

Q1 21

peer-reviewed
open-source
ISSN 2673-7663
DOI 10.5281/zenodo.4541753

MedDEV Quarterly Q1/21 News

Special Topic Q1/21

Regulation (EU) 2017/745:

Clinical Evaluation

Apply for this year's
4C Accelerator until
05. March 2021

MedDEV Academy
Online Courses and
Certificates

Focus 2021
SMART IMPLANTS
Part 1: Introducing the
NEW QUALITY STANDARD S.P.E.L.

CLINICAL EVALUATION *page 09* | 3D printed IMPLANTS *page 23* | REGULATORY S.P.E.L. *page 17*

Clinical Evaluation is the overall principle of product validation. With clinical evaluation methods, legal manufacturers prove the safety and performance characteristics of their medical devices and compare the results achieved to the requirements of Annex 1 in Regulation (EU) 2017/745. Clinical Evaluation always starts with the literature route and may enclose Clinical Trials.

SMART IMPLANTS will be the focus topic of MedDEV News during 2021. Smart implants, based on new manufacturing technologies, intelligent implant surfaces or based on artificial intelligence.

In the field of personalized medicine, in connection with SMART IMPLANTS and in the interaction of various industries, new solutions are constantly being researched to give implant materials special properties and enhanced characteristics. Experts from industry, research, clinics and regulatory affairs are now calling for uniform evaluation procedures and, with S.P.E.L., have created such a system.

Q121

IMPRESSUM:

MedDEV Quarterly News
in Zusammenarbeit mit:
Stiftung für Medizininnovationen
Medical Innovations Incubator GmbH

Anschrift:
MedDEV News
// Redaktion //
Sonnenstrasse 35
CH-8280 Kreuzlingen
redaktion@meddev.news
www.meddev.news
ISSN 2673-7663

Titelthema

- Implant surface functionalization technologies and the need of a transparent quality evaluation system **17**
- Applying S.P.E.L. (safety and performance evidence level) standard to patient matched medical devices: The need for a transparent regulatory matrix to qualify new manufacturing methods and technologies **23**

Aussicht

- 4C Accelerator –
Universität Tübingen
Stiftung für Medizininnovationen
Medical Innovations Incubator **07**
- Home of 4C - die Medical Innovations Incubator GmbH **13**

Nachsicht

- Voller Erfolg: Erste Runde Life Science Series beendet. **13**
- Wie kommt das Neue in die Medizin: Erste Veranstaltungen gut gebucht.

Special Focus 2021

In the field of patient specific, personalized medicine and medtech, in connection with "smart implants" and in the interaction of various industries, new solutions are constantly being researched to give implant materials special properties and enhanced characteristics: The industry offers a wide variety of solution methods, ranging from coating processes to novel composite materials on the material side and new manufacturing methods such as additive manufacturing including but not limited to 3D-printing, which may offer completely new possibilities.

But often research projects and innovative industrial applications have one thing in common: a lack of transparent, cross-industry and generally valid systems and procedures for objective quality evaluations but also safety and performance characteristics, of these individual developed and manufactured devices.

To overcome this disadvantage of new medtech technologies, S.P.E.L was developed and put effective by industry, clinicians and certification bodies.

Page 17-19

Page 23-29

Aufsicht

- 09** Der Stellenwert der Klinischen Evidenz innerhalb des CE-Konformitätsbewertungsverfahrens Zulassung nach MDR - Wann ist eine Klinische Prüfung notwendig?
- 14** Aktuelles zur klinischen Bewertung von Medizinprodukten unter Berücksichtigung des gültigen Rechtsrahmens

Durchblick

- 05** A Collaborative Approach for Boosting Consistency in Health and Fitness
- 05** MDR Practitioner Courses 2021

Nachlese

- 20** Die MDR neu sortiert. Teil 1: Klinische Bewertung nach MDR
- 21** Regulatory Compendium SaMD – Software as Medical Device
- 22** Hardcover Print as Medical Device?

Medical Innovations Incubator

Enabling Life Science Innovations



MedDEV News: Editorial

Es hat sich einiges geändert seit der letzten Ausgabe: Die Redaktion wurde komplett umgestaltet und eine neue Webpage eingerichtet: www.meddev.news.

Auch das Redaktionsteam hat Verstärkung bekommen. Zu jeder Ausgabe laden wir nun zu den einzelnen Fokusthemen Experten aus Klinik, Zulassung oder Recht/Versicherung ein.

Die Publikation selbst ist nun jederzeit online recherchierbar. Sie hat eine eigene ISSN-Nummer und die wichtigsten Artikel werden mit einer DOI-Nummer gekennzeichnet. Die Texte sind auf Researchgate, auf den Seiten der Medical Innovations Incubator GmbH sowie unter: www.meddev.news verlinkt.

Alle Texte werden im „open-source“ Verfahren publiziert und können von jedem Leser jederzeit genutzt und verbreitet werden.

Als Quellenangabe sind jeweils die Autoren, der Titel und die Ausgabe der MedDEV News zu nennen.

A lot has changed since the last issue: The editorial team has been completely redesigned and a new webpage has been set up: www.meddev.news.

The editorial team has also been strengthened. For each issue, we now invite experts from clinical, regulatory, or legal/insurance fields to comment on this year's individual focus topics.

The publication itself can now be searched online at any time. It has its own ISSN number and the most important articles are identified with a DOI number. The texts are linked on Researchgate, on the pages of Medical Innovations Incubator GmbH and at: www.meddev.news.

All texts are published "open-source" and can be used and distributed by any reader at any time.

The authors, the title and the issue of MedDEV News must be cited as source of information.

Redaktion:

Dietmar Schaffarczyk (ZYK), Claudia Pavel (CP), Ingo Hämmerle (IH), Susanne Kellermann (SK), Stefan Hering (SH), Stefan Gasteiger (SG), Christian Dorn (CD)
DPD, DPA, OTS, Presseportal.

Gastautoren:

PD. Dr. Andreas Schwitalla, Charité Berlin; Dr. Dieter Scholl, QS International Ltd; Christoph Koslowski, stimOS GmbH; Sonia Seubert, Mazars Rechtsanwaltsgesellschaft mbH; Sebastian Cornelius Retter, Mazars Rechtsanwaltsgesellschaft mbH; Garima Mittal, Sagacity GmbH; Sebastian Spintzyk, Universitätsklinikum Tübingen.

V.i.S.d.P:

Dietmar Schaffarczyk (Leitung)

open-source
peer-reviewed
ISSN 2673-7663

Satz, Grafik, Layout:
Pixelathleten

A Collaborative Approach for Boosting Consistency in Health and Fitness

One might question the need for another app when there are already hundreds of fitness apps. Despite a large number of fitness apps, gyms, exercise equipment and fitness bands, nearly 75% of people¹ don't remain consistent on their fitness regimen and don't follow-up on their fitness goals. As an example of this behaviour, it is interesting to note that less than 30% of people who make new year resolutions stick to them². Between 40%-60% of people attribute lack of will power as the main reason why they don't follow-up on their resolutions³.

Keywords: health, fitness, software as medical device, healthcare market, regulatory, digi, regulation

Author: Garima Mittal, Sagacity GmbH

Weo is a health app that aims to help its users become more consistent and committed to staying healthy. Weo stands for 'With each other' and its methodology makes it easy and simple for people to set their health goals, plan activities to achieve them and share progress and outcomes with their friends. Weo's users create a circle of their friends on Weo, which is closed, secure and

totally private. This enables users to engage in conversation related to their health & fitness goals and activities, with people whom they trust. Friends and family support each other, motivate and encourage each other achieve their fitness goals. This approach of embracing one's personal community to help live longer, happier and healthier has been validated by the *Harvard Study*

Sagacity GmbH, a start-up based in Tübingen and a member of the Cyber Valley Start-Up Network has recently launched Weo, a collaborative health app.



ANZEIGE

Our courses and webinars



A1: MDR Person Art. 15

Every Legal Manufacturer of Medical Devices is required by MDR to appoint a Person Art.15. Our webinar teaches you how to perform and work as Person Art.15. What are your duties, what are your rights? What is your position and what are your responsibilities within the company and toward the authorities?

1 day webinar: EUR 780,00 per person



A2: Compiling STED and TD

Every Legal Manufacturer of Medical Devices is required by MDR Annex II to compile a technical file for all products. Our webinar teaches you to correctly define and create the content of a technical documentation. How to perform product verification and validation and how to report clinical safety and performance.

2 day webinar: EUR 2.500,00 per person



A3: Defining Core Processes and working according a Quality Management System

Every Legal Manufacturer of Medical Devices is required by MDR to implement a Quality Management System. Our webinar teaches you how to shape the Quality Management system to the needs of your companies. How to define and describe tailored processes and how to benefit from Quality Management?

2 day webinar: EUR 2.500,00 per person



B: Regulatory Affairs Manager in a Startup Environment

Combine the courses A1 to A3 in our online academy. Learn everything about our academy on the next page.

Info: redaktion@meddev.news

Regulatory Thinking™

With our webinars and lectures, our students gain access to solutions that are customized to the needs of their business. Tailor-made for each specific product, or product idea our experts and specialists guide you through the jungle of REGULATIONS, STANDARDS, NORMS or other requirements.

We focus on your processes, we teach you how to shape them to your needs: Our experts and lecturers bring their exclusive hands-on experience directly to you.

We want you to benefit from regulatory requirements. Don't make the mistake of seeing these requirements as mere burdens and hurdles. Smart analysis, lean implementation and precise application of these requirements help you to better understand your own product, to discover weaknesses, to define and communicate the benefits in a tailored way.

Regulatory Thinking is thinking out of the box: **Regulatory Thinking** is a strategic way to combine expertise and knowhow for the benefit of your company.

Our courses fit perfect to small and medium sized enterprises. They are also applicable for start-ups in the pre-seed or Series A/B phase. Our lecturers are hands-on practitioners knowledgeable for any kind of medical or diagnostic device: Software based or not, implantable or wearable. Short-term or longterm use. For diagnosis, prevention, mitigation or cure.

MDR Practitioner Courses for Small and Medium Sized Enterprises

Our courses focus on understanding and application – they are a practical 'how to' guide, which you can use immediately. In the center of our lectures is your team and your product. Either you want to achieve ISO 13485:2016 certification of your company or CE certification of your product our courses will teach and guide you through the medical device regulations.

We teach you **REGULATORY THINKING™** that enables you to use the Medical Device Regulation MDR (EU) 2017/745 and the related standards and norms as useful tools and instruments to market your product idea.

REGULATORY THINKING™ is a unique way that addresses all aspects of success – a shorter time to market, a reimbursement strategy, a compelling product verification & validation pathway and notification requirements – always having in mind the need of your customers – patient or surgeons – and the safety and performance of your product.

of Adult Development ⁴. Weo is 100% GDPR compliant with end-to-end encryption. There is no third-party advertising on Weo or sale of user data to external parties. The user exercises the choice of whom to include in her personal community on Weo. Among the people that a user chooses to connect with on Weo, she can further choose with whom to share her health goals and activities. The user thus controls the visibility of her data to other users on Weo.

Weo was launched as beta version in India around end-December 2020. The objective of this release was to validate Weo's unique approach with independent users. India was chosen as a beta test market because of low cost of user acquisition.

The outcome metric being compared is the retention rates of users on Weo in comparison with other health & fitness apps. Retention rate is a good metric because it indicates the success of an App in keeping the user engaged with their activity for a longer duration.

The table below presents a comparison of retention rate of users on Weo vs. other health & fitness apps ⁵.

Other than numeric data, many Weo users have expressed a stronger affinity towards achieving their health goal. Users observe more meaningful and genuine conversation with their contacts on Weo. Since there are no unwanted distractions such as advertisements or unwanted trolls on Weo, it makes it possible to have conversations, with a singular objective of each other's well-being.

Weo is now releasing #Physiohacks, which is a library of curated content aimed at guiding users to live a healthier life. This library of content covers everyday topics such as taking care of health while working with computers, maintaining body flexibility, managing pain, exercises that can be done in small spaces, etc. Sagacity GmbH expects this to benefit users and drive their engagement even further. The content distribution will be personalized based on user profile, goals, activities, and consistency.

After proving the success of Weo on a larger scale, Sagacity intends to use the same methodology for medical rehabilitation & recovery, managing chronic health conditions and for higher adherence to medical plans.

