

## Auswirkungen der MDR und des neuen MPG 2021 auf die medizintechnisch-klinische Forschung und die Entwicklung von neuen Produktansätzen

- a.o.Prof. Heinrich Schima, Med. Univ. Wien
- Dr. Cristina Rubiolo, MED-EL Inc, Innsbruck
- Dr. Sabine Embacher-Aichhorn, KKS, Med. Univ. Innsbruck

Lisavienna Regulatory Conference 2021  
Auswirkungen der MDR und des neuen MPG 2021 auf die medizintechnisch-klinische  
Forschung und die Entwicklung von neuen Produktansätzen

## Geänderte Rahmenbedingungen für akademische klinische Studien

- Unterschiede der klinischen Studien nach MDR Art. 62 vs. Art. 82  
und die Umsetzung im MPG
- Änderungen und Auswirkungen auf die akademische Forschung

a.o.Univ.Prof. DI.Dr. Heinrich Schima, Med. Univ. Wien

## Disclosures

Unsere Arbeitsgruppe erhielt/erhält industrielle Forschungs-Drittmittel von Abbott, Acandis, Berlin-Heart, Dideco, Fresenius, Micromed, Medtronic

H.Schima war zeitweise Konsulent von Fresenius, Micromed und Medtronic.

Dieser Vortrag wurde in keiner Weise von Firmen finanziell unterstützt.

## Zum meinem persönlichen Hintergrund:

- DI der Elektronik/Regelungstechnik, zusätzlich ausgewählte Fächer des Medizinstudiums, Doktorat in Medizinischer Meßtechnik
- Seit 1985/86 in Entwicklung und klinischem Einsatz von Herzersatz- und Herzunterstützungssystemen tätig.
- Leitung einer etwa 15-köpfigen Arbeitsgruppe in Forschung und Klinik an der MUW
- Mitglied der Ethikkommission der MUW seit 2011
- Ehemals Chairman der Fellows der EAMBES, 3 weitere Präsidenschaften von internationalen Gesellschaften im Bereich der künstlichen Organe.
- Derzeit Sprecher der Österreichischen Gesellschaft für BMT zu MPG-Fragen

## Inhalt:

- Unterscheidung von Zulassungs-Studien und Studien der Frühphasen einer Entwicklung in der Medical Device Regulation (MDR)
- Besondere Aspekte der Early Development Clinical Studies:
  - im Vergleich mit Pharmastudien,
  - im Vergleich mit Studien spätererer Entwicklungsphasen
  - hinsichtlich der gewonnenen Daten und ihrer Verwendung
- Die Umsetzung im MPG 2021
- Ausblick

## Patientensicherheit zu Aller-Erst !!

Aber es ist auch klar: **„The only absolutely safe device is no device!“**

Die sicherste Möglichkeit, Schäden durch Medizinprodukte zu verhindern, ist die Entfernung jeglicher Medizinprodukte.

Das wäre aber offenkundig eine lebensbedrohende Lösung für sehr viele Patienten!

→ Es gibt immer ein Nutzen-Risiko-Verhältnis.

→ Dieses muß auch für die ersten von einer neuen Entwicklung betroffenen Patienten gegeben sein. Wenn es da noch keinen individuellen Nutzen geben sollte, müssen die Risiken besonders gering sein.

## Unterscheidung von Zulassungs-Studien und Studien der Frühphasen einer Entwicklung in der Medical Device Regulation

Im Gegensatz zur früheren Medical-Device-Directive (MDD1993) ist die Medical-Device-Regulation (MDR2017) nicht Richtlinie sondern EU weites Gesetz.

- Artikel 62ff regelt die Durchführung von klinischen Prüfungen, die Teil einer Konformitätsbewertung für eine Zulassung von Medizinprodukten auf dem Europäischen Markt sind (CE-Zulassungs-Studien).
- Artikel 74 regelt Klinische Prüfungen in Bezug auf Produkte, die bereits eine CE-Kennzeichnung tragen.
- Artikel 82 führt ausdrücklich klinische Studien an, die nicht unter die in Artikel 62.1 angeführten Zwecke der Konformitätsbewertung fallen.

