

BMFTR: „Medizintechnische Lösungen in die Patientenversorgung überführen – Klinische Evidenz ohne Verzögerungen belegen“

Sachbericht zum Verwendungsnachweis

(zu Nr. 4.1 NKBF 2017)

Teil 1: Kurzbericht

Zuwendungsempfänger: **aap Implantate AG**

FKZ: **13GW0449B**

Vorhabensbezeichnung: **Klinische Evidenz: Antibakterielle Wirksamkeit
silberbeschichteter Implantate zur Infektionsprophylaxe
(KV-AgIm-II)_Innovationsbeihilfe**

Laufzeit des Vorhabens: **01.11.2019 – 31.12.2025**

1. Aufgabenstellung

Ein Ziel des Forschungsprojekts KV-AgIm-II (Modul 2) war die Durchführung einer multizentrischen klinischen Studie am Menschen, um die Sicherheit und Wirksamkeit des antibakteriellen LOQTEQ®-Systems nachzuweisen, mit der Aussicht, auf Grundlage der klinischen Daten nach dem Projektende eine Zulassung für diese technologische Entwicklung zu erhalten. Die Implantate des antibakteriellen LOQTEQ®-Systems sind für die infektionsprophylaktische interne Fixierung von Frakturen und die Korrektur von Deformitäten oder Fehlstellungen vorgesehen und bestehen aus einer silberbeschichteten Titanlegierung. Dabei sind sowohl Knochenplatten als auch Knochenschrauben antibakteriell beschichtet.

Die Humanstudie (Teilprojekt „13GW0449B_Innovationsbeihilfe“) sollte als randomisierte kontrollierte multizentrische Studie (RCT) konzipiert werden, um die Nichtunterlegenheit des antibakteriellen LOQTEQ®-Systems im Vergleich zum unbeschichteten LOQTEQ®-System in einer kontrollierten Patientenpopulation zu untersuchen und damit den Goldstandard im Studiendesign zu erfüllen.

Die Patienten sollten nach dem Zufallsprinzip einer Behandlungsgruppe (beschichtetes vs. unbeschichtetes Implantat) zugewiesen werden, um Verzerrungen bei der Datengenerierung zu vermeiden und eine statistisch zuverlässige Auswertung zu ermöglichen.

Repräsentative Prüfprodukte in der klinischen Studie sollten silberbeschichtete Platten und Schrauben für ein Sprunggelenksystem sein, da dieses System eine der höchsten Infektionsraten und Frakturhäufigkeiten aufweist.

Studienbegleitend sollten im „Teilprojekt 13GW0449A_Ausbildungsbeihilfe“ die relevanten Qualifikationen hinsichtlich der klinischen Validierung (z. B. die Erweiterung bzw.

Aktualisierung der regulatorischen Expertise zur Durchführung klinischer Studien) im Unternehmen etabliert werden.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Voraussetzung für die Durchführung des Vorhabens (Klinische Studie) war die vorherige Genehmigung der Bundesoberbehörde und zustimmende Bewertung durch die federführende Ethik-Kommission. Darüber hinaus mussten relevante Prüfzentren ausgewählt und initiiert, sowie eine qualifizierte CRO (Clinical Research Organisation) unter Vertrag genommen werden. Eine weitere wichtige Voraussetzung für die Durchführung des Vorhabens war die Beauftragung eines Zentrallabors, das die für diese Studie spezifischen Silberionen-Analysen nach einem validierten Prozess durchführen konnte. Außerdem mussten die Prüfer gemäß den regulatorischen Anforderungen geschult werden.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Das Vorhaben (Teilprojekt: Innovationsbeihilfe) wurde entsprechend dem in der Vorhabensbeschreibung skizzierten Arbeitsplan gestartet und umgesetzt. Bei der Umsetzung waren die Kommunikation mit den Behörden und Ethikkommissionen, die Projektsteuerung, die Kommunikation mit den Projektbeteiligten, die Rekrutierung, Behandlung und Nachverfolgung der Studienpatienten, die Überwachung der Produktsicherheit und die Sicherstellung einer angemessenen Datenqualität entscheidende Arbeitspakete. Im Forschungsvorhaben konnte die notwendige Anzahl von Patient:innen für die klinische Studie (Fraktur der Fibula) rekrutiert und die Nichtunterlegenheit des Prüfprodukts nachgewiesen werden.

