie die obigen Empfehlungen befolgen werden oder dass Sie die Begründung für eine alternative Vorgehensweise erbringen. Füllen Sie bitte das Formular aus und faxen Sie es innerhalb einer Woche ab Erhalt der Kundeninformation an die angegebene Nummer. Ein Vertreter der Ranier Technology Limited wird sich dann zu gegebener Zeit mit Ihnen in Verbindung setzen und auf Grundlage ihrer Antwort das weitere Vorgehen mit Ihnen vereinbaren.*

*Gemäß der Richtlinie 93/42/EWG über medizinische Produkte, die über die Änderungsrichtlinie 2007/47/EG modifiziert wurde, ergeht eine Benachrichtigung zu diesen Ratschlägen an die zuständige staatliche Behörde und Benannte Stelle."*

Im Zusammenhang mit der Produktebeobachtung hat Ranier Technology Ltd. drei Sicherheitsmitteilungen zu CAdisc-L erlassen. Von Relevanz ist vorliegend die Sicherheitsmitteilung COM0051. Mit dieser Mitteilung führte Ranier im März 2014 den in den Medien erwähnten *Rückruf* des Implantats durch. Ferner gab Ranier dabei auch die *Handlungsempfehlung*, betroffene Patienten zu einer Nachuntersuchung anzubieten.

## 17. Annual Safety Report vom 24. November 2014

108 Ranier Technology Ltd. publiziert am 24. November 2014 zur klinischen Prüfung den zweiten Jahresbericht<sup>102</sup> für die Periode 24. Mai 2010 bis 24. November 2014. Demnach sind im Rahmen der klinischen Prüfung 32 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Serious Adverse Events, SAE) gemeldet worden:

*"All clinical trial SAE's have been reconciled and reported to the regulatory and ethics committees. There have been 32 serious adverse events reported of which six serious adverse events have resulted in the Cadisc™-L device being explanted, 1 disc was explanted after a few months due to an undetected fracture of the vertebral body and 5 were explanted due to mechanical device failure. The rate of revision associated with this mechanical failure is currently at 17.9% (5 of 29 patients). When a number of Cadisc™-L devices were identified as mechanical device failures Ranier Technology removed the device from the market notifying the regulatory authorities with a Field Safety Corrective Action Report Form on the 31<sup>st</sup> March 2014 with Ranier internal reference COM0051. All relevant regulatory authorities were informed through incidence reporting and the MHRA (regulatory authority in the United Kingdom) issued a field safety notice to surgeons within the United Kingdom to recommend a 10-year annual follow-up for patients who have received a Cadisc™-L. Ranier Technology has issued this field safety notice to all surgeons outside the United Kingdom<sup>103</sup> and their regulatory authorities to provide advice consistent with the recommendations made by the MHRA. Once the clinical trial subjects have completed their 60 month visit under the DISCERN protocol they will then be followed up for the next 5 years*

---

<sup>102</sup> Der erste Jahresbericht liegt uns nicht vor.

<sup>103</sup> Dies belegt, dass auch B. und C. die Sicherheitsmitteilung zugestellt erhalten haben.

*annually under the field safety notice for consistency with the MHRA recommendations."*

Während bei der auf nur drei Monate befristeten klinischen Prüfung keine negativen Meldungen erfolgten, wurden während der fünfjährigen Nachbeobachtungszeit bis März 2014 32 schwerwiegende Ereignisse gemeldet. Dabei stellte Ranier Technology Ltd. fest, dass es sich um einen Produktfehler bzw. Implantat-Versagen handelte und die Leistungsverschlechterung erst im dritten und vierten Jahr nach der Implantation signifikant auftrat.

Das Versagen des Implantats hatte sich wie vorstehend dargestellt bereits in den zwei Pavian-Studien abgezeichnet. Davon zeugen der Bericht von D. und der Bericht von E. Ferner hatte H. im Rahmen der Sitzung des Scientific Advisory Boards Bedenken zum Ermüdungsversagen des Implantats geäußert.

## **18. Löschung von Ranier Technology Ltd.**

109 Anlässlich der Generalversammlung vom 5. Oktober 2015 wird festgestellt, dass Ranier Technology Ltd. aufgrund ihrer Verbindlichkeiten die Geschäfte nicht weiterführen kann. Vor diesem Hintergrund wird die Liquidation beschlossen. Ranier Technology Ltd. wird per 1. November 2018 als aufgelöst erklärt.

Der Liquidationsbeschluss erfolgt nur ein Jahr nach der letzten Investition von GBP 4 Mio. und im Zuge der sich abzeichnenden Haftungsklagen.

## **B. Die Anwendungen des Bandscheibenimplantats CAdisc-L in Spitälern der Privatklinikgruppe Hirslanden**

### **1. Belegarztsystem der Privatklinikgruppe Hirslanden**

110 Die Ärzteschaft der Privatklinikgruppe Hirslanden setzt sich aus Belegärzten und angestellten Ärzten zusammen. Die Belegärzte sind frei praktizierende Ärzte mit eigener Praxis ausserhalb des Spitals, welche die Spitalinfrastruktur nutzen und

am Spital Patienten in eigener Verantwortung behandeln. Sie sind folglich nicht Angestellte des Spitals.<sup>104</sup>

- 111 Im Belegarztsystem der Privatklinikgruppe arbeiten die Spezialisten als selbstständige Ärzte in interdisziplinären medizinischen Kompetenzzentren. Die Privatklinikgruppe fungiert dabei als Systemanbieter: Sie bietet den Belegärzten die medizinische und betriebliche Infrastruktur, stellt die Pflege der Patienten sicher und deckt auch alle ärztlichen Querschnittfunktionen wie Radiologie, Anästhesie sowie Intensiv- und Notfallmedizin ab.
- 112 B. ist in der vorliegend relevanten Zeit als Belegarzt am Salem-Spital akkreditiert. Rechte und Pflichten regelt der Rahmenvertrag 2009. Als Belegarzt betreut er seine Patienten in eigener Verantwortung. Im Zuge der Medienberichte Ende November 2018 und die seitens der Privatklinikgruppe Hirslanden lancierte Untersuchung wird die Akkreditierung von B. suspendiert. Ende 2018 scheidet B. altershalber als Belegarzt aus.
- 113 C. ist in der vorliegend relevanten Zeit als Belegarzt an der Klinik St. Anna akkreditiert. Rechte und Pflichten regelt im Wesentlichen ein Zusammenarbeitsvertrag. C. betreut seine Patienten an eigener Verantwortung. Er ist heute nach wie vor als Belegarzt an der Klinik St. Anna tätig.

## 2. Anwendungsfälle (Übersicht)

- 114 Das Bandscheibenimplantat CAdisc-L von Ranier kommt zwischen 8. März 2011 und 8. August 2013 in zwei Spitälern der Privatklinikgruppe Hirslanden bei acht Patienten zur Anwendung. Sieben Patienten wird das Implantat CAdisc-L von B. im Salem-Spital in Bern implantiert. Einem Patienten wird es von C. in der Klinik St. Anna in Luzern implantiert. Beide Ärzte sind im Zeitpunkt der jeweiligen Operationen als Belegärzte<sup>105</sup> im betreffenden Spital akkreditiert. In den

<sup>104</sup> Das Belegarztsystem ist vor allem an Privatspitälern verbreitet, vor allem in den Gebieten der Chirurgie, wo die Belegärzte die für die Operationen notwendige Infrastruktur am Spital nutzen. Vgl. SCHMID, S. 101, sowie EICHENBERGER, S. 1321.

<sup>105</sup> Im Belegarztsystem der Privatklinikgruppe arbeiten die Spezialisten als selbstständige Ärzte in interdisziplinären medizinischen Kompetenzzentren. Die Privatklinikgruppe fungiert dabei als Systemanbieter: Sie bietet den Belegärzten die medizinische und betriebliche Infrastruktur, stellt die Pflege der Patienten sicher und deckt auch alle ärztlichen Querschnittfunktionen wie Radiologie, Anästhesie sowie Intensiv- und Notfallmedizin ab.

Patientenakten wird das verwendete Implantat durch festhalten von Produktcode und Chargennummer<sup>106</sup> identifiziert.<sup>107</sup>

Im Zeitpunkt der acht Anwendungsfälle zwischen März 2011 und August 2013 lag für das Implantat CAdisc-L eine gültige CE-Zertifizierung vor. Demnach durfte das Implantat an den Spitälern der Privatklinikgruppe verwendet werden.

### 3. Anmeldung zur Operation

<sup>115</sup> Die regulären OP-Anmeldungen<sup>108</sup> erfolgen über die Patientenadministration mittels offiziellem Anmeldeformular. Auf diesem Anmeldeformular muss der Belegarzt zwingend folgende Informationen angeben: Patientendaten, Eingriff, Schnitt-Naht-Zeit, Diagnose, Antibiose, Implantate, erforderliche Geräte, weitere personellen Ressourcen<sup>109</sup>, Lagerung, spezielle Wünsche oder Informationen und die spezifisch erforderliche Position im OP-Programm.

<sup>116</sup> Vorliegend sind die acht Operationen jeweils regulär angemeldet worden. Die entsprechenden Anmeldeformulare enthalten unter medizinisch-chirurgischen Angaben die nötigen Informationen, wie bspw. die Diagnose, den geplanten Eingriff und das dabei zu verwendende Implantat. Auf den Anmeldeformularen findet sich stets der Hinweis auf den durchzuführenden lumbalen Bandscheibenersatz durch das Implantat CAdisc-L.

### 4. OP-Organisation und Bestellvorgang

<sup>117</sup> Auf die OP-Anmeldung hin übernimmt das jeweilige Spital die (administrative) Organisation der Operation. Dabei wird auf einer Kopie des Anmeldeformulars

<sup>106</sup> Dem Implantat liegt ein Klebe-Etikett bei, welches die gemäss Abschnitt 13.3 von Anhang II der Richtlinie 93/42/EWG erforderlichen Angaben festhält. Das Etikett findet sich jeweils in den Patientenakten. Vgl. unten Ziff. IV.B.6.

<sup>107</sup> Widersprüchlich waren die Aussagen von Auskunftspersonen, ob bei Hirslanden oder bei den Spitälern vor 2014 ein Register geführt wurde, wonach sich die bei Patienten verwendeten Implantate identifizieren lassen. Zum einen wurde ausgeführt, dass ein solches Register intern über SAP geführt worden sei. Zum anderen wurde ausgesagt, dass eine solche Liste nicht bekannt sei und sich die Identifikation allein aus den Patientenakten ergebe. Hingewiesen wurde auch auf das Schweizerische Wirbelsäulen-Register (SWISSspine). So findet sich in den Akten von C. das entsprechende Formular Komponentenerfassung der Schweizerischen Gesellschaft für spinale Chirurgie, womit das Implantat mittels Balkencode-Etikette gemeldet und bei SWISSspine registriert worden ist. Die Daten sind in einem elektronischen Archiv vorhanden, können aber ohne unverhältnismässigen Aufwand nicht eingesehen werden.

<sup>108</sup> D.h. Anmeldungen bis drei Arbeitstage vor dem Operations-Termin.

<sup>109</sup> Die Belegärzte sorgen eigenverantwortlich für ihre Assistenz.

durch das administrative Personal<sup>110</sup> des Spitals handschriftlich festgehalten, welche Aufgaben erledigt worden sind. In diesem Zusammenhang wird das vom Belegarzt bezeichnete Implantat CAdisc-L bestellt. Dieses wird alsdann in verschiedenen Grössen geliefert.

## 5. Lieferanten des Implantats

118 Das in der Klinik St. Anna verwendete Implantat ist von der Möller Medical Spine AG<sup>111</sup> mit Sitz in Dietikon geliefert worden.

119 Fünf der im Salem-Spital verwendeten Implantate sind von der Möller Medical Spine AG geliefert worden. Nach dem Konkurs der Möller Medical Spine AG im November 2011 lieferte einmal das deutsche Schwesterunternehmen Möller Medical GmbH.<sup>112</sup> Im achten Fall lieferte die Herstellerin Ranier Technology Ltd. direkt an das Salem-Spital.<sup>113</sup>

Sämtliche Lieferungen an die beiden Spitäler erfolgten entweder durch Möller Medical oder durch die Herstellerin Ranier Technology Ltd. und folglich jeweils über den offiziellen Vertriebskanal.

## 6. Erfassung des Implantats am Operationstag

120 Vom Lieferanten des Implantats werden verschiedene Grössen der CAdisc-L zur Verfügung gestellt. Im Rahmen der Operation stellt der operierende Arzt mittels "Schablone" bzw. "Probe-Cage" die zu verwendende Grösse des Implantats fest. Das passende Bandscheibenimplantat wird implantiert.

121 Auf dem "Bestellformular" bzw. auf dem Formular "Leistungserfassung" hält das an der Operation jeweils anwesende OP-Personal das tatsächlich verwendete Implantat fest. Hierzu wird das Formular handschriftlich ergänzt und das dem

<sup>110</sup> Soweit ersichtlich das sog. OP-Koordinationssteam.

<sup>111</sup> Bis 15. März 2011 firmierend unter Bricon AG. Diese Vertriebsgesellschaft war ein Schwesterunternehmen der Möller Medical GmbH mit Sitz in Fulda (D) und gehörte seit 2007 zur medimondi-Gruppe, der Medizintechnik- und Engineering-Plastics-Sparte der CENTROTEC-Gruppe. Über die Möller Medical Spine AG ist mit Urteil vom 8. November 2011 der Konkurs eröffnet worden. Das Konkursverfahren wurde mit Urteil des Konkursrichters vom 17. März 2014 als geschlossen erklärt (Geschäftsbericht medimondi AG 2011, S. 10, [http://www.medimondi.de/media/pdf/gb/MM\\_GB2011\\_180612.pdf](http://www.medimondi.de/media/pdf/gb/MM_GB2011_180612.pdf); Handelsregisterunterlagen über die Möller Medical Spine AG). Zur Partnerschaft zwischen Möller Medical und Ranier Technology Ltd. vgl. oben Ziff. III.A.15.