¹<https://www.statista.com/statistics/699197/us-adults-that-use-an-app-to-track-their-fitness-by-age/>

²<https://www.statista.com/statistics/953562/share-of-americans-who-stuck-to-their-new-year-s-resolutions/>

³<https://www.finder.com/new-years-resolution-statistics>

⁴<https://news.harvard.edu/gazette/story/2017/04/over-nearly-80-years-harvard-study-has-been-showing-how-to-live-a-healthy-and-happy-life/>

⁵<https://www.appsflyer.com/app-retention-benchmarks-2020/>

Metric	Health & fitness apps ⁵	Weo
7-Day retention	5.8% - 7.8%	24.3%
30-day retention	2.0% - 3.3%	15.6%

Data is for India, Weo data is from Dec 2020 to Jan 2021

AUSSICHT

Anmeldung 4C Accelerator Tübingen

Geschäftsmodellentwicklung bis zur „Investor Readiness“ durch die Ausarbeitung der 4C's der medizinischen Life Sciences

Qualifizierungsprogramm für Gründungsvorhaben & Startups

- Kostenlose Ausbildung | 14 Tage mit Experten zu den 4C's
- Kostenlose Nachbetreuung | 1 Jahr Projektierung der 4C's
- Bewerbungsschluss | 05.03.21
- Start | 02.04.21



++ Benefits ++

- Top-class Experts: The program works with top-class experts who represent a decisive added value for participating teams. These hold senior positions in industry, are proven subject matter experts or seasoned entrepreneurs which guarantees the appropriate experience and quality of guidance to offer.
- Individual Feedback & Education: During 14 days high-profile external experts will elaborate the 4C's on the individual needs of each team in sessions that are individually tailored.
- Continuous project management: During 1 year we will guide you in processing the work packages resulting from the 14 days of education. Progress is discussed in frequent project review meetings and necessary measures are derived.

++ Who can apply? ++

Eligible are all students, professionals, founding teams and innovators, including clinicians, nurses, lab technicians, scientists who want to translate their innovative ideas into health solutions of the following domains:

- Medical Devices (gadgets, machines, instruments, implants)
- Therapeutics (drugs, active ingredients)
- Diagnostics (laboratory tests or procedures)
- Digital Health (data, analytics, software, monitoring)

The working language is English and the program is free of charge. Individuals and teams can apply until 05.03.21.

++ What is the objective? ++

The participants can survey the life science-specific start-up topics of the 4C's and thus plan ahead. The early strategic consideration of possible complications in the 4C's creates the prerequisite for attaining the necessary maturity in the shortest possible time and for convincing investors. Corresponding barriers to shortening the time to market have been identified and structured in an individual project plan.

AUSSICHT

4C Accelerator Tübingen

Business model development up to "investor readiness" through the elaboration of the 4C's of the medical life sciences:

- **C1-Commercialization:** planning revenue in healthcare system (e.g., reimbursement by insurances)
- **C2-Certification:** Approval of product & company
- **C3-Clinical Studies:** Prove evidence of the product
- **C4-Copyright:** Use data / property rights strategically

++ Overview ++

Compared to other industries the survival of life science startups is particularly challenging due to long time periods and the capital requirement until market maturity. This is particularly due to the 4 C's:

- **C1-Commercialization:** Many interest groups (e.g., patients, doctors, Ärztekammer, Pflegeheime) and market peculiarities (e.g. Selbstzahler, complex reimbursement rules of the gesetzliche Krankenkassen) make market access and the generation of revenue more difficult.
- **C2-Certification:** The establishment of a quality management system for the company certification and the creation of the technical documentation for the CE approval of a medical product are mostly the basic requirements for a successful market entry.
- **C3-Clinical Studies:** Proof of the clinical evidence, safety and performance of the product is essential and also costly and time-consuming for startups.
- **C4-Copyright:** Using and maintaining patents, property and data rights strategically is important for company valuation, successful negotiations with investors or licensees and for planning exit scenarios.

This program concentrates on the life science-specific topics and conveys specific knowledge for single elements of a business model in this industry. Basic entrepreneurship content has a subordinate role, whereas this program i.a. seeks to answer the following questions:

- Am I actually developing a medical device and if so, how do I determine this?
- Which norms and standards do I have to consider?
- Do I know the similarities between company certification and product approval?
- What remuneration options does my product have in the health system?
- Is a reimbursement by health insurance companies desirable for my product?
- Is my product attractive for the self-pay market?



++ Dates ++

14 Day Education

Format: Online video conference

Date: 02.04.2020 - 02.07.2020

Fridays & 2 Saturdays

Time: 09:00 - 18:00 h

Total hours: 112 h

4 days in C1-Commercialization

4 days in C2-Certification

2 days in C3-Clinical Studies

2 days in C4-Copyright

1 day in International Health Market

1 day Workshop with a Health Insurance Company

++ Contact ++

Christian Dorn

Mobile: +49 157 / 30 27 49 44

E-Mail: dorn@stiftung-medizininnovationen.org

Der Stellenwert der Klinischen Evidenz innerhalb des CE-Konformitätsbewertungsverfahrens Zulassung nach MDR - Wann ist eine Klinische Prüfung notwendig?

Robert Radloff
(Curedatis)
© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH,
Erstveröffentlichung
unter <https://mdr-ivdr.bio-pro.de>

Seit der Veröffentlichung der MEDDEV 2.7/1 Revision 4 im Jahr 2016 ist der Stellenwert der Klinischen Evidenz innerhalb des CE-Konformitätsbewertungsverfahrens immer weiter in den Vordergrund gerückt. Die Verordnung (EU) 2017/745, die 2017 in Kraft getreten und ab Mai 2021 verpflichtend anzuwenden ist, verschärft diesen Trend. Sie legt einen deutlichen Fokus auf die Klinische Evidenz von Medizinprodukten vor und nach der Markteinführung. Somit steigt die Notwendigkeit Klinischer Prüfungen und Klinischer Studien nach dem Inverkehrbringen.

Die Klinische Prüfung stellt kleine und mittelständische Medizintechnik-Unternehmen und Start-ups, aber auch große, etablierte Medizinproduktehersteller, vor administrative, logistische und finanzielle Herausforderungen.

Sicherheit und Leistung eines Medizinprodukts

Innerhalb der Verordnung (EU) 2017/745 (Medical Device Regulation, MDR) und in der ISO 14155 wird hauptsächlich der Begriff „Klinische Prüfung“ verwendet, dieser soll auch vorrangig in diesem Leitfaden benutzt werden. „Klinische Prüfung“ (Clinical Investigation) ist gleichbedeutend mit den Begriffen „Klinischer Versuch“ (Clinical Trial) oder „Klinische Studie“ (Clinical Study). Die Klinische Prüfung bezeichnet eine systematische Untersuchung, bei der ein oder mehrere menschliche Prüfungsteilnehmer (Patienten oder Probanden) einbezogen werden, und die zwecks Bewertung der Sicherheit und/oder der Leistung eines Medizinprodukts durchgeführt wird.^{1,2} Innerhalb der Klinischen Prüfung werden klinische Daten zur Sicherheit oder Leistung im Rahmen der Anwendung eines Medizinprodukts gewonnen. Diese klinischen Anwendungsdaten sind somit eine wichtige Quelle, um innerhalb der Konformitätsbewertung darzulegen, dass das betreffende Medizinprodukt die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der MDR erfüllt.³

Um die Sicherheit und Leistung eines Medizinprodukts, einschließlich des klinischen Nutzens, nachzuweisen, können neben Daten aus einer Klinischen Prüfung des betreffenden Medizinprodukts oder eines Äquivalenzprodukts (gleichartiges Medizinprodukt) auch folgende Quellen herangezogen werden:

- wissenschaftliche, klinische Fachliteratur,
- Berichte über sonstige klinische Erfahrungen,
- klinisch relevante Angaben aus der Überwachung nach dem Inverkehrbringen, insbesondere aus der klinischen Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen (PMCF-Maßnahmen).¹

Im Rahmen der Konformitätsbewertung wird festgestellt, ob die Anforderungen der MDR an das Produkt erfüllt worden sind. Dafür werden innerhalb einer Klinischen Bewertung kontinuierlich klinische Daten zu dem betreffenden oder gleichartigen Medizinprodukt generiert, gesammelt, analysiert und bewertet. Die Klinische Bewertung kann sich dabei auf eine Zusammenstellung der derzeit verfügbaren wissenschaftlichen Literatur (Literatur- oder Äquivalenzroute) stützen oder auf die Daten der Klinischen Prüfung des betreffenden Produkts.

Als Voraussetzung für die Äquivalenzroute muss ein gleichartiges Produkt zur Verfügung stehen, bei dem ein ausreichender Klinischer Nachweis (Klinische Evidenz) zur Sicherheit und Leistung in der wissenschaftlichen Literatur dokumentiert ist. Die Gleichartigkeit (biologisch, technisch, klinisch) mit dem betreffenden Produkt muss in der Klinischen Bewertung nachgewiesen werden.

Durch die MDR sind jedoch die Anforderungen zum Nachweis der Gleichartigkeit sehr hoch und stellen eine Hürde bei der Äquivalenzroute dar. Die Verordnung sieht in diesem Zusammenhang explizit vor,

dass im Fall von implantierbaren Produkten und Produkten der Klasse III Klinische Prüfungen durchgeführt werden müssen, es sei denn

- das betreffende Produkt wurde durch Änderungen eines bereits von demselben Hersteller in Verkehr gebrachten Produkts konzipiert,
- der Hersteller hat nachgewiesen, dass das geänderte Produkt dem in Verkehr gebrachten Produkt gleichartig und dieser Nachweis von der Benannten Stelle bestätigt worden ist,
- die Klinische Bewertung des in Verkehr gebrachten Produkts reicht aus, um nachzuweisen, dass das geänderte Produkt die einschlägigen Sicherheits- und Leistungsanforderungen erfüllt.⁴ [Auszug aus der MDR, Artikel 61]

Klinische Evidenz = Klinischer Nachweis?

Um die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen zu erfüllen, muss der Umfang der Klinischen Evidenz (laut MDR „Klinischer Nachweis“) spezifiziert und begründet werden. Dabei soll der Umfang den Merkmalen des Medizinprodukts sowie dessen Zweckbestimmung angemessen sein. Erachtet der Hersteller einen Nachweis auf Grundlage klinischer Daten als ungeeignet, muss er begründen, wie der Nachweis allein aufgrund von Ergebnissen nicht-klinischer Tests, einschließlich Leistungsbewertung, technischer Prüfung („Bench testing“) und vorklinischer Bewertung geführt werden kann.⁴

Für Medizinproduktehersteller ist es somit eine herausfordernde und essenzielle Aufgabe zu analysieren, in welchem Umfang klinische Daten benötigt werden, und ob eine Klinische Prüfung vor der Markteinführung regulatorisch notwendig ist, um mögliche Evidenzlücken zu schließen.

Folgende Leitfragen können dem Hersteller bei der Einschätzung helfen, ob ein Medizinprodukt im Rahmen der CE- Konformitätsbewertung eine Klinische Prüfung durchlaufen muss:

1. Sind bereits Klinische Studien, Publikationen (Klinische Evidenz) zur angewendeten Methodik (Stand der Technik) und dem Produkt bzw. einem gleichartigen Produkt vorhanden?
2. In welche Risikoklasse wird das Medizinprodukt eingeordnet, und wie hoch ist der Innovationsgrad?
3. Bestehen mögliche Restrisiken oder andere Unsicherheiten bei dem Medizinprodukt (Risikomanagement)?

Dieser Sachverhalt lässt sich in einem „magischen Dreieck“ veranschaulichen. Dabei stellt die Pfeillänge jeweils den Grad der Evidenz, Innovation bzw. des Risikos für das betrachtete Medizinprodukt dar.

Das „Magische Dreieck“ der Klinischen Evidenz

Ein Produkt, bei dem ein gleichartiges Medizinprodukt der Klasse I (geringes Risiko) bereits seit Jahren am Markt etabliert (geringer Innovationsgrad) und die Klinische Evidenz ausreichend vorhanden ist, kann entsprechend mit hoher Wahrscheinlichkeit über die Äquivalenzroute zugelassen werden (grünes Dreieck).

Handelt es sich dagegen beispielsweise um ein innovatives implantierbares Medizinprodukt (hoher Innovationsgrad) der Klasse III (hohes Risiko), bei dem noch keine ausreichende Klinische Evidenz vorhanden ist, wird mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Klinische Prüfung durchgeführt werden müssen, um das Produkt in den Markt einzuführen (rotes Dreieck).

