

## Medizinprodukte-Branche für den Erhalt des Forschungsstandortes Österreich

**AUSTROMED ist die Interessensvertretung von Unternehmen, die in der Entwicklung, der Produktion, Instandhaltung, Aufbereitung und dem Handel von und mit Medizinprodukten in Österreich tätig sind.**

Aus Sicht der AUSTROMED ist es erforderlich, die deutlichen Unterschiede des Medizinproduktegesetzes (MPG) und des Arzneimittelgesetzes (AMG) zu vereinheitlichen, auch im Hinblick auf die Standortsicherung für Österreich und die Attraktivität für internationale Betriebsansiedlungen.

Daraus ergeben sich folgende Forderungen:

- **Abgrenzung von Nicht-interventionellen Studien (NIS) von der klinischen Prüfung wie im AMG definiert.**
- **Anpassung der Einreichfristen zur Ethikkommission und Behördenmeldung an das AMG.**
- **Möglichkeit der Zulassung über eine Leitethikkommission bei multizentrischen Studien.**
- **Anpassung der Meldepflicht von Nebenwirkungen während einer klinischen Studie an das AMG.**

Im Rahmen der neuen EU-Verordnungen für Medizinprodukte und In-vitro Diagnostika bietet sich für den Gesetzgeber die Gelegenheit, diese unterschiedlichen Regelungen zu adaptieren, um Österreich wieder als attraktiven Standort für klinische Studien im Medizinprodukte-Bereich zu etablieren.

Eine detaillierte Darstellung der aus Sicht der AUSTROMED zu harmonisierenden Unterschiede finden sich auf den folgenden Seiten.

# Abgrenzung klinische Prüfung gemäß MPG /AMG

Im Folgenden wird ein Vergleich zwischen Medizinproduktegesetz (MPG) und Arzneimittelgesetz (AMG) im Hinblick auf die Definition einer klinischen Prüfung und deren Einreichung bei der zuständigen Ethikkommission dargestellt.

Im Rahmen einer klinischen Prüfung müssen sowohl gemäß MPG als auch gemäß AMG alle relevanten Unterlagen bei einer Ethikkommission und der zuständigen Behörde, dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG), respektive der Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES), eingereicht und geprüft werden. Allerdings unterscheiden sich die beiden Gesetze in Bezug auf Abläufe und Fristen deutlich. Die Problematik, die aufgrund dieser unterschiedlichen Gesetzesvorgaben und -fristen im Medizinprodukte- und Arzneimittelbereich besteht, veranlasst die AUSTROMED zu einer Vergleichsdarstellung mit dem Ziel einer Vereinheitlichung der diesbezüglichen gesetzlichen Rahmenbedingungen.

## I. MPG / AMG: Die klinische Prüfung im Vergleich

Gemäß § 3 Abs. 2 MPG und § 3 Abs. 2a ist zwischen einer „Klinische Prüfung“ für Medizinprodukte (MP) und einer „Leistungsbewertungsprüfung“ für In-vitro-Diagnostika (IVD) zu unterscheiden.

Die „Klinische Prüfung“ eines Arzneimittels ist im §2 Abs. 2 AMG definiert, wobei hier zwischen einer „Klinischen Prüfung“ (§ 2a Abs. 1 AMG), einer „Multizentrischen Klinischen Prüfung“ (§2a Abs. 2 AMG), einer „Nicht-interventionellen Studie“ (§2a Abs. 3 AMG) und einer „Unbedenklichkeitsstudie nach Zulassung“ (§2b Abs. 13 AMG) unterschieden wird.

Eine Nicht-interventionelle Studie ist keine klinische Prüfung im Sinne § 2a Abs. 1 AMG. Diese Ausnahmeregelung für Anwendungsbeobachtungen würde auch für den Medizinproduktebereich eine wesentliche Verbesserung darstellen.

Für beide Bereiche gilt es, die Ziele der Studie exakt zu erläutern, um klarzustellen, ob sich diese im Rechtsfeld MPG / AMG bewegt oder ob andere Rechtsmaterien als Grundlage für die Durchführung herangezogen werden müssen.

Es besteht auch die Möglichkeit, Kombinationsstudien durchzuführen, wobei in diesem Fall separate Anträge gemäß MPG und AMG einzubringen sind.

Bei der Planung, Anlage und Durchführung klinischer Prüfungen sind die gesundheitlichen Belastungen für den Prüfungsteilnehmer so gering wie möglich zu halten (§ 41 Abs. 1 MPG, § 29 Abs. 1 AMG).

## II. Einreichung bei Ethikkommission und Antragstellung bei AGES / BASG: Fristen und Ablauf

Für MP / IVD kann die erforderliche Einreichung bei der zuständigen Ethikkommission vor, gleichzeitig oder nach der Antragstellung an das BASG erfolgen. Die Frist von 60 Tagen ab dem Zeitpunkt der schriftlichen Bestätigung der ordnungsgemäßen Meldung durch das BASG ist jedenfalls einzuhalten.