Während des Vorhabens wandten die Projektmitarbeiter das in den Weiterbildungen (Teilprojekt: Ausbildungsbeihilfe) vermittelte und während der klinischen Studie – auch im Austausch mit den Experten der CRO - erarbeitete Wissen fortwährend in der täglichen Projektarbeit an, festigten es und gaben es an andere aap-Mitarbeiter weiter („Training on the Job“). Somit erfolgte der praktische Wissenstransfer aus dem Projekt in das Unternehmen hinein.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Um das geistige Eigentum in Bezug auf die Technologie sowie die zugrunde liegenden Mechanismen und Zusammenhänge zu schützen, wurde im Unternehmen frühzeitig eine umfassende und robuste Patentfamilie für Osteosynthesematerialien mit Nanosilber weltweit aufgebaut. Über eine europäische Patentanmeldung wurde die Technologie auf nationale Patentanmeldungen in Europa sowie auf weltweite nationale Patentanmeldungen übertragen.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Im Rahmen des Einzelvorhabens wurde erfolgreich mit fünfzehn klinischen Prüfzentren, einer Clinical Research Organisation (CRO) und einem Zentrallabor zusammengearbeitet.

BMFTR: „Medizintechnische Lösungen in die Patientenversorgung überführen – Klinische Evidenz ohne Verzögerungen belegen“

Sachbericht zum Verwendungsnachweis

(zu Nr. 4.1 NKBF 2017)

Teil 2: Eingehende Darstellung

Zuwendungsempfänger: **aap Implantate AG**

FKZ: 13GW0449B

Vorhabensbezeichnung: **Klinische Evidenz: Antibakterielle Wirksamkeit
silberbeschichteter Implantate zur Infektionsprophylaxe
(KV-AgIm-II)_Innovationsbeihilfe**

Laufzeit des Vorhabens: **01.11.2019 – 31.12.2025**

Inhaltsverzeichnis

1. Verwendung der Zuwendung - Erzielte Ergebnisse	2
AP 1: Kommunikation mit Behörden und Ethikkommission	2
AP 2: Projektsteuerung und Kommunikation	2
AP 3: Rekrutierung, Behandlung und Nachverfolgung der Studienpatienten	3
AP 4: Sicherstellung der ordnungsgemäßen Studiendurchführung	3
AP 5: Überwachung der Produktsicherheit.....	4
AP 6: Sicherstellung einer angemessenen Datenqualität	4
AP 7: Auswertung und Bericht	5
AP 8: Weiterbildung der aap Mitarbeiter	5
AP 9: aap interne Aufbereitung der Daten zur Zulassung.....	6
2. Zum zahlenmäßigen Nachweis.....	6
3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeiten	7
4. Voraussichtlicher Projektnutzen und Verwertbarkeit	7
5. Erkenntnisse Dritter	8
6. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen	9

1. Verwendung der Zuwendung - Erzielte Ergebnisse

AP 1: Kommunikation mit Behörden und Ethikkommission

Das Ziel des Arbeitspakets 1 war die Bearbeitung und Überwachung genehmigungspflichtiger Prozesse während der klinischen Studie, einschließlich wesentlicher Änderungen des klinischen Prüfplans, des Handbuch des Prüfers oder der Patient:inneninformation, wie sie sich beispielsweise aus einer geänderten Risikobewertung ergeben. Dazu gehörte auch die Erfüllung von Informationspflichten gegenüber den zuständigen Behörden und Ethikkommissionen, beispielsweise durch Berichte über meldepflichtige Ereignisse, den Studienfortschritt oder die Beendigung der Studie.

