



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

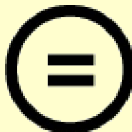
다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

유럽 의료기기 규정(MDR) 적용에 따른
레거시 기기(Legacy devices)의 실사용증거(RWE)를
활용한 임상평가제도 적용방안에 관한 연구

연세대학교 대학원
의료기기산업학과
김 나 경

유럽 의료기기 규정(MDR) 적용에 따른
레거시 기기(Legacy devices)의 실사용증거(RWE)를
활용한 임상평가제도 적용방안에 관한 연구

지도교수 구 성 욱, 장 원 석

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2023년 12월

연세대학교 대학원

의료기기산업학과

김 나 경

김나경의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 구성욱

심사위원 신원석

심사위원 정희고

연세대학교 대학원

2023년 12월

감사의 글

전례 없는 코로나19 팬데믹이라는 혼란스러운 시국 속에 의료기기 산업에 첫 발을 내디뎈 KF94 마스크 허가를 획득했습니다. 수많은 병원에 의료용 마스크를 공급했을 때, 전염병으로 인하여 어려움을 겪고 있는 분들에게 조금이나마 도움이 되지 않았을까 라는 작은 자부심이 원천이 되어 의료기기 규제과학 전문가가 되기로 결심했습니다. 의료기기산업에 대한 열정으로 모인 학우분들과 늘 힘이 되어준 학생회가 있어 다양한 자극을 통해 성장하고 또 스스로 부족한 부분을 채워 졸업을 앞두게 되었습니다.

연구에 대해 깊은 고민을 할 수 있게 질문을 던져 주시며 격려와 지도를 해주신 구성욱 교수님께 감사의 말씀 전합니다. 또한, 학업 뿐만 아니라 실무적인 부분에 대한 고민을 할 때에도 귀 기울여 주시며 조언과 충고를 아끼지 않고 옳은 방향성을 제시해 주시는 장원석 교수님께도 감사의 말씀 드립니다. 의료기기 인허가에 대한 수십 년간의 경험을 나누어 주시고 다양한 관점으로 산업과 세상을 바라볼 수 있게 지도해 주신 정희교 교수님께도 감사의 말씀 전합니다.

늘 아버지와 같은 마음으로 아낌없는 조언과 응원을 주신 (주)코헤아 차동익 대표님에게 감사의 말씀 전합니다. 또한 일과 학업을 병행할 때, 규제과학 전문가로서 가져야 할 역량을 키워 주시고 진심 어린 조언과 격려를 주신 (주)메디아나 김민혜 이사님, 문지현 차장님께도 감사의 말씀 전합니다.

무한한 사랑을 바탕으로 삶을 지혜롭게 살아갈 수 있는 혜안을 길러 주신 부모님 덕분에 매 순간 최선을 다하고 앞으로 나아갈 수 있었습니다. 도움이 필요한 곳에 쓰임이 되기 위해 늘 겸손히 배움을 이어 나가도록 하겠습니다. 감사합니다.

김나경 올림

차 례

국문요약	vi
I. 서론.....	1
1. 연구의 배경 및 목적	1
2. 연구의 범위 및 방법	6
II. 레거시 기기의 유럽 의료기기 규제	7
1. CE MDR 전환 배경.....	7
2. 레거시 기기 (Legacy devices) 정의	9
3. 레거시 기기 MDR 요구사항.....	15
4. 레거시 기기의 중대한 변경	17
5. 레거시 기기 임상증거 요구사항	22
III. 의료기기 실사용증거 (RWE) 문헌고찰	27
1. 실사용정보 (RWD)와 실사용증거 (RWE) 개념	27
2. 실사용증거 (RWE) FDA 가이드라인	30
3. 실사용증거 (RWE) 국내 가이드라인	32
IV. 결과.....	39
1. 레거시 기기의 임상평가계획서 (Clinical Evaluation Plan) 작성	40
2. 레거시 기기의 임상평가 (Clinical evaluation report) 보고서.....	42
3. 레거시 기기의 시판 후 임상 추적조사 (Post-market Clinical Follow-up, PMCF)	48
V. 고찰.....	53

VI. 결론.....	55
참고 문헌	57
Abstract.....	59

그림 차례

그림 1. 유럽 MDD 인증제품과 MDR 인증제품 품목 수 비교	3
그림 2 MDD/AIMDD와 비교하여 MDR에 따라 CER을 적용할 때 겪는	4
그림 3. REGULATION 2023/670, MDR ARTICLE 120, 레거시 기기 판단 ..	14
그림 4. MDCG 2020-3 REV.1 ANNEX 중대한 변경 판단 흐름도	18
그림 5. 무작위임상시험(RCT) 와 실사용정보(RWD) 비교.....	28
그림 6. 실사용정보(RWD)와 실사용증거(RWE)의 관계	29
그림 7. NEST ECOSYSTEM.....	31
그림 8. 임상평가 5단계 프로세스	42

표 차례

표 1. REGULATION (EU) 2023/607에 따라 수정된 MDR ARTICLE 120	9
표 2. ARTICLE 120 (3A) 기기 등급별 전환기간 연장	12
표 3. 레거시 기기에 적용되는 MDR 주요 요구사항 내용	15
표 4. MDCG 2020-3 REV.1, 중대한 변경에 관한 내용과 그 예시	19
표 5. MDR ARTICLE 2(48) 임상데이터 정의	22
표 6. MDCG 2020-6 APPENDIX III, 임상증거의 종류의 단계별 순위.....	24
표 7. MFDS, FDA 실사용정보, 실사용증거 정의	29
표 8. 국내외 실사용정보(RWD)의 범위 및 종류.....	32
표 9. 실사용정보(RWD) 고려사항	35
표 10. EU MDR ANNEX XIV, 임상평가계획서 요구사항	40
표 11. MEDDEV 2.7.1 REVISION.4에 따른 임상평가 단계별 요구사항	43
표 12. MEDDEV 2.7.1 REVISION.4에 따른 임상평가 단계별 구성요소.....	44
표 13. 동등성 입증을 위한 판단 기준	47
표 14. MDR ANNEX XIV PART B, 시판 후 임상추적조사 계획서 요구사항 ...	48
표 15. MDCG 2020-7, SECTION C 시판 후 임상 추적조사 방법론 예시.....	49
표 16. MDCG 2020-7, SECTION E 동등기기 및 유사기기 관련 정보	51

표 17. 기기 등급별 PSUR 갱신 주기.....	52
------------------------------	----

국문요약

유럽 의료기기 규정 (MDR) 적용에 따른 레거시 기기(Legacy devices)의 실사용증거(RWE)를 활용한 임상평가제도 적용방안에 관한 연구

본 연구는 유럽 의료기기 지침 (MDD, 93/42/EEC) 하에 인증을 획득하고 시장에서 판매되고 서비스되고 있는 제품, 즉 레거시 기기의 유럽 의료기기 규정 (MDR, 2017/745) 전환의 주요 사항 중 하나인 임상평가 보고서 작성에 관해 심층적으로 분석하고 작성 방안을 제시하고자 하였다. 레거시 기기의 시판 후 생성된 데이터를 보유하고 있을 것으로 고려된다. 그 중 하나인 실사용 증거(RWE)는 임상데이터로써 MDR 임상평가의 임상증거로 사용할 될 수 있다. 이를 활용하기 위해 실사용 증거의 가이드라인 및 적용방안을 도출하기 위해 관련 요구사항과 법안을 분석하여 MDR 임상평가 보고서 작성방안을 제시했다.

MDR 전환으로 강화된 임상평가 요구사항인 충분한 임상증거를 만족하기 위해 시판 후 생성된 데이터인 실사용데이터, 실사용증거를 활용한 임상평가 작성 방안이 폭넓게 활용되기를 기대한다.

핵심되는 말: 유럽의료기기법, MDR, MDD, 레거시 기기, 임상평가, 실사용증거

유럽 의료기기 규정(MDR) 적용에 따른 레거시 기기(Legacy devices)의 실사용증거(RWE)를 활용한 임상평가제도 적용방안에 관한 연구

<지도교수 구 성 욱, 장 원 석>

연세대학교 대학원 의료기기산업학과

김 나 경

I. 서론

1. 연구의 배경 및 목적

전 세계 의료기기 시장의 규모는 꾸준히 증가하고 있음에 따라 우리나라 의료기기 산업도 지속적인 성장을 하면서 해외 수출 비중 또한 점진적으로 늘어나고 있다. 유럽 의료기기 시장은 지난 10년간 연평균 4.8%씩 성장하고 있다. 경제 위기가 있었던 2009년 이후 연간 성장률은 2.4%(2017년)에서

9.3%(2015년) 사이를 오가며 2021년 에는 2.9%에 머물고 있다. 제조사 기준 가격으로 유럽 의료기기 시장은 세계 시장의 27.3%를 차지하는 것으로 추산되며, 이는 미국(43.5%)에 이어 두 번째로 큰 의료기기 시장임을 나타낸다.¹⁾

유럽 연합 내 의료기기를 판매하기 위해서는 유럽 의료기기 규정 (MDR)에 따라 적합성 인증 심사를 받아 CE 마킹을 부착해야 한다. 2017년 유럽 의료기기 지침(MDD)을 대체하는 유럽 의료기기 규정(MDR)이 도입되면서 의료기기 제조업체들은 CE 인증 신규 획득 또는 전환에 상당한 어려움을 겪고 있다. MDR은 특히 기기의 임상평가 영역에서 재평가를 요구하는데, MDD (93/42/EEC) 하에 적합성을 평가를 받아 현재 유럽시장에 시판중인 제품, 즉 레거시 기기(Legacy devices) 또한 강화된 임상평가 요건을 충족하기 어려워 MDR로 인증 전환을 완료하지 못하고 있다. 아래 그림은 기존 MDD 지침으로 관리되던 50만개의 품목 중 8만개만이 MDR 인증으로 전환하여 전환율이 약 15%를 밑돌고 있다는 조사 결과이다.