## Eigenschaften der typischen klinischen Pilot-Studie:

*Medical-Device Coordination Group Document MDCG 2021-6, Abschnitt 5:*

- A pilot clinical investigation is typically an early-stage clinical investigation, which includes the following types:
  - First in human clinical investigation
  - Early feasibility clinical investigation
  - Traditional feasibility clinical investigation
- These clinical investigation designs are further described in the standard ISO 14155:2020.
- In general, pilot stage clinical investigations are designed to enroll a limited number of subjects to assess a device early in its development phase with respect to the initial clinical safety and performance (e.g. device functionality). The results of this kind of clinical investigation may guide further device design modifications or provide further information for the design of a subsequent clinical investigation. The outcomes of an early-stage clinical investigation can often support further development and iterative changes to the device. The data generated in pilot stage clinical investigations are in general insufficient to CE mark the device.

## **MDR Artikel 62ff Zum Nachweis der Konformität von Produkten durchgeführte klinische Prüfungen**

(1) Bei klinischen Prüfungen haben Konzeption, Genehmigung, Durchführung, Aufzeichnung und Berichterstattung gemäß den Bestimmungen des vorliegenden Artikels und der Artikel 63 bis 80, der nach Artikel 81 erlassenen Rechtsakte und des Anhangs XV zu erfolgen, wenn sie als Teil der klinischen Bewertung für Konformitätsbewertungszwecke zu einem oder mehreren der folgenden Zwecke durchgeführt werden:

- a) zur Feststellung und Überprüfung, dass ein Produkt so ausgelegt, hergestellt und verpackt ist, dass es unter normalen Verwendungsbedingungen .... geeignet ist und die von seinem Hersteller angegebene bezweckte Leistung erbringt...
- b) zur Feststellung und Überprüfung des... klinischen Nutzens eines Produkts;
- c) zur Feststellung und Überprüfung der klinischen Sicherheit... und gegebenenfalls auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen des Produkts und zur Beurteilung, ob diese im Vergleich zu dem von dem Produkt erbrachten Nutzen vertretbare Risiken darstellen.

## **MDR Artikel 82 Anforderungen an sonstige klinische Prüfungen**

- (1) Klinische Prüfungen, die nicht zu einem der in Artikel 62 Absatz 1 genannten Zwecke durchgeführt werden, müssen den Bestimmungen des Artikels 62 Absätze 2 und 3, Absatz 4 Buchstaben b, c, d, f, h und l und Absatz 6 genügen.
- (2) Um bei klinischen Prüfungen, die nicht zu einem der in Artikel 62 Absatz 1 genannten Zwecke durchgeführt werden, die Rechte, die Sicherheit, die Würde und das Wohl der Prüfungsteilnehmer zu schützen und die Einhaltung wissenschaftlicher und ethischer Grundsätze zu gewährleisten, legt jeder betroffene Mitgliedstaat für ihn geeignete zusätzliche Anforderungen für diese Prüfungen fest.

## Der **Entwurf** zum neuen österreichischen Medizinproduktegesetz sah eine Gleichbehandlung von Studien gemäß MDR Art. 82 und Art. 62ff vor:

- § 13. (1) Die Vorgaben dieses Abschnitts gelten für klinische Prüfungen, die zu einem der in Art. 62 Absatz 1 der Verordnung (EU) Nr. 745/2017 genannten Zwecke durchgeführt werden und für klinische Prüfungen gemäß Art. 82 der Verordnung (EU) Nr. 745/2017.
- (2) Für klinische Prüfungen gemäß Art. 82 der Verordnung (EU) Nr. 745/2017 gelten darüber hinaus die Art. 62 bis 77 und 80 der Verordnung (EU) Nr. 745/2017 und die nach Art. 81 der Verordnung (EU) Nr. 745/2017 erlassenen Durchführungsrechtsakte.