So wurden im Verlauf des Projekts koordinierende Tätigkeiten sowohl mit der federführenden Ethikkommission des Universitätsklinikums Gießen als auch mit der zuständigen Bundesbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - BfArM) durchgeführt. Von besonderer Bedeutung war dabei unter anderem die Anpassung des klinischen Prüfplans (CIP 4.0), um die durch die Einführung der Medical Device Regulation (MDR) geänderten Anforderungen an das Meldewesen von Sicherheitsereignissen korrekt umzusetzen, und die Anpassung des klinischen Prüfplans (CIP 5.0), um auf die anfänglich schleppende Rekrutierung von Patient:innen reagieren zu können. Der an das überarbeitete Studiendesign angepasste klinische Prüfplan mit entsprechend adaptierter Zielfraktur und aktualisiertem Handbuch des Prüfers wurde von den Ethikkommissionen zustimmend bewertet und von der Bundesoberbehörde genehmigt. Eine weitere wesentliche Änderung während des Studienverlaufs war die Anpassung des klinischen Prüfplans (CIP 7.0) und die damit einhergehende Reduktion der Fallzahl von 254 auf 160 Patient:innen. Zusätzlich zu diesen Aktivitäten erfolgten Einreichungen bei den Ethikkommissionen zur Nachmeldung von Prüfärzt:innen und zur Neuanschuldung weiterer Prüfzentren.

AP 2: Projektsteuerung und Kommunikation

Das Ziel von Arbeitspaket 2 bestand in der Koordination der Aktivitäten des Sponsors, der CRO, der Studienteams an den teilnehmenden Kliniken und dem Zentrallabor. Dazu gehörten auch die Überwachung, Steuerung und Dokumentation des Projektfortschritts und des Ressourceneinsatzes. Nach außen hin sollte ein ausreichender Informationsfluss an die teilnehmenden Ärzt:innen sowie die Bereitstellung von Informationen zu Patientensicherheit und Durchführungsaspekten gewährleistet werden. Intern sollten eine adäquate Kommunikationsstruktur und die Bereitstellung der jeweils relevanten Informationen für alle beteiligten Fachbereiche und externen Partner sichergestellt werden. Ein regelmäßiger Abgleich des geplanten gegen den tatsächlichen Budgetverbrauch sowie die Kontrolle und Freigabe von Forderungen zu Studienleistungen (z. B. Fremdleistungen, Prüferhonorare) gehörten ebenfalls zum Aufgabenpaket.

Im Verlauf der Studie erfolgte auf Basis der Aufgabenstellung des Arbeitspaketes die planerische und koordinierende Kommunikation mit den Prüfzentren, die bereits die

Zustimmung der Ethikkommission erhalten hatten. Dies umfasste Vertragserstellung oder Vertragsanpassung, die Zusammensetzung der Studienteams, die Erörterung zentrumsspezifischer Besonderheiten bei der Studiendurchführung und die Planung der Initiierung. Ebenso erfolgte die Kontaktaufnahme zu neuen klinischen Prüfzentren sowie die Vorbereitung der Einreichung der erforderlichen Unterlagen bei der Ethik-Kommission, zu denen unter anderem Verträge, die Zusammensetzung des Studienteams, Pre-Study-Visits und die Dokumentation gehörten. Währenddessen wurden die Aktivitäten mit den klinischen Prüfzentren und dem Zentrallabor koordiniert, die CRO betreut, Anpassungen und Verlängerungen der Patient:innenversicherung vorgenommen und eine interne sowie externe projektbezogene Kommunikation geführt.

AP 3: Rekrutierung, Behandlung und Nachverfolgung der Studienpatienten

Ziel des Arbeitspakets 3 war die Auswahl und der Einschluss der erforderlichen Patient:innen in die klinische Studie, sowie deren Behandlung und Nachverfolgung. Die Studienteilnehmer:innen sollten entsprechend der im Prüfplan vorgegebenen Kriterien für eine Studienteilnahme aus dem Patientenpool der jeweiligen klinischen Prüfzentren identifiziert werden. Mit den Studienteilnehmer:innen sollte ein Informationsgespräch geführt werden, in dem sie alle notwendigen Informationen erhalten sollten, um eine Zustimmung zur Teilnahme zu ermöglichen. Die Implantation des Prüf- oder des Vergleichsprodukts sollte entsprechend den Vorgaben des Prüfplans und der Begleitdokumentation zum Produkt erfolgen. Die Nachverfolgung der Studienteilnehmer:innen und die Erhebung und Dokumentation von Daten zum Heilungsverlauf sollten gemäß den Vorgaben des Prüfplans erfolgen.