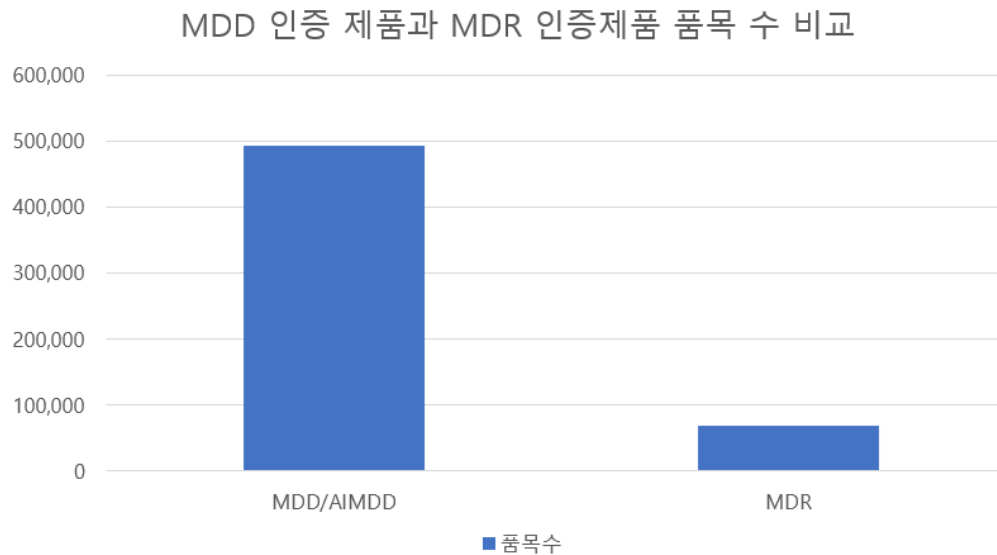


그림 1. 유럽 MDD 인증제품과 MDR 인증제품 품목 수 비교

중소 이하의 제조업체들이 많은 비중을 차지하고 있는 산업의 특성상 2024년 5월 26일 이전까지 MDR 요구 사항 준수하여 적합성을 입증할 만큼 충분히 준비되지 않을 것으로 판단한다. 유럽 의회는 MDR에 따라 지정된 인증 기관의 수가 꾸준히 증가하고 있음에도 불구하고 인증 기관의 전체 역량은 현재 발행된 인증서가 적용되는 많은 장치의 적합성 평가를 보장하기에는 여전히 충분하지 않은 것을 인지하였다. 따라서 유럽 의회는 유럽연합 내 의료장비 공급 부족을 우려하여 전환의 유예기간 연장이 불가피하다고 판단하여, 등급에 따라 인증기간을 2028년까지 전환기간을 유예하는 것을 결정했다. 기존 MDD 인증

하에 CE 마킹을 유지하던 국내 제조업체들도 MDR 전환까지 등급별로 연장된 기간이 생겼다.

의료기기 지침(MDD)에서 규정(MDR)으로 전환에 주요 변경요소 중 하나인 임상평가 요구사항은 기존 MDD에 비해 대폭 강화되면서 레저시 기기(legacy devices)를 보유한 의료기기 업체들도 강화된 임상평가에 대한 요구사항을 만족하기 어려워하고 있다. MDR 임상평가를 만족하기 위한 가장 어려운 요구사항에 대해 유럽 내의 의료기기 제조업체(Med tech) 규제, 품질 전문가들은 충분한 임상증거를 생성하는 것이라고 응답했다.²⁾

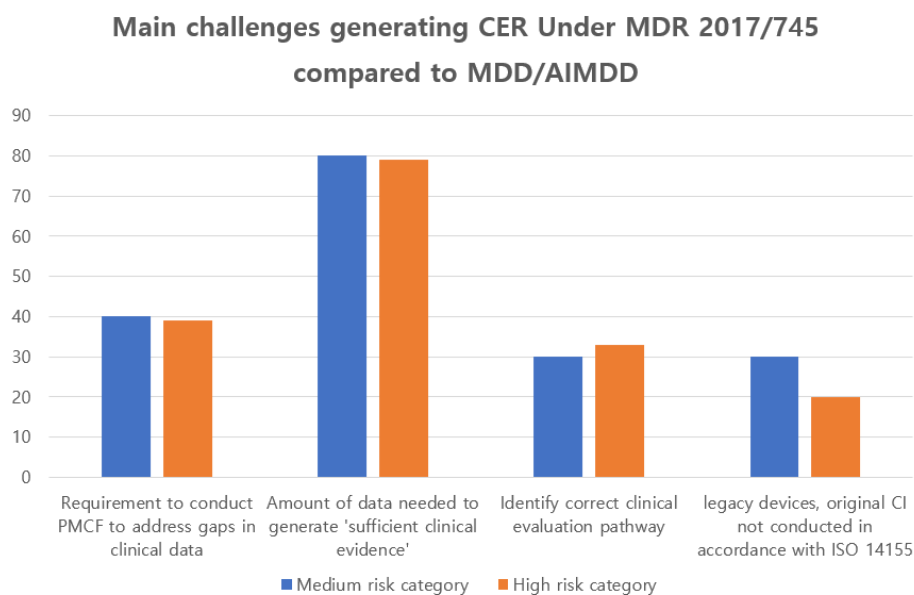


그림 2 MDD/AIMDD와 비교하여 MDR에 따라 CER을 적용할 때 겪는
주요 과제 비교²⁾

현재 MDR 임상평가에서는 엄격한 조건에 의해 임상평가에서의 기기의 충분한 임상데이터를 요구하고 있고, 고위험 의료기기에서는 임상시험을 필수요건으로 지정하고 있다. 임상시험을 통해서 임상데이터를 생성하는 것은 제조업체에게 막대한 비용과 시간을 요구하고 있으며, 기존에 시장에서 판매되고 있던 의료기기들조차 임상평가의 요구사항을 충족하는데 어려움을 겪고 있기 때문에, MDR 임상평가 보고서 작성에 필요한 요소들을 이해하고 적용 방안을 파악하여 인증을 획득하는 것이 시급한 시점이다.

본 연구는 MDR 인증에 가장 어려운 요소로 평가되는 임상평가에 대한 법안 및 관련 가이드라인을 분석하여 MDD 하에 인증을 획득한 레거시 기기의 시판 후 감시활동으로 생성된 실사용데이터(Real-world data, RWD), 실사용증거(Real-world Evidence, RWE)를 임상 증거로 활용하여 MDR 임상평가 보고서를 작성할 수 있는 실증적인 전략을 제시하고 자한다.

2. 연구의 범위 및 방법

본 연구를 통해 현 EU MDR 임상평가 요구사항을 분석하여 기존 MDD 지침 아래 인증을 유지하고 있는 레거시 기기(Legacy device)의 MDR 임상평가보고서 작성방안에 대하여 조사하고자 한다. 또한, 레거시 기기의 특성상 시판 후 데이터가 확보되어 있을 것으로 간주하여 이를 실사용증거로 활용하여 임상평가 보고서에 활용할 수 있는 전략을 제안하고자 한다.

실사용 증거는 임상시험의 환자의 윤리적 문제, 임상 시험의 기간 및 비용과 다양한 임상환경의 특성을 반영되지 않을 수 있는 문제점을 보완하여 시판 후 안정성 및 유효성을 평가할 수 있는 요소가 될 수 있다. 다만, 허가 등의 목적을 위해 실사용 증거가 사용되기 위하여는 관련성 및 신뢰성 평가가 중요한 요소이다. 임상 평가에 실사용증거(RWE)를 통합하는 것은 단순히 규제 준수 요구 사항이 아니라 임상평가의 품질과 관련성을 높이는 방법이 될 수 있다. 이는 의료기기의 안전성과 효능에 관해 보다 강력하고 환자 중심적이며 데이터 중심적인 결정을 내릴 수 있는 잠재력을 가지고 있다고 판단된다. 본 논문에서는 미국 FDA 및 국내 MFDS에서 실사용데이터와 실사용증의 활용 가이드라인을 살펴보고, 임상데이터로써 CE MDR 전환에 주요 과제인 임상평가 보고서 작성방안을 도출하고자 한다.

II. 레거시 기기의 유럽 의료기기 규제

1. CE MDR 전환 배경

CE MDD 인증에서 MDR로 전환된 계기가 되는 사건은 엘리간 사의 유방 보형물 스캔들이다. 시판 전 의료기기의 안전성 및 유효성을 검증한 제품이더라도 시판 후 안전성에 대한 중요성을 크게 일깨운 사건이었다. 이를 계기로 유럽연합은 MDR 제정에 있어 임상평가와 사후관리에 대한 요구사항을 대폭 강화하였다.

유럽연합은 2007년부터 Class I 등급의 의료기기를 포함하여 모든 등급의 의료기기에 대하여 제조업자에게 임상시험자료, 문헌, 전임상시험자료를 통해 임상평가의 결과로써 보고서를 요구하고 있다. 임상평가보고서는 위험-이득 분석, 성능, 이상반응, 부작용 등을 종합적으로 고려하여 의료기기의 임상적 안전성과 성능을 평가하는 레포트이다. MDR 전환은 기기의 임상관련 투명성과 추적성을 확보하고 시판 후에도 안전성을 지속적으로 확인하기위해 관련 조항들이 대폭 강화되고 추가되었다. MDR 에서는 다음과 같이 임상평가를 정의하고 있다. MDR Article 2(44)에 따른 임상평가(Clinical Evaluation) 정의는, 제조업체가 의도한 대로 사용할 때 임상적 이점을 포함하여 기기의

안전성과 성능을 검증하기 위해 기기와 관련된 임상 데이터를 지속적으로 생성, 수집, 분석 및 평가하는 체계적이고 계획된 프로세스이다.³⁾

MDR 요구사항에 따라 임상평가보고서를 준비할 때 제조사는 Article 61, (1)에 의해 Annex XIV, A Part A에 따라 의료기기 등급분류에 상관없이 모든 의료기기에 적용된다.²⁾ 해당 조항과 관련 유럽의회가 발간한 가이드스를 파악하여 임상평가보고서를 작성해야 한다.

2. 레거시 기기(Legacy devices) 정의

MDR Article 120에 해당하는 MDD (93/42/EEC)에 따라 적합성 평가를 받은 의료기기는 레거시 기기(Legacy devices)로 정의되는데 Regulation (EU)2023/607에 따라 해당조항은 수정되었다. 그 이유로는, 서론에서 살펴본 바와 같이 유럽의회(EC)는 유럽시장의 의료기기 공급의 부족을 우려하여 2023년 3월 개정안 Regulation (EU) 2023/607을 제재함에 따라 조건부로 전환 기간을 연장한 것이다. 수정된 Article 120과 레거시 기기(Legacy devices)의 개념을 아래 표에서 상세히 살펴본다.

표 1. Regulation (EU) 2023/607에 따라 수정된 MDR Article 120⁴⁾

수정된 MDR 조항	해당 내용
Article 120(2)	– 2017년 5월 25일부터 지침 AIMDD(90/385/EEC) 또는 지침 (93/42/EEC)에 따라 인증 기관에서 발행되었고, 2021년 5월 26일에도 여전히 유효한 철회되지 않은 인증서의 유효 기간을 연장함. 인증서 유효기간의 연장은 기기의 등급에 따라 MDR의 120조 (3a)항에 명시된 날짜까지 적용, 인증서의 연장은 인증 기관의 별도의 승인 없이 직접 적용할 수 있음.