Im Arzneimittelbereich kann die notwendige Einreichung bei der zuständigen Ethikkommission vor oder gleichzeitig mit der Antragstellung an das BASG erfolgen, aber nicht danach. Die ordnungsgemäße Meldung wird durch ein Schreiben der Behörde bestätigt, das im Text den Beginn der 35-tägigen fachlichen Beurteilungsfrist festlegt.

Für beide Bereiche gilt, dass mit der klinischen Prüfung erst begonnen werden darf, wenn ein endgültiger positiver Beschluss der Ethikkommission vorliegt. Folgende Arten der Genehmigung durch die Behörde sind zu unterscheiden, wobei beide Formen als gleichwertig anzusehen sind:

- Nicht-Untersagungsverfahren: ein Antrag gilt als genehmigt, wenn durch die Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme (positives Votum) erfolgt ist und innerhalb der Behördenfrist bei Erstanträgen oder ab Datum der Eingangsbestätigung bei Änderungsanträgen kein Einspruch des BASG erfolgt ist.
- Genehmigung mittels Bescheid: hier kann der Antrag bereits vor Ablauf der Frist vom BASG explizit mittels Bescheid genehmigt werden.

In der Praxis wird bei Einreichung gemäß MPG die Frist von 60 Tagen regelmäßig ausgeschöpft. Für die Einreichung bei der Ethikkommission ist jedoch die Stellungnahme durch das BASG erforderlich. Im Unterschied zum AMG hat dies zur Folge, dass erst nach Vorliegen des positiven Votums der Ethikkommission eine Bewilligung des BASG erfolgt. Eine Verzögerung ist somit unumgänglich - eine Anpassung an das AMG würde den Prozess wesentlich beschleunigen.

## III. Ethikkommission

Im Rahmen von multizentrischen Prüfungen für den Bereich Arzneimittel ist lediglich die Stellungnahme der österreichischen Leitethikkommission erforderlich (§ 41b AMG). Eine solche Leitethikkommission besteht im Medizinproduktebereich nicht, was in einer wesentlich aufwendigeren Abwicklung resultiert.

Für den Bereich MP / IVD kann gemäß MPG eine zuständige Ethikkommission die Stellungnahme einer anderen Ethikkommission als ausreichend erklären, sofern der beurteilenden Ethikkommission zusätzlich alle beteiligten Prüfer bekanntgegeben und alle Unterlagen zur Verfügung gestellt werden, die eine Beurteilung im Hinblick auf deren

fachliche Qualifikation und Erfahrung sowie der vorhandenen Einrichtungen und des Personals erlauben (§ 57 Abs. 2 MPG).

Gemäß §40 Abs. 5 MPG darf mit klinischen Prüfungen von MP bzw. Leistungsbewertungsprüfungen von In-vitro-Diagnostika, die nach § 15 MPG eine CE-Kennzeichnung tragen und sofern diese keine andere Zweckbestimmung als die in der Konformitätsbewertung vorgesehen zum Gegenstand haben, nach befürwortender Stellungnahme durch die zuständige Ethikkommission begonnen werden.

Eine multizentrische klinische Prüfung ist gemäß § 2a Abs. 2 AMG eine nach einem einzigen Prüfplan durchgeführte klinische Prüfung, die in mehr als einem Prüfzentrum erfolgt und aber von mehr als einem Prüfer vorgenommen wird, wobei die Prüfzentren sich in einer einzigen oder in mehreren Vertragsparteien des Europäischen Wirtschaftsraumes oder Vertragsparteien von Drittländern befinden können. § 3 Abs. 11 MPG entspricht sinngemäß der Definition nach AMG.

#### IV. Meldepflichten

Sowohl gemäß MPG als auch gemäß AMG besteht eine Meldepflicht gegenüber der Behörde während und nach der Durchführung der klinischen Prüfung.

##### MPG

Die Meldeverfahren gemäß MPG im Rahmen einer klinischen Prüfung sind nach Art des Medizinproduktes unterschiedlich (§ 40 Abs. 2, 3, 5 MPG).

Für das MPG gilt grundsätzlich, dass der Klinische Prüfer den Sponsor über alle Medizinprodukte Nebenwirkungen und alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Serious Adverse Events – SAEs) im Rahmen der klinischen Prüfung zu informieren hat (§ 64 Abs. 5 MPG). Pro Patient muss somit jedes einzelne Ereignis (unabhängig von dessen Schwere) an die österreichische Behörde gemeldet werden, unabhängig davon, ob dieser im In- oder im Ausland aufgetreten ist.

Zur Verdeutlichung ein Praxisbeispiel: **Bei 1.500 Patienten pro Studie und durchschnittlich 7 Events pro Patient sind 10.000 Meldungen erforderlich.** Dies entspricht einem Arbeitsaufwand von ein bis zwei Vollzeitkräften, was aufgrund der Unwirtschaftlichkeit dazu führt, dass in Österreich zunehmend keine klinischen Prüfungen mehr durchgeführt werden.

