

MDR/Orphan Devices und Nischenprodukte

Globale Lösungsansätze im Vergleich

KATRIN ROSEN, EXECUTIVE DIRECTOR REGULATORY INTELLIGENCE (REGINTA)
 DR. CHRISTINA ZIEGENBERG, LEITERIN REGULATORY AFFAIRS (BVMD)

Mit Inkrafttreten der Medizinprodukteverordnung (VO 2017/745; nachfolgend MDR bezeichnet) 2017 wurden die früher geltenden Richtlinien (RL 93/42/EWG; MDD und RL 90/385/EWG, AIMDD) abgelöst und somit das Europäische Medizinprodukterecht grundlegend überarbeitet.

Im Zuge der MDR-Implementierung müssen alle Bestandsprodukte erneut einem kompletten und umfassenderen Konformitätsbewertungsverfahren und je nach Risikoklasse einer Zertifizierung unter Einbezug einer Benannten Stelle unterzogen werden.

Die erhöhten Anforderungen an klinische Daten und die Dokumentation sind für langjährig sicher am Markt befindliche Produkte zum Teil schwer erfüllbar. Einerseits begründet sich dies in der fehlenden Attraktivität in Fachkreisen, für bewährte Produkte klinische Daten zu erheben, kann aber auch mit knappen Ressourcen aufgrund der angespannten Situationen im Gesundheitssystem (Stichworte: Corona-Pandemie und angespannte Lieferketten) begründet werden. Dies führt dazu, dass viele Produkte vom Markt genommen werden, wie Umfragen von Industrieverbänden zeigen.

Diese Problematik spitzt sich bei Produkten für kleine Patientenpopulationen, sogenannten Orphan Devices, zusätzlich zu, da klinische Daten, die für das erfolgreiche Konformitätsbewertungsverfahren nötig sind, nicht im vorgeschriebenen Ausmaß erbracht werden können und außerdem die Aufwand-Ertrags-Rechnung in der Regel für derartige Produkte wirtschaftlich nicht tragbar ist.

Die MDR stellt mit 123 Artikeln auf 175 Seiten ein umfassendes Regelwerk dar. Definitionen und Regelungen für



Katrin Rosen.

das Inverkehrbringen für Orphan Devices fehlen in dem Gesetzestext aber gänzlich. Diese Produkte sind für die Patientenversorgung in einzelnen medizinischen Fachgebieten jedoch essenziell, darunter allen voran in der pädiatrischen Kardiologie, aber auch in der orthopädischen Chirurgie und Onkologie.

Die Europäische Kommission hat diese Problematik erstmals 2008 in einer Kommunikation zu seltenen Erkrankungen thematisiert, jedoch nicht weiterverfolgt. Im Zuge der MDR-Implementierung wurde die Brisanz aber erkannt. In einer eigens eingerichteten Taskforce im Rahmen der Medical Device Coordination Group (MDCG) werden nun Lösungen in Zusammenarbeit mit relevanten Stakeholdern etabliert. Wichtig ist hierbei die Festlegung einer Definition und eines verhältnismäßigen Rahmens für die Anforderungen an Orphan Devices. Doch wie könnten diese Bedingungen ausgestaltet werden? Dafür lohnt sich ein Blick über die Landes- und Unionsgrenzen.

Europäische Union

Seltene Erkrankungen sind nur im Zusammenhang mit der Anerkennung von Arzneimitteln als Orphan Drugs in der Europäischen Union thematisiert, nicht



Dr. Christina Ziegenberg.

aber für Medizinprodukte. Allerdings bietet MDR mit Artikel 59, wie schon in den Medizinprodukterichtlinien (AIMDD und MDD) und im deutschen Medizinproduktegesetz (MPG) zuvor, die Möglichkeit, Produkte ohne Konformitätsbewertungsverfahren auf den Markt zu bringen.