	- Regulation (EU) 2023/607이 공식화된 시점 즉 2023년 3월 20일 이전에 만료된 인증서의 경우, 제조업체는 기기의 적합성 평가를 위해 본 규정의 Annex VII의 Section 4.3에 따라 인증기관(NB)와 계약을 체결했을 때 연장기한이 적용된다. 계약이 체결되지 않은 경우 Article 59 (1)에 따른 예외나 Article 97(1)에 따른 경우에는 연장기한이 적용.
Article 120(3a)	- 본 규정의 제5조의 예외로, 본 조항의 3c항에 명시된 조건이 충족되는 경우, 본 규정의 3a항과 3b항에 언급된 장치는 해당 조항에 명시된 날짜까지 시장에 출시되거나 서비스될 수 있다. 해당 내용은 아래 표에서 확인.
Article 120(3b)	- 레거시 기기는 즉 2021년 5월 26일 이전에 지침 93/42/EEC(MDD)또는 능동 이식형 의료기기지침 90/385/EEC (AIMDD)에 따라 이전에 CE 마크가 표시된 모든 장치를 포함한 기기에 적용.
Article 120(3c)	- 3a, 3b에 언급된 장치는 다음의 조건이 충족되는 경우에만 해당 단락에 언급된 날짜까지 시장에 출시되거나 서비스될 수 있음. - 해당되는 경우, 지침 AIMDD(90/385/EEC) 또는 지침 (93/42/EEC)를 계속 준수해야 함. - 설계 및 의도된 목적에 변화가 없음. - 장치가 환자, 사용자 또는 다른 사람의 건강이나 안전

	또는 공중 보건 보호와 관련하여 허용할 수 없는 위험(MDR 94조 및 95조 참고)이 따르지 않아야 함. - 2024. 5. 26일 이전에 제조업체가 MDR 10조 (9)항에 따라 품질 관리 시스템(QMS)을 시행 - 2024. 5. 6 이전에 제조업체 또는 위임 대리인이 MDR 부속서 VII 섹션 4.3 첫 번째 단락에 따라 인증 기관에 정식으로 적합성 평가 신청서를 제출하고, 2024. 9. 26일 이전에 인증 기관과 제조 업체는 부속서 VII 섹션 4.3 두 번째 하위 단락에 따라 서면 계약에 서명을 했음(ClassIII 맞춤형 이식형 장치 필수)
Article 120(3d)	- 3a, 3b항에 언급된 장치의 post-market surveillance, market surveillance, vigilance, registration of economic operators and of devices shall apply to devices 관련된 요구사항은 지침 AIMDD(90/385/EEC) 및 MDD(93/42/EEC)에 따름.
Article 120(3e)	- AIMDD(90/385/EEC) 또는 지침 (93/42/EEC)에 따라 발급된 인증서가 적용되는 장치는 인증서를 발급한 인증 기관의 ‘적절한 감시’ 대상임.
Article 120(3f)	- 2024. 9. 26일까지 서면 계약에 서명한 인증기관은 적용되는 장치에 대한 감시를 책임져야 함.

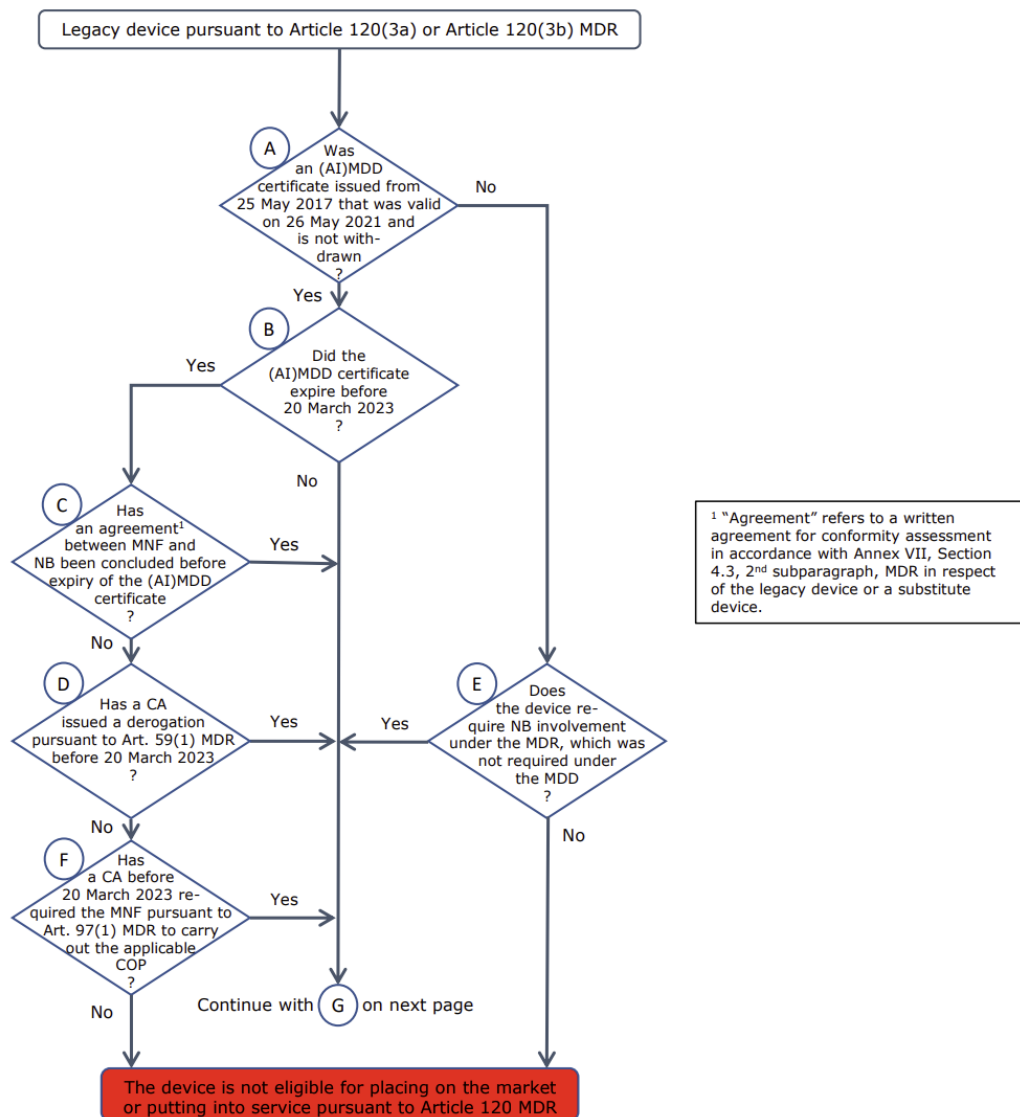
'레거시 기기 (Legacy devices)'는 MDR 전환기간 동안 시장에 계속 출시하고 서비스되기 위해선 수정된 Article 120의 요구사항을 만족해야 한다. 레거시 기기는 전환기간 동안 AIMDD 또는 MDD를 준수해야 하며, 기기의 설계 또는 의도된 목적(Intended purpose)에 중대한 변경이 없어야 한다. 중대한 변경에 대한 정의는 다음 장에서 자세히 알아본다.

MDR Article 120(3a)은 AIMDD 또는 MDD를 지속적으로 준수하는 기기는 Article 120(3c)에 명시된 조건을 만족하는 경우 등급에 따라 2027년 12월 31일 또는 2028년 12월 31일까지 전환기간이 연장된다.

표 2. Article 120 (3a) 기기 등급별 전환기간 연장⁴⁾

의료기기 등급	전환 기간
Class Is, Class Im Class Ila, Class Ilb	2028년 12월 31일
Class Ilb Implant Class III (*Sutures, staples, dental filings, dental braces, tooth crowns, screws, wedges, plates, wires, pins, clips and connectors를 제외한 Class III기기)	2027년 12월 31일

Regulation (EU) 2023/607에 의해 개정된 레거시 기기의 시장 출시 또는 사용을 위한 조건을 아래 그림과 같이 Flowchart로 제공한다.



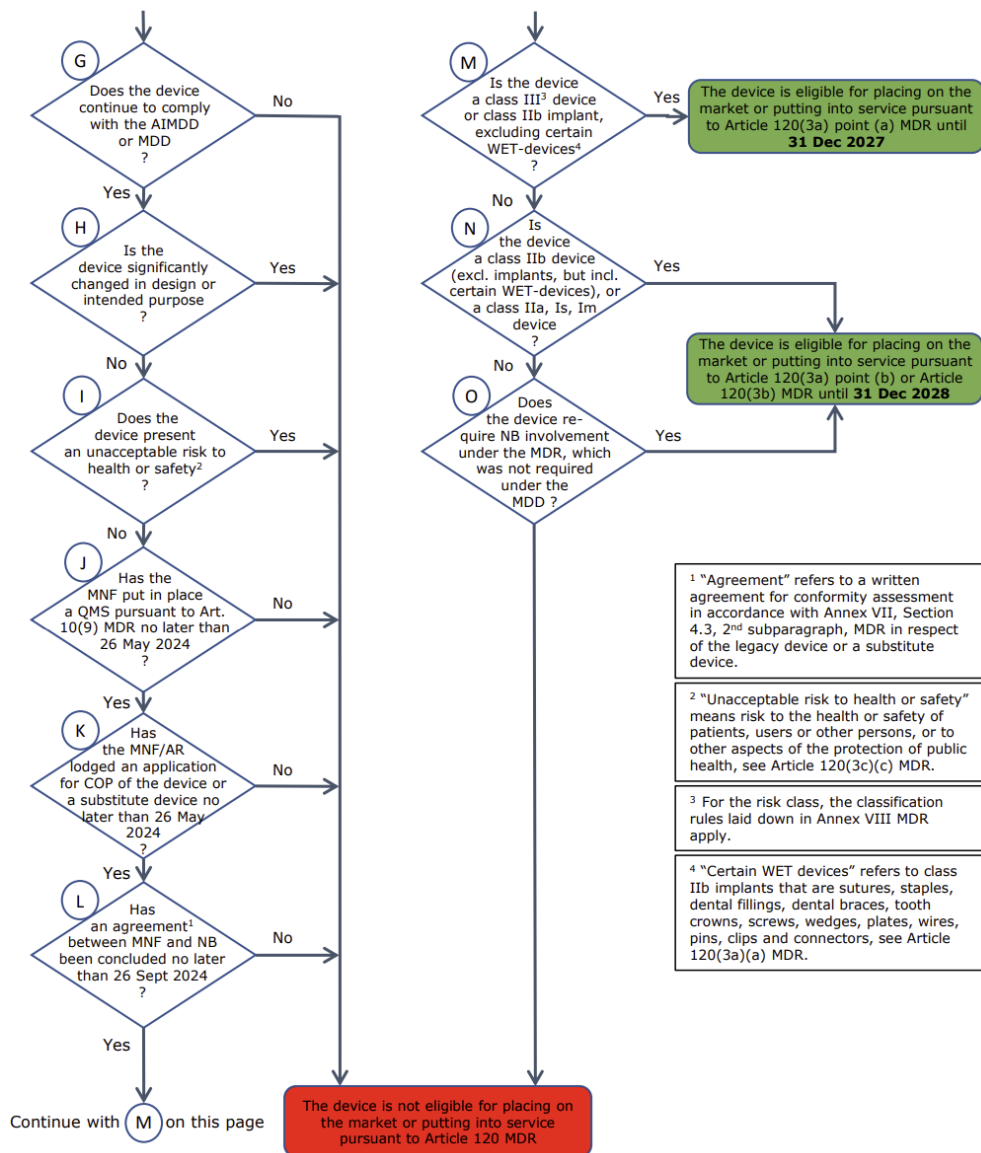


그림 3. Regulation 2023/670, MDR Article 120, 레거시 기기 판단⁵⁾

3. 레거시 기기 MDR 요구사항

본 연구에서는 레거시 기기의 MDR의 임상평가와 시판 후 감시 등을 위주로 해당 내용을 살펴본다. MDCG 2021-25의 Annex A 표는 레거시 기기에 적용되는 MDR 조항을 정리하고 설명한다. 주요 내용으로는 시판 후 감시, 시장감시 등 사후 조치에 대한 MDR Annex VII에 명시된 모든 내용이 레거시 기기에 적용된다는 것이다. MDR Article 83, 84, 85, 86에서 요구하는 시판 후 감시에 관한 내용에 대해 강조하고 있다. 아래 표에서는 레거시 기기에 적용되어야 하는 MDR 조항에 대한 자세한 내용을 정리하였다.