Es müssen also drei Hauptfaktoren betrachtet werden: Erstens, wie hoch das Risiko des neuen Medizinprodukts ist, zweitens, wie hoch der Innovationsgrad bzw. die Unsicherheit in dem Anwendungsgebiet ist und drittens, ob es ausreichend Klinische Evidenz gibt, die belegt, dass das Produkt sicher und leistungsfähig ist.

Hersteller von Medizinprodukten müssen sich mit der Frage auseinandersetzen, was ausreichend Klinische Evidenz für ihr Medizinprodukt bedeutet. Wann ist nachgewiesen, dass ein Produkt sicher und leistungsfähig ist? Diese Frage wird im ersten Schritt des Plans für die Klinische Bewertung (PKB - engl.: Clinical Evaluation Plan) analysiert.

Der Plan für die Klinische Prüfung muss nach MDR folgende Punkte enthalten (Stand Februar 2021):

- Bestimmung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen, die mit relevanten klinischen Daten zu untermauern sind,
- Spezifizierung der Zweckbestimmung des Produkts,
- genaue Spezifizierung der vorgesehenen Zielgruppen mit klaren Indikationen und Kontraindikationen,
- detaillierte Beschreibung des angestrebten klinischen Nutzens für die Patienten mit relevanten konkreten Parametern für das klinische Ergebnis,
- Spezifizierung der für die Prüfung der qualitativen und quantitativen Aspekte der klinischen Sicherheit anzuwendenden Methoden unter deutlicher Bezugnahme auf die Bestimmung der Restrisiken und Nebenwirkungen,
- Nicht erschöpfende Liste und Spezifizierung der Parameter zur auf dem neuesten medizinischen Kenntnisstand beruhenden Bestimmung der Vertretbarkeit des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für die verschiedenen Indikationen und die Zweckbestimmung(en) des Produkts,
- Angabe, wie Fragen hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für bestimmte Komponenten wie die Verwendung pharmazeutischer, nicht lebensfähiger tierischer oder menschlicher Gewebe zu klären sind und klinischer Entwicklungsplan: von explorativen Studien, wie Studien zur Erstanwendung am Menschen („First-in-man“-Studien), Durchführbarkeitsstudien und Pilotstudien bis hin zu Bestätigungsstudien, wie pivotale Klinische Prüfungen, und einer klinischen Überwachung nach dem Inverkehrbringen gemäß Teil B dieses Anhangs, unter Angabe von Etappenzielen und Beschreibung möglicher Akzeptanzkriterien.⁵ [Auszug aus der MDR, Anhang XIV, Teil A 1a]

Die MDR setzt die Hürden bei implantierbaren Produkten und Klasse III-Produkten deutlich höher. Hier muss in den meisten Fällen trotz ausreichender Klinischer Evidenz von einem gleichartigen Produkt eines anderen Herstellers eine Klinische Prüfung durchgeführt werden. Darauf kann nur verzichtet werden, wenn zwischen beiden Herstellern ein Vertrag geschlossen wurde, welcher dem Hersteller des zweiten Produkts ausdrücklich uneingeschränkter Zugang zur technischen Dokumentation gewährt.⁴

Die Ausführungen zeigen, dass es keine pauschale Antwort auf die Frage, „Klinische Prüfung: Ja oder Nein?“, geben kann, da dies von vielen Einzelfaktoren abhängig ist. Die Entscheidung, ob eine Klinische Prüfung durchgeführt wird, oder die Äquivalenzroute gewählt werden kann, sollte zusammen mit der Benannten Stelle abgestimmt werden. Bei weiterem Klärungsbedarf bietet die zuständige Bundesoberbehörde, in Deutschland das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), eine wissenschaftliche und verfahrenstechnische Beratung an.

Um einen tieferen Einblick in das Thema Klinische Evidenz zu bekommen, empfiehlt sich ein Blick in das MDCG Guidance Dokument 2020-6.⁶ Dieser Leitfaden beschreibt qualitative und quantitative Merkmale und eine Hierarchie der Klinischen Evidenz, die zur Bestätigung der Konformität gemäß der MDR herangezogen werden kann (MDCG 2020-6 Anhang III).

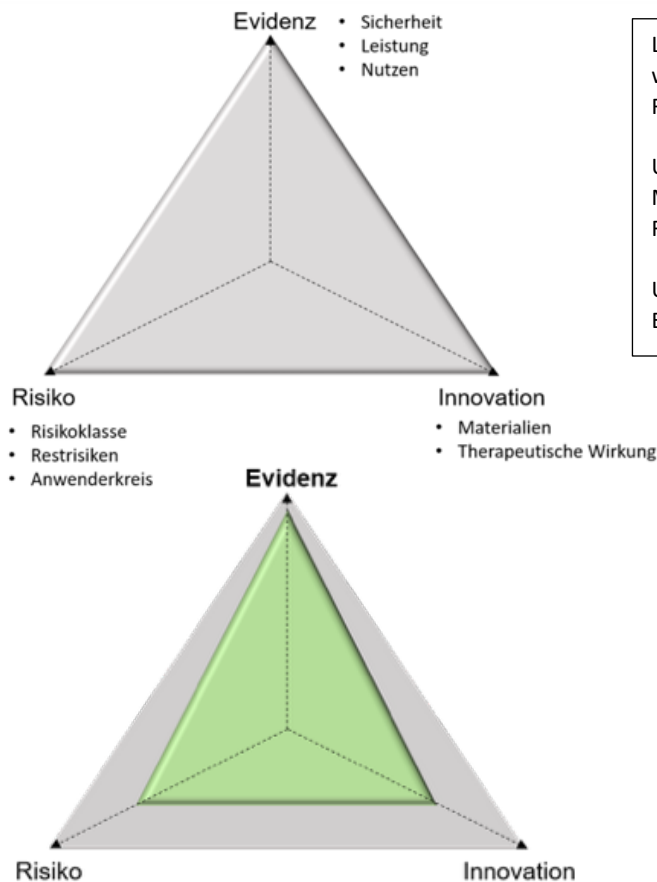
Zusammenfassung

Mit dem Inkrafttreten der Europäischen Medizinprodukte-Verordnung steigen die Erwartungen, die Sicherheit und Leistung von Produkten mit ausreichender Klinischer Evidenz zu belegen. Anhand der klinischen Daten, die entweder in einer Klinischen Prüfung erhoben oder innerhalb der Äquivalenzroute identifiziert werden, müssen die Hersteller zusammenfassend folgendes nachweisen:

- Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen,
- den klinischen Nutzen für die Patienten mit relevanten konkreten Parametern für das klinische Ergebnis,
- qualitative und quantitative Aspekte der klinischen Sicherheit,
- Bestimmung der Restrisiken und Nebenwirkungen,
- Vertretbarkeit des Nutzen-Risiko-Verhältnisses.

Besonders für innovative Medizinprodukte höherer Risikoklassen sind eigene klinische Daten unerlässlich geworden. Aus diesem Grund werden zunehmend Klinische Prüfungen und PMCF-Studien verbindlich gefordert, um ein Medizinprodukt zuzulassen bzw. zu rezertifizieren. Hersteller müssen sich also mehr und mehr mit der komplexen Frage auseinandersetzen, was eine ausreichende Klinische

Evidenz für ihr Medizinprodukt bedeutet, und wie sie die Anforderungen innerhalb von Klinischen Prüfungen und PMCF-Studien pragmatisch und zielgerichtet umsetzen können.



Links: „Magisches Dreieck“ aus Evidenz, Risiko und Innovation als wichtige Parameter für die Einschätzung, ob eine Klinische Prüfung im Rahmen der CE Konformitätsbewertung benötigt wird.

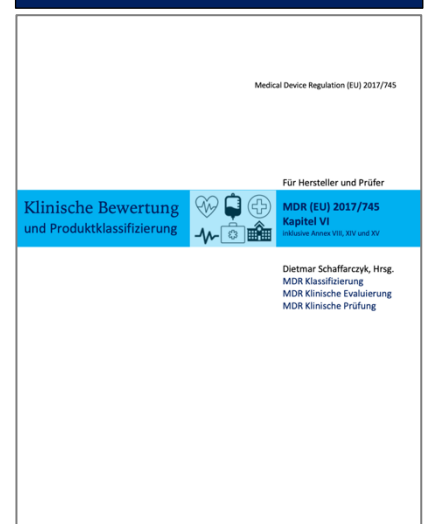
Unten: **GRÜN** „Magisches Dreieck“, bei dem ein Medizinprodukt ein ausreichendes Maß an Evidenz aufweist in Bezug auf Risiko und Innovationsgrad.

Unten: **ROT** „Magisches Dreieck“, bei dem ein Medizinprodukt eine Evidenzlücke und ein hohes Maß an Risiko und an Innovation aufweist.



1. Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, Artikel 2 (Abgerufen Januar 2021)
2. ISO 14155:2020-07 Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute klinische Praxis
3. Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, Anhang I (Abgerufen Januar 2021)
4. Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, Artikel 61 (Abgerufen Januar 2021)
5. Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, Anhang XIV, Teil A 1.a (Abgerufen Januar 2021)
6. MDCG 2020-6 „Clinical evidence needed for medical devices previously CE marked under Directives 93/42/EEC or 90/385/EEC. A guide for manufacturers and notified bodies“ (Abgerufen Januar 2021)

Unser Buchtipp, Seite 20



Curedatis unterstützt Medizinprodukte- und DiGA Hersteller, die Anforderungen der Klinischen Bewertung effizient und nachhaltig umzusetzen. Für eine gezielte und schnelle Auswertung der klinischen Evidenz wendet Curedatis Methoden der künstlichen Intelligenz an. Kontakt: info@curedatis.com



STARTUP ACADEMY
Entrepreneurship Essentials
18.11.20 - 15.02.21

Life Science Series
06.11.20 - 19.12.20

Social Innovation Series
14.01.21 - 19.01.21

in cooperation with
WELTETHOS INSTITUT

uni-tuebingen.de/gruenden



Voller Erfolg: Erste Runde der „Life Science Series“ beendet

Die erste Runde des neuen Konzepts des Acceleratoren Programms, die Life Science Series, der Stiftung für Medizininnovationen und der Universität Tübingen war ein voller Erfolg.

7 Wochen à 2 Tage und insgesamt 112 Stunden lang haben sich die Startups mit den zentralen Themen von Gründungsvorhaben in den Life Sciences beschäftigt. Das Konzept des Programms wurde auf Basis der Hypothese entwickelt, dass Startups deutschlandweit mit klassischen Gründungsinhalten bereits gut versorgt sind. Die resultierende Fokussierung auf die wichtigen 4Cs der Life Sciences ist die Antwort der Stiftung für Medizininnovationen auf diese Situation. Im Anschluss an das Programm konnte die Hypothese in strukturierte Feedbackgesprächen mit den teilnehmenden Startups bestätigt werden und bestärkt uns darin den gewählten Weg weiter zu gehen.

C₁: Commercialization - Viele Interessensgruppen (beispielsweise Patienten, Ärzte, Ärztekammern, Pflegeheime) und Marktbesonderheiten (zum Beispiel Selbstzahler, komplexe Erstattungsregeln der Krankenkassen) erschweren den Marktzugang und die Generierung von Umsätzen.

C₂: Certification - Der Aufbau eines Qualitätsmanagementsystems und die Erstellung der technischen Dokumentation für die CE-Zulassung sind meist die Grundvoraussetzung für einen erfolgreichen Markteintritt.

C₃: Clinical Studies - Nachweise über die klinische Evidenz bzw. Sicherheit und Leistung des Produkts sind unerlässlich und darüber hinaus für Startups kostenintensiv und zeitraubend.

C₄: Copyright - Patente und Schutzrechte strategisch zu nutzen und zu pflegen ist wichtig für die Firmenbewertung, erfolgreiche Verhandlungen mit Kapitalgebern oder Lizenznehmern und für die Planung von Exit-Szenarien.

Den Startups wurde wöchentlich bewusst, dass Sie nur Geschäftsmodelle entwickeln können, welche den kritischen Fragen professioneller Investoren aus den Life Sciences standhalten, wenn die 4Cs durchdacht und konzeptioniert sind. Laut den Teilnehmern gibt es vermutlich deutschlandweit kein vergleichbares Angebot. Die Life Science Series schließt somit eine echte Bedarfslücke und liefert Startups in der Pre-Seed- bis Seed-Phase wertvolle Inhalte.