Der Studienstart der klinischen Humanstudie fand im Dezember 2021 statt, wobei im Jahr 2022 nur sehr wenige Studienteilnehmer:innen in die Studie eingeschlossen werden konnten. Aufgrund der schleppenden Rekrutierung wurde entschieden, die Zielfraktur anzupassen und an geeigneter Stelle Anpassungen im Studienprotokoll vorzunehmen, um die Rekrutierung zu verbessern. Nach der erfolgreichen Freigabe des angepassten klinischen Prüfplans konnten 2023 bereits mehr als 100 Patient:innen und 2024 eine ähnlich hohe Anzahl in die Studie eingeschlossen werden. Aufgrund der genehmigten Reduzierung der Patientenzahl war es möglich, die Rekrutierung im August 2024 und die Nachsorge des letzten eingebundenen Patienten im August 2025 abzuschließen.

AP 4: Sicherstellung der ordnungsgemäßen Studiendurchführung

Ziel des Arbeitspakets 4 war es, durch das Training der Studienzentren im Rahmen der Initiierung und auch während des Verlaufs der Studie, durch klinisches Monitoring vor Ort und durch die Sicherstellung einer adäquaten Dokumentationsqualität eine ausreichende Anzahl von Datensätzen von konform behandeltem Patient:innen für die abschließende Auswertung zur Verfügung zu haben. Die Trainingsmaßnahmen sollten dabei entsprechend der jeweiligen Aufgaben für das beteiligte Studienpersonal durchgeführt werden. Beispielsweise sollten zentrale Prüfarzttreffen und Initiierungsbesuche vor Beginn der Rekrutierung stattfinden. Zudem sollte sichergestellt werden, dass die Prüfarzt:innen die

geforderte Qualifikation zum Prüfarzt erfüllen und entsprechende Fortbildungszertifikate vorweisen können. Die Einhaltung des Prüfplans und der rechtlichen Vorgaben durch die Prüfarzte sollte durch eine Kombination aus Vor-Ort-Maßnahmen und datenbasierten Plausibilitätsprüfungen sichergestellt werden. Vor der Archivierung sollte die komplette Studiendokumentation am Prüfzentrum im Rahmen einer Close-Out-Visite und auch die Vollständigkeit des beim Sponsor liegenden Trial Master Files nochmals auf Richtigkeit und Vollständigkeit geprüft werden.

Im Rahmen der klinischen Prüfung wurde mit deutschlandweit etwa 30 Krankenhäusern über die mögliche Durchführung der Studie gesprochen, wobei 15 klinische Studienzentren in die Studie eingebunden wurden. Dabei wurden an 13 klinischen Studienzentren Patient:innen in die Studie eingeschlossen. Jedes dieser Zentren wurde zu Beginn auf den Prüfplan und die regulatorischen Vorgaben trainiert. Die von der Bundesärztekammer geforderten Weiterbildungen für Prüfarzte wurden nach Bedarf und aufgrund von Routinevorgaben organisiert und dokumentiert. Des Weiteren wurden im Studienverlauf eine hohe Anzahl von Monitoring-Visiten durchgeführt, um die Einhaltung der ordnungsgemäßen Vorgaben sicherzustellen.