## In der Diskussion zur österreichischen Gesetzes-Entstehung und -Anwendung gab und gibt es einige Argumente, die einer Klarstellung bedürfen!:

- Zur Sicherstellung der Patientensicherheit müssten Medizinprodukt-Studien vergleichbar mit Pharmastudien abgehandelt werden.
  - „Frühe Entwicklungsphasen“ und „Prototypen“ seien besonders gefährlich.
  - Eine Überprüfbarkeit durch benannte Stellen müsse auch für die Early-Development-Studien gegeben sein.
  - Eine Unterscheidung von Konformitätsstudien und Early-Development-Studien sei fachlich nicht möglich.
  - Eine Deklaration zu Studienbeginn sollte sich während der Studie nicht ändern.
- Daher sei eine Gleichstellung von Konformitätsstudien und sonstigen klinischen Studien vorzunehmen, denn es dürfe kein Zwei-Klassensystem bei Sicherheit und Qualität geben.

## Einige fundamentale Unterschiede zwischen pharmakologischen Studien und Medizinprodukt-Studien

- Ein appliziertes Pharmakon ist im Allgemeinen nicht mehr entfernbar, Medizinprodukte (MPs) sind mit Ausnahme von manchen Implantaten meistens sofort deaktivierbar, in ihrer Funktion veränderbar oder entfernbar;
- Bei Pharmaka gibt es meist eine Reihe von Nebenwirkungen und Interaktionen mit einer Vielzahl biologischer Prozesse. Der Wirkmechanismus von MPs ist meist sehr unmittelbar und eng begrenzt;
- Aus der Komplexität der Interaktionen bei Pharmaka und der dadurch potenzierten Variabilität von Patientenreaktionen ergibt sich oft eine sehr hohe notwendige Fallzahl bei Prüfungen. Dies ist bei MPs sehr selten der Fall.

## Grundsätzliche Unterschiede zwischen Studien in der Grundlagen- und frühen Entwicklungsforschung gegenüber Zulassungstudien (I): **Sicherheit**

- Die meisten dieser Untersuchungen haben keinerlei Auswirkung auf die Diagnostik und Therapie des Patienten. Allfällige Interventionen am Patienten sind kurzfristig und werden in kürzester Zeit wieder beendet.
- Bei der Verwendung bereits erhobener Daten allein gibt es keinerlei Risiko für die betroffenen Patienten.  
Bei Studien ohne Einfluß auf Diagnostik und Therapie ist nur das Risiko durch Wechselwirkung des Testgeräts sicherheitsrelevant, nicht aber die weitere Funktionalität des Gerätes bzw die Verarbeitung der erhobenen Daten.

## Grundsätzliche Unterschiede zwischen Studien in der Grundlagen- und frühen Entwicklungsforschung gegenüber Zulassungstudien (II):

### Dokumentation

- In der **Grundlagenforschung** gibt es neue Ideen, erste Hypothesen, die erst auf ihre mögliche Richtigkeit untersucht werden müssen. Die Methoden sind noch auszuwählen (Beispiel Software-Strategien) und zu optimieren.  
Bei einer **Konformitäts-Studie** für ein zulassungsreifes Medizinprodukt hingegen gibt es eine genau definierte Zielvorstellung der Produktentwicklung, klare Vorgaben für die Konstruktion oder auch Softwareerstellung, daher auch eine umfassende Dokumentation mit den erfolgten Zwischenschritten.
- Grundlagenforschungen, selbst solche, bei denen nur Patientendaten für Studentenarbeiten und Pilot-Auswertungen verwendet werden, müssen **von der Ethikkommission genehmigt** werden. Gemäß dem neuen MPG (§13.3) sind sie **der Behörde zu melden**, wofür die EK-Unterlagen ausreichen sollten!

## Grundsätzliche Unterschiede zwischen Studien in der Grundlagen- und frühen Entwicklungsforschung gegenüber Zulassungstudien (III):

### Verwendbarkeit durch jedermann/jedefrau

- Die Testgeräte werden nur von wenigen Fachleuten bedient, die das System entweder selbst entwickelt haben oder speziell eingeschult wurden. Demgegenüber müssen fertige Medizinprodukte für „**Pack and Go**“ geeignet sein, also in Auslegung aller physikalischen und chemischen Eigenschaften sowie der Dokumentation zumindest von jeder einschlägigen Fachperson (gegebenenfalls nach standardisierter Einschulung) ohne Gefahr in Betrieb zu nehmen sein.
- Die Dokumentation in Grundlagenstudien und frühen Entwicklungsforschung muß die **Sicherheit für den Patienten** nachweisen, sowie die **wissenschaftlich sinnvolle Vorgangsweise, die von der Ethikkommission bewertet wird**.  
Darüber hinausgehende Forderungen nach Unterlagen müssen vermieden werden, da sie die Innovation durch nicht gerechtfertigten Bürokratie-Ballast verzögern oder gar verhindern würden.