Einige Zitate:

- „Das sich die Life Science Series den hardcore Medizinthemen widmet ist super - das gibt es so nämlich noch nicht. Die klassischen Startup-Themen kann man sich leichter aneignen“ (Christiane, AIRAmed)
- „Erstattungsmöglichkeiten durch die Krankenkassen beschäftigen uns schon seit 3 Jahren und wir haben trotz Expertenrat noch keinen richtigen Zugang zu diesem Thema gefunden. Jetzt schon!“ (Kevin, Monikit)
- „Ihr habt Wege gezeigt wie regulatorisches Denken von Anfang an aufgebaut werden kann und wie das Team dies Denke „spielerisch“ erlernt.“ (Simon, Active Lightweight Prothesis)
- „Ein einzigartiges Programm aufgrund der ausgewählten Themengebiete. Sehr sinnvoll, weil für Medizin-Startups relevant und man sich damit beschäftigen muss, um am Ende erfolgreich zu sein“ (Christoph, Cytolytics)
- „Wenn wir die Zusammenhänge der erforderlichen Normen und Dokumente früher so dargestellt bekommen und geübt hätten, so hätte uns das viel Geld für teure Berater gespart.“ (Flo, Monikit)

Wie kommt das Neue in die Medizin?



Stiftung für
Medizininnovationen

Warum es Startups aus der Gesundheitsbranche besonders schwer haben

Online Eventreihe für Innovations-/Gründungsinteressierte
Donnerstag 03.12.2020 | 16-19 Uhr

Inklusive individuelle Beratungssitzungen mit Branchenexperten (z.B. G-BA, GKV-SV)

Dr. Nicole Hoffmeister-Kraut
Ministerin für Wirtschaft, Arbeit & Wohnungsbau des Landes BW



Dr. Ingmar Hoerr
Gründer der CureVac AG



Prof. Dr. Ralf Kindervater
Geschäftsführer BIOPRO Baden-Württemberg GmbH



ANZEIGE

Home of 4C - die **Medical Innovations Incubator GmbH**, hat sich auf die **4Cs** der Life Sciences spezialisiert und unterstützt Startups aus dieser Branche hands-on.

C₁: Commercialization - Viele Interessensgruppen (beispielsweise Patienten, Ärzte, Ärztekammern, Pflegeheime) und Marktbesonderheiten (zum Beispiel Selbstzahler, komplexe Erstattungsregeln der Krankenkassen) erschweren den Marktzugang und die Generierung von Umsätzen.

C₂: Certification - Der Aufbau eines Qualitätsmanagementsystems und die Erstellung der technischen Dokumentation für die CE-Zulassung sind meist die Grundvoraussetzung für einen erfolgreichen Markteintritt.

C₃: Clinical Studies - Nachweise über die klinische Evidenz bzw. Sicherheit und Leistung des Produkts sind unerlässlich und darüber hinaus für Startups kostenintensiv und zeitraubend.

C₄: Copyright - Patente und Schutzrechte strategisch zu nutzen und zu pflegen, ist wichtig für die Firmenbewertung, für erfolgreiche Verhandlungen mit Kapitalgebern oder Lizenznehmern und für die Planung von Exit-Szenarien.

Zu diesen Schwerpunkten gibt es in Tübingen eine tiefgründige Ausbildung im Rahmen des „4C Accelerators Tübingen“ mit exzellenten Branchenexperten. Außerdem unterstützt ein spezialisiertes Netzwerk dabei, Geschäftsmodelle zu entwickeln, welche den kritischen Fragen professioneller Investoren aus den Life Sciences standhält.

Auf Wunsch helfen wir auch sehr praktisch und kontinuierlich beim Aufbau eines Qualitätsmanagementsystems (ISO 13485), bei der Erstellung der technischen Dokumentation (CE-Kennzeichnung), der Suche nach Finanzmitteln und dem Aufbau DEINES Teams. Weitere Services aus unserem Portfolio gibt es auf Anfrage. Es lohnt sich daher, uns zu kontaktieren. Kontaktdaten:

Ingo Hämmerle
Geschäftsführer

MedDEV Quarterly News

E-Mail: info@mi-incubator.com Internet: www.mi-incubator.com
Medical Innovations Incubator GmbH; Vor dem Kreuzberg 17; 72070 Tübingen

Aktuelles zur klinischen Bewertung von Medizinprodukten unter Berücksichtigung des ab 26.05.2021 gültigen Rechtsrahmens durch die Verordnung (EU) 2017/745 - Medical Device Regulation (MDR) und dem Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz - MPDG)

*Kommentar von
Sebastian Cornelius
Retter*

Rechtsanwalt,
Fachanwalt für
Medizinrecht,
Fachanwalt für
Versicherungsrecht

1.1 Einführung

Der Rechtsrahmen für das Inverkehrbringen von Medizinprodukten und In-vitro Diagnostika erfährt grundlegende Änderungen. Abgesehen von bestimmten Übergangsregelungen können Hersteller von Medizinprodukten ab dem 26.05.2021 die Konformität für Ihre Produkte nur noch nach der Verordnung (EU) 2017/745 - Medical Device Regulation (MDR) bewerten, die auf der Grundlage des sog. risikobasierten Ansatzes grundlegende Neuerungen enthält. Die EU-Verordnung gilt in allen Mitgliedstaaten unmittelbar, sodass einige Regelungen des Medizinproduktegesetzes (MPG) damit automatisch ihren Anwendungsbereich verlieren. Der nationale Gesetzgeber hat mit dem Gesetz zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Medizinprodukte (Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz - MPDG) einen nationalen Rechtsrahmen geschaffen, der das MPG ablöst und die Umsetzung der MDR einschließlich der Übergangsregelungen sicherstellen soll.

Das MPDG tritt – bis auf bestimmte Regelungen, die bereits jetzt gelten – mit dem Geltungsbeginn der MDR in Kraft. Die Vorgaben der MDR werden durch das MPDG konkretisiert und teilweise erweitert. Die Hersteller sind gefordert, nicht nur die europarechtlichen, sondern auch die künftigen nationalen Regelungen zu beachten.

1.2 Klinischer Nutzen als Teil der klinischen Bewertung

Der Europäische Ordnungsgeber hat im Rahmen der klinischen Bewertung nunmehr vorgegeben, dass Medizinprodukte nicht nur funktionieren und sicher sein sollen, sondern dass auch ein **positives Risiko-Nutzen-Verhältnis** bestehen muss. Art. 2 Abs. 1 Ziffer 44 MDR definiert die „klinische Bewertung“ als **systematischen und geplanten Prozess** zur kontinuierlichen Generierung, Sammlung, Analyse und Bewertung der klinischen Daten zu einem Produkt, mit dem **Sicherheit und Leistung**, einschließlich des **klinischen Nutzens**, des Produkts bei vom Hersteller vorgesehener Verwendung überprüft wird. Als „klinischer Nutzen“ werden in Art. 2 Abs. 1 Ziffer 45 MDR die **positiven Auswirkungen eines Produkts auf die Gesundheit einer Person**, die anhand aussagekräftiger, messbarer und patientenrelevanter klinischer Ergebnisse einschließlich der Diagnoseergebnisse angegeben werden, oder eine **positive Auswirkung auf das Patientenmanagement oder die öffentliche Gesundheit** beschrieben.

1.3 Grundsätze der klinischen Bewertung

Gemäß Artikel 61 (1) MDR soll die klinische Bewertung einen ausreichenden klinischen Nachweis bieten zur **Bestätigung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen** bei normaler bestimmungsgemäßer Verwendung des Produkts sowie die **Beurteilung unerwünschter Nebenwirkungen** und der **Vertretbarkeit des Nutzen-Risiko-Verhältnisses**. Mit den Regelungen der MDR werden die Möglichkeiten der Hersteller, die klinische Bewertung ausschließlich in Form einer Literaturrecherche durchzuführen erheblich eingeschränkt. Für Produkte höherer Risikoklassen ist die Durchführung einer klinischen Studie nahezu verpflichtend, aber auch bei niedrigeren Risikoklassen kann eine an einem vergleichbaren Produkt orientierte klinische Bewertung nur erfolgen, wenn kein klinisch bedeutsamer Unterschied bei der klinischen Leistung und Sicherheit der Produkte besteht.

Der Hersteller muss einen **Plan für die klinische Bewertung** (Clinical Evaluation Plan) nach Art. 61 Abs. 1 i.V.m. Anhang XIV Teil A MDR aufstellen, den er ständig aktualisiert halten muss. Insoweit wird die **klinische Nachbeobachtung** gem. Art. 61 Abs. 11 i.V.m. Anhang XIV Teil B MDR als fortlaufender Prozess zur Aktualisierung der klinischen Bewertung beschrieben. Nach Art. 61 Abs. 3 MDR liegt der klinischen Bewertung ein genau definiertes methodisches Verfahren zugrunde, das sich auf folgende Grundlagen stützt: (1) eine kritische Bewertung der einschlägigen derzeit verfügbaren **wissenschaftlichen Fachliteratur** über Sicherheit, Leistung, Auslegungsmerkmale und Zweckbestimmung des Produkts; (2) eine kritische Bewertung der Ergebnisse **aller verfügbaren klinischen Prüfungen**; (3) eine Berücksichtigung der gegebenenfalls derzeit verfügbaren **anderen Behandlungsoptionen** für diesen Zweck.

1.4 Klinische Prüfung: Goldstandard „Gute klinische Praxis“

Art. 2 Abs. 1 Ziffer 45 MDR definiert die „klinische Prüfung“ als eine **systematische Untersuchung**, bei der ein oder mehrere menschliche Prüfungsteilnehmer einbezogen sind und die zwecks Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Produkts durchgeführt wird. Diese Beschreibung findet sich auch in der ISO 14155:2020 (Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – **Gute klinische Praxis**), erschienen am 19.08.2020, welche neue Anforderungen an den „Goldstandard“ für klinische Prüfungen von Medizinprodukten beschreibt. Entsprechend der MDR wird ein **verstärkter Fokus auf die klinische Evidenz** gelegt, d.h. klinische Daten und Ergebnisse klinischer Bewertungen, die in qualitativer und quantitativer Hinsicht ausreichen, um eine qualifizierte Beurteilung zu ermöglichen, ob das Produkt sicher ist und ob es bei sachgemäßer Anwendung und in Übereinstimmung mit den Anweisungen des Herstellers den angestrebten klinischen Nutzen erzielt. Die Europäische Union ist gem. Art. 61 Abs. 13 MDR berechtigt, sog. **Durchführungsrechtsakte** zur Sicherstellung einer **einheitlichen Anwendung der Anforderungen an die klinische Evidenz** zu erlassen.

Nach Art. 63 Abs. 4 MDR müssen unter anderem folgende Voraussetzungen vorliegen, bevor mit einer klinischen Prüfung begonnen werden darf: **Genehmigung** der zuständigen Behörde; positives **Ethik-Votum**; **Sponsor** mit Sitz in der EU; Sicherstellung eines **angemessener Schutzes** von besonderen Bevölkerungsgruppen; der erwartete **Nutzen** rechtfertigt die vorhersehbaren Risiken und Nachteile; es liegen ordnungsgemäße **Einwilligungserklärungen** der Prüfungsteilnehmer vor; die Rechte auf **körperliche Unversehrtheit** und der **Datenschutz** sind gewahrt; die klinische Prüfung ist so geplant, dass sie mit möglichst **wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst** und allen anderen vorhersehbaren Risiken verbunden ist; ein **Prüfarzt mit geeigneter Qualifikation** übernimmt die Verantwortung.

1.5 Anforderungen des MPDG

Das MPDG stellt im Bereich klinischer Prüfungen zum Teil zusätzliche, über die vorgenannten Erfordernisse der MDR hinausgehende Anforderungen auf.

Durch Art. 24 MPDG hat der nationale Gesetzgeber von der nach Art. 82 Abs. MDR eingeräumten Möglichkeit der Regulierung sonstiger klinischer Prüfungen Gebrauch gemacht. Danach werden sog. **Zulassungsstudien** im Rahmen der Konformitätsbewertung (Nachweis des Nutzens sowie der Sicherheit und Leistungsfähigkeit der Produkte) und sonstige klinische Prüfungen (**Forschungsstudien**, dienen neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen) im Wesentlichen **gleichbehandelt**. Für die sonstigen klinischen Prüfungen enthalten die Art. 47-61 MPDG besondere Verfahrensregelungen.

Gemäß Art. 25 MPDG muss ein **Sponsor** oder ein rechtlicher Vertreter des Sponsors vorhanden sein, der seinen **Sitz in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union** oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum hat.