Mit diesem Artikel ist die Möglichkeit geschaffen worden, Medizinprodukte über einen Antrag bei der nationalen Behörde, in Deutschland das BfArM, auf den Markt zu bringen, wenn dies im Interesse der öffentlichen Gesundheit oder Patientensicherheit bzw. -gesundheit liegt. Dabei ist prinzipiell ein zweistufiges Verfahren möglich: Im ersten Schritt reicht der Hersteller oder dessen Bevollmächtigter einen ordnungsgemäß begründeten Antrag bei der Behörde des europäischen Mitgliedsstaates ein, wo das Produkt in den Betrieb genommen werden soll. Genehmigt die Behörde den Antrag und bezieht sich dieser nicht auf einen einzelnen Patienten, unterrichtet die Behörde die Europäische Kommission über die Sonderzulassung. Danach kann durch Entscheid der Kommission diese nationale Sonderzulassung temporär auf die gesamte Union ausgeweitet werden. Bei Antragsstellung ist nachzuweisen, dass die entsprechenden Produkte die einschlägigen Sicherheits- und

Leistungsanforderungen wie z. B. die jeweils anwendbaren technischen Normen erfüllen. Außerdem ist im Fall der Genehmigung einer Sonderzulassung die Kennzeichnung und Verpackung des Medizinproduktes anzupassen.

Australien

Die australischen Regularien für Medizinprodukte orientieren sich an den Anforderungen der europäischen Direktiven und – seit deren Geltungsbeginn – der MDR. Dadurch sind die Voraussetzungen geschaffen, die europäische Konformitätsbewertung als gleichwertig zu akzeptieren und den freien Handel zwischen der Europäischen Union und Australien zu ermöglichen. Mit der Einführung der MDR waren weitere Anpassungen notwendig. Aber wie in der MDR, so ist auch in den australischen Anforderungen (noch) kein Konzept für Orphan Devices oder Nischenprodukte vorgesehen. Lediglich die Zulassung von sogenannten Orphan Drugs für Seltene Erkrankungen wird gefördert.

Wie die australische Behörde Therapeutic Goods Administration (TGA) bestätigte, berücksichtigen die australischen Vorschriften für Medizinprodukte nicht die Einstufung als „Orphan Device“. In den meisten Fällen, in denen sich die Vorschriften für Medizinprodukte ändern, können den Herstellern Übergangsfristen eingeräumt werden, jedoch müssen alle Produkte den gleichen Umfang an Konformität mit den Vorschriften aufweisen.

Für Orphan Devices oder Nischenprodukte ist kein separater Registrierungsweg vorgesehen. Grundsätzlich müssen alle Produkte, die in Australien verkauft werden, nach erfolgreicher Konformitätsbewertung ins Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG) aufgenommen werden. Ausnahmen gelten z. B. für Patienten oder medizinisches Fachpersonal, um die Versorgung dieser Patienten zu gewährleisten. Alternativ können Mediziner über das Special Access Scheme (SAS) für namentliche Patienten die Einfuhr von Medizinprodukten beantragen, die nicht im ARTG eingetragen sind.

Australien bietet auch keine Möglichkeit, die Anforderungen für die klinische Bewertung für Medizinprodukte zu reduzieren, die sich seit vielen Jahren bei der Behandlung von Patienten bewährt haben. Gemäß der Therapeutic Goods (Medical Devices) Regulation 2002 richten sich die unterschiedlichen Anforderungen vorrangig nach Risikoklassen.

Japan

Das japanische Gesundheitsministerium MHLW hat spezielle Unterstützungsmaßnahmen ergriffen, um die Versorgung der Bevölkerung, die an einer seltenen Erkrankung leiden, mit entsprechenden Arzneimitteln, aber auch mit Regenerativen Therapien und Medizinprodukten sicherzustellen.

Dabei gilt als Orphan Disease nur eine Krankheit, die den festgelegten Kriterien entspricht. Berücksichtigt werden die Anzahl der betroffenen Patienten, die medizinische Notwendigkeit aufgrund eines nicht verfügbaren vergleichbaren Produktes sowie das Entwicklungspotenzial des Produktes. Zudem dürfen Medizinprodukte nur als Orphan Devices anerkannt werden, wenn sie für weniger als 50.000 Patienten in Japan bestimmt sind und ein hoher medizinischer Bedarf besteht.

Die japanische Regierung hat eine Reihe von Förderungsmaßnahmen für Orphan Devices getroffen. Zu diesen zählen finanzielle Zuschüsse und steuerliche Erleichterungen für Hersteller, aber auch Beratungsangebote zu klinischen Untersuchungen, eine beschleunigte Zulassung mit reduziertem Gebührensatz sowie eine verlängerte Marktzulassung.