## Grundsätzliche Unterschiede zwischen Studien in der Grundlagen- und frühen Entwicklungsforschung gegenüber Zulassungstudien (IV):

### **Veränderungen während der Studie:**

- Gerade in Grundlagenstudien und Pilotstudien können Änderungen und Optimierungen z.B. der Software während der Studie vorkommen oder im Zweck der Studie sogar vorgesehen sein. Demgegenüber muß das Medizinprodukt in einer Konformitätsstudie in endgültiger Version vorliegen. Jede Änderung würde einen beträchtlichen Mehraufwand oder gar eine neue Studie erfordern.
- → Sicherheitsrelevante Aspekte bei Änderungen der Funktionalität sind selbstverständlich auch in Grundlagenstudien in vollem Umfang sicherzustellen. Nicht sicherheitsrelevante Änderungen und Optimierungen müssen aber ohne zusätzlichen bürokratischen Aufwand möglich sein.

## Grundsätzliche Unterschiede zwischen Studien in der Grundlagen- und frühen Entwicklungsforschung gegenüber Zulassungstudien (IV):

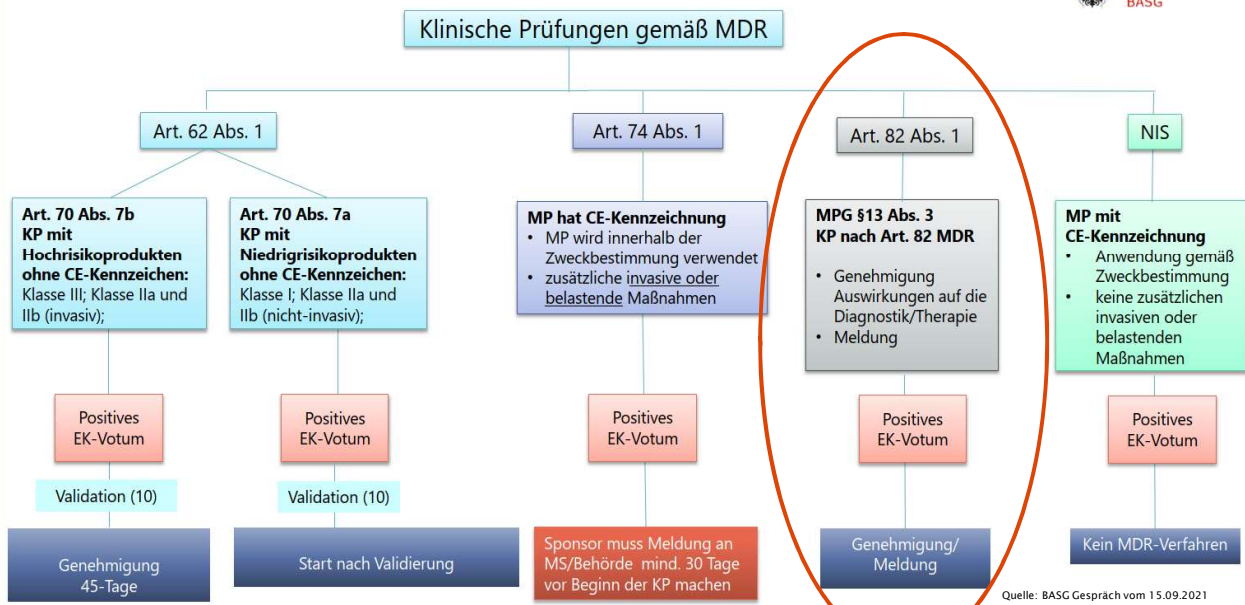
### **Datensicherheit und Verwendung für Zulassung:**