<sup>112</sup> Medimondi AG und Möller Medical GmbH haben auf unsere Anfragen nicht reagiert.

<sup>113</sup> Der Hintergrund dieser direkten Bestellung konnte nicht ermittelt werden.



Implantat beiliegende Etikett aufgeklebt. Diesem Etikett lassen sich die Produkte-Nr. sowie die Lot-Nr. entnehmen.

Durch die Erfassung der Produkte-Nr. und Lot-Nr. lässt sich das jeweils beim Patienten verwendete Implantat identifizieren. Damit kann bei einem Rückruf einer bestimmten "Charge" eines Implantats der betroffene Patient bestimmt werden.

## 7. Zusammenfassende Übersicht

Nr.	Arzt	Ort	Anmeldung	OP-Datum	CAdisc-L von Ranier		Lieferant
					Produktecode	Lot-Nr.	
1-6	B.	Salem	n.e.	08.03.2011	130-M-10-09-08	100910-08	Möller Medical Spine AG
2-3	B.	Salem	18.02.2011	19.04.2011	130-M-10-06-07	091125-07R	Möller Medical Spine AG
3-5	B.	Salem	20.04.2011	17.05.2011	130-M-10-12-09	101013-09	Möller Medical Spine AG
4-2	B.	Salem	23.05.2011	14.06.2011	130-S-10-06-01	091215-01R	Möller Medical Spine AG
5-4	B.	Salem	02.05.2011	14.06.2011	130-S-10-09-02	100107-02R	Möller Medical Spine AG
6-1	C.	St. Anna	April 2011	01.07.2011	130-S-10-12-03	100113-03R	Möller Medical Spine AG
7-7	B.	Salem	n.e.	19.03.2012	130-S-10-06-01	110418-01	Möller Medical GmbH (D)
8-8	B.	Salem	n.e.	08.08.2013	130-S-10-09-02	110509-02	Ranier Technology Ltd. (GB)

## C. Materiovigilance-System der Privatklinikgruppe Hirslanden<sup>114</sup>

### 1. Bis 2014/2016

122 Das Materiovigilance-System der Privatklinikgruppe Hirslanden ist bis 2014/2016 auf Stufe Spitäler bzw. Kliniken geregelt. Dabei werden für Materiovigilance

<sup>114</sup> Im Zentrum unserer Untersuchung stand der Informations-/Meldeweg bei einem Rückruf eines Medizinprodukts. Die Sachverhaltsermittlung für die Zeit vor 2014/2016 war erschwert. Einerseits gibt es keine Reglemente und Weisungen aus dieser Zeit. Die gesetzlichen Vorgaben wurden ohne solche interne Vorgaben von einer für Materiovigilance verantwortlichen Person umgesetzt wobei die Verantwortung beim jeweiligen Direktor des Spitals lag. Andererseits wäre aufgrund der Fluktuation die Befragung zahlreicher Personen nötig gewesen. Wir haben uns hier auf Einzelpersonen beschränkt, welche uns indes einen guten Gesamtüberblick und die für uns wesentlichen Details zum Meldeweg geben konnten.

verantwortliche Personen als Abteilungsleiter Qualitätsmanager (AL QM) eingesetzt. Diese AL QM sind der Swissmedic als Kontaktperson gemeldet.<sup>115</sup>

123 Der AL QM ist dem Leiter Klinische Bereiche unterstellt (LKB). Dieser wiederum ist direkt dem Klinikdirektor unterstellt.

124 Die AL QM werden bis ca. im Jahr 2015 an entsprechenden Tagungen von der Swissmedic als Materiovigilance-Kontaktpersonen geschult.<sup>116</sup>

125 Die als Kontaktperson gemeldeten AL QM werden seitens Swissmedic mit einem E-Mail über die aktuellen Sicherheitsmitteilungen in Kenntnis gesetzt. Intern übernimmt die AL QM alsdann die Information der Bereiche Einkauf und OP. Soweit eine Sicherheitsmitteilung bzw. ein Rückruf ein Medizinprodukt betrifft, welches bei der Privatklinikgruppe Hirslanden zur Anwendung kommt, wird dieses aus dem Verkehr gezogen. Soweit es sich um Implantate handelt, werden die entsprechenden Belegärzte über die Sicherheitsmitteilung in Kenntnis gesetzt. Es liegt alsdann in der Verantwortung dieser Belegärzte, ihre Patienten zu informieren.

126 Im Salem-Spital<sup>117</sup> sind folgende Personen in der vorliegend relevanten Zeit<sup>118</sup> als Qualitätsmanager definiert:

Datum:	AL QM HIBE:	LKB HIBE:	Direktor:
01.01.2011 - 31.12.2011	CC.	DD. <sup>119</sup>	EE.
01.01.2012 - 31.01.2013	CC.	FF.	GG.
01.02.2013 - 31.01.2014	CC.	FF.	HH.
01.02.2014 - 10.03.2014	II.	FF.	HH.
10.03.2014 - 01.05.2014	FF.	FF.	HH.
02.05.2014 - 01.07.2014	JJ.	JJ.	HH.
01.07.2014 - 31.12.2014	KK.	JJ.	HH.

<sup>115</sup> Seitens Swissmedic konnte man uns nicht mitteilen, welche Person zu welchem Zeitpunkt als Kontaktperson gemeldet war. Gemäss Aussage von Swissmedic führt das Institut keine Liste der gemeldeten Kontaktpersonen.

<sup>116</sup> Die Schulung erfolgt heute bei der Privatklinikgruppe Hirslanden intern.

<sup>117</sup> In Bezug auf die Klinik St. Anna haben wir keine detaillierte Liste erstellen können. Es steht fest, dass die Klinikleitung im Mai 2014 über den Rückruf in Kenntnis gesetzt worden ist. Zusammen mit C. hat die Klinikleitung das weitere Vorgehen besprochen. Weitere Abklärungen konnten daher unterbleiben.

<sup>118</sup> Datum der jeweiligen Sicherheitsmitteilung 2011, 2012 und 2014, wobei insbesondere die Sicherheitsmitteilung COM0051 (Rückruf, Handlungsempfehlungen) interessiert.

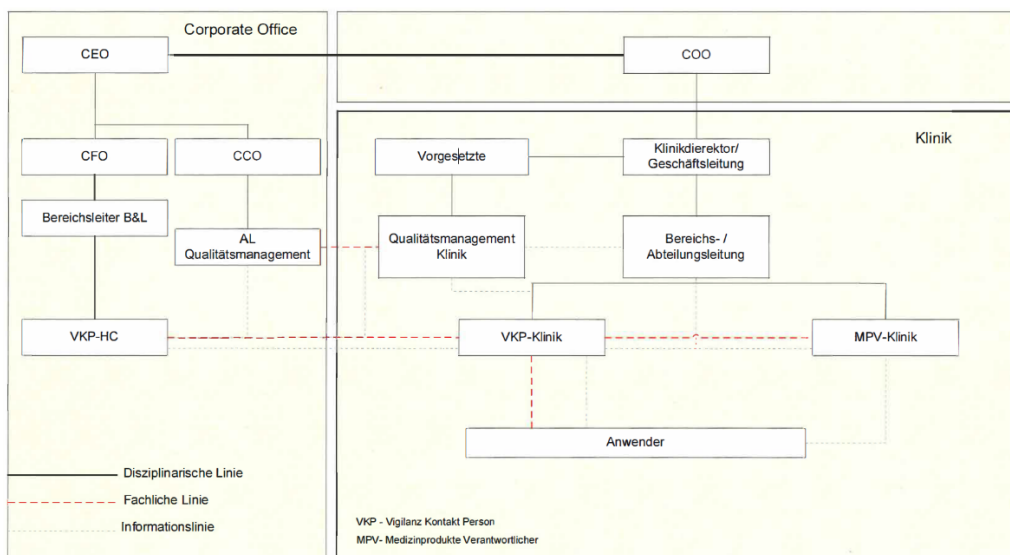
<sup>119</sup> Bis 30. November 2011. Demnach war die Position LKB HIBE im Dezember 2011 vakant.

2. Ab 2014/2016

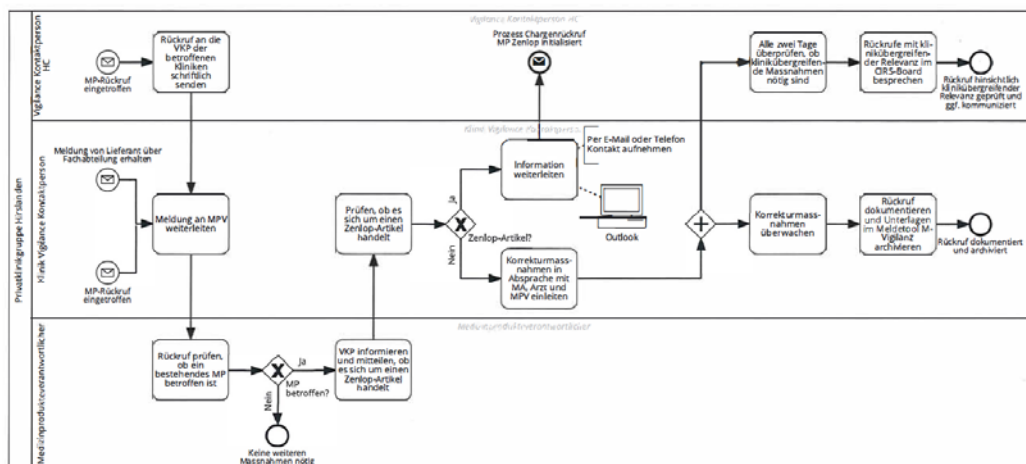
127 Der Projektleiter Medizintechnik, LL., erhält im Jahr 2014 vom CCO den Auftrag, ein Materiovigilance-Konzept für die Privatklinikgruppe Hirslanden zu erstellen.

128 Zwischen 2014 und 2015 erstellt LL. das Materiovigilance-Konzept. Das Konzept wird ab 2016 umgesetzt.

129 Die Organisation der Materiovigilanz für die Privatklinikgruppe Hirslanden wird neu auf Gruppenstufe festgelegt:



130 Im Zusammenhang mit Rückrufen von Medizinprodukten seitens Hersteller und/oder Swissmedic besteht ein definierter Bearbeitungsablauf:



131 Die Meldungen seitens Swissmedic werden protokolliert und die darauf erstellten  
 Dokumentationen werden archiviert. Dies erfolgt hauptsächlich elektronisch im  
 "H-Vigilance-Tool".

### 3. Weisung zur Einführung neuer Implantate im Januar 2019

132 Die Gruppenleitung der Privatklinikgruppe reagiert auf die Medienberichte zu den  
 "Implant Files" und erlässt im Januar 2019 die "Weisung zur Einführung neuer  
 Implantate und Verbrauchsmaterialien in der Hirsländen Gruppe".

133 In der "Präambel" hält die Weisung fest:

*"Die CE-Zertifizierung von Medizinprodukten, in diesem Fall Implantate und chirurgisch-invasive Verbrauchsmaterialien, wird zunehmend als unzureichend empfunden. Die Patientensicherheit genießt bei Hirsländen höchste Priorität. Vor diesem Hintergrund wird das Vorgehen zur Einführung neuer Medizinprodukte angepasst."*

134 Gemäss Weisung muss jedes neue Heilmittel, das bei der Privatklinikgruppe  
 Hirsländen zum Einsatz kommen soll, folgenden Freigabeprozess durchlaufen:

#### *4.1 Meldung und Registrierung*

*Jedes neue Heilmittel, das bei Hirsländen zum Einsatz kommen soll, ist durch den zentralen Einkauf - Bereich Beschaffung & Logistik im Corporate Office - zwingend zu erfassen. Diese Weisung ergänzt den bestehenden Beschaffungsprozess und soll den Materiovigilance-Prozess unterstützen.*

#### *4.2 Bewertung*

*Das Center of Excellence OP & Interventionsräume (CoE OPI) koordiniert die Bewertung der neuen Implantate und chirurgisch-invasiven Verbrauchsmaterialien im Hinblick auf Patientensicherheit, Umfang der Marktdurchdringung (Anwendungshäufigkeit), Studienlage, Innovation und die Einhaltung von Standardisierungsinitiativen. Das CoE OPI bezieht bei neuen Produkten auf dem Markt externe Evidenz oder*

ein Health Technology Assessment (HTA) in die Bewertung mit ein. Das CoE gibt eine Empfehlung zur Anwendung ab.

#### 4.3 Freigabe

Das Heilmittelboard auf Gruppenstufe (siehe Gremienbeschrieb) erteilt die finale Freigabe zur Anwendung des Heilmittels am Patienten.

#### 4.4 Ablauf zur Freigabe in Detail

Der Ablauf zur Freigabe neuer Implantate und chirurgisch-invasiver Verbrauchsmaterialien (betrifft ausschliesslich neue Produktserien, die noch in keiner Hirslanden-Klinik zum Einsatz kommen) gestaltet sich wie folgt:

1. Die Klinikleitung delegiert die Meldepflicht an die Leitungen aller Bereiche, in denen Implantate oder chirurgisch-invasives Verbrauchsmaterial zum Einsatz kommt (z.B. OP, HKL, Radiologie etc.).
2. Diese melden den Wunsch zum Einsatz eines neuen Implantats oder chirurgisch-invasiven Verbrauchsmaterials an das CoE OPI (siehe Prozess "Aufnahme von Verbrauchsmaterial und Implantaten").
3. Das CoE OP koordiniert die Bewertung aus medizinischer und HC Beschaffung Heilmittel aus ökonomischer Sicht.
4. Bei positiver Bewertung legt das CoE OPI die Ergebnisse mit einer Empfehlung dem Heilmittelboard vor. Das Heilmittelboard entscheidet über die Freigabe des Medizinprodukts. Dies kann durch einen Zirkularbeschluss erfolgen.
5. Bei positiver Entscheidung durch das Heilmittelboard leitet das CoE OPI den Antrag an den Klinikeinkauf zur Vorerfassung weiter.
6. Nach erfolgter Vorerfassung leitet der Klinikeinkauf den Antrag inklusive Freigabe des Heilmittelboards

auf dem Regelweg an das SAP-Stammdaten-Team zur Erfassung weiter."