AP 5: Überwachung der Produktsicherheit

Ziel von Arbeitspaket 5 war es, durch die Erstellung und Pflege einer Sicherheitsdatenbank sowie durch die Erfassung von meldepflichtigen Ereignissen relevante Ereignisse im Rahmen der Studie zu erfassen, diese ordnungsgemäß zu bewerten und gegebenenfalls zu melden. Im Verlauf der Studie sollten alle von den Zentren gemeldeten Ereignisse erfasst, intern verarbeitet und entsprechend nachverfolgt werden. Zusätzlich sollte auf Basis der elektronisch übermittelten Daten nach weiteren möglicherweise meldepflichtigen Ereignissen gesucht und die Studienteilnehmer:innen bei Bedarf darauf aufmerksam gemacht werden.

Die Produktsicherheit wurde mit Beginn der klinischen Prüfung im Jahr 2021 wie geplant überwacht. Aufgetretene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) wurden - genau wie vorgeschriebene vierteljährliche Übersichten - fristgerecht an die Bundesoberbehörde gemeldet. Bei Inspektionen durch die Landesbehörden beim Sponsor und bei drei klinischen Prüfzentren wurden keine Mängel bezüglich der Überwachung der Produktsicherheit festgestellt.

AP 6: Sicherstellung einer angemessenen Datenqualität

Ziel des Arbeitspakets 6 war es, durch Verwaltung über eine Studiendatenbank, durch Monitoring Visiten und durch statistische Aufbereitung sicherzustellen, dass die im Rahmen der Studie erhobenen Daten konsistent und plausibel sind und in einem lesbaren Datenformat für die statistische Auswertung und Archivierung vorliegen.

Mit dem Studienstart der klinischen Humanstudie im Dezember 2021 begann die Sicherstellung einer angemessenen Datenqualität. Im Rahmen der Initiierung wurden das erste Studienzentrum und alle weiteren auf die in der Studie verwendete elektronische Studiendatenbank (eCRF) trainiert. Durch eine hohe Anzahl von Monitoring-Visiten an den Studienzentren wurde sichergestellt, dass die angestrebte Datenqualität erreicht wurde.

AP 7: Auswertung und Bericht

Das Ziel von Arbeitspaket 7 bestand darin, einen klinischen Abschlussbericht entsprechend den regulatorischen Anforderungen zu erstellen, der für die Beantragung der Marktzulassung verwendet werden kann. Hierzu sollten alle relevanten Ergebnisse der klinischen Prüfung statistisch nach einem vor Studienbeginn definierten Statistischen Analyseplan ausgewertet, zusammengefasst und im Hinblick auf die definierten Ziele der Studie bewertet werden. Der Abschlussbericht sollte zudem als Grundlage für eine wissenschaftliche Publikation zur Studie dienen.

Der erstellte Abschlussbericht führt auf, dass das primäre Ziel der klinischen Studie erreicht wurde und dadurch die Nichtunterlegenheit des antibakteriell beschichteten LOQTEQ®-Systems gegenüber dem unbeschichteten System nachgewiesen wurde.

AP 8: Weiterbildung der aap Mitarbeiter

Das Ziel von Arbeitspaket 8 bestand darin, aap-Mitarbeiter, die mit der Koordination der klinischen Studie betraut sind, in der ordnungsgemäßen Durchführung klinischer Studien gemäß ISO 14155 unter Berücksichtigung regulatorischer Anforderungen zu schulen. Zu diesem Zweck sollten die Mitarbeiter geeignete Fortbildungsveranstaltungen zu den Themenschwerpunkten Methodik, Projektmanagement, regulatorische Anforderungen und Vendor-Management im Bereich klinische Studien besuchen. Das erworbene Wissen sollte im Rahmen der Studie praktisch umgesetzt und vertieft werden. Darüber hinaus sollten die in AP 8 erworbenen Kenntnisse in den AP 1–7 und AP 9 praktisch angewandt werden, um eine Vertiefung der Kenntnisse zu gewährleisten und diese zukünftig in anderen klinischen Projekten anzuwenden.

Die aap-Mitarbeiter wurden durch die Teilnahme an Weiterbildungen zu den in der folgenden Tabelle aufgeführten Themen geschult. Die Projektmitarbeiter wandten das in den Weiterbildungen vermittelte und während der Fortführung der klinischen Studie – auch im Austausch mit den Experten der CRO – erarbeitete Wissen in der täglichen Projektarbeit an, festigten es und gaben es an andere aap-Mitarbeiter weiter („Training on the Job“). Somit erfolgte der praktische Wissenstransfer aus dem Projekt in das Unternehmen hinein.