- In Grundlagenforschung und Early-Development-Studien gibt es in der Regel kein vollständiges Bild für alle denkbaren Situationen, Patientengruppen, zusätzliche Einflüsse usw. Deshalb enthalten ja Publikationen einen Abschnitt „Limitations of the Study“. Die Gutachter für Publikationen haben auch kaum eine Möglichkeit und die Zeit, auf die zugrunde liegenden Rohdaten zuzugreifen. Demgegenüber ist für Konformitätsstudien ein umfassendes Bild aller möglichen Situationen auszuarbeiten, die Patienten entsprechend auszuwählen und vieles andere mehr.
- → Publikationen von Early-Development-Studien können in der Regel nicht für Konformitätsprüfungen verwendet werden, sondern bestenfalls als Argumente in der Introduction. Dies wird auch in EU-Dokumenten klar dargestellt: Siehe zB Medical Device Coordination Group Document MDCG 2021-6, Abschnitt 5: „...The data generated in pilot stage clinical studies are in general insufficient to CE mark the device.“

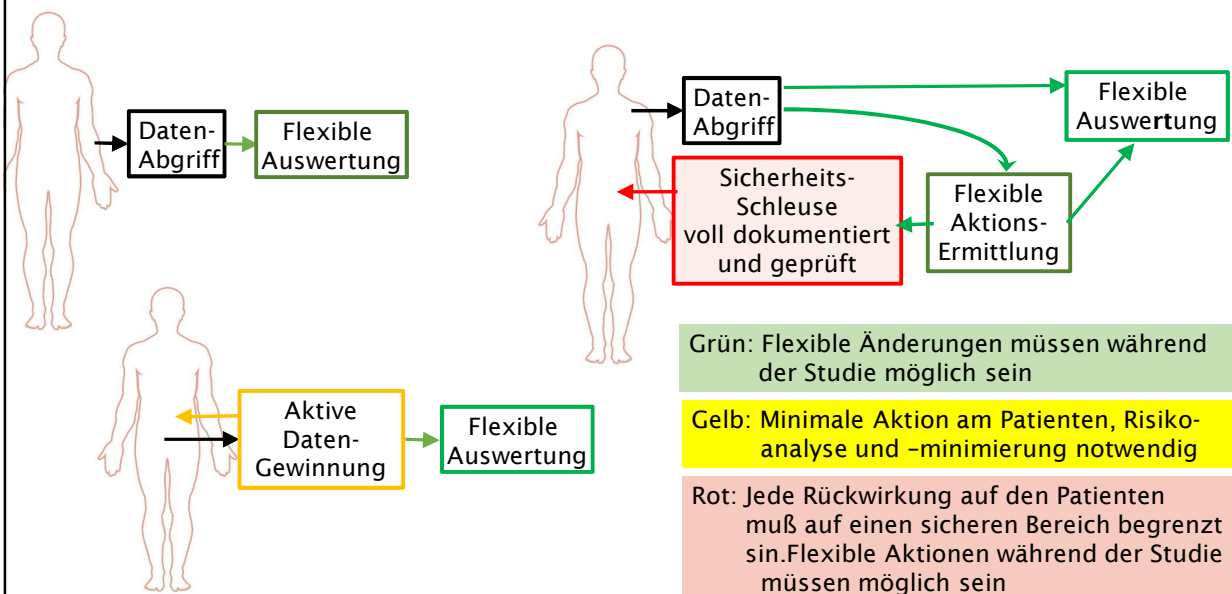
## Das neue österreichische Medizinproduktegesetz MPG2021, Studien gemäß MDR Art. 82