Mit diesem Freigabeprozess geht die Privatklinikgruppe Hirslanden über die gesetzlichen Mindestanforderungen hinaus: Die CE-Zertifizierung eines neuen Medizinprodukts genügt nicht mehr für den bedenkenlosen<sup>120</sup> Einsatz.

## D. Zustellung und Weiterleitung der Sicherheitsmitteilungen

### 1. Von den Sicherheitsmitteilungen betroffene Implantate

135 Ranier Technology Ltd. hat im Zusammenhang mit CAdisc-L unter den FSCA Referenz-Nummern COM0010, COM 0022 und COM 0051 Sicherheitsmitteilungen erlassen. Nachfolgende Tabelle hält fest, welche Implantate der Patienten von welchen Sicherheitsmitteilungen seitens Ranier betroffen (x) bzw. nicht betroffen (o) sind:

Nr.	Arzt:	OP-Datum:	Verwendete Cadisc-L:		FSCA Ref.:		
			Produktcode:	Lot-Nr.:	0010	0022	0051
1-6	B.	08.03.2011	130-M-10-09-08	100910-08	x	x <sup>121</sup>	o
2-3	B.	19.04.2011	130-M-10-06-07	091125-07R	o	x	o
3-5	B.	17.05.2011	130-M-10-12-09	101013-09	o	x	x
4-2	B.	14.06.2011	130-S-10-06-01	091215-01R	o	x <sup>122</sup>	x
5-4	B.	14.06.2011	130-S-10-09-02	100107-02R	o	x	x
6-1	B.	01.07.2011	130-S-10-12-03	100113-03R	o	x <sup>123</sup>	o
7-7	C.	19.03.2012	130-S-10-06-01	110418-01	o	x	x
8-8	B.	08.08.2013	130-S-10-09-02	110509-02	o	o	x

#### a. Sicherheitsmitteilung FSCA Ref. 0010

136 Mit dieser Mitteilung zieht Ranier Technology Ltd. die im Schreiben rubrizierten Implantate vom Markt zurück. Soweit das Implantat bereits verwendet worden ist, muss eine Meldung an Ranier erfolgen. Eine Gefahr für die betroffenen Patienten sieht Ranier gemäss Mitteilung nicht.

<sup>120</sup> Das CE-Zertifikat wurde bspw. von C. als "Gold Label" für Medizinprodukte bezeichnet.

<sup>121</sup> "Expiry Date" auf der Produktetikette in den Patientenakten stimmt nicht mit dem Datum in der Sicherheitsmeldung überein. Der Hintergrund der Abweichung der Daten konnte nicht ermittelt werden. Gemäss Aussage von Spezialisten muss es sich um einen Verschrieb handeln.

<sup>122</sup> Vgl. vorstehende Fn. 121.

<sup>123</sup> Vgl. vorstehende Fn. 121.

137 Von der Sicherheitsmitteilung vom 31. März 2011 ist das Implantat von Patient Nr. 1/6 betroffen. Da die entsprechende CAdisc-L im Zeitpunkt der Mitteilung bereits implantiert worden war, musste eine Meldung an Ranier Technology Ltd. ergehen.<sup>124</sup>

**b. Sicherheitsmitteilung FSCA Ref. 0022**

138 Mit dieser Mitteilung meldet Ranier Technology Ltd. eine Inkonsistenz im Wortlaut der Operationsanleitung und der Gebrauchsanweisung zu CAdisc-L. Seitens Ranier werden die Vernichtung der Operationsanleitung und der Ersatz durch eine neue Version sowie eine entsprechende Rückmeldung erwartet.

139 Von der Mitteilung vom 14. Februar 2012 sind sieben der vorerwähnten Implantate betroffen. Im Zeitpunkt der Sicherheitsmitteilung waren bereits sechs dieser Implantate implantiert worden. In diesen Fällen waren daher lediglich Rückmeldungen an Ranier nötig. Beim siebten Implantat sollte nebst einer Rückmeldung auch die Operationsanleitung zur CAdisc-L ersetzt werden.<sup>125</sup>

**c. Sicherheitsmitteilungen FSCA Ref. 0051**

140 Mit den Mitteilungen zieht Ranier Technology Ltd. die im Schreiben aufgeführten Implantate vom Markt zurück. Soweit die betroffenen Chargen bereits verwendet worden sind, gibt Ranier Technology Ltd. Handlungsempfehlungen. Demnach sollen die betroffenen Patienten zu einer Nachuntersuchung aufgeboten werden, wobei Röntgenbilder und in bestimmten Fällen zudem MRI- und CT-Aufnahmen gemacht werden sollen.

141 Von den Mitteilungen sind fünf der vorerwähnten Implantate betroffen. In diesen Fällen mussten die Patienten gemäss Handlungsempfehlung von Ranier für eine Nachuntersuchung aufgeboten werden.

---

<sup>124</sup> Ob eine Meldung erging, konnte nicht ermittelt werden. In den Akten des Salem-Spitals findet sich die Sicherheitsmitteilung von Ranier Technology Ltd. vom 31. März 2011 nicht. Es liess sich auch nicht feststellen, ob seitens Salem-Spital gegenüber Swissmedic eine Kontaktperson gemeldet war, welche diese Sicherheitsmitteilung von Swissmedic zugestellt erhalten hat. Ein entsprechendes Gesuch um Akteneinsicht bei Swissmedic blieb ergebnislos.

<sup>125</sup> Es konnte nicht ermittelt werden, ob Meldungen erfolgt sind. In den Akten des Salem-Spitals findet sich die Sicherheitsmitteilung von Ranier Technology Ltd. vom 14. Februar 2012 nicht. Es liess sich auch nicht feststellen, ob seitens Salem-Spital gegenüber Swissmedic eine Kontaktperson gemeldet war, welche diese Sicherheitsmitteilung von Swissmedic zugestellt erhalten hat. Ein entsprechendes Gesuch um Akteneinsicht bei Swissmedic blieb ergebnislos.

## 2. Zustellung und Weiterleitung der Sicherheitsmitteilung COM0051

### a. Belegarzt B.

142 B. erhält die Sicherheitsmitteilung COM0051 von Ranier Technology Ltd. direkt zugestellt. Er verzichtet auf eine Kontaktierung und Aufklärung seiner Patienten sowie folglich auch auf eine Nachuntersuchung.<sup>126</sup> Erst im November bzw. Dezember 2018, nach den Presseberichten im Tagesanzeiger, kontaktiert B. seine Patienten und bietet sie zu einer Nachuntersuchung auf.<sup>127</sup>

### b. Belegarzt C.

143 C. erhält die Sicherheitsmitteilung COM0051 am 9. Mai bzw. 22. Mai 2014 von Ranier Technology Ltd. per E-Mail zugestellt. In der Folge bietet C. seinen Patienten Nr. 6-1 empfehlungsgemäss für eine Verlaufsbeurteilung inkl. Röntgen-Funktionsaufnahmen für den 10. Juli 2014 auf. Ferner bespricht C. mit der Klinikleitung die Sicherheitsmitteilung und das weitere Vorgehen.

### c. Privatklinikgruppe Hirslanden

144 Weder seitens Hersteller Ranier Technology Ltd. noch seitens der Lieferanten Möller Medical Spine AG bzw. Möller Medical GmbH (D) werden die Spitäler über die Sicherheitsmitteilung COM0051 in Kenntnis gesetzt.<sup>128</sup>

145 Swissmedic informiert die Spitäler der Privatklinikgruppe Hirslanden am 13. Mai 2014 über die Sicherheitsmitteilung COM0051 bzw. am 7. Oktober 2014 über das Update dieser Sicherheitsmitteilung. Die seitens der Spitäler vorschritts-

---

<sup>126</sup> B. stand uns für eine Befragung nicht zur Verfügung. Nicht ermittelt werden konnte, inwiefern B. als Mitglied des Scientific Advisory Boards in die Rückrufe und Erarbeitung von Handlungsempfehlungen involviert war. Gemäss unseren Informationen war B. nur bis 2013 Mitglied des SAB bzw. auf der Homepage von Ranier als solches erwähnt. Zeitpunkt und Umstände seines Austritts konnten nicht ermittelt werden.

<sup>127</sup> Vgl. medizinische Untersuchungsberichte von Prof. Dr. Raabe. Zu einer Nachuntersuchung eingeladen hat B. die Patienten Nr. 1-6, Nr. 2-3, Nr. 3-5, Nr. 4-2, Nr. 5-4, Nr. 8-8. Keine Rückmeldung haben wir von Patient Nr. 7-7 erhalten. Der Kontakt seitens B. erfolgte über viereinhalb Jahre nach der ihm zugestellten Sicherheitsmitteilung COM0051 und steht offensichtlich im Zusammenhang mit den negativen Medienberichten bzw. der durch die Staatsanwaltschaft Bern eröffneten Strafuntersuchung.

<sup>128</sup> Hierzu ist festzuhalten, dass die Möller Medical Spine AG zum Zeitpunkt der Sicherheitsmitteilung bereits liquidiert und aus dem Handelsregister gelöscht war. Ihrerseits war deshalb auch gar keine Mitteilung zu erwarten. Nicht ermittelt werden konnte, aus welchem Grund weder Ranier Technology Ltd. noch der deutsche Lieferant Möller Medical GmbH die Spitäler der Privatklinikgruppe informiert haben. Die Ranier Technology Ltd. ist ebenfalls bereits liquidiert. Ehemalige Mitarbeiter von Ranier standen uns für Auskünfte nicht zur Verfügung. Die Möller Medical GmbH beantwortete unsere Anfrage ebenfalls nicht.



gemäss<sup>129</sup> gemeldeten für Materiovigilance verantwortlichen Kontaktpersonen erhalten den entsprechenden Link zur FSCA-Liste per E-Mail zugestellt.<sup>130</sup>

- 146 In der Klinik St. Anna tauschen sich der damalige Klinikdirektor, MM., und C. bezüglich Sicherheitsmitteilung COM0051 aus. Dabei informiert C. den Klinikdirektor auch über sein Vorgehen in Bezug auf den betroffenen Patienten.
- 147 Im Salem-Spital ist nicht aktenkundig, wie bzw. ob auf die Sicherheitsmitteilung COM0051 reagiert worden ist. Ein allfälliger Kontakt mit B. oder den betroffenen Patienten ist nicht dokumentiert. Unseren Ermittlungen zufolge erfolgte die Information seitens Swissmedic per E-Mail an FF. als die damals vorschriftsgemäss gemeldete Materiovigilance-Kontaktperson des Salem-Spitals. FF. war zwar seit dem 3. Mai 2014 krankgeschrieben. Während ihrer Abwesenheit hat sie die E-Mails jedoch trotzdem bearbeitet und das E-Mail vom 13. Mai 2014 noch gleichentags weitergeleitet. Nicht mehr festgestellt werden konnte, an wen die E-Mail weitergeleitet worden ist, auch nicht ob es sich um eine interne Person handelte, und wie diese Person darauf reagiert hat.<sup>131</sup> Vor diesem Hintergrund kann nicht nachvollzogen werden, ob ein Kontakt mit dem Belegarzt B. oder den Patienten erfolgte. Es scheint, dass die Patienten des Salem-Spitals vom Spital nicht kontaktiert worden sind und ihnen die Sicherheitsmitteilung nicht weitergeleitet worden ist.<sup>132</sup> Das Materiovigilance-System wäre demnach mangelhaft umgesetzt worden.

## **E. Ergebnisse der medizinischen Untersuchung der Patienten**

- 148 Prof. Dr. Andreas Raabe hat sieben der acht Patienten für eine unabhängige Befunderhebung in Bezug auf den lumbal implantierten CAdisc-L im Auftrag der Privatklinikgruppe Hirslanden untersucht. Die Untersuchungen fanden zwischen Februar und März 2019 statt. Nicht untersucht wurde Patient Nr. 6-1.<sup>133</sup> Ende April 2019 erstattete Prof. Dr. Andreas Raabe die Untersuchungsberichte.

---

<sup>129</sup> Art. 15 Abs. 4 MepV.

<sup>130</sup> Vgl. E-Mail vom 13. Mai 2014 an FF. und vom 7. Oktober 2014 an KK.

<sup>131</sup> Abklärungen der IT der Privatklinikgruppe brachten kein Ergebnis. Auf eine aufwändige Aufbereitung der Daten wurde alsdann verzichtet (E-Mail von Hirslanden vom 12. Juni 2019).

<sup>132</sup> Drei Patienten haben bestätigt, dass sie vom Salem-Spital nicht kontaktiert worden sind.

<sup>133</sup> Der Patient lehnte eine Untersuchung durch Prof. Dr. Andreas Raabe ab. Der Patient ist indes bereits von C. im Juli 2014 einer Nachuntersuchung unterzogen worden und steht seither unter regelmässiger Beobachtung.