Thema der Fortbildung	Praktische Anwendung
Klinische Prüfung von Medizinprodukten 2021	Wissenserweiterung Anforderungen MDR
Basiswissen Statistik klinischer Prüfungen	Berechnung Fallzahl CIP 5.0 und CIP 8.0
Kostenkalkulation und Budgetierung klinischer Prüfungen	Budgetierung Änderung Zielfraktur
Monitoring von Medizinprodukte-Studien	Umstellung 100% Monitoring zu Risk-Based Monitoring
Qualitätsmanagement in der Medizinprodukteindustrie nach ISO 13485	Qualitätssicherung Produktion Prüfmuster

Clinical Affairs Manager	Nutzung der Ergebnisse der klinischen Studie für die klinische Bewertung
Verantwortliche Person nach Artikel 15 MDR - PRRC	Ernennung als PRRC (Person Responsible for Regulatory Compliance) für klinische Studien
Arzneimittel? Medizinprodukt? Kombinationsprodukt?	Identifizieren der nötigen Anforderungen für ein Kombinationsprodukt
Technische Dokumentation	Erstellung der Technischen Dokumentation nach aktuellen Anforderungen
Risikomanagement nach ISO 14971	Aufrechterhalten der Risikomanagementakte
Biokompatibilität nach ISO 10993	Planung nötiger Untersuchungen nach grundlegender Aktualisierung der regulatorischen Vorgaben
Usability von Medizinprodukten	Erstellung der Gebrauchstauglichkeitsakte

AP 9: aap interne Aufbereitung der Daten zur Zulassung

Das Ziel von Arbeitspaket 9 bestand darin, alle erforderlichen Daten so aufzubereiten, dass diese bei der benannten Stelle oder anderen Zulassungs- oder Regulierungsbehörden für verschiedenste Zwecke eingereicht werden können. Die geschulten Mitarbeiter sollten ihr neues Wissen direkt anwenden können, um reibungslose Zulassungsaktivitäten zu ermöglichen.

Mit Hilfe der aufbereiteten Daten und des klinischen Abschlussberichts konnte die Nichtunterlegenheit des antibakteriell beschichteten LOQTEQ®-Systems gegenüber dem unbeschichteten System nachgewiesen werden. Alle in der klinischen Studie verwendeten Dokumente – wie zum Beispiel der klinische Prüfplan, das Handbuch des Prüfers, der Datenmanagementplan, der Datenübertragungsplan, die elektronischen Fallberichtformulare und der klinische Abschlussbericht – wurden in einer so hohen Qualität erstellt, dass sie den durchgeführten Prüfungen standhielten und auch in Zukunft als Nachweis für regulatorische Zwecke verwendet werden können.

2. Zum zahlenmäßigen Nachweis

Die sonstigen unmittelbaren Vorhabenskosten (Pos. 0850) lagen etwa 16 Prozent unter dem ursprünglich geplanten Ansatz. Grund hierfür war neben der Reduzierung der Fallzahl von 254 auf 160 Patient:innen das effektive und effiziente Management bei der Betreuung der klinischen Prüfzentren, der klinischen Forschungsorganisation sowie der Labore.

Durch die bewilligte kostenneutrale Projektverlängerung bis zum 31.12.2025 konnten die Arbeiten in allen Kernbereichen erfolgreich abgeschlossen werden. Die getroffenen Maßnahmen gewährleisteten, dass alle wesentlichen Projektziele erreicht wurden und der geplante wissenschaftliche Fortschritt nachhaltig gesichert ist.