Bereits im Februar 2012 wurde eine Task Force eingerichtet, um in den Dialog mit der Medtech-Industrie zu treten und einen praktischen Ansatz für den Umgang mit Daten aus klinischen Studien für Orphan Devices zu finden. Die japanische Gesundheitsbehörde PMDA betont, dass es während des Genehmigungsverfahrens wichtig sei, das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Produkts umfassend zu bewerten, einschließlich der Schwere der Krankheit und des Vergleichs

mit bestehenden Therapien. Allerdings räumt die Behörde ein, dass es bei Medizinprodukten für Seltene Erkrankungen oft schwierig sei, klinische Prüfungen durchzuführen, da die Anzahl der Probanden gering ist. Daher kann nach Beratung mit der PMDA in festgelegten Fällen, in denen eine wissenschaftliche Bewertung aufgrund der bereits gesammelten Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit möglich ist, auf klinische Prüfungen verzichtet werden. Zu diesen zählen die vorliegende Marktzulassung einer als gleichwertig anerkannten Behörde sowie der Nachweis, dass das Medizinprodukt seit Jahren sicher und zuverlässig angewendet wird.

Ist die Datenlage zur klinischen Bewertung gering, sind nach der Zulassung die Post-Market-Surveillance-Maßnahmen zu verstärken. Dazu soll der Hersteller weitere Daten über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sammeln und diese für Sicherheitsmaßnahmen nutzen. Darüber hinaus ist der Hersteller des Medizinproduktes verpflichtet, Patienten und medizinisches Fachpersonal darüber aufzuklären, dass die Zahl der in „klinischen Prüfungen usw.“ bewerteten Patienten gering ist und die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, dass nach dem Inverkehrbringen unvorhergesehene Probleme auftreten.

China

In China wird eine Seltene Erkrankung als eine Krankheit mit einer Prävalenz von weniger als 1 zu 500.000 oder einer Neugeborenen-Inzidenz von weniger als 1 zu 10.000 definiert. Letzte Vorschläge zielen darauf ab, Krankheiten mit weniger als 140.000 Patienten in China als Orphan Diseases anzuerkennen.

Daher wurde der sogenannte Orphan-Device-Katalog ins Leben gerufen. Experten entscheiden in einem festgelegten Verfahren unter Berücksichtigung der Lage der chinesischen Bevölkerung, dem Stand der Medizintechnik, der Schwere der Krankheit sowie dem Einfluss auf das Krankenversicherungssystem, ob es sich um ein Orphan Disease handelt. Derzeit sind 121 Erkrankungen als Orphan

Diseases im Orphan-Device-Katalog anerkannt.

Im Rahmen des „Prioritäts-Genehmigungsverfahrens“ können Medizinprodukte, die zur Diagnose oder Therapie von Seltenen Erkrankungen eingesetzt werden, beschleunigt zugelassen werden. Für dieses Verfahren sind auch Produkte geeignet, die speziell für ältere Patienten oder Kinder angefertigt werden, oder Medizinprodukte, für die es einen dringenden Bedarf gibt, aber sich kein vergleichbares Produkt auf dem Markt befindet. Es ist wichtig zu verstehen, dass für das „Prioritäts-Genehmigungsverfahren“ grundsätzlich die gleichen Anforderungen wie für das Standard-Zulassungsverfahren gelten. Dies gilt auch für die klinische Bewertung.

Daneben legt die NMPA-Bekanntmachung Nr. 2018-101 die Anforderungen an die einzureichenden Unterlagen für Orphan Devices fest, einschließlich der Grundsätze für klinische Prüfungen und der Befreiung von klinischen Prüfungen. So soll das Unternehmen Nachweise vorlegen, dass es ausreichende vor-klinische Untersuchungen durchgeführt hat oder dass es andere Anhaltspunkte dafür gibt, dass der Nutzen der Verwendung des Produkts die Risiken deutlich überwiegt.

Für Medizinprodukte (mit Ausnahme von Reagenzien für die In-Vitro-Diagnostika), für die vergleichbare Produkte auf dem chinesischen Markt vorhanden sind, kann die Sicherheit und Wirksamkeit ihrer klinischen Anwendung durch das Äquivalenzprinzip bewertet werden. Auch kann die klinische Bewertung, die auf Daten aus dem Ausland beruht, bei der Registrierung akzeptiert werden, wenn sie den „Technischen Leitlinien für die Anerkennung von klinischen Prüfdaten von Medizinprodukten aus Übersee“ entsprechen.

Wenn die Prüfstelle während des Bewertungsprozesses zu der Auffassung gelangt, dass es nicht notwendig ist, vor der Vermarktung des Produkts zusätzliche klinische Studien im Inland durchzuführen, kann das Produkt von den klinischen Studien befreit werden.