- § 13. (1) Die Vorgaben dieses Abschnitts gelten für klinische Prüfungen, die zu einem der in Art. 62 Abs. 1 der Verordnung (EU) Nr. 745/2017 genannten Zwecke durchgeführt werden und für klinische Prüfungen nach Art. 82 der Verordnung (EU) Nr. 745/2017.
- (2) Für klinische Prüfungen gemäß Art. 82 der Verordnung (EU) Nr. 745/2017 gelten die Art. 62 Abs. 2 bis 6 (ausgenommen Abs. 4 lit. a) und Art. 77 und 80 der Verordnung (EU) Nr. 745/2017.
- (3) Klinische Prüfungen gemäß Art. 82 der Verordnung (EU) Nr. 745/2017, die Auswirkungen auf die Diagnostik und/oder Therapie eines Prüfungsteilnehmers haben, sind vom Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen zu genehmigen. Alle anderen klinischen Prüfungen gemäß Art. 82 der Verordnung (EU) Nr. 745/2017 sind dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen vor ihrem Beginn zu melden, wobei Anhang XV, Kapitel II 1.5 und 2.1-2.8, 3.1.1 der Verordnung (EU) Nr. 745/2017 entfallen.
- (4) Der Bundesminister für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz kann, sofern dies zur Sicherheit der Prüfungsteilnehmer oder zur Sicherstellung der Validität der Daten erforderlich ist, durch Verordnung nähere Regelungen über die Verfahren nach Abs. 3 erlassen.
- (5) Die dem Bundesamt und der Ethikkommission vorzulegenden Unterlagen sind bei multinationalen klinischen Prüfungen in englischer Sprache, bei rein nationalen klinischen Prüfungen in deutscher oder englischer Sprache vorzulegen. Dem Antrag ist eine allgemeine Übersicht über die klinische Prüfung gemäß Anhang XV Kapitel II, Punkt 3.1.5. der Verordnung (EU) Nr. 745/2017 in deutscher Übersetzung anzuschließen. Die Unterlagen, die für die Prüfungsteilnehmer bestimmt sind, sind jedenfalls in deutscher Sprache vorzulegen.

## Meldeverfahren der Klinischen Prüfung nach MDR



## Einige übliche Settings bei Early-Development-Studien



## Weitere Problemfelder, die hier nicht behandelt werden können

### Die Gebühren,

sind derzeit für akademische Einrichtungen und Startups extrem hoch!

### Die extrem knappen Fristen,

die bei größeren Einwänden nicht leistbar sind, auch den Antragstellern sollen Pausenzeiten eingeräumt werden.

### Die Notwendigkeit einer nationalen MDR-Benannten Stelle für kurze Wege und intensive Kontakte

## Ausblick

1. **Patientensicherheit zuerst!**
2. Unter der Maxime von Punkt 1
  - Optimierung der Vorgänge für die Förderung von Innovation,
  - Minimierung des bürokratischen Aufwands  
zur Förderung des Forschungsstandortes,  
des Wirtschaftsstandortes,  
der Top-Kliniker,  
und vor allem der bestmöglichen Behandlung der Patienten

durch intensiven Dialog der Stake-Holder!

## Ausblick (Ftszg)

- Die Erfahrungen mit der praktischen Umsetzung des neuen Gesetzes stehen erst am Anfang.
- Die Unterschiede in den Anforderungen zwischen frühen klinischen Studien und Zulassungstudien sind gewaltig.
- Derzeit gibt es Interpretationsspielräume, die hoffentlich zur möglichst zweckmäßigen Auslegung genutzt werden.
- Eine extrem strenge Auslegung würde Österreich in der EU massiv benachteiligen, ohne einen Vorteil zu bringen (da ja die in anderen Staaten vorgenommenen Zulassungen hier ohnehin umgesetzt werden müssen).
- Leitfäden wären wünschenswert, sollten aber unter Einbindung aller Shareholder entwickelt werden.

**Besten Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**

Anfragen und Diskussionen gerne über [heinrich.schima@meduniwien.ac.at](mailto:heinrich.schima@meduniwien.ac.at)

**Herzlicher Dank an:**

Mag. Sabine Rentz-Chorherr, Abt. für Regulatory Affairs of Medical Products, MUW

a.o.Prof. Winfried Mayr, a.o.Prof Christoph Hitzenberger,

Assoz.Prof. Michael Pircher,

Zentrum für Medizinische Physik und Biomedizinische Technik, MUW

Vorstand und Board der

Österreichischen Gesellschaft für Biomedizinische Technik