3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeiten

Das Projekt umfasste eine bedeutende klinische Studie zur Entwicklung einer innovativen antibakteriellen Implantattechnologie, die an 15 Krankenhäusern mit 202 Patient:innen durchgeführt wurde. Die Ergebnisse bestätigen die Sicherheit der Technologie, was einen wichtigen Schritt in Richtung CE-Zulassung und internationaler Anerkennung darstellt. Der Abschluss der Studie markiert einen Meilenstein in der Produktentwicklung und eröffnet Potenziale für zukünftige industrielle Partnerschaften. Die durchgeführten Arbeiten, von der Forschung bis zur funktionellen Validierung, waren notwendig und zielgerichtet, um den wissenschaftlichen Fortschritt zu sichern. Die erzielten Meilensteine bilden eine solide Basis für die Entwicklung in weitere mögliche therapeutische Anwendungen. Die Projektmittel wurden effizient und effektiv eingesetzt, was die Bedeutung der sorgfältigen Planung und Durchführung unterstreicht.

4. Voraussichtlicher Projektnutzen und Verwertbarkeit

Das Fördervorhaben hat maßgeblich dazu beigetragen, die Projektarbeiten effizient und zielgerichtet umzusetzen. Die Technologieentwicklung hat bedeutende Auswirkungen auf Gesellschaft, Wirtschaft und Umwelt. Insbesondere die Reduzierung von Infektionen nach chirurgischen Eingriffen führt zu kürzeren Krankenhausaufenthalten und einer verbesserten Lebensqualität der Patient:innen. Aufgrund von Resistenzen gegen Antibiotika ist dabei eine Lösung ohne die Verwendung dieser zu bevorzugen. Die Entwicklung antibakterieller Implantate, insbesondere solcher, die mit Silber behandelt wurden, trägt zur Senkung der Infektionsraten bei. Dies verringert wiederum die Belastung des Gesundheitssystems und beschleunigt die Genesung der Patient:innen.

Die Technologie hat das Potenzial, in weiteren medizinischen Bereichen wie der Zahnmedizin, der Kardiologie und der Orthopädie angewendet zu werden. Dadurch wird das industrielle Wachstum Europas vorangetrieben. Zudem kann die Technologie die Hygiene in Krankenhäusern durch antibakterielle Oberflächen verbessern und sich auch in der Veterinärmedizin einsetzen lassen, was wiederum die Gesundheit von Mensch und Tier fördert.

Der Fokus der Technologieentwicklung auf nachhaltige Materialforschung und Nanotechnologie stärkt die Wettbewerbsfähigkeit Europas und fördert die Umweltverantwortung. Das Projekt unterstützt die Bekämpfung der Antibiotikaresistenz (AMR), indem es die Ausbreitung pathogener Mikroorganismen verhindert. Langfristig wird erwartet, dass die Ergebnisse des Projektes die Position der aap Implantate AG auf dem europäischen Markt stärken und zu Mitarbeiterwachstum führen.

Insgesamt trägt das Projekt zur Erreichung mehrerer nachhaltiger Entwicklungsziele der Vereinten Nationen bei, insbesondere in den Bereichen Gesundheit, Wirtschaftswachstum, Innovation, nachhaltige Infrastruktur und der verantwortungsvollen Nutzung von Ressourcen. Es trägt dazu bei, die medizinische Versorgung zu verbessern und ökologische sowie wirtschaftliche Nachhaltigkeit zu fördern.

Die aap Implantate AG verfolgt eine klare Expansionsstrategie für ihre innovative antibakterielle Technologieentwicklung. Nach erfolgreicher Zulassung in Deutschland und den USA plant das Unternehmen, die Technologie direkt über das Vertriebsteam zu vertreiben. In Deutschland ist die aap Implantate AG bereits bei nahezu allen Klinikgruppen gelistet, was nahezu 100 % des Marktpotenzials abdeckt. In den USA hat das Unternehmen Verträge mit fast 100 Klinikgruppen abgeschlossen, was den Zugang zu über 2.000 Kliniken ermöglicht. Dieses Netzwerk wird kontinuierlich ausgebaut, um die Technologie nach Erhalt der CE- und FDA-Zertifizierungen in den Verkehr zu bringen.