Darüber hinaus ist der Sponsor verpflichtet, alle SAEs vollständig zu registrieren und unverzüglich dem BASG und den zuständigen Behörden der anderen betroffenen Vertragsparteien des EWR, in denen die klinische Prüfung durchgeführt wird, zu melden (§ 42 Abs. 8 MPG).

Der Klinische Prüfer hat die Ethikkommission unverzüglich über alle schwerwiegenden Nebenwirkungen im Rahmen der klinischen Prüfung zu informieren (§ 61 MPG). Die Meldepflichten des § 70 MPG bleiben davon unberührt.

Für SAE-Kriterien gilt:

- Das Ereignis muss schwerwiegend sein.
- Das Ereignis muss unerwünscht sein.
- Ein Zusammenhang mit dem geprüften oder leistungsbewerteten Medizinprodukt muss nicht bestehen.

## **AMG**

Für das AMG gilt, dass der Sponsor mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions – SUSARs) an das BASG zu melden hat. Meldepflichtig sind Nebenwirkungen, die im Rahmen derselben klinischen Prüfung im In- und Ausland aufgetreten sind (§ 41e AMG). SUSARs von nicht in Österreich eingereichten Studien mit derselben Prüfsubstanz müssen nicht gemeldet werden.

Für SUSAR-Kriterien gilt:

- Die Nebenwirkung muss schwerwiegend sein.
- Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Prüfpräparat und der Nebenwirkung muss vermutet werden.
- Die Nebenwirkung muss unerwartet sein. Die Definition der Unerwartetheit eines Ereignisses orientiert sich an der Referenzinformation zur Sicherheit (RSI).

Des Weiteren ist der Sponsor verpflichtet, dem BASG und der Ethikkommission einen jährlichen Sicherheitsbericht mit allen mutmaßlichen, schwerwiegenden Nebenwirkungen (Suspected Serious Adverse Reaction – SSARs) zu übermitteln.

Die Fertigstellung eines zusammenfassenden Abschlussberichtes der klinischen Prüfung hat der Sponsor innerhalb eines Jahres nach der (internationalen) Beendigung der Studie sicherzustellen („final study report“) und ist darüber hinaus verpflichtet, den Ergebnisbericht in der EudraCT Datenbank für klinische Prüfungen hochzuladen.

Die Meldepflicht sämtlicher Nebenwirkungen und SAEs an das BASG für MPG-Studien unterscheidet sich von den Verpflichtungen für AMG-Studien insofern, als nach § 41d AMG zwar alle SAEs vom Prüfer an den Sponsor gemeldet werden müssen, jedoch keine Meldungsverpflichtung für SAEs an das BASG besteht. Die laut AMG verpflichtende Meldung von SUSARs bleibt davon unberührt und deren Meldung erfolgt normalerweise direkt an die EudraVigilance (EV)-Datenbank durch den Sponsor.

## **V. Schlussfolgerungen**

Die neue EU-Medizinprodukte-Verordnung (Inkrafttreten voraussichtlich Juni 2017) sieht vor, dass ab einem noch zu definierenden Zeitpunkt alle klinischen Prüfungen für MP in einer



gemeinsamen europäischen Datenbank eingereicht werden müssen – der Eudamed-Datenbank. Eudamed ist somit als Äquivalent zur bereits aktiven EudraVigilance (EV)-Datenbank für Arzneimittel anzusehen. Bei in mehreren Mitgliedstaaten durchgeführten klinischen Prüfungen hat das zukünftig den Vorteil, dass der Eudamed-Eintrag für alle betroffenen Mitgliedsstaaten einsehbar ist und somit Zeit und Kosten eingespart werden können.

Die grundlegendsten Unterschiede zwischen MPG und AMG liegen in den Fristen für die Einreichung, Meldung und Bescheid/Votum seitens der Behörde und der Ethikkommission und der Tatsache, dass im Medizinprodukte-Bereich keine Leithethikkommission existiert/anerkannt ist. Auch die unterschiedliche Einreichpflicht bei einer Ethikkommission für die jeweiligen Studien ist ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal. Hier besteht Verbesserungspotenzial für den Medizinprodukte-Bereich.

Ein nicht zu unterschätzender Aspekt ist der enorme Kosten- und Zeitaufwand in Zusammenhang mit den Meldepflichten von SAEs an die österreichische Behörde (BASG) gemäß MPG. Dies führt bereits dazu, dass in Österreich zunehmend weniger Studien durchgeführt werden. Im Unterschied dazu sind gemäß AMG Nebenwirkungen von nicht in Österreich eingereichten Studien mit derselben Prüfsubstanz nicht meldepflichtig.

Aus Sicht der AUSTROMED ist es wünschenswert, die deutlichen Unterschiede des MPG und des AMG zu vereinheitlichen, auch im Hinblick auf die Standortsicherheit für Österreich und die Attraktivität für internationale Betriebsansiedlungen. Im Zuge der zu erwartenden neuen EU-Medizinprodukte-Verordnung bietet sich für den Gesetzgeber die Gelegenheit, diese ungleichen Regelungen zu adaptieren, um Österreich wieder als attraktiven Standort für Studien im Medizinprodukte-Bereich zu etablieren.