Nach Art. 26 MPDG muss eine angemessene **Probandenversicherung** bei einem EU-Versicherer für die Absicherung von materiellen Schäden sowohl im Fall einer Gesundheitsschädigung als auch im Todesfall bestehen, unabhängig davon, ob jemand für den eingetretenen Schaden haftet. Für jeden Fall

des Todes oder der fortdauernden Erwerbsunfähigkeit müssen mindestens 500.000 Euro zur Verfügung stehen.

Nach Art. 27 MPDG besteht ein **Verbot der Einbeziehung Inhaftierter** bzw. freiheitsentziehend Untergebrachter als Probanden.

Art. 28 MPDG regelt besondere Voraussetzungen für die **Einwilligung**. Insbesondere hat die **Aufklärung durch einen Prüfarzt** zu erfolgen. Zudem gelten besondere Regeln für **Einwilligungsunfähige und Minderjährige**.

Art. 29 MPDG enthält besondere Vorschriften für die Einwilligung in die **Verarbeitung personenbezogener Daten**. Personenbezogene Daten, die bei klinischen Prüfungen erhoben werden, **pseudonymisiert** werden.

Art. 30 MPDG enthält besondere Regelungen an die **Auswahl und Qualifikation** von Prüfer, Hauptprüfer und Leiter einer klinischen Prüfung, insbesondere kann als Leiter einer klinischen Prüfung nur bestimmt werden, wer eine mindestens zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Medizinprodukten nachweisen kann

Art. 31 MPDG enthält besondere Regelungen zum **Beginn einer klinischen Prüfung**. Für Produkte der Risikoklasse I und nicht invasiven Produkten der Klasse IIa darf die Bundesoberbehörde der Durchführung **nicht widersprochen** haben. Für alle anderen Produkte ist eine **Genehmigung der Bundesoberbehörde** erforderlich. In jedem Fall bedarf es des Vorliegens eines positiven **Ethik-Votums**.

Art. 32-37 MPDG regeln im Einzelnen das Verfahren bei der zuständigen Ethik-Kommission. Art. 38-39 MPDG betreffen das Antragsverfahren für klinische Prüfungen bei der Bundesoberbehörde. In den Art. 40-42 MPDG sind besondere Regelungen bei wesentlichen Änderungen der klinischen Prüfung nach Art. 75 MDR geregelt. Hierbei handelt es sich um solche Änderungen, die wahrscheinlich **wesentliche Auswirkungen auf die Sicherheit, die Gesundheit oder die Rechte der Prüfungsteilnehmer oder die Belastbarkeit oder Zuverlässigkeit der im Rahmen der Prüfung gewonnenen klinischen Daten** haben.

Art. 43-45 MPDG bestimmen mögliche **Korrekturmaßnahmen der Ethik-Kommission sowie der Bundesoberbehörde** sowie eine Vorschrift zum Verbot der Fortsetzung einer klinischen Prüfung, wenn (1) die Stellungnahme der zuständigen Ethik-Kommission zurückgenommen oder widerrufen wurde, (2) die Genehmigung einer klinischen Prüfung zurückgenommen oder widerrufen wurde oder (3) das Ruhen der klinischen Prüfung angeordnet wurde oder die sofortige Unterbrechung der klinischen Prüfung angeordnet wurde.

Art. 62-70 MPDG regeln besondere Pflichten bei der Durchführung und Überwachung für die Prüfer und Hauptprüfer, **Melde- und Mitteilungspflichten bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen**, sowie die Verpflichtung **zur Durchführung eigenverantwortlich korrektiver Maßnahmen**, sofern Umstände auftreten, die die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer, der Anwender oder Dritter beeinträchtigen können. Zudem sind dort Regelungen zur **Überwachung von klinischen Prüfungen durch die zuständige Behörde** und Möglichkeiten zur Durchführung von **Korrekturmaßnahmen der Bundesoberbehörden** enthalten.

1.6 Fazit

Die Regelungen der MDR, welche mit ergänzendem Verständnis der ISO 14155:2020 gelesen werden sollten, werden durch die nationalen Regelungen des MPDG ergänzt. Dadurch entsteht ein dichtes Regelungsnetzwerk, welches dezidierte Vorgaben an die Medizinproduktehersteller bei der Durchführung klinischer Bewertungen und klinischer Prüfungen setzt. Aufgrund der zukünftig nur eingeschränkten Möglichkeit von Äquivalenzbewertungen ist mit einer **erhöhten Anzahl des Erfordernisses klinischer Prüfungen im Rahmen der Konformitätsbewertung** zu rechnen. Die Hersteller müssen sich auch darauf einstellen, dass im Zuge der MDR-Umstellung nur eine begrenzte Anzahl von Benannten Stellen zur Verfügung steht, die im Rahmen von Zulassungsstudien in das Verfahren miteinzubeziehen sind.

Implant surface functionalization technologies and the need of a transparent quality evaluation system

Dietmar Schaffarczyk^{1,2,*}, Jennifer Knaus², Gunther Peeters², Dieter Scholl¹, Andreas Schwitalla³, Helmut Cölfen⁴

¹ QS Quality Services Ltd., Certification Body, 3, Triq G. Flores, advanced centre, Santa Venera SVR 1950, Malta

² stimOS GmbH, Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz

³ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Dental Materials and Biomaterial Research, Aßmannshauser Str. 4-6, 14197 Berlin, Germany

⁴ Physical Chemistry, University of Konstanz, Universitätsstr. 10, 78457 Konstanz

Abstract: For bone implants, osseointegration resulting in a good and fast bone-implant contact is of primary importance to secure a proper implant function and to avoid implant loosening or inflammation resulting in necessary revision surgeries causing pain to the patients and immense costs. Especially Polyetheretherketone (PEEK) is a promising implant material due to the close mechanical properties to bone but it is completely bio-inert hindering osseointegration and making surface functionalization necessary. Many different surface functionalization technologies have been reported both of physical and chemical nature. The same is true for the other prominent implant materials titanium and ceramics although they already have a naturally better osseointegration than PEEK but are much harder and stiffer than bone and brittle in case of ceramics. Surface functionalization, which can be subdivided into surface coating and material modification needs to be judged from a quality and safety viewpoint. However, a literature research resulted in the fact, that no quality standard yet exists for implant surface functionalization. This makes it difficult to impossible to compare the safety and performance of different surface functionalized bone implants clearly showing the need to establish a transparent quality evaluation system for bone implants. In this perspective article, we give the state of the art and then develop a quality evaluation system, which is based on 6 main categories as important benchmarks for the quality of a surface functionalized bone implant material. A simple catalogue of questions can be answered and from the resulting scores, the Safety Performance Evidence Level (S.P.E.L.) representing the safety and quality of a given implant can be calculated in %. This simple SPEL system allows an easy and transparent judgement and comparison of bone implants, which will hopefully assure the easy identification of safe and well performing high-quality bone implants in the future.

Keywords: Bone Implant, Polyetheretherketone (PEEK), Surface Functionalization, Quality Evaluation, Safety and Performance Evaluation Level (SPEL)

Abbreviation	Definition
BIC	Bone (to) Implant Contact (BIC) is a term that refers to how much of the implant surface is touching bone on a microscopic level and is graded as a percentage.
MDR	Medical Device Regulation (MDR) provides the legal framework (EU) and stipulates mandatory requirements on how to plan, develop, manufacture and market medical devices.
SPEL	Safety and Performance Evidence Level (SPEL): Scoring system indicating the evidence level for evaluating the safety and performance requirements of SFTs in %.
SPR	Safety and Performance Requirements (SPR): Requirements that every medical product has to fulfill, according to the scope they belong to. These essential requirements are described by the Medical Device Regulation (EU) 2017/745 in Annex 1.
SFT	Surface Functionalization Technology (SFT): Surface modifications or surface coating to enhance osseointegration.
Single Arm	Single-arm study. The simplest study design is a single-arm trial. In this design, all subjects with the targeted medical condition receive a single intervention and then followed over time to observe their response. This kind of study design is often seen in animal models too. ⁽¹⁾
Split Mouth	The split-mouth design is a common design in oral health research. In the most common split-mouth study, each of two treatments are randomly assigned to either the right or left halves of the dentition. It can be easily adapted to various kinds of animal models. The attractiveness of the design is that it removes a lot of inter-individual variability from the estimates of the treatment effect. ⁽²⁾

Table 1: Terms and definitions

Table 2: Functionalization methods and definitions

Term / Method	Definition
Coating	Coating is a surface functionalization method using a covalently or non-covalently applied (additional) material layer to the implant's surface incorporating one or more substances to achieve the desired characteristics the coating is intended for. To be applied to medical devices and for use in medical technology, the coating method shall be verified, and the coating functionality must be validated.
Modification	Surface modification is surface functionalization utilizing a material mixture (composite material) or by means of chemical or physical change of the implant's surface to achieve the desired characteristics the surface modification is intended for. All material modification methods shall be verified for use in medical technology, and their functionality must be validated.

To display verification and validation results in a transparent and comparable approach, the authors have defined a scoring system: The Safety and Performance Evidence Level (SP Evidence Level for SFTs) Scoring System (SPEL Scoring).

The scoring system (2) defined in this publication does not assess the values and results of the verification and validation activities performed, but starts at a fundamental level: the scoring system does not assess the individual test results, but rather the "evidence level" of the underlying verification and validation strategy. Thus, it is possible to relate each result to the verification and validation strategy and better assess the overall evidence level.

With this scoring system, data of surface functionalization technologies are transparently displayed, and test methods aligned to such an extent that the potential user - surgeon or patient - can compare different technologies with each other.

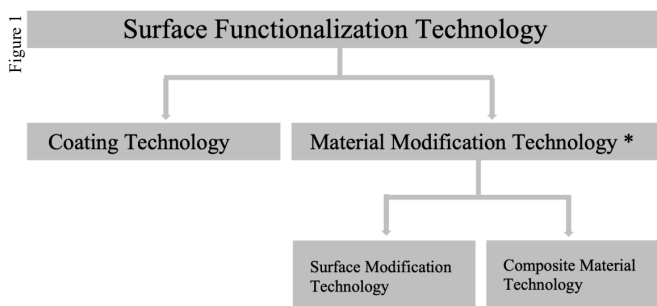
A quality seal - issued by a neutral authority, such as a certification authority or Notified Body, accredited for the evaluation of medical devices - could provide the necessary transparency. The quality seal shall indicate in combination (i) the surface functionalization method according to table 2 and figure 1, (ii), the risk profile/risk classification of the SFT according to figure 2, (iii) the material incorporated and (iv) the Safety and Performance Evidence Level and its Degree of Fulfillment for the respective SFT according to table 3.

This scoring system is the first attempt to establish a standardized and transparent test system for the quality of bone-implant materials, which already reveals the strengths and weaknesses of the many existing materials on the first sight.

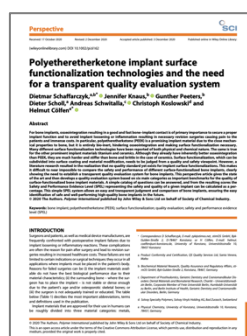
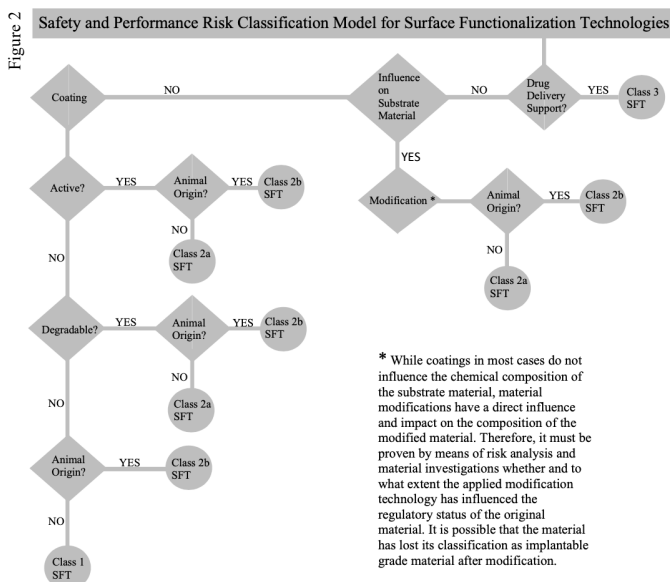
The scoring system is divided into 6 subsections: Design and development, manufacturing, mechanical testing, biocompatibility testing, animal study, clinical applicability. In each subsection a maximum evidence level of 100 % can be reached. Note: Every subsection (sections I-VI) only represents 1/6% of the overall evidence level (degree of fulfillment). The overall evidence level can reach a maximum of 100% and is calculated as follows: $[e1(1/6)*(XX\%) + e2(1/6)*(XX\%) + e3(1/6)*(XX\%) + e4(1/6)*(XX\%) + e5(1/6)*(XX\%) + e6(1/6)*(XX\%)] = XX\%$.