- 149 Nachfolgende Tabelle fasst die Ergebnisse der medizinischen Untersuchung und Informationen aus den Patientenakten anonym zusammen:

Nr.	Arzt:	OP-Datum:	FSCA Ref.:			Implantate-Versagen <sup>134</sup>	Revisions-OP
			0010	0022	0051		
1-6	B.	08.03.2011	x	x	o	Ja	Nein
2-3	B.	19.04.2011	o	x	o	Nein <sup>135</sup>	Nein
3-5	B.	17.05.2011	o	x	x	Ja	Nein
4-2	B.	14.06.2011	o	x	x	Ja	Entfernung
5-4	B.	14.06.2011	o	x	x	Ja	Nein
6-1	C.	01.07.2011	o	x	o	Ja	Nein
7-7	B.	19.03.2012	o	x	x	Ja	Stabilisierung
8-8	B.	08.08.2013	o	o	x	Ja	Stabilisierung

- 150 Bei sieben der acht Patienten ist demnach von einem *Versagen* des Implantats CAdisc-L auszugehen.
- 151 Bei drei Patienten sind Revisionsoperationen vorgenommen worden: Einem Patienten ist das Implantat explantiert worden,<sup>136</sup> bei zwei Patienten wurden die betroffenen Wirbelsäulensegmente stabilisiert. Der Langzeitverlauf bleibt bei den übrigen fünf Patienten ungewiss, weshalb von Prof. Dr. Raabe regelmässige Kontrollen empfohlen werden.

<sup>134</sup> Ob das Implantate-Versagen vorliegend auf das verwendete Material zurückgeht, kann nicht abschliessend beurteilt werden. Vgl. dazu aber das Materialgutachten, wonach es sich beim für Patient Nr. 4-2 verwendeten Material um "*aliphatisches Polyurethan*" handelt, sowie die Aussagen von G., wonach solches Polyurethan Flüssigkeiten aufnehmen könne, es daher auch zu einer Reaktion kommen und sich das Implantat auflösen könne.

<sup>135</sup> Patient Nr. 2-3 ist mit seinem klinischen Zustand seit der Operation "*sehr zufrieden*" und hat im Vergleich zu präoperativ "*deutlich profitiert*".

<sup>136</sup> Das Implantat hatte sich "*während einer Verweildauer von 4.7 Jahren im menschlichen Körper in mehrere Fragmente zersetzt*" und musste "*fragmentweise aus der Wirbelsäule des Patienten entfernt werden*".

## V. Rechtliches

### A. Allgemeine Rechtsgrundlagen

152 Medizinprodukte bilden Gegenstand des Bundesgesetzes über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG). Der Begriff "*Heilmittel*" ist dabei der Oberbegriff für Arzneimittel und Medizinprodukte.<sup>137</sup> Das Heilmittelgesetz regelt insbesondere die Anforderungen an Medizinprodukte, die in Verkehr gebracht werden.<sup>138</sup> Ferner regelt das Heilmittelgesetz die Marktüberwachung, Meldepflichten und Inspektionen.<sup>139</sup>

153 Auf der Grundlage des Heilmittelgesetzes hat der Bundesrat die Medizinprodukteverordnung (MepV) erlassen.<sup>140</sup> Die Medizinprodukteverordnung regelt die Voraussetzungen für das Inverkehrbringen von Medizinprodukten<sup>141</sup>, die Konformitätsbewertung und die Konformitätsbewertungsstellen<sup>142</sup> sowie auch die Produktebeobachtung<sup>143</sup>.

154 Von zentraler Bedeutung sind das Abkommen zwischen der Schweizerischen Eidgenossenschaft und der Europäischen Union über die gegenseitige Anerkennung von Konformitätsbewertungen (MRA) und die Richtlinie 93/42/EWG<sup>144</sup>.

### B. Revision des Medizinprodukterechts

155 Die Schweiz verfügt gegenwärtig über eine gleichwertige Regulierung für Medizinprodukte wie die EU. Das Abkommen zwischen der Schweizerischen Eidgenossenschaft und der Europäischen Union über die gegenseitige Anerkennung von Konformitätsbewertungen (MRA) bindet die Schweiz in die europäische Marktüberwachung ein und erlaubt Schweizer Medizinprodukteherstellern und Schweizer Konformitätsbewertungsstellen einen Zugang zum europäischen Binnenmarkt, der mit demjenigen ihrer Mitbewerber aus der EU

---

<sup>137</sup> Art. 2 Abs. 1 lit. a HMG.

<sup>138</sup> Art. 45 ff. HMG.

<sup>139</sup> Art. 58 ff. HMG.

<sup>140</sup> Die MepV stützt sich ferner auch auf das Bundesgesetz über Produktsicherheit (PrSG) und das Bundesgesetz über die technischen Handelshemmnisse (THG). Vgl. Ingress von MepV.

<sup>141</sup> Art. 4 ff. MepV.

<sup>142</sup> Art. 9 f. und Art. 11 ff. MepV.

<sup>143</sup> Art. 14 ff. MepV.

<sup>144</sup> Diese Richtlinie ist durch die Verordnung (EU) 2017/745 vom 5. April 2017 (MDR) abgelöst bzw. ersetzt worden. Trotzdem ist die Richtlinie immer noch anwendbar. So verweist auch die MepV mehrfach auf diese Richtlinie.

vergleichbar ist. Zudem können Schweizer Patienten von der ganzen europäischen Palette an Medizinprodukten profitieren.<sup>145</sup>

- 156 Aufgrund verschiedener Zwischenfälle mit mangelhaften Medizinprodukten,<sup>146</sup> welche die Patientensicherheit schwerwiegend gefährdet haben, hat die EU ihren Rechtsrahmen deutlich verschärft. Mit "*griffigeren*" Bestimmungen in zwei neuen Verordnungen sollen Qualität und Sicherheit der Medizinprodukte verbessert und der Vollzug in der EU harmonisiert und damit die Patientensicherheit erhöht werden. Dies soll auch durch verschärfte Kontrollmechanismen erreicht werden. Die neuen Verordnungen EU 2017/745 über Medizinalprodukte (bindend ab 25. Mai 2020) und EU 2017/746 über In-vitro-Diagnostika (bindend ab 25. Mai 2022) sind am 5. April 2017 verabschiedet worden.<sup>147</sup>
- 157 In der Schweiz wurde das Medizinprodukterecht in enger Anlehnung an die verschiedenen neuen EU-Bestimmungen zur Verbesserung der Sicherheit und Qualität von Medizinprodukten überarbeitet.<sup>148</sup>
- 158 Die Revision der Medizinprodukteverordnung (MepV) in Bezug auf die Schweizer Konformitätsbewertungsstellen wurde vorgezogen und ist seit 26. November 2017 in Kraft. Weitere Anpassungen im Heilmittelgesetz und Humanforschungsgesetz sowie die Totalrevision der Medizinprodukteverordnung und eine neue Verordnung für In-vitro Diagnostika (IvDV) folgen voraussichtlich 2020 bzw. 2022.
- 159 Vorliegend hat sich der wesentliche Sachverhalt zwischen August 2010 und Mai 2014 und damit vor der gesetzlichen Verschärfung ereignet. Ranier Technology Ltd. hat die CE-Zertifizierung im August 2010 erhalten, die in den Spitälern der Privatklinikgruppe Hirslanden durchgeführten Operationen erfolgten zwischen März 2011 und August 2013 und die Sicherheitsmitteilungen seitens Ranier Technology Ltd. ergingen im April 2011, Februar 2012 und März 2014, wobei

---

<sup>145</sup> Botschaft HMG, S. 2.

<sup>146</sup> Vgl. dazu LÜCHINGER, S. 209 ff., GÄCHTER/BURCH, S. 94 f., und SPRECHER, S. 115.

<sup>147</sup> Botschaft HMG, S. 2; KLETT, S. 442; WILDHABER, S. 25 ff.; zu den Auslösern der Revision vgl. SPRECHER, S. 115 ff.; vgl. ferner SCHROEDER DE CASTRO LOPES, S. 197; SCHICKERT/THIERMANN/SCHWEIGER, Part I, S. 71 ff.; DIES., Part II, S. 174 ff.; HEIMLE, S. 43 ff.; STUDER, S. 188 ff.; GRAF, S. 317 ff.

<sup>148</sup> KLETT, S. 422. "*Auf einen 'Swiss finish' hat der Bundesrat ausdrücklich verzichtet und strebt eine schlanke und pragmatische Einführung in das schweizerische Recht an.*" (SCHROEDER DE CASTRO LOPES, S. 198).

letztere im Mai 2014 und das Update im Oktober 2014 von Swissmedic publiziert worden sind.

## C. Belegarzt-System der Privatklinikgruppe

### 1. Grundlagen

160 Das Belegarztverhältnis stellt primär das Rechtsverhältnis zwischen einem Spitalträger und einem Arzt dar. Es hat sekundär auch Auswirkungen auf das Verhältnis zwischen dem Patienten und dem Arzt, dem sog. Belegarzt.<sup>149</sup>

161 Der Belegarzt ist ein privatrechtlicher Leistungserbringer. Belegärzte erbringen sowohl in privaten Spitälern wie auch in öffentlich-rechtlichen Spitälern ihre Leistungen unter dem Privatrecht. Der selbstständige Belegarzt unterscheidet sich somit vom angestellten Spitalarzt. Spitalärzte können aber auch in Privat-spitälern angestellt werden und alleine oder im Zusammenspiel mit Beleg-ärzten tätig sein (bspw. Radiologen, Anästhesisten etc.).<sup>150</sup>

162 Zwischen dem Arzt (Belegarzt) und dem Spital wird ein Belegarztvertrag abgeschlossen. Der Belegarztvertrag regelt sowohl die Rechte und Pflichten des Belegarztes als auch jene des Spitals.<sup>151</sup>

163 Der Belegarzt erbringt seine medizinischen Leistungen nach Privatrecht. Dies wird insbesondere Auftragsrecht sein, kann im Einzelfall aber auch den Regeln der Geschäftsführung ohne Auftrag unterliegen. Der selbstständige Arzt, ob Belegarzt oder nicht, ist trotz allem auch unzähligen öffentlich-rechtlichen Bestimmungen unterstellt. So ist die Berufsausübung per se öffentlich-rechtlich geregelt. Aber auch andere Aspekte richten sich nach Regeln des öffentlichen Rechts. Der Belegarzt, der als selbstständiger Arzt in einem Spital Leistungen erbringt, ist zudem parallel weiterhin auch als selbstständig erwerbender oder angestellter Arzt auf privatrechtlicher Basis für seine Patienten ausserhalb des Spitalbetriebs tätig. Dies bedeutet, dass sich die Haftung des Leistungserbringers nach dem Obligationenrecht richtet.<sup>152</sup>

164 Bei der Behandlung eines Patienten durch einen Belegarzt eines Belegkrankenhauses liegt ein Behandlungsvertrag zwischen Belegarzt und

---

<sup>149</sup> FRICK, S. 116.

<sup>150</sup> FRICK, S. 116.

<sup>151</sup> Ausführlich zum Belegarztvertrag FRICK, S. 118 ff.

<sup>152</sup> FRICK, S. 122 f. Zu erwähnen sind insbesondere Art. 97 ff. OR und Art. 41 ff. OR. Vgl. auch GÖTZ STAEHELIN, S. 228.

Patient über die medizinische Behandlungsleistungen vor und ein Vertrag zwischen Spital und Patient über die weiteren medizinischen Leistungen im Sinne eines gespaltenen Krankenhausvertrages.<sup>153</sup> Neben der Haftung des Belegarztes selbst kann es daher für die Leistungen des Belegarztspitals, d.h. namentlich für Leistungen der Anästhesie und der Pflege, zu einer separaten Haftung des Spitals kommen, wenn in diesen Bereichen ein Behandlungs- oder Aufklärungsfehler vorliegt.<sup>154</sup>

165 Die Behandlung eines Patienten durch einen Belegarzt in einem Spital erfolgt in den meisten Fällen in Zusammenarbeit zwischen dem Belegarzt und dem Spital. Dies kann in Haftungsfragen zu Abgrenzungsproblemen führen. Es kann sein, dass die Verantwortung und damit die Haftung rein dem Belegarzt oder rein dem Spital zugerechnet werden.<sup>155</sup>

## 2. Würdigung

166 B. war in der vorliegend relevanten Zeit als Belegarzt am Salem-Spital akkreditiert. C. war in der vorliegend relevanten Zeit als Belegarzt an der Klinik St. Anna akkreditiert. In allen acht Fällen der Anwendung des Implantats in den Spitälern der Privatklinikgruppe Hirslanden stellen sich vor diesem Hintergrund allfällige Haftungsfragen im Zusammenhang mit der jeweils durchgeführten Implantation der CE-zertifizierten CAdisc-L<sup>156</sup> vorab gegenüber den Belegärzten.<sup>157</sup>

## D. Klassifizierung von CAdisc-L als Medizinprodukt der Klasse III

### 1. Grundlagen

167 Medizinprodukte sind Produkte, einschliesslich Instrumente, Apparate, In-vitro-Diagnostika, Software und andere Gegenstände oder Stoffe, die für die medizinische Verwendung bestimmt sind oder angepriesen werden, und deren Hauptwirkung nicht durch ein Arzneimittel erreicht wird.<sup>158</sup>

<sup>153</sup> LANDOLT/HERZOG-ZWITTER, Rz. 1107. Vgl. auch GÖTZ STAEHELIN, S. 228.

<sup>154</sup> GÖTZ STAEHELIN, S. 228.

<sup>155</sup> FRICK, S. 123.

<sup>156</sup> Angesichts dieser CE-Zertifizierung durfte das Implantat in Spitälern der Privatklinikgruppe zur Anwendung kommen. Dazu unten Ziff. V.F.

<sup>157</sup> Soweit ersichtlich bilden nicht eigentliche Behandlungsfehler, sondern ein Produktfehler das Thema einer allfälligen Haftung gegenüber betroffenen Patienten.

<sup>158</sup> Art. 4 Abs. 1 lit. b HMG. Die abstrakte Definition wird in Art. 1 Abs. 1 MepV konkretisiert (POLEDNA/VOKINGER, S. 150; GIGER, S. 496). Vgl. auch Swissmedic, Informationsblatt, Ziff. 1.