표 3. 레거시 기기에 적용되는 MDR 주요 요구사항 내용⁷⁾

MDR 조항	내용
Article 10(10), (12)–(15)	제조자는 Article 83에 따라 시판 후 감시 시스템을 실행하고 최신 상태로 유지해야 한다. 시판된 기기가 본 규정을 준수하지 않는다고 간주되거나 그럴만한 사유를 발견한 제조자는 즉시 규정 준수, 회수 또는 리콜을 위해 필요한 시정 조치를 취해야 하며 필요할 경우 유럽 대리인 및 수입업자에게 통지해야 한다.
Article 18	이식형 기기를 사용하는 환자에게 기기의 정보가 담긴 카드를 제공해야 한다.

Art. 83, 84 - 시판 후 감시 시스템에 대한 요구사항을 기재하고 있다.

PMS system and

PMS plan

Art. 85 - PMS 1등급 기기 제조자는 Article 84에 명시되어 있는 시판 후
report (class I 감시 계획의 결과로서 시판 후 감시 보고서를 작성해야 하며
devices) 필요한 경우 업데이트 해야 한다.

Art. 86 - PSUR IIa, IIb, III등급 기기의 제조자는 정기 안전성 업데이트
(class IIa, IIb 보고서 (PSUR)를 기기마다 또는 기기의 그룹군에 대해
and III devices) 작성해야 하며 시판 후 감시 계획의 결과로서 수집된 시판
후 감시 데이터의 분석 결과와 결론을 요약하고, 예방 및
시정조치를 진행한 경우 그 근거와 내용을 포함해야 한다.
기기의 전수명동안 PSUR은 아래 내용을 포함하여야 한다.

- 위험편의 분석결론
 - PMCF의 결과 그리고,
 - 기기의 판매량, 기기의 인구 규모 및 특성
그리고 가능한 경우 기기의 사용빈도
-

4. 레거시 기기의 중대한 변경

앞서 살펴본 바와 같이 연장된 MDR 전환기간동안 레거시 기기로서 시장에 판매하기 위해서는 2021년 5월 26일 이후부터 MDR Article 120(3c)의 내용인 설계 및 의도된 목적의 중대한 변경이 없어야 한다. MDR 유예기간 중 기기의 중대한 변경이 일어날 경우 MDD 또는 AIMDD 인증서는 무효화되기 때문이다. 따라서 제조사는 중대한 변경에 대한 사항을 명확히 파악하고 있어야 하며 해당하거나 해당하지 않음에 대한 근거를 인증기관(NB)에 제출해야 할 수도 있으며 품질시스템 하에서 관리하여야 한다. MDCG 2020-3 Rev.1 레거시 기기의 중대한 변경에 대한 보다 명확한 개념을 제공한다. 품질관리시스템 등과 같은 임상평가와 관련되지 않은 내용은 본 연구에서 다루지는 않는다. 아래 Flowchart는 가이드스에서 제공하는 설계 또는 의도된 목적에 관한 중대한 변경사항을 판단할 수 있는 흐름도이다. 그 아래 표에서는 가이드스에서 제공하는 설계 또는 의도된 목적에 관한 중대한 변경사항에 대한 내용을 담고 있다. 크게 다섯가지의 항목에 따라 그 정의와 관련한 예시를 제공하고 있다.

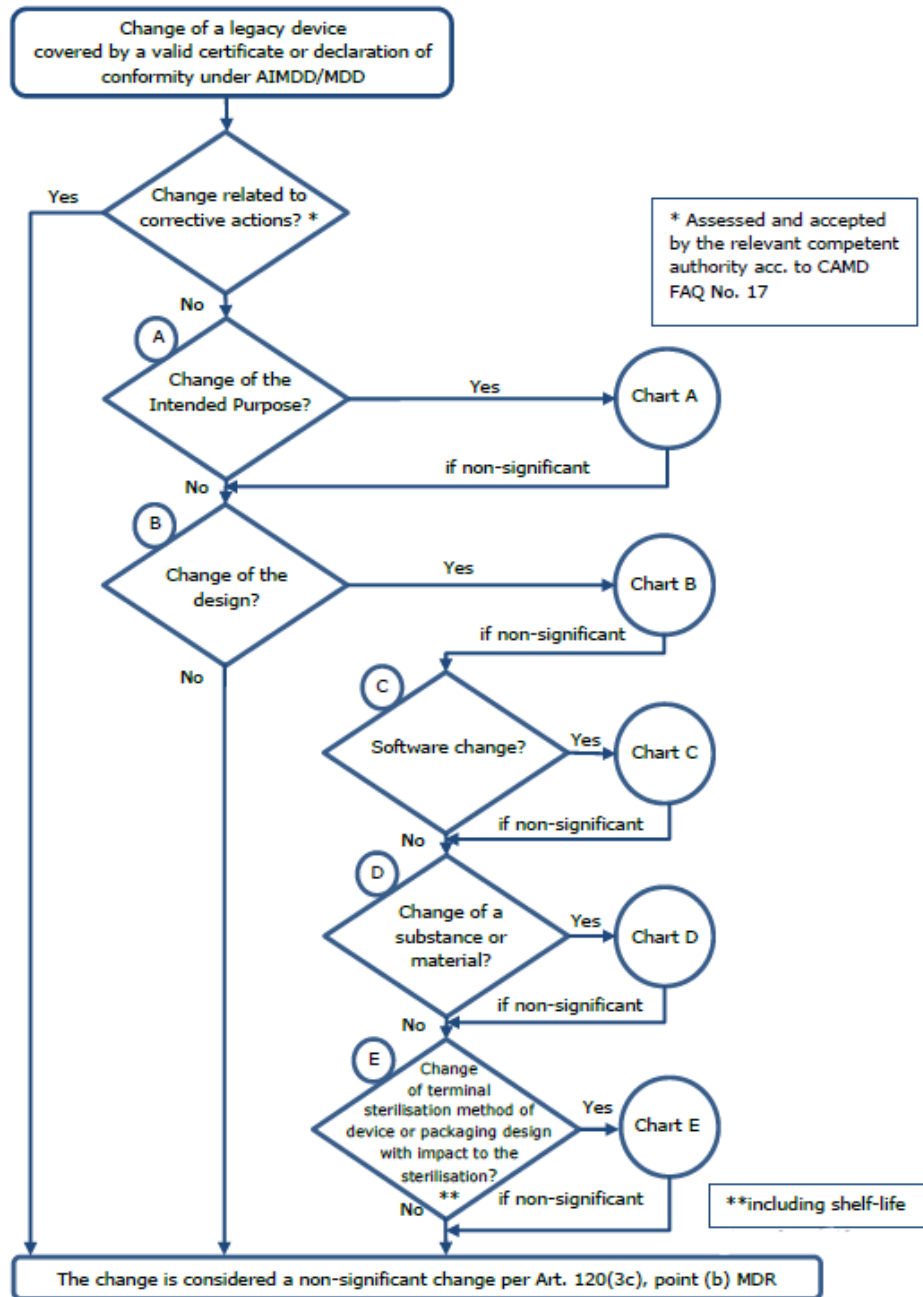


그림 4. MDCG 2020-3 Rev.1 Annex 중대한 변경 판단 흐름도⁸⁾

표 4. MDCG 2020-3 Rev.1, 중대한 변경에 관한 내용과 그 예시⁸⁾

항목	내용
의도된 목적의 변경 (Annex chart A)	- 다음과 같은 의도된 목적의 확대 - 추가 또는 새로운 적응증 - 추가 또는 새로운 임상 조건 - 다음과 같은 신규 사용자 또는 환자집단 - 추가 또는 신규 환자군 - 추가 또는 신규 사용자 - 다음과 같은 임상학적 적용 방법 - 추가 또는 새로운 임상학적 내용 - 추가 또는 새로운 해부학적 내용 - 새로운 투여 방법 또는 적용 방법
설계 변경 (Annex chart B~E)	- 다음과 같은 내장된 제어 메커니즘의 변경 - 아날로그에서 디지털로의 변경 - 다음과 같은 기기의 작동원리 - 수동에서 자동 또는 소프트웨어로 구성으로 변경 - 다음과 같은 에너지원의 변경 - 배터리에서 기기 자체의 작동 - 알람 시스템 - 감음, 음소거, 새로운 알람과 같은 알람 상황의 제어

	5. 현재 사양을 벗어난 기기의 치수 또는 설계 특성의 변경 주로 위험 이득분석에 근거하여 위험에 영향을 주는 변경
소프트웨어 변경 (Annex chart C)	1. 운영체제 또는 구성요소의 새로운 또는 중대한 변경 2. 아키텍처의 새로운 또는 중대한 변경 3. 작동원리에 영향을 미치거나 기기 제어에 영향을 미치며 진단 또는 치료를 변경할 수 있는 알고리즘의 변경 4. 클로즈드 루프 알고리즘으로 대체된 사용자 입력 요구사항 5. 새로운 사용자 인터페이스 6. 치료법을 변경할 수 있는 새로운 임상적 기능 7. 상호호환성의 새로운 채널
원재료 변경 (Annex chart D)	1. 임플란트 기기로서 30일 이상 환자 조직 또는 인체에 직간접적으로 접촉하는 원재료의 변경 2. 흡수되는 침습적 기기 원재료 변경 3. 인체/동물 유래 물질의 추가 또는 변경 4. 약물을 포함한 재료의 변경 또는 약물 자체의 변경 5. 생물학적 또는 독성학적으로 위험이 낮은 물질에서 높은 물질로의 변경 6. 기기의 성능 및 안전성에 영향일 미치고 의험 이득

	분석에 따라 위험을 증가시키는 신규 또는 변경된 원재료
멸균사항 변경 (Annex chart E)	1. 멸균방법의 변경 2. 비멸균에서 멸균으로 변경 3. 멸균보증수준에 악영향을 미치는 변경 4. 멸균 또는 생물학적 안전성에 영향을 주는 포장의 변경 5. 유효성이 확인되지 않은 유효기간의 연장 6. 멸균 또는 안전성에 악영향을 미칠 수 있는 보관 또는 운송조건의 변경

레거시 기기의 변경사항이 있는 경우, 제조업자는 해당 변경 사항이 설계 및 의도된 목적에 영향을 미치지 않는다는 증거와 당위성을 NB에 제공해야 할 책임이 있으며, 해당 변경사항이 중대한 변경사항이 아니라는 것을 평가하고 문서화해야 한다.

5. 레거시 기기 임상증거 요구사항

MDR Article 61(1)에 따라 제조업체는 기기의 일반 안전성 및 성능 요구사항(GSPR)에 대한 충분한 임상 증거를 기반으로 적합성을 입증해야 한다. MDR에서는 기기의 임상증거에 대해 기존 MDD에 비해 보다 엄격한 요구사항을 적용하고 있다. 임상증거의 수준과 양이 임상평가 보고서 적합성 평가에 가장 중요한 요소이기 때문이다. 따라서 제조자는 기기의 임상증거를 생성, 수집, 분석하는 것이 임상평가 보고서를 작성하는데 필수적인 요소임을 인지해야 한다. MDR Article 2(48)은 임상데이터에 대해 다음과 같이 정의하고 있다.