With this scoring system, the significance and applicability of verification and validation procedures can be determined that have been carried out to evaluate the marketability of a SFT. Thus an evaluation platform was created, which can be used system-independently of country-specific regulations (EU:MDR / US:FDA / China:cFDA / Brazil:ANVISA, etc.), in order to make comparable and transparent statements regarding the significance of test results.

Of course, the future will show the applicability of the scoring system and adaptations might become necessary but what is essential is that the here suggested system is the first step towards a transparent evaluation of bone implants. Our current focus lies on polymer implant materials, but the principle can easily be adapted to metal or ceramic implant materials.



* While coatings in most cases do not influence the chemical composition of the substrate material, material modifications have a direct influence and impact on the composition of the modified material. Therefore, it must be proven by means of risk analysis and material investigations whether and to what extent the applied modification technology has influenced the regulatory status of the original material. It is possible that the material has lost its classification as implantable grade material after modification.



The original article was published in
Polymer International
by John Wiley & Sons Ltd

DOI:10.1002/pi.6162
Original Publication:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pi.6162>

Table 3: SPEL system allows an easy and transparent judgement and comparison of bone implants

			Grading System	Impact Score	Degree of Fulfillment	
eI	Design and Development (only one answer possible. Max: 3 points = 100 %)					
	Design and Development	Verified and validated & certified ISO 13485	YES NO	3 0	100 %	
		Verified and validated & according to GLP standard	YES NO	2 0	66 %	
		Verified and validated	YES NO	1 0	33 %	
		No Validation	YES NO	0 0	0 %	
			Subtotal		100 % (1/6)	
	eII	Manufacturing Method (only one answer possible. Max: 3 points = 100 %)				
		Manufacturing Process	Manufacturing process (industrial scale) is verified and validated & ISO 13485 certified	YES NO	3 0	100 %
			Manufacturing process (industrial scale) is verified and validated & according to GLP standard	YES NO	2 0	66 %
Upscaling verified and validated			YES NO	1 0	33 %	
Manufacturing on an industrial scale is not possible			YES NO	0 0	0 %	
			Subtotal		100 % (1/6)	
eIII		Pre-clinical Testing: Abrasion and Delamination (only one answer possible. Max: 3 points = 100 %)				
		Mechanical Testing	Rationale & verified and validated & performed by an accredited laboratory	YES NO	3 0	100 %
			Rationale & verified and validated	YES NO	2 0	66 %
	Rationale		YES NO	1 0	33 %	
	Other		YES NO	0 0	0 %	
		None		FAILED		
			Subtotal		100 % (1/6)	
	eIV	Pre-clinical Testing: Cell Test (only one answer possible. Max: 4 points = 100 %)				
		Cell Testing	Relevant cell line & comparative setup & statistical relevant and GLP conform	YES NO	4 0	100 %
Relevant cell line & comparative setup & statistical relevant			YES NO	3 0	75 %	
Relevant cell line & comparative setup			YES NO	2 0	50 %	
Relevant cell line and setup (>> see tables 9/10/11)			YES NO	1 0	25 %	
Other			YES NO	0 0	0 %	
			NONE		FAILED	
			Subtotal		100 % (1/6)	
eV		Pre-clinical Testing: Animal Model (multiple answers possible. Scores are added. Max: 10 points = 100 %)				
	Animal Model	Animal study performed	YES NO	2 0	20 %	
	Study Setup	Split mouth	YES NO	4 0	40 %	
		Comparative	YES NO	3 0	30 %	
		Single arm	YES NO	2 0	20 %	
	Animal	Sheep	YES NO	1 0	10 %	
	Surgical Side	Dense bone	YES NO	1 0	10 %	
	Implant Geometry	Screw design	YES NO	1 0	10 %	
	Standard	GLP	YES NO	1 0	10 %	
			Subtotal		100 % (1/6)	
	eVI	Applicability (only one answer possible. Max: 3 points = 100 %)				
		Limitation of clinical applicability	Surgical technique, storage, packaging, cleaning, and sterilization requirements of the implant incorporating SFT are not affected by SFT.	YES NO	4 0	100 %
			Only storage conditions of the implant incorporating SFT must be adapted to the requirements of SFT.	YES NO	3 0	75 %
Storage, packaging, cleaning, and sterilization conditions of the implant incorporating SFT must be adapted to the requirements of SFT.			YES NO	2 0	50 %	
Surgical technique must be adapted to the requirements of SFT.			YES NO	1 0	25 %	
SFT cannot be stored using standard storage conditions guaranteeing a shelflife of (>=) 5 years			YES NO	0 0	0 %	
			Subtotal		100 % (1/6)	

NACHLESE

In eigener Sache:

Die MDR neu sortiert: Das ist das Motto dieser Schriftreihe. Schritt für Schritt nehmen sich die Autoren das sperrige Dokument *Regulation (EU) 2017/745* nach Themenschwerpunkten vor. Thema für Thema analysieren und kategorisieren die Experten alle relevanten Inhalte aus den verschiedenen Kapiteln und Anhängen der Verordnung und stellen diese in einen **chronologischen** Zusammenhang.

Die Inhalte dieser Schriftreihe entspringen ausschließlich der *Regulation (EU) 2017/745*. Die Autoren nehmen keinerlei Bezug zu Interpretationen Dritter. Interpretationen Dritter können zwar einerseits helfen, regulatorische Anforderungen leichter zu verstehen, andererseits jedoch zwingen Interpretationen den Leser in den Denkkontext des jeweiligen „Interpreten“: Oftmals wird gerade dadurch die eigene Denkweise in ein vorgefertigtes Schema gepresst, alternative Lösungsansätze bleiben vielleicht verborgen.

Medical Device Regulation (EU) 2017/745

Für Hersteller und Prüfer

Klinische Bewertung
und ProduktklassifizierungMDR (EU) 2017/745
Kapitel VI
inklusive Annex VIII, XIV und XVDietmar Schaffarczyk, Hrsg.
MDR Klassifizierung
MDR Klinische Evaluierung
MDR Klinische Prüfung

Teil EINS „Klinische Bewertung und Produktklassifizierung“ nach MDR beantwortet alle Fragen der klinischen Produktvalidierung.

Das Fachbuch stellt alle Informationen zu diesem Thema mit sämtlichen Querbezügen zusammen. Checklisten, Tabellen, Übersichten und Randnotizen erleichtern es dem Leser, *Hersteller, Prüfer oder Coach*, die Zusammenhänge zu erfassen, alle Details im Auge zu behalten und geleistete Arbeiten sowie Dokumente der klinischen Bewertung auf Vollständigkeit zu überprüfen. Die vorgeschlagenen Checklisten und Übersichten lassen sich einfach in das bestehende Qualitätsmanagementsystem des Herstellers überführen und integrieren und garantieren eine MDR-konforme Dokumentation.

Da das Qualitätsmanagement der Hersteller oftmals in englisch im Unternehmen implementiert ist, bieten die Herausgeber diese Listen auch in Englisch an.



Expertenwissen.



Unverzichtbar.



Fachwissen.



Lesenswert.



Laie



Wen es interessiert.

Verlag: MedDEV
 Sprache: english
 Preis: 68.80 EUR
 ISBN: n.n.
 Info: redaktion@meddev.news



NACHLESE

Regulatory Compendium – SaMD – Software as Medical Device

Software as a Medical Device [SaMD]

Software, that on its own is a medical device, is one of three types of software related to medical devices. The other two types are software as integral part of a medical device and software used in the manufacture or maintenance of a medical device.

Software is becoming increasingly important and pervasive in healthcare. Given the availability of a multitude of technology platforms such as personal computers, smart phones, network servers, as well as increasing ease of access and distribution such as internet and cloud, software created for medical purposes (software used to make clinical decisions) and non-medical purpose (administrative, financial) are being used in healthcare. In general, existing regulations address public health risks of software when embedded in a traditional medical device.

However, the current application of regulations and controls may not always translate or address the unique public health risks posed by Software as a Medical Device (SaMD) nor assure an appropriate balance between patient/consumer protection and promotion of public health by facilitating innovation. The MedDEV Compendium Software as a Medical Device will provide regulators with the fundamental building blocks and a common understanding of the many kinds and importance of software for medical purposes in advancing public health.



- | | |
|--|--|
| <input checked="" type="radio"/> Expertenwissen. | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Unverzichtbar. |
| <input checked="" type="radio"/> Fachwissen. | <input type="radio"/> <input type="radio"/> Lesenswert. |
| <input checked="" type="radio"/> Laie | <input type="radio"/> Wen es interessiert. |

Verlag: dtv
 Sprache: deutsch
 Preis: 18.00 EUR
 ISBN: 978-3-423-28251-2

NACHLESE

Hardcover Print as Medical Device?

Ein Fitness und Gesundheitsratgeber als gebundenes Buch. So etwas gibt es noch. Und mit Recht. Das Buch beinhaltet Therapiekonzept, Trainingsplan und Nachbetrachtung zum Messen des Erfolgs auf 270 Seiten Papier.

Keine App, keine Software als Medizinprodukt. Ein klassisches Buch. Denn nur so funktioniert das Therapieprinzip von Prof. Heimes: Mit Ruhe und Muse – mit Zettel und Stift.



Sie möchten Ihr Wohlfühlgewicht erreichen? Die Ärztin und Schreibtherapeutin Prof. Dr. Silke Heimes verrät, wie Sie Ihr Gewicht auf natürliche Weise gesund und dauerhaft reduzieren können: durch tägliches Schreiben.

Zwölf Wochen lang erwartet Sie jeden Tag ein konkreter Schreibimpuls, der Ihnen hilft, die für Sie optimale Ernährungsweise zu finden, falsche Essgewohnheiten abzulegen, Bewegungsfreude zu wecken und überzogene Schönheitsideale zu überwinden. Schreibend erreichen Sie so, was keine Wunderdiät vermag: wieder gut mit Ihrem Körper in Kontakt zu kommen und sich rundum wohlfühlen.



- | | |
|--|--|
| <input checked="" type="radio"/> Expertenwissen. | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Unverzichtbar. |
| <input checked="" type="radio"/> Fachwissen. | <input type="radio"/> <input type="radio"/> Lesenswert. |
| <input checked="" type="radio"/> Laie | <input type="radio"/> Wen es interessiert. |

Applying S.P.E.L. (safety and performance evidence level) standard to patient matched medical devices: The need for a transparent regulatory matrix to qualify new manufacturing methods and technologies

Dietmar Schaffarczyk ^{1,2,*}; Christoph Koslowski ²; Andreas Schwitalla ³; Dieter Scholl ¹; Ingo Hämmerle ⁴; Sebastian Spintzyk ⁵; Sonia Seubert ⁶

¹ QS Quality Services Ltd., Certification Body, 3, Triq G. Flores, advanced centre, Santa Venera SVR 1950, Malta

² stimOS GmbH, Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz

³ Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Dental Materials and Biomaterial Research, Department of Prosthodontics, Geriatric Dentistry and Craniomandibular Disorders, Almannshäuser Str. 4-6, 14197 Berlin, Germany

⁴ Medical Innovation Incubator, Tübingen

⁵ University Hospital Tübingen, Section Medical Materials Science and Technology, Osianderstr. 2-8, 72076 Tuebingen

⁶ Mazars Rechtsanwaltsgesellschaft mbH, Berlin

Introduction. In the field of personalized medicine, in connection with "smart implants" and in the interaction of various industries, new solutions are constantly being researched to give implant materials special properties and enhanced characteristics. On several levels and multiple medtech market segments, there is a need for implant materials and manufacturing methods that match ideally the patient's needs, fit and heal optimally within the patient's anatomy and remaining stable anchored as well as free of any adverse effects.

To provide implants, implant materials and geometries with such improved mechanical or biological properties, the industry offers a wide variety of solution methods, ranging from coating processes to novel composite materials¹ on the material side and new manufacturing methods such as additive manufacturing including 3D-printing, which may offer completely new possibilities².