USA

Das FDA Office of Orphan Products Development (OOPD) wurde eingerichtet, um die Prüfung und Entwicklung von Produkten wie Medizinprodukte voranzutreiben, die für die Diagnose und/oder Behandlung seltener Krankheiten erfolgsversprechend sind.

Eines der Projekte des OOPD ist die Einführung eines eigenen Registrierungswegs für Orphan Devices. Bereits 1990 wurde in den USA für sogenannte Humanitarian Use Devices (HUDs) die Ausnahmeregelung Humanitarian Device Exemption (HDE) geschaffen, um die Entwicklung von Produkten für kleine/seltene Patientengruppen zu fördern.

HUDs sind als Medizinprodukte definiert, die für die Behandlung oder die Diagnose von Krankheiten gedacht sind, die nicht mehr als 8.000 Personen in den Vereinigten Staaten pro Jahr betreffen. Dabei ist zu beachten, dass der Hersteller nach einer genehmigten HDE nur so viele Produkte auf den US-Markt bringen darf, wie innerhalb eines Kalenderjahrs benötigt werden, um eine „Bevölkerung von 8.000 Personen in den USA zu diagnostizieren, behandeln oder zu heilen.“ Weitere gewinnbringende Verkäufe darüber hinaus sind untersagt.

Der HDE-Antrag ähnelt dem Antrag auf Pre-Market-Approval (PMA), ist jedoch von den Anforderungen an die Wirksamkeit befreit. Es muss lediglich nachgewiesen werden, dass ein wahrscheinlicher Nutzen für die Gesundheit besteht und dass der wahrscheinliche Nutzen das Risiko einer durch das Produkt verursachten Verletzung oder Erkrankung überwiegt. Zudem wird ein HDE-Antrag bevorzugt bearbeitet, und die Überprüfung verkürzt sich von 180 Kalendertagen für einen gewöhnlichen PMA auf 75 Kalendertage. Außerdem entstehen für den Antragsteller keine Gebühren.

Parallel zur HDE-Einreichung bei der FDA muss in der Regel auch eine Überprüfung durch ein Institutional Review Board (IRB) erfolgen. Nur wenn beide Genehmigungen vorliegen, darf das Medizinprodukt eingesetzt werden. Eine Ausnahme bildet eine Notfallsituation,

in der keine Überprüfung durch ein IRB benötigt wird.

Alternativ zum HDE mögen weitere Registrierungspfade – je nach Produkt – für den Hersteller in Frage kommen, wenn die Definition der HDE nicht zutreffend ist, z. B. die Premarket Notification 510(k), mit der die Äquivalenz mit einem Predicate Device nachgewiesen wird, das sich bereits auf dem US-Markt befindet, oder der De Novo Request, der eine Reklassifizierung für neue Medizinprodukte erlaubt, die kein Predicate Device aufweisen können. Das OPPD bietet mit dem Orphan Product Grant Program auch die Möglichkeit, Gelder für klinische Prüfungen zu beantragen.

Neben der Befreiung von den Registriergebühren für die HDE ist generell eine erhebliche Ermäßigung der meisten FDA-Gebühren für Unternehmen möglich, die als „Small Business“ eingestuft werden.

Fazit

Für die Sicherstellung der Patientenversorgung – auch im Falle von Seltenen Erkrankungen und kleinen Patientengruppen – müssen schnellstmöglich praktikable Lösungen und Rahmenbedingungen etabliert werden. Die MDCG-Taskforce hält es aktuell für denkbar, diese in den bestehenden Rechtsrahmen einzubinden; einerseits über Zertifizierungen unter Auflagen, die den Fokus auf klinische Daten nach dem Inverkehrbringen (sog. Postmarket-Daten) legen, andererseits über mögliche unionsweite Sonderzulassungen im Rahmen von Art. 59 (3) und entsprechenden Durchführungsrechtsakten.

Mittel- und langfristig wäre aber auch denkbar, die Spezifika, Anforderungen und Regeln zu und für Orphan Devices in die MDR aufzunehmen. Die Gewährleistung der Patientenversorgung mit sicheren Medizinprodukten mit hohem Qualitätsstandard muss hierbei neben der Anwendung außerhalb der Zweckbestimmung (sog. Off Label Use) und der Abgrenzung zwischen Orphan Device und Orphan Indikation sowie Förderungen und Finanzierung der Entwicklung und Zertifizierung gleichermaßen berücksichtigt werden. <