표 5. MDR Article2 (48) 임상데이터 정의³⁾

MDR Article 2(48) 내용
‘임상 데이터’는 기기의 사용으로 생성되는 안전 및 성능 관련 정보를 의미하며, 출처는 아래와 같다. - 관련 기기의 임상시험(들) - 해당 기기와 동등성이 입증된 기기와 관련된 임상시험 또는 과학 문헌에 보고된 기타 연구 - 해당 기기 또는 해당 기기와의 동등성이 입증된 기기를 위한 기타 임상 경험에 대한 상호 심사 (peer reviewed) 과학 문헌에 발표된 보고서

-
- 시판 후 감시, 특히 시판 후 임상적 후속조치를 통해 얻은
임상적으로 관련 있는 정보
-

해당 조항은 기기는 충분한 임상 증거를 기반으로 적합성을 입증해야 한다고 요구하고 있다. 하지만 MDR에서는 충분한 임상 증거에 대한 정의를 하고 있지 않다. 레거시 기기의 MDR 임상증거 요구사항에 대해 MDCG 2020-6은 MDR 요구사항을 입증하는데 필요한 충분한 임상증거를 제공하는 임상데이터에 대한 가이드를 제공하고 있다. 해당 가이드는 MDR 요구사항을 만족하기 위한 레거시 기기의 임상증거가 충족해야 하는 요구사항을 요약하고 있다.

레거시 기기의 경우, 임상증거 수집을 전환기간을 통해 수집하고 활용할 수 있는 기간이 있으므로 해당 요구사항을 분석하여 체계적으로 진행해야 한다. MDCG 2020-6의 Appendix III는 MDR 일반 안전 및 성능 요구사항 (GSPR)에 대한 적합성 입증을 위한 임상 증거의 종류에 따른 고려사항과 그 증거 수준의 순위를 제시하고 있다. 임상데이터가 아닌 종류는 제외하고 아래 표에 정리하였다.

표 6. MDCG 2020-6 Appendix III, 임상증거의 종류의 단계별 순위⁹⁾

순위	임상 증거 종류	고려사항
1	장비의 모든 형태, 환자집단, 적응증, 치료를 포함하는 수준 높은 임상시험의 수준 높은 결과	광범위한 적응증을 가진 WET (well-established device)의 경우에는 필요하지 않을 수 있음
2	약간의 갭이 존재하는 수준 높은 임상시험의 결과	갭은 위험분석, 임상 안전성, 성능, 임상이득 등이 기기에 맞게 다른 근거로 입증되어야 한다. 갭에 의한 잔여 위험을 해결하기 위한 사후계획이 필요
3	레지스트리에 등록된 수준 높은 임상 데이터의 결과	항목 2의 고려사항도 적용 레지스트리에서 수집한 데이터 품질에 대한 근거 여부 확인 기기가 적절히 사용되었는지 확인 데이터 수준에 따라 분류되었는지 확인 임상평가 계획에서 식별된 안전성, 성능의 유효성평가 기준이 있는지 확인
4	방법론의 결함이 존재할 가능성이 있지만 데이터를 정량화하고 정당하게 수용될 수 있는 연구결과	누락된 정보, 편향, 시간편향 등 대다수의 문헌 데이터가 해당 레저시 기기의 경우 안전성과 성능에 대한 우려가 발견되지 않은 경우, 적절히 평가되고 갭분석이 되면 GSPR 적합성

		입증에 충분할 수 있음. 높은 수준의 설문조사도 속할 수 있음
5	동등성 기기의 신뢰할 수 있고 정량화 가능한 데이터	MDR 부속서 XIV에 따른 동등성 입증에 위한 요구사항을 만족해야 함 제조업체는 기기의 시판 후에 생성된 기기의 데이터를 수집함 동등성에 대한 의존은 적절하게 정당화되어야 하며 PMCF와 PMS와 연계되어야 함
6	유사 기기의 임상데이터를 평가를 포함하는 최신 기술 (state of the art) 평가	MDR에선 임상데이터로 고려되지는 않음. 하지만 WET기기의 경우 GSPR의 적합성 입증에 뒷받침하는 근거가 될 수 있음
7	고객불만, 시판 후 감시; 선별된 데이터	MDR에 따른 임상데이터로 해당되지만 보고의 한계로 인해 고품질 데이터로 간주되지 않음. 안전성의 트렌드나 성능 문제를 식별하는 용도로 유용함 잘 갖춰진 품질시스템 내에서 수집된 많은 양의 데이터는 기기의 안전성을 뒷받침하는 증거가 될 수 있음
8	설문조사와 같은 주도적 PMS 데이터	MDR에 따른 임상데이터로 해당되지만 데이터 수집과 편향으로 인해 고품질의

		데이터로 간주되진 않음. 하지만 제품의 안전성과 성능을 식별하는 용도로 유용함
9	기기의 개별 사례 보고서	MDR에 따른 임상데이터로 해당되지만 환자군에 대한 한계로 인해 고품질 데이터로 간주되지 않음

MDCG 2020-6은 레거시 기기에 대해 MDR Article 61(1) 요구사항인 충분한 임상증거에 대한 가이드를 제공하며 다양한 방법론을 제시하고 있다. 특히, 사후 감시 데이터, 동등성 데이터에 대한 증거수준에 대해 정의하고 있으며, MDR Article 61(6)에 따라 이식형 기기 및 3등급 레거시 기기의 임상조사 면제에 대한 요구사항을 활용할 수 있는 방안을 제시하고 있다. 따라서, 해당 가이드를 바탕으로 레거시 기기의 확립된 품질시스템 안에서 수집된 시판 후 데이터들은 임상증거로써 활용할 수 있는 가능성을 확인할 수 있다.

III. 의료기기 실사용증거 (RWE) 문헌고찰

1. 실사용정보(RWD)와 실사용증거(RWE) 개념

앞서 MDR과 MDCG 가이드스에서 확인한 바와 같이 레거시 기기의 임상평가 보고서 작성에 가장 핵심이 되는 요소는 충분한 임상증거의 존재이다. 레거시 기기의 경우 시판 후 판매되고 수집된 데이터의 종류가 다양하다. MDD 하에서 시판 후 감시활동을 통해 수집된 데이터들이 임상증거로써 활용할 수 있는 가능성을 충분히 확인할 수 있었다. 특히 MDR Article2 (48)과 MDCG 2020-6에서 실사용증거는 임상증거로써 활용 가능하다는 사실을 명시하고 있다. 시판 후 수집된 데이터는 실사용 정보(RWD, Real-world Data), 실사용증거(RWE, Real-world Evidence)로써 임상증거로 활용될 수 있다.

전통적으로 의약품과 의료기기의 허가 결정을 위한 수준 높은 임상데이터로 여겨지는 것은 무작위 임상시험(RCT)에서 수집된 데이터이다. 그에 반해 실사용정보(RWD)는 실제 의료환경에서 비중재적 방법에 의해 관찰적으로 수집되어지는 데이터를 의미한다. 실사용증거(RWE)는 사실에 기반하여 수집된 정보인 실사용정보(RWD)를 가공 및 분석을 통하여 의사결정을 위해 사용될 수 있는 근거로서 정보이다.

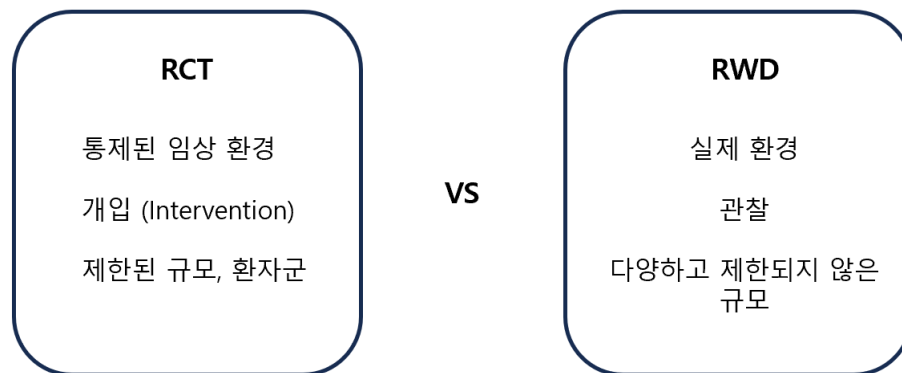


그림 5. 무작위임상시험(RCT) 와 실사용정보(RWD) 비교

실사용정보(RWD)는 인위적인 환경이나 방법론에 따르지 않고 실제 치료환경에서 수집되는 환자 중심의 데이터를 말한다. 실사용증거(RWE)는 실사용정보의 분석과 가공으로 얻어지는 결과물이라고 할 수 있다. 식품의약품안전처(MFDS)가 발간한 의료기기 실사용증거 적용에 대한 가이드라인에서 실사용정보와 실사용증거를 아래 표와 같이 정의하고 있다.

표 7. MFDS, FDA 실사용정보, 실사용증거 정의^{10),11)}

규제기관	용어	내용
식품의약품안전처	실사용정보 (Real World Data, RWD)	의료기기를 사용하여 생성된 환자의 건강 상태나 전자의무기록, 국민 건강보험공단 의료정보 등 다양한 자료에서 일상적으로 수집된 의료와 관련된 자료
식품의약품안전처	실사용증거 (Real World Evidence, RWE)	실사용정보(RWD)를 가공, 분석하여 도출된 의료기기의 사용 결과나 잠재적 이득과 위험에 관한 임상적 증거

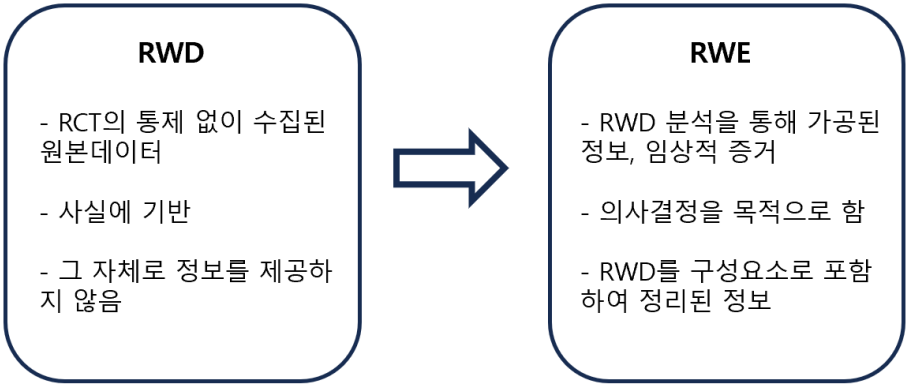


그림 6. 실사용정보(RWD)와 실사용증거(RWE)의 관계

2. 실사용증거(RWE) FDA 가이드라인

4차 산업혁명에 따라 보건의료산업은 크게 변화하고 있고, 빅데이터와 AI등의 활용은 의약품 및 의료기기의 개발과 규제허가 과정에서 새로운 관점을 제공하고 있다. 이러한 변화에 발맞춰 미국 21세기 치유 법안 (The 21st Century Cures Act)이 발효되었고, FDA는 실사용데이터 (RWD), 실사용증거(RWE)를 의약품 및 의료기기 규제에 적용할 수 있도록 많은 예산을 들여 활용할 수 있는 방안을 구축하고 있다. 혁신 의약품, 의료기기에 대한 새로운 규제 내용이 담긴 법안으로 의약품 및 의료기기의 개발을 촉진하고 인도주의적, 희소의료기기, 소프트웨어 의료기기 등의 개발 및 인허가를 신속하게 추진하고자 하는 뜻이 담겨있다. 해당 법안을 근간으로 FDA는 2016년 7월 의료기기 규제관련 결정을 내리는데 뒷받침이 되는 실사용증거(RWE) 사용에 관한 가이드스(Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices) 초안을 발간했다.¹²⁾ 그리고 FDA는 시판된 의료기기에 대한 새로운 안전성 문제들을 신속히 확인하고 실사용증거(RWD)를 생성하고자 보건의료기술평가시스템 (National Evaluation system for Health Technology, NEST)를 전략적 우선순위로 출범시켰다.¹²⁾