But often research projects and innovative industrial applications have one thing in common: a lack of transparent, cross-industry and generally valid systems and procedures for objective quality evaluations but also safety and performance characteristics, of these individual developed and manufactured devices.

Keywords: patient matched implant, patient specific, 3D print, additive manufacturing, safety, performance, S.P.E.L., MDR, regulation, point of care.

Opinion. New manufacturing methods that promise unimagined freedom in design and development, but also in production and distribution, often inspire bold ideas: Provision of implants on demand, production of patient-specific implants directly in the operation room, combination of artificial and biological materials, tissue printing up to the printing of whole organs^{3,4}. It is important to have these visions in mind: This is the only way to free implant manufacturing from traditional process constraints. Often, production, working-principles and applications of implants still reminds us of the previous century. There are industries that are already using the Industry 4.0 concept and the use of artificial intelligence far more creatively than medical technology. Medical technology has long been considered a rather cumbersome industry, and interdisciplinary thinking is often still in its infancy.

However, medical technology often seems cumbersome for one reason in particular, and that is due to the fact that medical devices have to undergo established and fixed procedures for verification, validation and approval combined with legal restrictions and insurance issues.

However, regulations and legal texts such as standards and norms and/or the Medical Device Regulation (Regulation EU 2017/745) are not written to anticipate safety and performance requirements for future technologies but attempt to describe what is already established in a set of regulations. Innovative technologies are therefore not found in these texts and fall outside the scope.

To ensure that innovative technologies can still be used in the treatment of patients, it is particularly most important to know exactly the applicable standards and laws. Only in this way it can be ensured that the "spirit" of the underlying regulation is adhered to, even in the case of new, innovative and promising technologies, and that the requirements of the regulations and laws are also adapted and applied in their "original sense" to new technologies and methods.

The lowest common, but most important denominator must be found here and can be described as follows: *to ensure the safety and performance of medical technology at all times by means of a transparent and risk-based approach.*

Abbreviation	Definition
3DPT	3D Printing Technology (3DPT): Additive manufacturing method.
4C	Strategic regulatory approach, defined and described as regulatory thinking, respecting the four Cs (4C) in medical technology: Commercialization, Certification, Clinical Evaluation, Copyright.
EBM	Electronic Beam Melting
FFF	Fused Filament Fabrication
MDR	Medical Device Regulation (MDR) provides the legal framework (EU) and stipulates mandatory requirements on how to plan, develop, manufacture, and market medical devices.
SIM	Standard Implantable Material, such as Titanium and/or Polymers, Ceramics
SLM	Selective Laser Melting
SLS	Selective Laser Sintering
SPEL	Safety and Performance Evidence Level (SPEL): Scoring system indicating the evidence level for evaluating the safety and performance requirements of 3DPTs in %.
SPR	Safety and Performance Requirements (SPR): Requirements that every medical product has to fulfill, according to the scope they belong to. These essential requirements are described by the Medical Device Regulation (EU) 2017/745 in Annex 1.

Table 1: Terms and definitions

Schaffarczyk et al. Applying S.P.E.L. (safety and performance evidence level) standard to patient matched medical devices

This should be the common thread to follow. Often, this approach slows things down considerably and clips the wings of some overly inspired ideas: But in the interest of patient safety, this principle shall always be followed.

The focus here should not be on stubbornly following rules that have already been laid down, but it should be replaced by the concept of regulatory thinking in design, development and production. Regulatory thinking describes a strategic regulatory approach developed by the authors together with the 4C accelerator operated by the Medical Innovation Incubator and the Foundation for Medical Innovation, Tübingen as a regulatory strategy that knows existing rules, regulations, standards and norms, adapts them to new challenges and applies them in the spirit of the “original idea”. Perspective. In a joint scientific positioning paper and currently restricted to surface functionalization technologies, experts from industry, research, clinics and regulatory affairs are now calling for uniform evaluation procedures and, with S.P.E.L., have created such a system: An evaluation matrix that makes it easy and objectively understandable for decision-makers and economic players in the healthcare system to assess the quality standard of surface functionalizations⁵.

With the current paper the authors describe the possibility and need to adapt such a system like S.P.E.L. to all technologies and methods where no harmonized standards are in place and existing regulation don't exactly match, allowing for a comparable and transparent quality assessment. Medical Devices [MDs], In-Vitro Diagnostics [IVDs] or Personal Protective Equipment [PPE] products are CE marked to show that the products meet essential safety, health and performance requirements, that the legal manufacturer has performed tests and analyses explicitly prescribed by the various EU-regulations^{6,7,8}, and has established, maintains

operates a coherent quality management system: The CE mark confirms the safety and performance of the product on the one hand and on the other hand it distinguishes the manufacturer and certifies that he runs all company processes in accordance with the applicable standards, regulations, directives and laws, which are prescribed to respect.

In some areas, however, especially with new technologies and applications, there are no common standards or regulations, but rather more standards derived from the manufacturer's know-how. In other areas or in exceptional and emergency cases, such as COVID-19 / Corona- SARS-CoV-2 pandemic, for example, it is crucial to act fast and firm. In such an emergency situation a manufacturer cannot comply nor first perform all the prescribed formal test routines, lasting for months. In these serious situations, the manufacturer must carry out quality assurance and must develop and market his products in such a way that safety and performance is guaranteed if the product is used within its intended use.

To certify a sustained commitment to qualitatively high-standing product standards and an implemented quality management system of the manufacturer S.P.E.L. was developed and set effective by the authors.

Implant materials that are approved for their use in humans can be roughly divided into three material categories: Metals, ceramics, and polymers. The first attempts to use metals in implantology were related to the reconstruction of fractures of the long bones and their joints. The British surgeon Sir William Arbuthnot Lane (1856-1943), in collaboration with British Dame Agnes Gwendoline Hunt (1866-1948), world's first orthopedic nurse, and the Belgian surgeon Albin Lambotte (1866-1955) designed a fracture plate made of stainless steel.⁹ The development of implant materials continues with titanium in 1940s and 50s¹⁰ through ceramics

^{11,12,13,14,15} to polymers in dentistry and in spinal applications (since the 1980s). ^{16,17}

Standard manufacturing methods for medical devices are milling and various types of molding. But in the last few years additive manufacturing technologies conquer market shares: For devices used in standard orthopedic applications metal EBM or laser sintering technologies have achieved a status as manufacturing standard.

The authors strongly suggest differentiating various working principles and to classify them according to a risk-based approach inspired by Regulation (EU) 2017/745, Annex 8.

As 3D printed parts manufactured in the medical and medtech environment are intended to be used as (patient matched) implants or (patient specific) instruments, the authors developed a catalogue of safety and performance requirements mandatory for 3D printing technologies and inspired by Regulation (EU) 2017/745, Annex 1.

Regulation (EU) 2017/745 defines different responsibilities and obligations for economic operators in the medical technology environment. For the manufacturer, the most comprehensive requirements apply to design and development, production, marketing and post market surveillance. However, distributors are also held accountable. The user himself is not specifically covered by the regulation with duties and responsibilities. He is often subject to special national obligations, e.g. in Germany the obligations according to the Medical Devices Operator Ordinance (MPBetreibV). However, it is assumed that he uses a product within its intended purpose. Of course, within the scope of his or her freedom of therapy and under certain circumstances, a physician can also use a product outside its intended purpose.

This clear division of roles of the economic actors - legal manufacturer - distributor - user - blurs with the requirement of manufacturing medical devices as point-of-care products. If a user, for example a physician, manufactures, uses and charges for medical devices, obligations of the legal manufacturer and distributor are also transferred to him. In particular, the obligations as described in Regulation (EU) 2017/745 in Articles 13, 14, and 15 in Chapter III and in Annex II should apply. For example, the requirement for a quality management system, the maintenance of a product file, the technical documentation and the obligation to observe the market and to guarantee traceability and to have a vigilance concept implemented. However, there are also certain simplifications for medical devices whose manufacture and use takes place "only within" a healthcare institution, as the Regulation (EU) 2017/745 describes in Art. 5 Sec.5. This does not exempt healthcare institution from extensive requirements for the use, documentation, disclosure, evaluation and monitoring of such in-house manufacture. This exemption will also not apply to every type of product.^{18,19}

In the case of point of care solutions, attention must therefore be paid not only to what is technically feasible, but also to what is enforceable in regulatory and legal terms and justifiable in insurance terms. A new verification and validation concept must be developed and put effective to prove mechanical high performance of medical device manufactured with additive manufacturing technologies. There are wide range of parameters that must be defined to ensure a consistent additive manufacturing quality and performance. These parameters vary with respect to (a) different manufacturing methods, (b) different materials but also (c) different geometry of the devices to be manufactured.

Risk Classification 3D Printing Technologies		
Class 1	low risk	3D printing technology using consistently one SIM, pure of sort.
Class 2a	medium risk	3D printing technology combining different SIMs resulting in a composite product or hybrid product.
Class 2b	medium risk	3D printing technology combining different SIMs including bio-chemical materials such as HA, tissue, etc. resulting in a composite product or hybrid product.
Class 3	high risk	3D printing technology combining different SIMs including pharmaceuticals to enable drug delivery or deposition.

Table 2: Risk Classification for 3D printing technologies

Schaffarczyk et al. Applying S.P.E.L. (safety and performance evidence level) standard to patient matched medical devices

Clause	Related MDR Clause	Description
1		3DPTs shall be planned and developed in a structured and documented way. All design and development steps must be reviewed, evaluated, and approved.
1a		Crucial design and development steps must be approved in a risk-based approach. Main design and development must be verified.
1b		3DPT must be validated.
2	SPR 1	3D printing technologies (3DPTs) shall achieve the performance intended by their manufacturer and shall be designed and manufactured in such a way that, during normal conditions of use, they are suitable for their intended purpose. They shall be safe and effective and shall not compromise the clinical condition or the safety of patients or users' safety and health.
2a		3DPT for enhanced osseointegration shall allow for early bone formation and an adherent and dense cell layer.
2b		3DPT for enhanced osseointegration shall allow for high BIC with a balanced ratio of old "parent" bone and new bone.
3	SPR 10.1	3DPTs shall be designed and manufactured in such a way as to ensure that the characteristics and performance requirements referred to in MDR, Annex 1, Chapter I are fulfilled. Particular attention shall be paid to:
3a		the choice of materials and substances used, particularly as regards toxicity and biocompatibility, metabolic reactivity;
3b		the compatibility between the materials and substances used and biological tissues, cells, and body fluids, taking account of the intended purpose of the 3DPT and, where relevant, absorption, distribution, metabolism, and excretion;
3c		the mechanical properties of the 3DPT on the implant, reflecting, where appropriate, wear-resistance and abrasion;
3d		surface properties such as homogeneity and (layer) thickness
3e		the confirmation that the 3DPT meets any defined chemical and/or biological specifications.
4	SPR 10.2	3DPT modified devices shall be designed, manufactured, and packaged in such a way as to minimize the risk posed by contaminants and residues to patients, taking account of the intended purpose of the device, and to the persons involved in the transport, storage, and use of the devices. It must be taken into account that packaging materials may react with 3DPT.
4a		Confirmation that packaging material does not interact with or react to 3DPT.
5	SPR 10.4.1	3DPTs shall be designed and manufactured in such a way as to reduce as far as possible the risks posed by substances or particles, including wear debris, degradation (products), and processing residues that may be released from the 3DPT.
6	SPR 10.6:	3DPTs shall be designed and manufactured in such a way as to reduce as far as possible the risks linked to the size and the properties of particles, which are or can be released into the patient's or user's body unless they come into contact with intact skin only. Special attention shall be given to nanomaterials.
7	11.1	3DPTs and their manufacturing processes shall be designed in such a way as to eliminate or to reduce as far as possible the risk of infection to patients, users and, where applicable, other persons. The design shall:
7a		allow easy and safe handling,
7b		as far as possible, avoid any microbial leakage from the device and/or microbial exposure during use, and
7c		prevent microbial contamination of the device or its content such as specimens or fluids.
8	11.2	3DPTs shall be designed to allow for safe cleaning, disinfection, and/or sterilization.
9	SPR 12.2	Devices that are composed of substances or of combinations of substances that are intended to

Clause	Related MDR Clause	Description
		be introduced into the human body, and that are absorbed by or locally dispersed in the human body shall comply with the relevant requirements laid down in Annex I to Directive 2001/83/EC for the evaluation of absorption, distribution, metabolism, excretion, local tolerance, toxicity, interaction with other devices, medicinal products or other substances and potential for adverse reactions, as required by the applicable conformity assessment procedure under this regulation.
10	SPR 13.2	For 3DPTs manufactured utilizing tissues or cells of animal origin, or their derivatives, which are non-viable or rendered non-viable the following shall apply:
10a		where feasible taking into account the animal species, tissues, and cells of animal origin, or their derivatives, shall originate from animals that have been subjected to veterinary controls that are adapted to the intended use of the tissues. Information on the geographical origin of the animals shall be retained by manufacturers;
10b		sourcing, processing, preservation, testing, and handling of tissues, cells, and substances of animal origin, or their derivatives, shall be carried out in a way as to provide safety for patients, users and, where applicable, other persons. In particular, safety with regard to viruses and other transmissible agents shall be addressed by implementation of validated methods of elimination or viral inactivation in the course of the manufacturing process, except when the use of such methods would lead to unacceptable degradation compromising the clinical benefit of the device;
10c		in the case of 3DPTs utilizing tissues or cells of animal origin, or their derivatives, as referred to in Regulation (EU) No 722/2012 the particular requirements laid down in that Regulation shall apply.
11		3DPT shall meet labelling requirements clearly highlighting the methods used to verify and validate the safety and performance of the respective 3DPT
12		Where applicable, 3DPTs must meet all SPRs stipulated in MDR, Annex 1.