- 168 Die Medizinprodukteverordnung (MepV) unterteilt Medizinprodukte in folgende Kategorien: klassische Medizinprodukte, Medizinprodukte für die In-vitro-Diagnostik und aktive implantierbare Medizinprodukte.<sup>159</sup>
- 169 Die *klassischen Medizinprodukte* sind aufgrund der möglichen Risiken, die sie im Hinblick auf den vorgesehenen Verwendungszweck aufweisen, von der Person, die sie erstmals in Verkehr bringt, in die Klassen I, IIa, IIb und III einzustufen. Für diese Klassifizierung ist Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG massgebend.<sup>160</sup>
- 170 Die in dieser Richtlinie 93/42/EWG definierten Kriterien zur Klassifizierung der Medizinprodukte werden in der MEDDEV 2.4/1 weiter erläutert. Die Klassifizierung des jeweiligen Produkts richtet sich nach dem Gefährdungspotenzial für das Leben und die Gesundheit der damit behandelten Personen, der anwendenden Personen und von Dritten.<sup>161</sup>

## 2. Würdigung

- 171 In Anwendung der Kriterien gemäss vorstehenden Rechtsgrundlagen ist das Bandscheibenimplantat CAdisc-L als (klassisches) Medizinprodukt der Klasse III zu klassifizieren. Diese Klassifizierung hat Auswirkungen auf das Verfahren der Konformitätsbewertung.<sup>162</sup>

## E. Klinische Prüfung

### 1. Grundlagen

- 172 Bei Medizinprodukten der Klasse III sind klinische Prüfungen durchzuführen.<sup>163</sup> Die klinische Prüfung ist in Art. 15 sowie in Anhang VIII und Anhang X der Richtlinie 93/42/EWG geregelt.<sup>164</sup> Die klinische Prüfung muss gemäss Abschnitt 2.2 in Anhang X zur Richtlinie 93/42/EWG insbesondere im Einklang mit der Deklaration des Weltärztebundes zu ethischen Grundsätzen für die medizinische

<sup>159</sup> Art. 1 Abs. 2 MepV. Vgl. die Definitionen in Art. 1 Abs. 3-5 MepV.

<sup>160</sup> Art. 5 Abs. 1 MepV. Vgl. KLETT, S. 48.

<sup>161</sup> SCHOTT, S. 78; GÄCHTER/BURCH, S. 118.

<sup>162</sup> Art. 10 Abs. 1 MepV i.V.m. Ziff. 8 von Anhang 3 MepV. Entsprechend wird die Risikoklasse des Medizinprodukts bestimmt, bevor das Konformitätsbewertungsverfahren durchgeführt wird (KLETT, S. 48).

<sup>163</sup> Ziff. 1.1a Anhang X zur Richtlinie 93/42/EWG. Vgl. SCHOTT, S. 84 f.; GÄCHTER/BURCH, S. 103 Fn. 53.

<sup>164</sup> SCHOTT, S. 83; vgl. auch SWISSMEDIC, Leitfaden, Ziff. 2.2., sowie SWISSMEDIC, Merkblatt Klinische Versuche MEP, Ziff. 3. Vgl. auch SWISSMEDIC, Leitfaden, Ziff. 2.2 (zum Teil unter Hinweis auf neues Recht, welches im Zeitpunkt der Rekrutierung seitens Ranier im 2009/2010 keine Gültigkeit hatte).

Forschung am Menschen stehen. Folglich müssen alle Vorkehrungen zum Schutz des Menschen zwingend im Geiste der Erklärung von Helsinki getroffen werden. Dies gilt für jeden einzelnen Schritt der klinischen Prüfung, angefangen von den ersten Überlegungen über die Notwendigkeit und Berechtigung der Studie bis hin zur Veröffentlichung der Ergebnisse.<sup>165</sup>

## 2. Würdigung

- 173 Die klinische Prüfung wurde von den involvierten Heilmittelbehörden im 2009 bzw. 2010 zugelassen,<sup>166</sup> wobei auch die entsprechenden Ethik-Kommissionen in die Zulassung involviert waren.<sup>167</sup> Ob Ranier Technology Ltd. dabei die missglückten Tierversuche gegenüber den Heilmittelbehörden nicht offen gelegt hat, kann mangels Einsicht in die Akten des Bewilligungsverfahrens nicht beurteilt werden. Offen bleibt, ob die Heilmittelbehörden und Ethikkommissionen Grossbritanniens, Belgiens, der Niederlanden und Deutschlands die Bewilligung zur Durchführung der klinischen Prüfung erteilt hätten, wenn ihnen diese Ergebnisse bekannt gewesen wären.<sup>168</sup> Wäre die klinische Prüfung nicht bewilligt worden, hätte es an einer zwingenden Voraussetzung zur CE-Zertifizierung des Implantats CAdisc-L gefehlt.
- 174 Beim Entscheid, die klinische Prüfung trotz der negativen Ergebnisse der Tierversuchen durchzuführen und dabei gegenüber den Heilmittelbehörden nicht sämtliche Daten offen zu legen, stand Ranier Technology Ltd. offensichtlich unter Druck seitens der Investoren. Ein Hinweis auf finanziellen Druck lässt sich einem Interview mit dem CEO von Ranier im 2007 entnehmen.<sup>169</sup> Eindeutig sind ferner die Aussagen von A. in der SRF-Sendung 10vor10 am 27. November 2018:

<sup>165</sup> Ziff. 2.2 in Anhang X zur Richtlinie 93/42/EWG.

<sup>166</sup> Zulassungen der Heilmittelbehörde von Grossbritannien (MHRA) vom 24./28. September 2009, Belgien (ZNA) vom 9. September 2009, den Niederlanden (IGZ) vom 19. November 2009 und Deutschland (BfArM) vom 19. Juli 2010. Vgl. dazu Annual Safety Report von Ranier Technology Ltd. vom 24. November 2014.

<sup>167</sup> Vgl. dazu den Annual Safety Report von Ranier Technology Ltd. vom 24. November 2014. Auf welcher Grundlage der Entscheid gefällt wurde, kann mangels Akten nicht beurteilt werden. Gemäss Swissmedic ist allerdings davon auszugehen, dass die klinische Studie seitens der involvierten Heilmittelbehörden nicht bewilligt worden wäre, wenn Ranier Technology Ltd. im Rahmen des Gesuchs negative Ergebnisse aus Tierversuchen vorgelegt hätte.

<sup>168</sup> Zur Strafbarkeit solchen Verhaltens vgl. BURRI, S. 161 ff., sowie KREIT, passim.

<sup>169</sup> Der CEO führt dort aus: "*Das wichtigste Ziel von Ranier Technology ist der zeit- und budgetgerechte Erhalt der Behördenzulassung für sein Kernprodukt. Verzögerungen bei der Produktentwicklung gefährden den Projektzeitplan und haben damit teure Verzögerungen bei der Produktvermarktung zur Folge.*"



*"Es gibt schon einen gewissen Druck. Vor allem wenn man eine kleine Firma hat, die durch private Investoren eine so teure Entwicklung finanzieren muss. Und wenn ein Investor da ist, kann dieser... will der manchmal zu rasch auf den Markt. Und ich glaube schon, dass man dort bei der Firma Ranier, damals, nicht Sachen hätte besser machen können, aber etwas langsamer, sich etwas mehr Zeit hätte lassen sollen, bis man auf den Markt gegangen ist."*

175 Demnach drängten die Investoren auf eine rasche Marktzulassung, obwohl das Implantat noch nicht sicher war. Um die Marktzulassung zu erhalten, war vorab die erfolgreiche Durchführung einer klinischen Studie zwingende Voraussetzung. Entsprechend wurde diese von Ranier Technology Ltd. umgehend beantragt und durchgeführt. Die negativen Ergebnisse aus den beiden Pavianstudien liess man dabei ausser Acht. Gleichermassen liess man die Empfehlungen und Befürchtungen einzelner Experten unberücksichtigt. Der primäre Endpunkt der klinischen Prüfung wurde auf drei Monate<sup>170</sup> befristet, obwohl sich in den Pavianstudien gezeigt hatte, dass eine längere Beobachtungszeit nötig ist.<sup>171</sup> Die im Anschluss an diese klinische Studie erfolgte fünfjährige Nachbeobachtungszeit war dagegen insoweit nutzlos, als das Implantat bereits ab August 2010 mit einer gültigen CE-Zertifizierung auf den Markt gebracht und in der Folge fast 200 Patienten<sup>172</sup> implantiert werden konnte.

## **F. CE-Zertifizierung**

### **1. Grundlagen**

176 Für jedes Medizinprodukt, das in Verkehr gebracht wird, muss nachgewiesen werden können, dass es die grundlegenden Anforderungen erfüllt.<sup>173</sup> So darf ein Medizinprodukt bei seiner bestimmungsgemässen Verwendung die Gesundheit der Anwenderinnen und Anwender, Konsumentinnen und Konsumenten,

<sup>170</sup> Die Frist wurde möglicherweise absichtlich derart kurz angesetzt.

<sup>171</sup> Signifikant war die Leistungsverschlechterung des Implantats erst im dritten und vierten Jahr nach der Einsetzung des Implantats (vgl. Sicherheitsmitteilung COM0051).

<sup>172</sup> SÜDDEUTSCHE ZEITUNG, Gefahr im Körper, S. 78.

<sup>173</sup> Art. 45 Abs. 2 HMG. Vgl. zu den grundlegenden Anforderungen Anhang 1 der Richtlinie 93/42/EWG.

Patientinnen und Patienten sowie Dritter nicht gefährden. Die angepriesene Leistung oder Wirksamkeit muss nachweisbar sein.<sup>174</sup>

- 177 Anders als bei Arzneimitteln, welche grundsätzlich ein staatliches Bewilligungsverfahren durchlaufen müssen,<sup>175</sup> bedürfen Medizinprodukte keiner behördlichen Zulassung. Die Marktzulassung von Medizinprodukten erfolgt vielmehr durch akkreditierte, nicht-staatliche Konformitätsbewertungsstellen.<sup>176</sup> Medizinprodukte, die in der Schweiz in Verkehr gebracht werden, müssen entsprechend ein Konformitätskennzeichen tragen.<sup>177</sup>
- 178 Die Konformitätsbewertungsstellen (Notified Bodies) prüfen Medizinprodukte vor dem Inverkehrbringen auf ihre Konformität mit technischen Produktnormen, die von privaten Normenorganisationen stammen und europaweit harmonisiert sind.<sup>178</sup> Für klassische Medizinprodukte ist dabei in erster Linie die Richtlinie 93/42/EWG anwendbar.<sup>179</sup>
- 179 Bei Medizinprodukten der Klasse III kann die Konformitätsbewertung wahlweise nach Anhang VII oder nach Anhang III i.V.m. Anhang IV oder V erfolgen, d.h. der Hersteller eines Medizinprodukts kann wählen, ob er ein vollständiges Qualitätssicherungssystem einrichten und prüfen lassen oder sich einer EG-Baumusterprüfung i.V.m. einer EG-Prüfung oder einem Qualitätssicherungssystem "*Produktion*" unterziehen will. Bei all diesen Verfahren ist zwingend eine Konformitätsbewertungsstelle (nach Wahl) beizuziehen und sind klinische Prüfungen durchzuführen.<sup>180</sup> Bei implantierbaren Produkten und bei Produkten der Klasse III sind grundsätzlich immer klinische Prüfungen durchzuführen, es sei denn, die Verwendung bereits bestehender klinischer Daten ist "*ausreichend gerechtfertigt*".<sup>181</sup>

---

<sup>174</sup> Art. 45 Abs. 1 HMG.

<sup>175</sup> Art. 5 HMG.

<sup>176</sup> Sogenannte "*Notified Bodies*". Vgl. SPRECHER, S. 116; RÜTSCHKE, S. 2. Ausführlich zum Konformitätsbewertungsverfahren GÄCHTER/BURCH, S. 109 ff.

<sup>177</sup> Art. 8 Abs. 1 MepV.

<sup>178</sup> Sog. "*new and global approach*", RÜTSCHKE, S. 2, m.H.; vgl. auch SPRECHER, S. 116, wonach diese Konformitätsbewertungsstellen die Medizinprodukte und deren Hersteller "*kontrollieren und zertifizieren*"; ferner GÄCHTER/BURCH, S. 97, zum Konzept des "*new and global approach*".

<sup>179</sup> Art. 4 Abs. 1 lit. a MepV. GÄCHTER/BURCH, S. 103.

<sup>180</sup> GÄCHTER/BURCH, S. 125.

<sup>181</sup> Abschnitt 1.1a Anhang X zur Richtlinie 93/42/EWG. Vgl. GÄCHTER/BURCH, S. 103 Fn. 53.

180 Abschnitt 3.2 von Anhang II der Richtlinie 93/42/EWG regelt ausführlich das Qualitätssicherungssystem. Abschnitt 3.3 von Anhang II der Richtlinie 93/42/EWG hält in Bezug auf die Konformitätsprüfung seitens Notified Bodies fest:

*"Die benannte Stelle führt eine förmliche Überprüfung des Qualitätssicherungssystems durch, um festzustellen, ob es den Anforderungen nach Abschnitt 3.2 entspricht. Bei Qualitätssicherungssystemen, die auf der Umsetzung der entsprechenden harmonisierten Normen beruhen, geht sie von der Übereinstimmung mit diesen Anforderungen aus."*

181 Bei erfolgreicher Konformitätsbewertung erteilen die benannten Stellen den Produkten die CE-Kennzeichnung, womit sie auf den Markt gebracht werden können. Die Schweiz ist dabei Teil des EU-Marktes, d.h. die für das Inverkehrbringen in der Schweiz notwendigen Konformitätsbewertungen können auch durch benannte Stellen in EU-Mitgliedstaaten erfolgen.<sup>182</sup>

182 Swissmedic fasst diese Phase der "Markteinführung" wie folgt zusammen:

*"Hat der Hersteller im Rahmen der Produktentwicklung durch Erhebung wissenschaftlicher Daten den notwendigen Nachweis erbracht, dass sein Medizinprodukt genügend sicher und wirksam angewendet werden kann, dann beginnt die Phase der Markteinführung."*

*Anders als ein Arzneimittel wird ein Medizinprodukt nicht von Swissmedic zugelassen. Die Verantwortung für die Übereinstimmung mit den gesetzlichen Anforderungen (Konformität) liegt vielmehr beim Hersteller. Der Hersteller ist dafür verantwortlich, dass ein Medizinprodukt ein Konformitätsbewertungsverfahren durchläuft. Wird dieses Bewertungsverfahren erfolgreich bestanden, erhält das Medizinprodukt eine Konformitätserklärung. Für Medizinprodukte mit höherem Risiko (z.B. Infusionssets, Implantate,*

---

<sup>182</sup> RÜTSCHÉ, S. 2, m.H. Vgl. dazu Art. 22a MepV.