그림 7. NEST Ecosystem¹²⁾

NEST는 협력적 임상 레지스트리, 전자건강기록 및 보험자료를 포함하여 다양한 소스의 데이터를 연결하고 생성하는 일을 하고 있다. 미국 전역의 195개 이상의 병원과 3,942개의 외래 진료소가 참여하였다. 연방, 민간, 비정부기관들의 협력을 통해 데이터생성을 위한 시스템을 구축했다. FDA가이던스에 따르면 신뢰성과 관련성을 잘 충족된 데이터는 PMS 목적 뿐만 아니라 시판 전 규제 의사결정, 허가, 승인 후 적응증 확장을 지원하는데 사용될 수 있다. 이러한 시판 후 수집된 데이터를 체계적인 시스템 하에 잘 관리하도록 국가적 차원에서 수행하는 것은 실사용증거의 가치의 인정과 그 활용법을 정착시키기 위함으로 판단된다.

3. 실사용증거(RWE) 국내 가이드라인

이러한 동향에 발맞춰 국내 규제당국인 식품의약품안전처도 2019년 ‘의료기기의 실사용증거(RWE)적용에 대한 가이드라인’을 발간하고 2023년 7월 개정본을 배포했다. 이번 개정은 의료기기 품목 허가 시 임상시험에 관한 자료로 실사용증거를 사용하는 사례에 대하여 보다 구체적으로 규정했다. 국내와 국외에서 사용될 수 있는 실사용정보의 종류를 아래 표와 같이 구분하고 있다. 이를 바탕으로 해당 국가에 의료기기를 판매하고 서비스 하는 업체들은 실사용증거를 수집할 수 있는 범위를 파악할 수 있다.

표 8. 국내외 실사용정보(RWD)의 범위 및 종류¹⁰⁾

구분	종류	범위
국내	민간 데이터	1) 전자의무기록(EMR): 진료과정에서 발생하는 환자의 진료 관련 정보를 기록, 저장, 조회 및 보고하는 진료정보시스템
		2) 전자건강기록(EHR): 모든 의료기관의 전자의무기록(EMR)을 망으로 통합하여 공유하고 활용할 수 있는 의료정보시스템

		3) 개인 라이프로그(lifelog): 유헬스케어 의료기기, 개인용 의료기기 등 환자의 일상생활에서 사용할 수 있는 의료기기로부터 발생하는 생체신호, 알람 데이터 등 4) 민간 병원 레지스트리 데이터: 의료기관 또는 의료기기 제조업체를 포함하여 특정 단체에서 구축한 레지스트리의 데이터로서, 의료기관의 특정 질병 레지스트리 자료 등이 해당
국내	공공 데이터	1) 청구 데이터: 의료기관 청구자료를 기반으로 건강보험심사평가원 또는 국민건강보험공단에서 제공하는 진료 정보, 의약품 정보, 치료재료 정보, 의료 자원등에 대한 자료 2) 공공 레지스트리 데이터: 공공기관 또는 국가기관에서 구축한 레지스트리의 데이터, 국립 암센터의 암과 관련하여 등록한 자료 등 3) 행정데이터: 행정안전부 또는 통계청에서 제공하는 사망원인자료 등 국가적 차원에서 조사된 자료
국외	미국	1) NESTcc: FDA는 의료기기의 개발, 평가 및 사용에 관한 정보를 수집하고 분석하여 의료기기의 효과성과 안전성을 평가하는 중심적인 역할을 하는 기관을 설립. 제조업체, 의료전문가,

		학회, 보험사 및 정부 기관과의 협력을 통해 다양한 실사용정보를 수집하고 분석하며, 실사용정보의 품질과 신뢰성을 보장하기 위한 데이터 표준화 및 품질 관리를 강화하는 역할을 수행
국외	영국	1) NHS: 국가보건서비스 및 다양한 수준의 의료기관, 지방당국, 기타 독립 기관 등으로부터 데이터를 수집하고 관리하고 있으며 NHS Digital이 수집 및 가공한 병원 에피소드 데이터는 매년 약 1억2천만 건의 입원 및 외래 환자, 사고등을 포함하고 있으며 공익적 목적으로 활용
국외	싱가포르	1) NEHR: 싱가포르 보건부는 국가차원에서 국가 건강 기록을 위한 플랫폼을 구현, 개별 국민(환자)을 중심으로 한 통합 보건 의료기록을 의미하며, 의료 체계 전반에 걸쳐 생성되는 모든 개인의 임상관련 정보를 하나의 레코드에서 추출하고 통합하는 시스템

국내뿐만 아니라 국외의 국가기관에서도 적극적으로 실사용정보를 수집하여
임상적 증거로 활용하기 위한 시스템을 구축하고 있는 것을 알 수 있다.
국가적으로 실사용정보를 수집하고 관리하는 것은 방대한 데이터의 품질과
신뢰성을 확보하여 더욱 효율적으로 실사용증거를 생성하기 위함으로 보인다.

식약처 또한 중요성을 인지하여 의료기기의 실사용정보를 실사용증거로 가공 분석하여 임상데이터로 활용하기 위한 방안을 제시한다. 크게 신뢰성과 관련성 등을 고려할 것을 요구하고 있다. 식약처 가이드라인에서 제시하는 고려사항은 다음 표와 같다.

표 9. 실사용정보(RWD) 고려사항¹⁰⁾

구분	범위
관련성	- 의료기기의 사용 정보, 적절한 모집단에서 얻고자 하는 결과 확보를 위한 세부사항이 포함되었는지 여부 - 실사용정보의 데이터 요소가 연구 목적을 달성하기 위한 임상 및 통계 분석에 적합한지 여부 - 실사용정보가 의료기기를 사용하는 전체 환자 및 평가 대상 모집단에 대한 대표성을 가질 수 있는지 여부 - 실사용정보의 출처 (지역적, 국가적, 국제적 등 출처 명시) - 실사용정보가 환자 모집단의 경험 (진료, 치료, 약물 및 기기적용 등)을 잘 반영하는지 평가하기 위한 검증 계획서 및 결과 데이터 - 실사용정보 연구 설계, 연구 계획서 및 분석 계획이 의료기기의 안전성 및 유효성 평가에 타당하고 적시에 달성될 수 있는지 여부 - 실사용정보가 환자의 병력 및 기존 상태를 확보하는지

여부

- 실사용정보가 안전성 및 유효성을 평가하는데 필요한 추적성을 확보하고 있는지 여부
- 결과에 영향을 미칠 수 있는 교란요인을 보정하기에 충분한 데이터 요소가 수집되었는지 여부
- 실사용정보 출처 간 데이터 수집, 저장 프로세스 등의 표준화 방법이 타당하고 코딩 및 결과 보고의 차이가 설명되었는지 여부
- 실사용정보가 임상적으로 유의미하게 사용되어 출판된 이력
- 수집된 데이터 요소들이 결과를 평가하기에 타당한지 여부
- 누락된 정보를 보충할 수 있는 데이터의 유무

신뢰성

1) 데이터 생성

- 실사용정보의 정확한 수집을 위해 개별 데이터 생성 기관에서 절차, 훈련, 지원, 인력 등을 갖추었는지 여부
 - 데이터 용오집이 사용되었는지 여부
 - 주요 데이터 요점의 수집을 위해 공통 시간 체계를 준수하였는지 여부
 - 실사용정보의 수집 또는 검색과 관련된 연구 계획 및 분석 계획을 수립한 시점
 - 데이터 요소 캡처에 사용된 출처 및 기술적 방법
 - 환자의 선정 및 등록 기준이 편향을 최소화하고 실사용
-

환자의 대표성을 보장하는지 여부

- 데이터 입력, 전송, 사용의 적시성 여부
- 환자(개인 정보 포함) 보호 방법이 적절히 마련되어 있는지 여부
- 적절한 데이터 수집 방법(도구) 사용 여부

2) 데이터 품질 보증 및 관리

- 데이터 요소 모집단의 품질
 - 출처 검증 절차와 데이터 수집 및 기록 절차를 준수하였는지 여부
 - 교란 요인 보정 등 분석에 필요한 데이터의 완전성 확보
 - 데이터 생성 기관 간 데이터 일관성 확보
 - 시간 경과에 따른 데이터 일관성 확보
 - 진행되고 있는 데이터 수집 훈련 프로그램의 평가여부
 - 데이터 생성 기관에서의 데이터 용어집 사용 여부, 모니터링 수행 평가 여부
 - 데이터 품질 점검 프로그램의 사용 여부
-

식약처는 실사용증거가 의료기기의 안정성 및 유효성을 검증할 때 사용될 경우 관련성과 신뢰성에 대해 고려해야 할 사항들에 대해 세부적으로 제시하고 있다. 하지만, 실사용증거는 환자 개인의 정보가 포함됨으로 이는 개인정보 보호법에 따라 데이터 활용 시 가명정보 활용에 대해 고려할 필요가 있다.

실사용정보 및 실사용증거를 활용할 때에 해당 데이터의 관련성과 신뢰성에 대하여 요구사항을 잘 적용하며 환자 개인정보처리를 위해 관련 법안을 파악하여 활용해야 할 것이다.

IV. 결과

앞서 살펴본 바와 같이 MDR 전환에 있어 제조업체들이 가장 어려움을 느끼는 점은 임상증거의 확보와 임상평가 보고서 작성이다. 기존에 MDD 하에 기기의 안전성과 유효성을 입증하여 시장에서 판매되고 있는 레거시 기기들 또한 임상평가 보고서 작성에 긴 기간과 많은 비용이 소요되어 어려움을 겪고 있다. MDR 적용에 유예기간이 적용되었지만 엄격해진 기준에 따라 충분한 임상증거를 통해 임상평가보고서를 작성해야 하는 데에는 많은 시간이 소요된다. 이미 시장에 판매되어 사용되어지고 있는 레거시 기기들은 기기의 사용에 따른 실사용증거들을 보유하고 있거나 후향적으로 수집할 수 있는 방법이 있다. 또한, MDR 전환 기간동안 시판 후 감시활동을 지속해서 수행함으로써 제조업체들은 기기의 임상데이터를 쌓아 나갈 수 있다. 이렇게 수집된 임상 증거들은 실사용데이터로 임상증거의 한 종류로 MDR에서 요구하는 충분한 임상증거로 가치가 있다. 따라서, 레거시 기기의 실사용증거를 통해 충분한 임상증거를 확보하여 임상평가보고서를 작성하는 방안을 제시하고자 한다.