Table 3: Essential safety and performance requirements for 3D printing technologies

Examining e.g. FFF technology, nozzle diameter, nozzle temperature and printing speed must be analyzed and defined per material and geometry. The nozzle diameter is considered to be the most significant parameter affecting the bending and compression performance of the printed PEEK samples, followed by printing speed and nozzle temperature¹.

Conclusion. To display verification and validation results in a transparent and comparable approach, the authors have defined a scoring system: The Safety and Performance Evidence Level (SP Evidence Level for 3DPTs) Scoring System (S.P.E.L.).

The scoring system (Table 4) defined in this publication does not assess the values and results of the verification and validation activities performed, but starts at a fundamental level: the scoring system does not assess the individual test results, but rather the "evidence level" of the underlying verification and validation strategy. Thus, it is possible to relate each result to the verification and validation strategy and better assess the overall evidence level.

With this scoring system, data of 3D printing technologies are transparently displayed, and test methods aligned to such an extent that the potential user - surgeon or patient - can compare different technologies with each other.

A quality seal - issued by a neutral authority, such as a certification authority or Notified Body, accredited for the evaluation of medical devices and quality management systems - could provide the necessary transparency. The quality seal shall indicate in combination (i) the 3D printing method according to Table 1 (ii), the risk profile / risk classification of the 3DPT according to Table 2, (iii) the material incorporated and (iv) the Safety and Performance Evidence Level and its degree of fulfillment for the respective 3DPT according to Table 4.¹

This scoring system is the first attempt to establish a standardized and transparent test system for the quality of 3DPT products and is divided into 4 subsections: Design and development, manufacturing, mechanical testing, clinical applicability. In each subsection a maximum evidence level of 100 % can be reached. Note: Every subsection (sections I-IV) only represents 25% of the overall evidence level (degree of fulfillment). The overall evidence level can reach a maximum of 100% and is calculated as follows: $[e1(0,25)*(XX\%) + e2(0,25)*(XX\%) + e3(0,25)*(XX\%) + e4(0,25)*(XX\%)] = XX\%$.

			Grading System	Impact Score	Degree of Fulfillment
eI	Design and Development (only one answer possible. Max: 3 points = 100 %)				
	Design and Development	Verified and validated & certified ISO 13485	YES NO	3 0	100 %
		Verified and validated & according to GMP standard	YES NO	2 0	66 %
		Verified and validated	YES NO	1 0	33 %
		No Validation	YES NO	0 0	0 %
			Subtotal		100 % (1/4)
eII	Manufacturing Method (only one answer possible. Max: 3 points = 100 %)				
	Manufacturing Process	Manufacturing process (industrial scale) is verified and validated & ISO 13485 certified	YES NO	3 0	100 %
		Manufacturing process (industrial scale) is verified and validated & according to GMP standard	YES NO	2 0	66 %
		Patient matched concept verified and validated	YES NO	1 0	33 %
		Patient matched concept not verified and validated	YES NO	0 0	0 %
			Subtotal		100 % (1/4)
eIII	Pre-clinical Testing: Abrasion and Delamination (only one answer possible. Max: 3 points = 100 %)				
	Mechanical Testing	Rationale & verified and validated & performed by an accredited laboratory	YES NO	3 0	100 %
		Rationale & verified and validated	YES NO	2 0	66 %
		Rationale	YES NO	1 0	33 %
		Other	YES NO	0 0	0 %
		None		FAILED	
		Subtotal		100 % (1/4)	
eIV	Applicability (only one answer possible. Max: 3 points = 100 %)				
	Limitation of clinical applicability	Surgical technique, storage, packaging, cleaning, and sterilization requirements of the implant made with 3DPT are not affected by 3DPT.	YES NO	4 0	100 %
		Only storage conditions of the implant made with 3DPT must be adapted to the requirements of 3DPT.	YES NO	3 0	75 %
		Storage, packaging, cleaning, and sterilization conditions of the implant made with 3DPT must be adapted to the requirements of 3DPT.	YES NO	2 0	50 %
		Surgical technique must be adapted to the requirements of 3DPT.	YES NO	1 0	25 %
		3DPT cannot be stored using standard storage conditions guaranteeing a shelflife of (>=) 5 years	YES NO	0 0	0 %
		Subtotal		100 % (1/4)	

Table 4: Safety and Performance Evidence Level (SP Evidence Level for 3DPTs)

With this scoring system, the significance and applicability of verification and validation procedures can be determined that have been carried out to evaluate the marketability of a 3DPT. Thus an evaluation platform was created, which can be used system-independently of country-specific regulations (EU:MDR / US:FDA / China:cFDA / Brazil:ANVISA, etc.), in order to make comparable and transparent statements regarding the significance of test results.

Our current focus lies on polymer implant materials, but the principle can easily be adapted to all 3D printable materials. Of course, the future will show the applicability of the scoring system and adaptations might become necessary but what is essential is that the here suggested system is the first step towards a transparent evaluation of 3D printed medical devices.

References

- ¹ KNAUS, Jennifer, Dietmar SCHAFFARCZYK, Helmut CÖLFEN, 2019. On the Future Design of Bio-Inspired Polyetheretherketone Dental Implants. In: Macromolecular Bioscience. 20(1), 1900239. ISSN 1616-5187. eISSN 1616-5195. Available under: doi: 10.1002/mabi.201900239
- ² Han, Xingting; Yang, Dong; Yang, Chuncheng; Spintzyk, Sebastian; Scheideler, Lutz; Li, Ping; Li, Dichen; Geis-Gerstorfer, Jürgen; Rupp, Frank. 2019. "Carbon Fiber Reinforced PEEK Composites Based on 3D-Printing Technology for Orthopedic and Dental Applications" J. Clin. Med. 8, no. 2: 240.
- ³ Schaffarczyk et al; Polyetheretherketone implant surface functionalization technologies and the need for a transparent quality evaluation system; In: Polymer International.
- ⁴ Regulation (EU) 2017/745
- ⁵ Regulation (EU) 2017/746
- ⁶ Regulation (EU) 2016/425
- ⁷ Markatos K, Tsoucalas G, Sgantzios M. Hallmarks in the history of orthopaedic implants for trauma and joint replacement. AMHA-Acta medico-historica Adriatica. 2016;14(1):161-76
- ⁸ International Titanium association, Boulder, Colorado, USA: Medical Data Sheet, 10201 10/99, 1999
- ⁹ Salzer M, Zweymüller K, Locke H, Zeibig A, Stärk N, Plenck Jr H, et al. Further experimental and clinical experience with aluminum oxide endoprostheses. Journal of Biomedical Materials Research. 1976;10(6):847-56.
- ¹⁰ Griss P, Silber R, Merkle B, Haehner K, Heimke G, Krempien B. Biomechanically induced tissue reactions after Al₂O₃-ceramic hip joint replacement. Experimental and early clinical results. Journal of Biomedical Materials Research. 1976;10(4):519-28.
- ¹¹ Engelhardt A, Salzer M, Zeibig A, Locke H. Experiences with Al₂O₃ implantations in humans to bridge resection defects. Journal of Biomedical Materials Research. 1975;9(4):227-32.
- ¹² Hulbert SF, Bennett JT. State of the art in dental implants. Journal of dental research. 1975;54(2_suppl):153-7.
- ¹³ Schulte W, Kleinekenscheidt H, Lindner K, Schareyka R. The Tübingen immediate implant in clinical studies. Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift. 1978;33(5):348-59.
- ¹⁴ Hodosh M, Shklar G, Povar M. Syntactic, porous, polymethacrylate—vitreous carbon tooth-replica implants as abutments for fixed partial dentures. Journal of Prosthetic Dentistry. 1976;36(6):676-84.
- ¹⁵ Williams D, McNamara A, Turner R. Potential of polyetheretherketone (PEEK) and carbon-fibre-reinforced PEEK in medical applications. Journal of materials science letters. 1987;6(2):188-90.
- ¹⁶ Yiqiao Wang, Wolf-Dieter Müller, Adam Rumjahn, Franziska Schmidt, Andreas Dominik Schwitalla. Mechanical properties of fused filament fabricated PEEK for biomedical applications depending on additive manufacturing parameters. journal of the mechanical behavior of biomedical materials 115 (2021) 104250.
- ¹⁷ Schaffarczyk et al; Polyetheretherketone implant surface functionalization technologies and the need for a transparent quality evaluation system; In: Polymer International.
- ¹⁸ Oeben: Die Eigenherstellung von Medizinprodukten nach der MDR – Voraussetzungen und Grenzen der „Herstellung“ innerhalb einer Gesundheitseinrichtung, MPR 2020, 215 – 222.
- ¹⁹ Timke: Der „Off-Label-Use“ von Medizinprodukten – Medizinproduktrechtliche Bewertung und produkthaftungsrechtliche Divergenze, MedR 2015, 543-649.

NÄCHSTE AUSGABE:

Q221

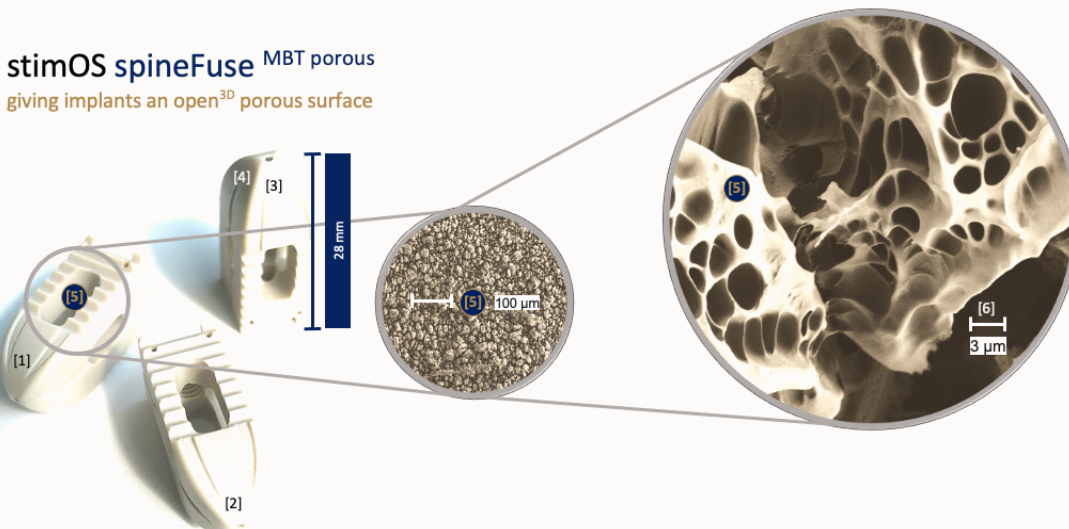
15.04.2021

ANZEIGE



www.smartimplants.net: Mimicking Bone Technology – patented osseointegrative surface functionalization technology that combines osteoinductive AND osteoconductive surface characteristics. 100% STEALTH TECHNOLOGY by stimOS.

stimOS spineFuse MBT porous
giving implants an open^{3D} porous surface



- [1] Sliding Struts
- [2] Bullet Nose
- [3] Anatomical Implant Design
- [4] Carved Bone Anchorage Struts
- [5] MBT Open Porous Surface Modification: 100% Surface Coverage
- [6] Enlarged Surface Topography