Der indirekte Vertrieb wird über weltweite Vertriebspartner erfolgen. Diese Partner werden regelmäßig über den Fortschritt der Zertifizierungsprozesse informiert, um die jeweiligen lokalen Zulassungsanforderungen zu erfüllen, insbesondere in Fällen, in denen CE- oder FDA-Zulassungen nicht anerkannt werden.

Das Lizenzgeschäft basiert auf der Plattformtechnologie der Silberbeschichtung. Das Geschäftsmodell sieht den Verkauf von Exklusivlizenzen im Wert zwischen 2 und 6 Millionen Euro vor, ergänzt durch Lizenzgebühren von 4-6% des Umsatzes. Ziel ist es, die aap Implantate AG als Dienstleister für antibakterielle Technologien zu positionieren, um einerseits sowohl das Produktions-Know-how zu kapitalisieren als auch die Stückkosten zu optimieren und andererseits weiteren Patientengruppen und Gesundheitssystemen die Vorteile von innovativen silberbeschichteten Medizinprodukten zugänglich zu machen. Es wurden bereits Machbarkeitsstudien mit bekannten Herstellern erfolgreich durchgeführt, was die technische und marktbezogene Reife der Plattform unterstreicht.

5. Erkenntnisse Dritter

Derzeit befinden sich weltweit etwa 40 Ansätze zur Implementierung antibakterieller Eigenschaften in medizinischen Anwendungen in der Entwicklung. Davon konzentrieren sich etwa 20 auf Langzeitanwendungen über 30 Tage, die invasiv implantiert werden, ohne den Einsatz von Antibiotika. Die meisten dieser Ansätze sind noch in frühen Entwicklungsstadien. Besonders zwei Technologien, die Technologieentwicklung der aap Implantate AG und Bactiguard® (Zimmer Biomet) basieren auf kostengünstigen und skalierbaren Verfahren, während andere auf physikalischen oder chemischen Gasphasenabscheidungsverfahren beruhen, die zeitaufwändig und teuer sind.

Fünf antibakterielle Produkte haben bisher die CE-Kennzeichnung erhalten:

- **Implantcast GmbH (Buxtehude, Deutschland):** CE-Zertifizierung 2013 für Mega-Endoprothesen, mit klinischem Nutzen, jedoch mögliche Nebenwirkungen durch hohe Silberkonzentration.
- **Accentus Medical Ltd. (Didcot/Oxfordshire, Vereinigtes Königreich):** CE-Zertifizierung 2012, jedoch ohne nachweisbaren klinischen Nutzen.
- **Normmed Medikal San. ve Tic. A.Ş. (Ankara, Türkei):** Seit 2014 auf dem Markt, aber ohne Nachweis der antibakteriellen Wirksamkeit.
- **Silver Bullet Therapeutics, Inc. (San Jose/Kalifornien, USA):** 2015 Zulassung für antibakterielle Schrauben, jedoch kein Transfer auf andere Systeme.

- **Zimmer Biomet Holdings, Inc. (Warsaw, Indiana, USA):** 2021 CE-Zertifizierung für intramedulläres Nagelsystem, das Bakterien nur hemmt, aber nicht abtötet.

6. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen

Das Studiendesign der klinischen Studie wurde bereits 2022 publiziert: Silver-coated versus uncoated locking plates in subjects with fractures of the distal tibia: a randomized, subject and observer-blinded, multi-center non-inferiority study (Dr. Stefan Schoder, Michel Lafuente, Prof. Dr. Dr. Volker Alt *Trials* 2022, 23:968; DOI: 10.1186/s13063-022-06919-0)

Die Veröffentlichung (Einreichung zur Veröffentlichung) der Studienergebnisse unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. Volker Alt ist für 2026 geplant. Danach steht es den an der klinischen Studie beteiligten Zentren frei, eigene Veröffentlichungen der Ergebnisse zu verfolgen.

Darüber hinaus ist geplant, die Studienergebnisse im Rahmen eines Lunch-Symposiums auf der DKOU (Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie) sowie auf weiteren Kongressen vorzustellen.