1. 레거시 기기의 임상평가계획서(Clinical Evaluation Plan) 작성

MDR Annex XIV, (1a)에 따라 제조자는 임상평가를 지속적으로 수행하고 문서화하기 위해서 임상평가계획서를 수립해야 한다. 임상평가계획서(Clinical Evaluation Plan, CEP)에 포함되어야 할 최소한의 내용은 아래 표와 같다.

표 10. EU MDR Annex XIV, 임상평가계획서 요구사항³⁾

MDR Annex XIV, Part A		내용
(a) 최소한 다음이 포함된 임상평가계획서를 수립해야 한다.	–	관련 임상 데이터에 의해 뒷받침되어야 하는 일반 안전 및 성능 요구조건의 식별
	–	기기 용도 설명
	–	대상 그룹의 명확한 설명 (증상 및 금기사항과 함께)
	–	의학 분야의 최신 기술에 근거해, 다양한 증상 및 기기 용도에 대한 위험이익 허용가능성을 결정하기 위해 사용된 파라미터의 예시 목록과 설명
	–	특정 구성요소와 관련된 위험이익 문제를 어떻게 다룰 것인지에 대한 설명
	–	또한, 탐색적 연구에서부터 확증연구로의

	진행에 대한 임상개발계획 (Clinical development plan), Part B에서 언급되는 PMCF
(b) 임상증거	기기 및 그 용도와 관련해 가용한 임상데이터, 그리고 체계적 문헌고찰을 통한 임상 증거의 부족을 파악
(c) 임상데이터의 적합성	모든 관련 임상데이터에 대해 기기의 안전 및 성능을 확립하는데 적합한지를 평가
(d) 임상데이터 생성	임상개발계획에 따라 적절하게 설계된 임상연구를 통해, 필요한 새로운 또는 추가 임상데이터를 생성
(e) 임상데이터 분석	임상적 이익을 포함한 기기의 안전 및 성능에 대한 결론을 위해 모든 관련 임상데이터를 분석

임상평가계획서는 임상평가 프로세스의 근간이 되며 프로세스의 전체적인 흐름을 설명한다. MDCG 2020-6 Appendix II에서는 레거시 디바이스에 대한 임상평가계획서를 설명하고 있다. 레거시 디바이스의 임상평가계획서에는 시판 후 감시활동으로 수집된 데이터에 대한 수집 및 분석의 방법론, 동등장치의 임상 데이터가 임상 평가에 포함된 경우 동등성에 대한 증거를 포함하여야 한다.

2. 레거시 기기의 임상평가 (Clinical evaluation report) 보고서

앞서 EU MDR 정의와 더불어 관련 가이드라인인 MEDDEV 2.7.1 Rev.4에서는 임상평가를 의료기기와 관련된 임상 데이터를 수집, 평가 및 분석하고 제조자의 사용 지침에 따라 기기를 사용할 때 안전성 및 성능에 대한 관련 필수 요구 사항을 준수하는지 확인하기 위한 충분한 임상증거가 있는지 여부를 평가하기 위한 방법론적으로 건전한 진행 절차라고 명시하고 있다. 아래 그림과 같이 총 5단계를 통한 임상평가 프로세스를 나타내고 있다.¹³⁾

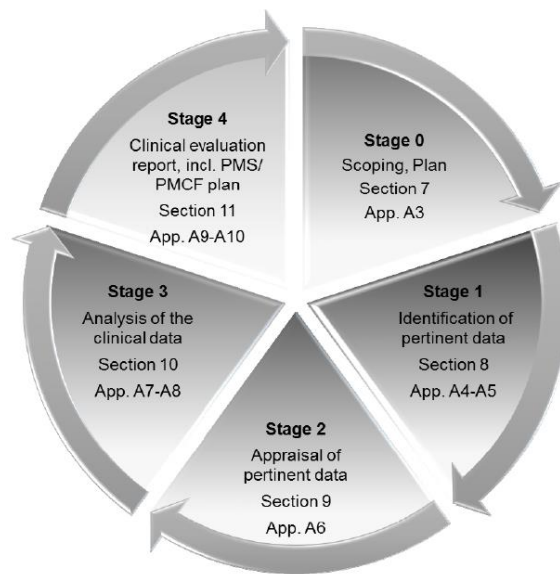


그림 8. 임상평가 5단계 프로세스¹³⁾

표 11. MEDDEV 2.7.1 Revision.4에 따른 임상평가 단계별 요구사항¹³⁾

단계	내용
0단계 범위의 결정	대상 의료기기에 대한 특성 및 유형에 근거하여 임상적 사용현황, 배경 등을 파악하여 임상평가의 범위를 결정한다. 임상평가계획서가 추가되었다.
1단계 연관 데이터 식별	제조자가 생성하고 보유하는 데이터, 문헌에서 추출된 데이터를 식별한다.
2단계 데이터 가치평가	1단계에서 수집된 데이터의 적절성 확인을 위해 가치 평가 계획을 세우고 데이터의 가치를 평가한다.
3단계 데이터 분석	식별 및 선별된 데이터를 분석하여 임상 성능 및 필수 요구사항을 달성하였는지 분석한다.
4단계 임상평가 보고서 작성	0 ~ 3단계까지 수집된 데이터와 결과를 바탕으로 임상평가보고서 작성한다.

Meddev 2.7.1 Rev.4에서 제시한 임상평가의 단계별 요구사항을 반영한 레거시 기기의 임상평가보고서의 구성과 해당 내용을 다음 표와 같이 제시한다.

표 12. MEDDEV 2.7.1 Revision.4에 따른 임상평가 단계별 구성요소

단계	임상평가 보고서 목차	내용
0단계	1. Executive Summary	1) 전체적인 임상평가 계획은
	2. Scope of the Clinical Evaluation	임상평가계획서에
	2.1 Manufacturer Information	구체적으로 기술하도록 한다.
	2.2 Device Information	2) 기기에 대한 구체적인
	2.3 Intended Purpose	정보를 기술하고
	2.4 Device Specification	사용목적, 사용집단,
1단계	2.5 Claims on Clinical performance and Clinical Safety Foreseen by the Manufacturer	환자군, 적응증 등을 명확히 기재한다.
		3) 제품의 개발경위, 판매 이력, 인증사항, 리콜사례 등
	3. Clinical Background, Current Knowledge and State of the Art	1) 현재 최신 기술에 대한 정보, 임상평가에 사용된
		규격, 위험관리 보고서
	3.1 Brief summary	기반의 허용 가능한

	3.2	Clinical Knowledge and State of the Art	위험범위, 허용 가능하지 않은 위험에 대한 통제
	3.3	Applicable Standards and Guidance Documents	조치
	3.4	Hazard and Risk	
2단계	4.	Device under Evaluation	1) 제조자가 생성한 기기의
	4.1	Type of evaluation	사용에서 생성된 안전성 및
	4.2	Demonstration of equivalence	성능정보와 관련된 임상 증거
	4.3	Clinical data generated and held by the manufacturer	2) 동등성을 주장하는 기기의 데이터가 포함될 수 있음, 동등성에 대한 분석이
	4.4	Post market Surveillance	기재되어야 한다. 동등성에 관한 요구사항은 아래에서 다시 살펴본다.
			3) 시판 후 수집된 임상 데이터, 후향적으로 수집된 실사용증거가 포함될 수 있다.
			4) 시판 후 활동으로 수집된 데이터에는 고객 불만,

		시정조치(CAPA)에 대한 방법론과 결과에 대한 세부 정보를 포함한다.
3단계 데이터 분석	5. Analysis of the clinical data	1) 식별 및 선별된 데이터를 분석하여 임상 성능 및 필수 요구사항을 달성하였는지 분석한다.

MDR 부속서 XIV Part A에 따르면 임상평가가 대상기기와 동등성을 입증할 수 있는 기기의 임상데이터를 기반으로 평가되는 경우 동등성 입증에 위한 고려사항을 명시하고 있다. 유럽 의료기기 규정의 경우 ‘동등성’을 비교하는 방식으로 허가를 취득하는 방법은 없지만, 임상평가제도 안에 포함되어 동등성을 입증한 해당 의료기기의 임상증거를 활용할 수 있다. 따라서 동등 기기의 임상데이터를 통해 대상기기의 안전성과 유효성을 입증하는 방법을 인정하고 있다. 기기의 동등성을 입증하기 위해 제조업체가 입증해야 하는 것은 다음 표에서 확인할 수 있다.

표 13. 동등성 입증을 위한 판단 기준³⁾

구분	내용
임상적 관점	1) 동등 기기와 유사한 설계를 가지고, 유사한 사용조건에서 사용되는 기기 2) 연령과 해부학적 구조 및 생리학적인 측면과 관련된 사항을 포함한 유사한 환자 집단에서 동일한 인체 위치에 대한 사용 3) 유사한 질병의 심각성 및 질병의 단계를 포함하여 동일한 임상적 상태 또는 사용 목적을 위해 사용
기술적 관점	1) 유사한 설계, 동일한 사용 조건에서 사용 2) 유사한 작용원리 및 임상 성능 요구사항을 가짐
생물학적 관점	1) 유사한 접촉 유형 및 접촉 형태, 시간과 유사한 발산 특성을 가짐 2) 동일한 인체 조직 또는 체액과 접촉하는 동일한 재료 또는 물질 사용

3. 레거시 기기의 시판 후 임상 추적조사 (Post-market Clinical Follow-up, PMCF)

MDR Annex XIV, Part B에서는 시판 후 임상 추적조사는 임상평가를 업데이트 하는 연속적인 프로세스로 시판 후 임상추적조사 계획서에 따라 이루어져야 한다. 제조자는 기기의 예상 수명 동안의 안전 및 성능을 지속적으로 확인하고, 식별된 위험의 허용 가능성을 보장하면서 새로운 위험을 확인하기 위해 시판 후 임상데이터를 적극적으로 수집 및 평가해야 한다고 제시한다. Annex XIV 6.2에 따라 시판 후 임상 추적조사 계획서(PMCF Plan)에 포함되어야 할 내용은 아래 표와 같다.

표 14. MDR Annex XIV Part B, 시판 후 임상추적조사 계획서 요구사항³⁾

MDR Annex XIV, Part	내용
B 6.2	
(a) 일반적 방법 및 절차	임상 경험, 사용자 피드백, 문헌조사, 임상데이터 출처 등을 수집하기 위한 일반적 방법론과 절차를 기술
(b) 적용할 특정 방법 및 절차	적합한 레지스트리 또는 PMCF study와 같은 특정방법 및 절차 포함
(c) 언급된 방법론,	(a), (b)에 언급된 방법론 및 절차에 대한 적절성에

절차의 적절성에 검토	대한 근거 포함
(d) 임상평가 보고서 및 위험관리보고서 연계	임상평가와 위험관리에 대한 참조 포함
(e) PMCF 목표	PMCF의 특정 목표를 기술
(f) 동등 또는 유사기기	동등 또는 유사기기 관련된 임상 데이터 평가
(g) 관련 규격 또는 CS	사용된 관련 규격 또는 조화지침 기술
(h) 일정	PMCF 활동에 대한 상세하고 적절한 일정 기술

MDCG 2020-7에서는 시판 후 임상추적조사 계획서(PMCF Plan)의 위 표의 내용을 포함한 형식을 제공하고 있다. 섹션 C에서는 (a) 및 (b)에서 언급한 방법론과 절차에 대한 가이드를 제공하고 있다. MDCG 2020-7, Section (C)에서 PMCF 관련 활동으로 제시한 예는 다음 표와 같다.