*Röntgengeräte, HIV-Test) muss zusätzlich eine unabhängige Konformitätsbewertungsstelle zur Überprüfung beigezogen werden, welche zum Abschluss der erfolgreichen Bewertung ein EG-Zertifikat (auf Englisch: EC-certificate) für dieses Medizinprodukt ausstellt. Das sichtbare Resultat einer erfolgten Konformitätsbewertung ist das so genannte CE-Zeichen (mit oder ohne Nummern) auf dem Medizinprodukt. Mit diesem Zeichen können Medizinprodukte innerhalb der EU (Europäischen Union) bzw. des EWRs (Europäischer Wirtschaftsraum) und auch in der Schweiz auf den Markt gebracht werden.<sup>183</sup>*

## 2. Würdigung

183 Die Akten aus dem Zertifizierungsverfahren liegen uns nicht vor. Die von BSI durchgeführte Konformitätsbewertung lässt sich daher nicht beurteilen. Die der BSI seitens Ranier Technology Ltd. zur Verfügung gestellten Unterlagen dürften den damals anwendbaren Vorschriften genügt haben.

184 Ferner steht fest, dass der Konformitätsbewertung eine klinische Prüfung vorausging. Diese klinische Prüfung verlief in der dreimonatigen Laufzeit ohne negative Befunde, weshalb eine zwingende Voraussetzung zum Erhalt des CE-Zertifikats vorlag.<sup>184</sup>

185 Am 24. August 2010 erhält Ranier Technology Ltd. von der britischen Prüfstelle BSI das Zertifikat "Full Quality Assurance" unter No. CE 99684. Ab diesem Zeitpunkt darf Ranier die CAdisc-L mit einer CE-Kennzeichnung versehen. Im Mai 2014 erfolgt ein Rückruf der sich im Verkehr befindlichen Implantate. Anfang 2016 wird das Zertifikat von BSI aufgehoben.

---

<sup>183</sup> Swissmedic, Informationsblatt, Ziff. 1. Im Ergebnis handelt es sich beim CE-Kennzeichen um eine Eigenerklärung des Herstellers, mit dem dieser die Konformität des Medizinprodukts mit geltenden europäischen Richtlinien bestätigt. Das CE-Kennzeichen ist mithin kein Qualitätsmerkmal, sondern eine Art Warenpass. Es signalisiert folglich weder eine besondere Sicherheit noch eine Qualität des Produkts. Vielmehr stellt das CE-Kennzeichen diesbezüglich eine schlichte Behauptung des Herstellers dar (vgl. Urteil LG Stendal vom 13. November 2008 [AZ 31 O 50/08], Erwägung 21).

<sup>184</sup> Mangels Akten nicht ermittelt werden konnte, ob Ranier gegenüber BSI die Ergebnisse der Pavian-Studien tatsächlich nicht offen gelegt hat. Angesichts der erfolgreich durchgeführten klinischen Prüfung war dies für BSI wohl auch nicht mehr von Relevanz.

186 Vor diesem Hintergrund durfte das Implantat CAdisc-L zwischen August 2010 und Mai 2014 auch in der Schweiz in Verkehr gebracht und verwendet bzw. implantiert werden. Das Implantat kam im Salem-Spital und in der Klinik St. Anna der Privatklinikgruppe Hirslanden nur zwischen März 2011 und August 2013 zur Anwendung. In diesem Anwendungszeitraum bestand folglich die noch gültige CE-Zertifizierung des Implantats CAdisc-L. Das Implantat durfte demnach in den Spitälern der Privatklinikgruppe für die Belegärzte bestellt und von diesen implantiert werden.<sup>185</sup>

187 Dabei wurde das Implantat über die offiziellen Vertriebskanäle eingekauft: In sieben Fällen lieferte der exklusive Vertriebspartner von Ranier Technology Ltd., Möller Medical, und einmal lieferte die Herstellerin selbst.<sup>186</sup>

## **G. Materiovigilance-System der Privatklinikgruppe im Allgemeinen**

### **1. Grundlagen**

188 Spitäler sind verpflichtet, ein internes Meldesystem nach den Grundsätzen der Qualitätssicherung zu errichten.<sup>187</sup> In einem Materiovigilance-Prozess sollten die Zuständigkeiten, die Verantwortlichkeiten und die Abläufe definiert sein sowie Vorschriften zur Dokumentation bestehen.<sup>188</sup>

189 Ferner haben die Spitäler eine geeignete sachkundige Person mit medizinischer oder technischer Ausbildung zu bezeichnen, welche die Meldepflicht gegenüber Swissmedic wahrnimmt. Diese Person ist Swissmedic mitzuteilen.<sup>189</sup>

### **2. Würdigung**

190 Die Privatklinikgruppe Hirslanden bzw. das Salem-Spital und die Klinik St. Anna verfügten im Untersuchungszeitraum über ein klar geregeltes Materiovigilance-System. Insbesondere Zuständigkeiten, Verantwortlichkeiten und Abläufe waren klar definiert und Materiovigilance-Kontaktpersonen waren bei der Swissmedic gemeldet.

---

<sup>185</sup> Allfällige Unregelmässigkeiten im Rahmen der klinischen Prüfung oder der CE-Zertifizierung und ein allfälliges Wissen von B. um diese muss sich die Privatklinikgruppe nicht zurechnen lassen. Das Implantat durfte ohne weitere Prüfung eingekauft sowie abgegeben werden.

<sup>186</sup> Vgl. oben Ziff. IV.A.15 und IV.B.5.

<sup>187</sup> Art. 15 Abs. 4 MepV.

<sup>188</sup> SWISSMEDIC, Informationsblatt, Ziff. 2.2.

<sup>189</sup> Art. 15 Abs. 4 MepV; SWISSMEDIC, Informationsblatt, Ziff. 2.3.

- 191 Schwachpunkt bildete die Dokumentation. Konkret sind im Zusammenhang mit dem Rückruf des Implantats CAdisc-L weder die Sicherheitsmitteilung COM0051 noch die darauf ergriffenen Massnahmen beim Salem-Spital aktenkundig. Heute kann daher nicht nachvollzogen werden, wie man seitens der verantwortlichen Personen auf die Sicherheitsmitteilung bzw. den Rückruf des Implantats reagiert hat.<sup>190</sup>
- 192 Das Materiovigilance-System der Privatklinikgruppe Hirslanden ist in den letzten Jahren kontinuierlich gestärkt worden. Heute bestehen zur Materiovigilance klare auf Gruppenstufe erlassene Reglemente und Weisungen. Die für Materiovigilance verantwortlichen Personen in den Spitälern der Gruppe sind definiert. Die Schulung und Weiterbildung der Ärzte sowie des Spitalpersonals ist nach wie vor zentral. Eine professionelle Vigilance-Software unterstützt das System der Privatklinikgruppe.
- 193 Es konnte festgestellt werden, dass die Privatklinikgruppe auf die "*Implant Files*" reagiert und eine neue Weisung zur Freigabe von Implantaten erlassen hat. Mit dem darin definierten Freigabeprozess werden Sicherheitslücken geschlossen, die bei der Kontrolle und der Zulassung von Medizinprodukten bestanden haben bzw. noch bestehen. Die Privatklinikgruppe geht mit dieser Weisung über die heutigen gesetzlichen Anforderungen hinaus.

## **H. Zur Weiterleitung des Rückrufs des Implantats im Besonderen**

### **1. Grundlagen**

- 194 Die Produktebeobachtung (Post market surveillance) umfasst das Sammeln von Informationen über Eigenschaften von Medizinprodukten bei ihrer Anwendung (Sicherheit, Qualität, Haltbarkeit, Leistung), das Auswerten dieser Daten, das Einleiten notwendiger Verbesserungsmassnahmen am Produkt, wenn nötig das Planen und Ausführen von Sicherheitsmassnahmen im Markt. Alle Inverkehrbringer von Medizinprodukten (z.B. Hersteller, Importeure, Grossisten, Detailhändler) sind verpflichtet, sich an der Produktebeobachtung zu beteiligen und ein funktionierendes Produktbeobachtungs-System zu unterhalten.<sup>191</sup>

---

<sup>190</sup> Zum Rückruf und dessen Weiterleitung im Einzelnen unten Ziff. V.H.

<sup>191</sup> SWISSMEDIC, Leitfaden, Ziff. 4.2. Vgl. zur Produktebeobachtung Art. 14 ff. MepV.

- 195 Die detaillierten Pflichten unterscheiden sich je nach Klassifizierung des Medizinprodukts<sup>192</sup> sowie danach, ob es sich beim Inverkehrbringer um den *erstmaligen Inverkehrbringer*<sup>193</sup> oder den *weiteren Inverkehrbringer*<sup>194</sup> handelt.
- 196 Ein *erstmaliges Inverkehrbringen* im Sinne der Medizinprodukteverordnung liegt vor, wenn ein neues Produkt oder ein Produkt, das so wiederaufbereitet oder abgeändert wurde, dass es nicht mehr dem vorgesehenen Zweck dient oder die vorgesehene Leistung erbringt, in der Schweiz erstmals entgeltlich oder unentgeltlich überlassen oder übertragen wird. Als erstmaliges Inverkehrbringen gilt auch die Anwendung durch Fachpersonen eines direkt aus einem Drittstaat eingeführten Medizinprodukts oder eines betriebsintern hergestellten Medizinprodukts.<sup>195</sup> Ein *weiteres Inverkehrbringen* bedeutet alle weiteren im Anschluss an das erstmalige Inverkehrbringen folgenden Schritte.<sup>196</sup>
- 197 Die Person, die ein Medizinprodukt erstmals in Verkehr gebracht hat und in der Folge Kenntnis von schwerwiegenden Vorkommnissen im Zusammenhang mit diesem Produkt erhält, muss die notwendigen internen Massnahmen sowie Sicherheitsmassnahmen bezüglich der sich im Verkehr befindlichen Produkte treffen, um das Risiko zu vermindern. Als Beispiele solcher Massnahmen nennt die Verordnung den Rückruf, den Austausch, die Abänderung oder die Vernichtung des Produkts oder das Versenden eines Sicherheitshinweises für dessen Gebrauch. Der Rückruf eines Produkts wie auch die anderen Sicherheitsmassnahmen an sich im Verkehr befindlichen Produkten müssen unverzüglich an Swissmedic gemeldet werden, sofern das Produkt in der Schweiz hergestellt worden ist oder sich hierzulande im Verkehr befindet. Zudem wird verlangt, dass innert angemessener Frist der Swissmedic ein Abschlussbericht über die getroffenen Massnahmen und deren Wirkung zugestellt wird.<sup>197</sup>

---

<sup>192</sup> Vgl. z.B. zur Meldepflicht für das Inverkehrbringen von Medizinprodukten Art. 6 MepV; siehe auch SWISSMEDIC, Leitfaden, Ziff. 3.3.

<sup>193</sup> Z.B. Hersteller, sein EU-Bevollmächtigter, Importeur; vgl. SWISSMEDIC, Leitfaden, Ziff. 4.2.a. sowie Art. 14 MepV.

<sup>194</sup> Z.B. Zwischenhändler, Apotheken und andere Abgabestellen; vgl. SWISSMEDIC, Leitfaden, Ziff. 4.2.b. sowie Art. 14 Abs. 4 MepV.

<sup>195</sup> Art. 3 Abs. 2 MepV. Die Terminologie lehnt sich an Art. 1 Abs. 2 lit. h Richtlinie 93/42/EWG an. Dazu und zur uneinheitlichen Terminologie des Begriffs des Inverkehrbringens POLEDNA/VOKINGER, S. 153 ff., sowie GÄCHTER/BURCH, S. 98 ff.

<sup>196</sup> POLEDNA/VOKINGER, S. 154, wonach der Vertrieb vom ersten Inverkehrbringen abgegrenzt wird und dieser Vertrieb "*die weiteren Inverkehrbringungsschritte im Anschluss an die erste Inverkehrbringung bis hin zur Abgabe zur Verwendung bzw. Anwendung*" umfasst.

<sup>197</sup> Art. 15 MepV. Vgl. KLETT, S. 109. Vgl. auch MEDDEV 2.12-1 Ziff. 4.6 zu Field Safety Corrective Action (FSCA) und Ziff. 4.7 zu Field Safety Notice (FSN), wobei der Begriff FSCA



<sup>198</sup> Wer Medizinprodukte importiert und in der Schweiz an Zwischenhändler oder Abgabestellen vertreibt oder an Patienten abgibt, ist Erstinverkehrbringer. Er muss belegen können, dass das Medizinprodukt den grundlegenden Anforderungen entspricht und die angepriesene Wirksamkeit bzw. Leistung erfüllt,<sup>198</sup> und er ist verantwortlich für die Produktebeobachtung.<sup>199</sup>

<sup>199</sup> Die Person, die ein Medizinprodukt weiter in Verkehr gebracht hat, ist gemäss Medizinprodukteverordnung verpflichtet, die Informationen zu Rückrufen oder anderen Sicherheitsmassnahmen an sich im Verkehr befindlichen Produkten auf geeignete Weise an die betroffenen Anwenderinnen und Anwender und gegebenenfalls Patientinnen und Patienten weiterzuleiten.<sup>200</sup> Damit wird die Schnittstelle zwischen dem erstmaligen Inverkehrbringen<sup>201</sup> und der Weiterverbreitung zu Anwendern bzw. Endkonsumenten geschaffen.<sup>202</sup>

## 2. Würdigung

<sup>200</sup> Ranier Technology Ltd. hat im Rahmen der Produktebeobachtung Ende März 2014 das Implantat CAdisc-L mit der Sicherheitsmitteilung COM0051 vom Markt zurückgerufen und dabei Handlungsempfehlungen gegeben, soweit betroffene Chargen der CAdisc-L bereits implantiert worden waren. Zeitgleich hat Ranier Technology Ltd. die europäischen Heilmittelbehörden sowie sämtliche Chirurgen, die ein Implantat des Typs CAdisc-L implantiert haben, informiert. Dagegen unterblieb seitens Ranier eine Information der involvierten Spitäler. Insbesondere hat Ranier das Salem-Spital nicht über den Rückruf in Kenntnis gesetzt, obwohl Ranier das Salem-Spital direkt mit dem Implantat beliefert hatte. Es ist nicht klar, warum eine Information des Spitals unterblieb.