표 15. MDCG 2020-7, Section C 시판 후 임상 추적조사 방법론 예시¹⁴⁾

MDCG 2020-7, Section C	내용
레지스트리 활용 (Device registry)	해당 기기 및 유사 기기에 대한 임상데이터를 가진 국가 공공 등록기관의 데이터를 평가
PMCF 연구 (PMCF Study)	설계, 표본크기, 평가 변수, 포함/배제기준을 포함한 기기의 안전성 및 성능을 확인하기 위한 시판 후 연구의 계획과 요약

*MDR Article 61 (4)에 따라 임상조사가 수행되지 않은 이식형 기기 및 Class III 기기의 경우 필수로 포함되어야 한다.	
실사용증거 (RWE)	신뢰할 수 있고 충분한 품질을 보장하는 실사용데이터(RWD)를 가공한 실사용증거(RWE)의 수집계획과 요약
설문조사	해당 기기의 사용에 대한 정보를 수집하기 위한 설문조사

MDCG 2020-7 섹션 E에서는 동등기기 (Equivalence device) 또는 유사기기(Similar device)와 관련된 임상데이터 및 최신기술에 관련된 정보 수집에 대한 내용도 포함하고 있다. 동등기기의 주장은 앞서 언급된 임상평가 보고서에서 동등성에 대해 입증된 기기여야 한다. 동등기기 및 유사기기의 정보는 다음 표에 따라 해당 내용을 기재해야 한다.

표 16. MDCG 2020-7, Section E 동등기기 및 유사기기 관련 정보¹⁴⁾

MDCG	2020-7,	내용
Section E		
동등기기 또는 유사기기		- 제품명, 모델명 (Product name)
관련 기입정보		- 의도된 목적 (Intended purpose)
		- 의도된 사용자 (Intended users)
		- 의도된 환자 집단 (Intended patient population)
		- 의학적 상태 (Medical condition)
		- 적응증 (Indication)
		- 임상평가 보고서에서 평가된 데이터 참조

MDR로 전환되면서 시판 후 감시(PMS)에 대한 제조자의 능동적인 활동이 신설되었다. 시판 후 임상 추적조사(PMCF) 보고서는 시판 후 감시 활동의 일부분으로 임상 추적조사 계획서를 바탕으로 분기별 또는 1년에 한 번 의료기기 수명의 주기동안 업데이트 해야 한다. 또한 수집된 임상 데이터들은 위험 이익 분석을 기반으로 임상평가 보고서와 위험관리 보고서에 유기적으로 연계되어 반영되어야 한다. 주기적으로 업데이트된 임상 데이터의 결과에 따른 기기의 안전성과 유효성에 관한 내용은 MDR에서 새롭게 등장하는 Periodic Safety Update Report(PSUR)에 반영되어 주기적으로 업데이트 되어야 한다.

표 17. 기기 등급별 PSUR 갱신 주기³⁾

의료기기 등급	업데이트 주기
Class I	필요 시
Class IIa	최소 2년마다 갱신
Class IIb	최소 1년마다 갱신
Class III	최소 1년마다 갱신

V. 고찰

본 연구는 MDD 하에 인증을 획득하고 시장에서 판매되고 서비스되고 있는 제품, 즉 레거시 기기(Legacy devices)의 MDR 전환의 주요 사항 중 하나인 임상평가 보고서 작성에 관해 심층적으로 분석하고 해결방안을 제시하고자 하였다. 레거시 기기의 국내 제조업체들이 시판 후 생성된 데이터를 임상데이터로써 MDR에서 요구하는 충분한 임상증거로써 가능성을 보았다. 관련 가이드라인 및 법안을 검토하고 분석함으로써 국내 의료기기 제조업체들에게 해당 임상증거를 활용하여 임상평가 보고서를 작성하여 MDR 전환을 하는 실증적인 방안을 제시하고자 했다. 4차 산업혁명에 따라 보건의료산업은 크게 변화하고 있고, 빅데이터와 AI등의 활용은 의료기기의 개발과 규제 허가과정에서 새로운 관점을 제시하고 있다. 실사용증거를 활용하여 규제 의사결정을 하는 방법론은 미국 FDA 뿐만 아니라 많은 나라에서 시행하여 정착화 하려하고 있기에 그 가치는 무궁무진하다고 판단된다.

유럽 MDR 임상평가보고서 작성에 시판 후 감시활동을 통해 생성된 실사용증거를 임상증거로 활용할 수 있는 방안을 도출했지만, 더 나아가 국내 의료기기 허가제도 안에서도 해당 방법론이 잘 활용되어 임상평가에 있어 보완적인 역할 뿐만 아니라 규제 의사결정에 잘 적용되어 구체적인 활용 방안 및

전략 등이 나오길 제안하는 바이다. 또한 실사용데이터 활용 시 고려되어야 하는 개인정보처리에 관한 내용들도 파악하여 해당 데이터를 활용 시 잘 활용될 수 있는 실증적 방안이 만들어지길 기대한다.

현재 유럽 의료기기 규정의 전환으로 강화된 임상평가 요구사항을 만족하기 어려워하는 제조업체들에게 시판 후 생성된 실사용데이터, 실사용증거를 활용한 임상평가작성 방안이 폭넓게 활용되기를 바란다.

VI. 결론

유럽 의료기기 시장은 지난 10년간 연평균 4.8%씩 성장하고 있으며 미국 다음으로 큰 의료기기 시장이다. CE 인증이 있을 시, 인증 면제 또는 약식으로 진행해주는 국가들이 현재까지도 많이 있기에, CE 인증은 유럽 시장과 더불어 다양한 국가를 진입하기에 필수적인 인증이다.

앞서 살펴본 바와 같이 국내 의료기기 제조업체 뿐만 아니라 글로벌 제조업체들도 MDR 전환에 많은 어려움을 겪고 있는 것을 확인했다. 유럽연합 인증 적체를 우려하여 공급부족 사태를 방지하고자 레거시 기기들의 MDR 전환 기한을 연장했다. 현재로서는 심사기관인 (NB)들도 심사 적체에 많은 시간이 소요되고 있어 전환기간 내에 인증을 완료하기 위해 빠른 시일내에 준비하여 심사를 진행해야 한다. 특히 임상평가에 관한 요구사항이 기존 MDD에 비해 높아졌으며 MDR 인증에 핵심이 된다. 수준 높은 임상증거를 통한 임상평가 보고서를 작성해야 함으로 수많은 제조업체들은 이에 어려움을 느끼고 있다.

본 연구에서는 MDD하에서 인증을 유지하고 있는 레거시 기기들이 MDR 전환을 위한 임상평가 제도의 요구사항을 파악하고 관련 가이드 라인을 분석하였다. MDR 은 의료기기 전주기를 통틀어 기기의 안전성과 유효성을 확인하고자 하여 시판 후 감시 활동과 임상평가의 투명성을 위한 요구사항이 대폭 강화되었다. 때문에 기존

레거시 기기들이 시장에 판매된 동안 쌓아온 임상증거를 바탕으로 임상평가 보고서를 작성하는 실증적인 방안을 제시했다.

본 연구의 결과에서 제시한 임상평가 계획서, 임상평가 보고서, 시판 후 임상 추적조사 계획서의 작성방안에서 시판 후 생성된 데이터 중 하나인 실사용증거를 활용하여 충분한 임상증거를 제시할 수 있는 방안을 제시하였다. 현재 MDR 전환으로 강화된 임상평가 요구사항 분석이 필요하여 MDR 전환을 준비하는 제조업체들에게 시판 후 생성된 데이터인 실사용데이터, 실사용증거를 활용한 임상평가 작성 방안이 폭넓게 활용되기를 바란다.

참고 문헌

1. '유럽, 美·中 제치고 우리나라 의료기기 수출국 1위 부상', <https://www.hkn24.com/news/articleView.html?idxno=329605> (2022)
2. Kearney B, The Challenges for Manufacturers of the Increased Clinical Evaluation in the European Medical Device Regulations: A Quantitative Study (2023)
3. European Union, Regulation (EU) 2017/745 (2017)
4. European Union, Regulation (EU) 2023/607 (2023)
5. European Commission, Flowchart to assist in deciding whether or not a device is covered by the extended MDR transitional period (2023)
6. https://www.koreabio.org/board/board.php?bo_table=report&idx=232 (2023)
7. European Commission, MDCG 2021–25, Regulation (EU) 2017/745 – application of MDR requirements to ‘legacy devices’ and to devices placed on the market prior to 26 May 2021 in accordance with Directives 90/385/EEC or 93/42/EEC (2021)
8. European Commission, MDCG 2020–3 Rev.1, Guidance on significant changes regarding the transitional provision under Article 120 of the MDR with regard to devices covered by certificates according to MDD or AIMDD (2023)

9. European Commission, MDCG 2020-6, Regulation (EU) 2017/745: Clinical evidence needed for medical devices previously CE marked under Directives 93/42/EEC or 90/385/EEC (2020)
10. 식품의약품안전처, 의료기기의 실사용증거 적용에 대한 가이드라인 (2023)
11. FDA, Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices (2017)
12. 김동숙, 미국의 의료기기 시판 후 이상사례 감시체계 고찰과 시사점: 고유기기식별자를 이용한 실제사용자료 수집을 중심으로 (2023)
13. European Commission, MEEDEV 2.7/1 Rev.4 - Clinical Evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies under Directives 93/42EEC and 90/385/EEC (2016)
14. European Commission, MDCG 2020-7, Post-market clinical follow-up (PMCF) Plan Template A guide for manufacturers and notified bodies (2020)

Abstract

A study on the Application of Clinical Evaluation Using RWE for Legacy Devices in Accordance with the EU MDR

Nakyeong Kim

Department of Medical Device Engineering and Management
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor **Sung Uk Kuh, Won Seuk Jang**)

Due to the transition of MDR, implementation of the clinical evaluation system using RWE for legacy devices within the framework of the MDR. The study addresses the transition background of the CE MDR and its implications on legacy devices, defining these devices and exploring the associated MDR requirements. Significant changes to legacy devices and the clinical evidence required for their compliance are analyzed.

Throughout the thesis, a combination of historical context, regulatory insights, and real-world evidence literature aims to contribute to a deeper understanding of the challenges and opportunities in implementing the clinical evaluation system for legacy devices under the European MDR. The findings presented provide valuable insights for stakeholders involved in ensuring the safety and efficacy of medical devices in the evolving regulatory landscape.

Key Words: MDD, MDR, Legacy devices, Clinical Evaluation, RWE, RWD