<sup>201</sup> Auch die Lieferantin Möller Medical<sup>203</sup> hat die Sicherheitsmitteilung COM0051 weder dem Salem-Spital noch der Klinik St. Anna zukommen lassen. Sie wäre als Importeurin des Implantats grundsätzlich hierzu verpflichtet gewesen. Die Möller Medical Spine AG war indes im Zeitpunkt des Rückrufs bereits liquidiert.

---

mit Sicherheitsmassnahme und FSN mit Sicherheitsmitteilung übereinstimmt (vgl. SWISSMEDIC, FSCA, S. 1 f.).

<sup>198</sup> Art. 9 Abs. 2 MepV.

<sup>199</sup> Art. 14 ff. MepV. Zum Ganzen auch: SWISSMEDIC, Abgabe, S. 9 f., mit Bezug auf den Import von sog. Publikumsprodukten.

<sup>200</sup> Art. 15d MepV.

<sup>201</sup> Dazu vorstehend. Vgl. Art. 15 MepV.

<sup>202</sup> POLEDNA/VOKINGER, S. 161.

<sup>203</sup> Vgl. oben Ziff. IV.B.5 und Ziff.IV.B.7.



Aus welchem Grund dagegen das Schwesterunternehmen Möller Medical GmbH auf eine Weiterleitung verzichtet hat, konnte nicht ermittelt werden.<sup>204</sup>

- 202 Die Heilmittelbehörden in Europa haben die Sicherheitsmitteilung COM0051 auf ihren Webseiten publiziert.<sup>205</sup> In der Schweiz wurde die Sicherheitsmitteilung auf der Homepage von Swissmedic am 14. Mai 2014 publiziert.<sup>206</sup>
- 203 Sowohl B. als auch C. haben die Sicherheitsmitteilung COM0051 direkt von Ranier Technology Ltd. zugestellt erhalten. Als Belegärzte lag es alsdann in ihrer Verantwortung, in Bezug auf ihre Patienten angemessen auf den Rückruf bzw. die Handlungsempfehlung zu reagieren.
- 204 C. hat seinen Patienten umgehend zu der empfohlenen Nachuntersuchung aufgeboden. Ferner hat er die Klinikleitung über die Mitteilung seitens Ranier Technology Ltd. und sein Vorgehen in Kenntnis gesetzt. Er hat damit adäquat auf die Sicherheitsmitteilung reagiert.
- 205 B. hat auf eine Information und Nachuntersuchung seiner Patienten verzichtet und auch die Klinikleitung des Salem-Spitals nicht informiert. Der Beweggrund seiner Untätigkeit konnte nicht ermittelt werden. Soweit ersichtlich hat B damit gegenüber seinen Patienten seine Aufklärungs- bzw. medizinische Sorgfaltspflicht nicht wahrgenommen.
- 206 Die Spitäler der Privatklinikgruppe Hirslanden wurden seitens Swissmedic über die Sicherheitsmitteilung COM0051 in Kenntnis gesetzt. Das Salem-Spital und die Klinik St. Anna hatten die Sicherheitsmitteilung COM0051 an die Belegärzte B. als auch C. bzw. an Patienten weiterzuleiten.<sup>207</sup>
- 207 Der Direktor der Klinik St. Anna und C. standen mit Bezug auf die Sicherheitsmitteilung COM0051 in Kontakt. C. hat den Patienten informiert und umgehend zu einer Nachuntersuchung aufgeboden. Seitens der Klinik waren damit keine weiteren Handlungen nötig.

---

<sup>204</sup> Möller Medical GmbH hat auf unsere Anfragen nicht reagiert.

<sup>205</sup> [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Kundeninfos/DE/11/2014/1923-14\\_Kundeninfo\\_de.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Kundeninfos/DE/11/2014/1923-14_Kundeninfo_de.html) als Beispiel für Deutschland.

<sup>206</sup> Vgl. oben Ziff. IV.A.16.

<sup>207</sup> Art. 15d MepV.

208 Dagegen ist beim Salem-Spital trotz bestehendem Materiovigilance-System nicht aktenkundig, wie bzw. ob auf die Sicherheitsmitteilung reagiert worden ist. Weder die Sicherheitsmitteilung noch allfällige Massnahmen sind dokumentiert worden. Unabhängig davon steht aber fest, dass Swissmedic das Salem-Spital über den Rückruf in Kenntnis gesetzt hat. Diese Information erfolgte mit E-Mail vom 13. Mai 2014 an FF. als damals vom Salem-Spital vorschriftsgemäss gemeldete Materiovigilance-Kontaktperson. FF. war seit dem 3. Mai 2014 krankgeschrieben. Während ihrer Abwesenheit hat sie die E-Mails trotzdem bearbeitet und insbesondere das E-Mail vom 13. Mai 2014 gleichentags und damit pflichtgemäss weitergeleitet. Nicht mehr festgestellt werden konnte, an wen die FF. das E-Mail weitergeleitet hat und wie diese Person daraufhin reagiert hat.<sup>208</sup> Daher liess sich, auch mangels Dokumentation, nicht ermitteln, ob ein Kontakt mit dem Belegarzt B stattgefunden hat oder nicht und es ist auch nicht auszuschliessen, dass die betroffenen Patienten vom Salem-Spital nicht informiert worden sind.<sup>209</sup> Obwohl das Salem-Spital wie vorstehend gezeigt über ein vorschriftsgemäss errichtetes Materiovigilance-System verfügte, scheint es in diesem konkreten Fall nicht umgesetzt worden zu sein. Dies lässt sich nicht abschliessend beurteilen.

## I. Interessenbindungen von B.

### 1. Grundlagen

209 Gemäss Anhang 1 zur Standesordnung der FMH gilt für FMH-Mitglieder auch die Richtlinie "*Zusammenarbeit Ärzteschaft – Industrie*" der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW).<sup>210</sup> Diese Richtlinie regelt die Beziehungen der Ärzteschaft mit Zulieferern auf dem Gesundheitsmarkt, d.h. insbesondere mit Unternehmen der Pharma-, der Medizinprodukte- und der IT-Industrie. Die Richtlinie soll zum richtigen Umgang mit Interessenkonflikten beitragen. Als wichtige Grundsätze ärztlicher Tätigkeit gelten das *Trennungs-* und das *Transparenzprinzip*:

*"Trennungsprinzip: Ärztliches Handeln insbesondere gegenüber Patienten muss von versprochenen oder*

<sup>208</sup> Uns liegt lediglich die Bestätigung vor, dass eine Weiterleitung des E-Mails erfolgt ist. Unklar ist der Adressat. Erste Abklärungen des ICT-Sicherheitsbeauftragten der Privatklinikgruppe brachten kein Ergebnis. Das besagte Datensicherungs-Tape konnte ohne unverhältnismässig grossen Aufwand nicht wieder hergestellt werden (E-Mail von Hirslanden vom 12. Juni 2019).

<sup>209</sup> Drei Patienten haben bestätigt, nicht vom Salem-Spital und/oder B. über den Rückruf informiert worden zu sein.

<sup>210</sup> Es handelt sich hierbei um für die FMH-Mitglieder verbindliche Richtlinien (GILI, S. 84).

*erhaltenen geldwerten Leistungen oder Vorteilen unabhängig sein. Die entsprechenden Vorgänge und Abläufe sind klar voneinander zu trennen.*

*Transparenzprinzip: Versprochene oder erhaltene geldwerte Leistungen oder Vorteile, insbesondere solche ohne direkte Gegenleistung, müssen offengelegt werden."*

210 Gemäss Richtlinie ist

*"die Offenlegung von Interessenkonflikten bei der Zusammenarbeit von Ärzten mit der Industrie ein notwendiger erster Schritt zum richtigen Umgang damit. Für Ärzte in Forschung, Klinik und Praxis geht es dabei nicht nur um Rechtsfragen, sondern auch um ihre Berufsethik. Indem sich die Ärzteschaft selber Leitplanken gibt, mit denen die staatlichen Vorschriften durch eigenverantwortliche Verhaltensregeln präzisiert und ergänzt werden, unterstreicht sie ihren Willen zur Unabhängigkeit und Glaubwürdigkeit ihres Berufsstandes."*

## 2. Würdigung

211 B. war ab 2005 Mitglied des Scientific Advisory Boards von Ranier Technology Ltd. Zwischen ihm und Ranier bestand eine Optionsvereinbarung zum Bezug von Aktien an Ranier. Zudem bewarb B. das Implantat auf Kongressen und in Fachartikeln. Zeitgleich empfahl B. das Implantat CAdisc-L seinen Patienten und implantierte es schliesslich in sieben Fällen selbst. Damit befand sich B. in einem Interessenkonflikt. Für B. bestand keine gesetzliche Pflicht, die bestehenden Interessenbindungen gegenüber den Patienten offenzulegen. Gegenüber den Patienten war er aber aus berufsethischen und gegenüber dem Salem-Spital aus vertraglichen Gründen verpflichtet, seine Interessenbindungen offenzulegen.

**J. Zur rechtlichen Beurteilung des Verhaltens von B.**

212 Die Sachverhaltslücken erlauben keine abschliessende Beurteilung des Verhaltens von B. in straf- oder haftungsrechtlicher Hinsicht. Zudem stand B. uns für eine Befragung bzw. Stellungnahme nicht zur Verfügung.

213 Zusammenfassend sind jedoch in Bezug auf das Verhalten von B. folgende *Fakten* festzuhalten:

214 B. war als Mitglied des Scientific Advisory Boards massgeblich an der Entwicklung des Implantats CAdisc-L beteiligt. Als wissenschaftlicher Beirat hatte er einen besonderen Kenntnisstand. Ihm waren die beiden missglückten Affenstudien, der Bericht von D. und der Bericht von E. bekannt. Trotzdem hat B. die Durchführung einer klinischen Prüfung befürwortet, das Implantat beworben und in Fachartikeln positiv zur missglückten zweiten Pavian-Studie berichtet. Schliesslich hat er das Implantat CAdisc-L trotz seines Wissens um die missglückten Affenstudien Patienten empfohlen und implantiert.

215 Wie die übrigen wissenschaftlichen Beiräte besass B. eine Option zum Kauf von Aktien an Ranier Technology Ltd. B. besass demnach ein direktes finanzielles Interesse am Erfolg und damit an einer raschen Markteinführung sowie kommerziellen Verwendung des Implantats. Dabei hat B. weder seine Patienten noch das Salem-Spital über die Interessenbindungen aufgeklärt.

216 Schliesslich hat B. die Sicherheitsmitteilung COM0051 von Ranier Technology Ltd. im Mai 2014 zugestellt erhalten. Auf die von Ranier empfohlene Nachuntersuchung seiner Patienten hat B. verzichtet. Er hat seine Patienten nicht über die erfolgten Rückrufe und Handlungsempfehlungen informiert. Dabei konnte nicht ermittelt werden, aus welchem Grund B. untätig blieb. Inwiefern einzelne seiner Patienten hierdurch zu Schaden gekommen sind, kann nicht beurteilt werden.

[Datum / Unterschriften]

## Anhang I: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bezeichnung
ABl.	Amtsblatt der Europäischen Union
Abs.	Absatz
AG / SA	Aktiengesellschaft / Société Anonyme
AL	Abteilungsleiter
Art.	Artikel
Baumgartner Mächler	Baumgartner Mächler Rechtsanwälte AG
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (D)
BGE	Publizierter Leitentscheid des Bundesgerichts
BGer	Bundesgericht
BJHP	British Journal of Hospital Medicine
BBl.	Bundesblatt der Schweizerischen Eidgenossenschaft
Botschaft HMG	Botschaft zur Änderung des Heilmittelgesetzes (neue Medizinprodukte-Regulierung) vom 30. November 2018, BBl. 2019 S. 1 ff.
BSI	British Standards Institution
Cadisc-L	CAdisc-L (Compliant Artificial Lumbar Disc)
CAS	Certificate of Advanced Studies
CoE OPI	Center of Excellence OP & Interventionsr�ume
D	Deutschland
DISCERN	Safety and Performance Study of the CAdiscTM-L Lumbar Spinal Disc Replacement Device For CE Marking
Dr.	Doktor
E.	Erwägung
EU	Europäische Union
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
FMH	Foederatio Medicorum Helveticorum (Berufsverband der Schweizer Ärztinnen und Ärzte)
Fig.	Figure
Fn.	Fussnote
FSCA	Field Safety Corrective Action
GB	Grossbritannien
HIBE	Hirslanden Bern
Hirslanden	Privatklinikgruppe Hirslanden
HMG / Heilmittelgesetz	Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte vom 15. Dezember 200, SR 812.21
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg (NL)
i.V.m.	in Verbindung mit
KlinV	Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung vom 20. September 2013, SR 810.35
KP	Kontaktperson
lit.	Buchstabe
LKB	Leiter Klinische Bereiche

LL.M.	Master of Laws
Ltd.	Limited
m.H.	mit Hinweisen
MDR	Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte; Fassung gemäss ABl. L 117 vom 5. Mai 2017, S. 176
MEDDEV	Medical Devices Richtlinien und Dokumente (abrufbar unter <a href="http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/current-directives/guidance_en">http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/current-directives/guidance_en</a> )
med.	Medizin
MepV	Medizinprodukteverordnung vom 17. Oktober 2001, SR 812.213
MHRA	Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (GB)
MP	Medizinprodukt
MRA	Abkommen zwischen der Schweizerischen Eidgenossenschaft und der Europäischen Gemeinschaft über die gegenseitige Anerkennung von Konformitätsbewertungen vom 21. Juni 1999, SR 0.946.526.81
MV	Materiovigilance
N.	Note
n.e.	nicht ermittelbar / konnte nicht ermittelt werden
No.	Number / Nummer
Nr.	Nummer
OP	Operation
OP-Statut Salem	OP-Statut Hirslanden Bern Spezialteil Salem-Spital vom 25. Juni 2012
OP-Statut St. Anna	OP-Statut Hirslanden Platz Luzern (Version 3) vom 10. Januar 2019
OR	Bundesgesetz betreffend die Ergänzung des Schweizerischen Zivilgesetzbuches (Fünfter Teil: Obligationenrecht) vom 30. März 1911, SR 220
OSINT	Open Source Intelligence (vgl. <a href="https://bmlaw.ch/osint">https://bmlaw.ch/osint</a> )
Passim	überall
PD	Privatdozent
PPM	Precision Polyurethane Manufacture
PrSG	Bundesgesetz über Produktsicherheit vom 12. Juni 2009, SR 930.11
Prof.	Professor
QM	Qualitätsmanager
RA	Rechtsanwalt
Rahmenvertrag 1999	Rahmenvertrag zwischen dem Salem-Spital Bern und dem Verein Ärztekollegium Salem-Spital Bern vom 12. März 1999
Rahmenvertrag 2009	Rahmenvertrag zwischen Salem-Spital AG und dem Verein Ärztekollegium Salem-Spital Bern vom 23. Dezember 2009
Richtlinie 93/42/EWG	Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte (sog. Medical Device Directive 93/42/EEC)

Richtlinie SAMW	Richtlinie Zusammenarbeit Ärzteschaft – Industrie vom 29. November 2012 der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW)
Rz.	Randziffer
SA / AG	Société Anonyme / Aktiengesellschaft
SAE	Serious Adverse Event
SAMW	Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
SGS	Schweizerische Gesellschaft für Spinale Chirurgie
sog.	sogenannte
SR	Systematische Rechtssammlung des Bundesrechts
Standesordnung FMH	Standesordnung der FMH vom 12. Dezember 1996 in der Version vom 25. Oktober 2018
StGB	Schweizerisches Strafgesetzbuch vom 21. Dezember 1937, SR 311
Swissmedic	Schweizerisches Heilmittelinstitut
TA	Tages-Anzeiger
THG	Bundesgesetz über die technischen Handelshemmnisse vom 6. Oktober 1995, SR 946.51
Urteil BGer	nicht publiziertes Urteil des Bundesgerichts
V / V.	Version
Verordnung 745/2017	Verordnung (EU) Nr. 745/2017 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
Verordnung 765/2008	Verordnung (EG) Nr. 765/2008 des europäischen Parlaments und des Rates vom 9. Juli 2008 über die Vorschriften für die Akkreditierung und Marktüberwachung im Zusammenhang mit der Vermarktung von Produkten und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 339/93 des Rates
Vgl.	Vergleiche
VKP	Vigilance Kontakt Person im Sinne von Art. 15 Abs. 4 MepV
Vol.	Volume / Band
z.B.	zum Beispiel
ZNA	Ziekenhuisnetwerk Antwerpen (B)
z.T.	zum Teil

## Anhang II: Literaturverzeichnis

BOUGHTON ET AL.	Boughton/Roger/Rohanizadeh/Mason/Ruys, Functional gradients in natural and biomimetic spinal disk structures, in: Andrew J. Ruys (Hrsg.), Biomimetic biomaterials, Structure and Applications, 2013
BSK HMG-AUTOR	Eichenberger/Jaisli/Richli (Hrsg.), Basler Kommentar zum Heilmittelgesetz, 2006
BURRI	Michael Burri, Swissmedic, Heilmittelgesetz und Strafverfahren - Gesetzeskonkurrenzen, Zuständigkeitskonflikte und Information der Öffentlichkeit, in: Eicker (Hrsg.), Das Verwaltungsstrafrecht im Wandel, Herausforderung für Strafverfolgung und Strafverteidigung, 2017, S. 161 ff.
EICHENBERGER	Thomas Eichenberger, Selbständige oder unselbständige Erwerbstätigkeit der Ärztin/des Arztes am Spital, in: AJP 2003 S. 1316 ff.
FAIRBANK/PYNSENT	Jeremy Fairbank/Paul B. Pynsent, The Oswestry Disability Index, in: Spine (Phila Pa 1976) Volume 25, Number 22, S. 2940 ff.
K.	K., The role of lumbar disc replacement in the surgical management of low back pain, in: The British Journal of Hospital Medicine (BJHM), Vol. 73, No. 1, S. 38 ff.
K. ET AL.	K. et al., Early clinical performance of the Cadisc-L total disc replacement: A prospective non-randomized multicentre clinical trial, in: The Spine Society of Australia, 22 <sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting 2011, Handbook, S. 54.
K./A./B.	K./A./B., Compliant artificial lumbar disc replacement (Cadisc-L): In vivo implant stability and osseointegration in an animal model, in: The Spine Society of Australia, 22 <sup>nd</sup> Annual Scientific Meeting 2011, Handbook, S. 53.
FRICK	Manuel C. Frick, Gesundheitsrecht im Bereich KVG, Leistungserbringung im Spannungsfeld unterschiedlicher Interessen – Handbuch für Praktiker, 2018 (insbesondere Teil 9: Der Belegarztvertrag, S. 115 ff.)
FUCHS	Philippe Fuchs, Gedanken zur Haftungsausnahme des Entwicklungsrisikos gemäss Art. 5 Abs. 1 lit. e PRHG im Falle von Heilmitteln, in: HAVE 2017, S. 116 ff.
GÄCHTER/BURCH	Thomas Gächter/Stephanie Burch, Inverkehrbringen von Medizinprodukten in der Schweiz und in der EU, in: Rütsche (Hrsg.), Medizinprodukte: Regulierung und Haftung, 2013, S. 93 ff.



GIGER	Max Giger, Das Heilmittelgesetz: Kostensteigerung und staatliche Guidelines?, in: Schweizerische Ärztezeitung, 10/2000, S. 496 f.
GILI	Natassia Gili, Staatlich gesteuerte Selbstregulierung, am Beispiel der medizinisch-ethischen Richtlinien der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW), 2017
GÖTZ STAEHELIN	Claudia Götz Staehelin, Teamarbeit und geteilte Verantwortung in Spital, Arztpraxis und Belegarztverhältnis, in: HAVE 2007, S. 226 ff.
GRAF	Angela Graf, Revision des europäischen Rechtsrahmens für Medizinprodukte – Neue Vorgaben zu Vigilanz und Marktbeobachtung und die EUDAMED-Datenbank als zentrales Regulierungselement, in: PharmR, 8/2017, S. 317 ff.
HAUSCHKA ET AL.	Christoph Hauschka/Klaus Moosmayer/Thomas Lösler (Hrsg.), Corporate Compliance, Handbuch der Haftungsvermeidung im Unternehmen, 3. Aufl. 2016
HELMLE	Claudio Helmle, Neue Medizinprodukteverordnung in der Europäischen Union, LSR 1/2018, S. 43 ff.
ISLER	Michael Isler, Off Label Use von Medizinprodukten, in: LSR 2018, S. 79 ff.
W./A./K.	W./A./K., Compliant Artificial Disc Replacement: In Vivo Implant Stability and Osseointegration in an Animal Model, in: The Spine Journal, Volume 11 (2011), Issue 10 (Oktober), Supplement, Pages S17-S18
KLETT	Barbara Klett, Digitalisierte Gesundheit – Abgrenzungen und Regulierung, in: HAVE 2017, S. 104 ff.
KREIT	Boris Kreit, Bekämpfung der Heilmittelkriminalität, Leitfaden für die Praxis, 2016
KRUMMENAUER/AL-NAWAS/ BAULIG	Krummenauer/Al-Nawas/Baulig, Primäre klinische Endpunkte: Es sollte nur einen geben..., in: zzi 2008 24(3) S. 215 ff.
LANDOLT/HERZOG-ZWITTER	Hardy Landolt/Iris Herzog-Zwitter, Arzthaftungsrecht, Handbuch zum Arzthaftungsrecht und elektronische Datenbank mit ca. 1400 Arzthaftungsentscheiden, frei recherchierbar nach Stichworten, 2015
MADERITSCH	Marcel Maderitsch, MedTech Europe Code of Ethical Business Practice, in: LSR 1/2018, S. 91 ff.

H./AA./W.	H./AA./W., An in vitro biomechanical comparison of Cadisc™-L with natural lumbar discs in axial compression and sagittal flexion, in: European Spine Journal, Volume 21 (2012), Issue 5 Supplement (Juni), S. 612 ff.
POLEDNA/VOKINGER	Tomas Poledna/Kerstin Noëlle Vokinger, Abgabe und Vertrieb von Medizinprodukten, in: Rütscche Bernhard (Hrsg.), Medizinprodukte: Regulierung und Haftung, Bern 2013, S. 149 ff.
RÜTSCHÉ	Bernhard Rütscche, Medizinprodukteregulierung im Spiegel legislativer Prinzipien, in: Rütscche (Hrsg.), Medizinprodukte: Regulierung und Haftung, 2013, S. 2 ff.
SCHICKERT/THIERMANN/SCHWEIGER, Part II	Joerg Schickert/Arne Thiermann/Matthias Schweiger, The New European Medical Devices Regulation – Part II, LSR 3/2018, S. 174 ff.;
SCHICKERT/THIERMANN/SCHWEIGER, Part I	Joerg Schickert/Arne Thiermann/Matthias Schweiger, The New European Medical Devices Regulation – Part I, LSR 2/2018, S. 71 ff. und Part II, LSR 3/2018, S. 174 ff.;
SCHMID	Markus Schmid, Die Haftung von Spitälern, in: Rütscche Bernhard/Fellmann Walter (Hrsg.), Aktuelle Fragen des Staatshaftungsrechts, 2014, S. 91 ff.
SCHOTT	Markus Schott, Klinische Versuche mit Medizinprodukten: die Sicht des Sponsors, in: Rütscche Bernhard (Hrsg.), Medizinprodukte: Regulierung und Haftung, Bern 2013, S. 77 ff.
SCHROEDER DE CASTRO LOPES	Barbara Schroeder de Castro Lopes, Das neue EU-Medizinprodukterecht und die Schweiz, LSR 2018, S. 197 ff.
SPRECHER	Franziska Sprecher, Anpassung der Medizinprodukteverordnung (MepV), in: Sicherheit & Recht 2/2015, S. 115 ff.
A./K./B.	A./K./B., Bone Remodelling And Aposition Onto Calcium Phosphate Coated Polymer Surfaces In The Spine: An In Vivo Animal Model, in: Final Programme and Abstracts, 3 <sup>rd</sup> Joint Meeting of the Bone Research Society and the British Orthopaedic Research Society, 27-29 June 2011
STUDER	Peter Studer, Regulierung der Medizinprodukte in der Schweiz unter dem Einfluss europäischer Entwicklungen, in: Sicherheit & Recht, 3/2016, S. 188 ff.
SÜDDEUTSCHE ZEITUNG, Gefahr im Körper	Süddeutsche Zeitung Edition, Gefahr im Körper, Das riskante Geschäft mit der Gesundheit, Das Buch zur weltweiten ImplantFiles-Recherche, 2018
SWISSMEDIC, Abgabe	Swissmedic, AW-Merkblatt, Abgabe von Publikums-Medizinprodukten, MU500_00_001d_MB/V2.0 vom 19. Juni 2018

SWISSMEDIC, FSCA	Swissmedic, AW-Merkblatt, Melden von Rückrufen oder anderen Sicherheitsmassnahmen (FSCA), MU510_00_007d_MB/V01 vom 9. März 2017
SWISSMEDIC, Informationsblatt	Swissmedic, Informationsblatt für Materiovigilance-Kontaktpersonen, MU510_00_001d_MB/V02.1 vom 1. Januar 2019
SWISSMEDIC, Klinische Versuche MEP	Swissmedic, AW-Merkblatt, Merkblatt Klinische Versuche MEP, BW510_00_001d_MB/V2.3 vom 19. Dezember 2018
SWISSMEDIC, Leitfaden	Swissmedic, Leitfaden zur Medizinprodukte-Regulierung, abrufbar unter <a href="https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/medizinprodukte/regulierung-medizinprodukte/medical-device-regulation_online-guide.html">https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/medizinprodukte/regulierung-medizinprodukte/medical-device-regulation_online-guide.html</a>
SWISSMEDIC, Online-Hilfe	Swissmedic, AW-Merkblatt, Online-Hilfe für MEP-Publikationsservice, MU510_00_010d_MB/V2.0 vom 15. Januar 2018
UNMUTH	Nikolai Unmuth, Die organisatorische Umsetzung der Corporate Compliance, CB 2017 S. 177 ff.
WIDMER LÜCHINGER	Corinne Widmer Lüchinger, Die Haftung für fehlerhafte Medizinprodukte, in: Rütscbe Bernhard (Hrsg.), Medizinprodukte: Regulierung und Haftung, 2013, S. 209 ff.
WILDHABER	Isabelle Wildhaber, Zum Begriff des Medizinprodukts, in: Rütscbe (Hrsg.), Medizinprodukte: Regulierung und Haftung, 2013, S. 9 ff.