

Workshop II

Leitfäden, Checklisten und SOP

Entwicklung von Checklisten für Medizinprodukte- Studien und Health Technology Assessment

Dr. Raimund Mildner (FUSION)

Klinische Bewertung / Prüfung

Medizinprodukte vs. Arzneimittelstudien

- Keine Phase I
- Keine Präklinik für Toxizität
- Keine Pharmakokinetik
- Keine Pharmakodynamik

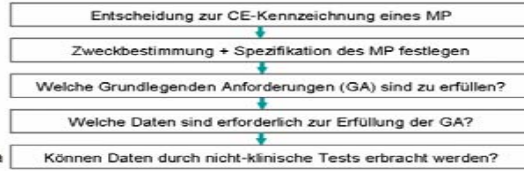
Statistische Besonderheiten

- Nicht-Unterlegenheitsschranke
- Nicht-Verblindung
- Interaktion Produkt-Anwender
- Multizentrische Studien
- Messwiederholungen

Besonderheit bei MP: Ergonomische Qualität / Gebrauchstauglichkeit

- Wesentlicher Faktor der Patienten- und Anwendersicherheit
- Normativ verankerte Zulassungsvoraus. (z.B. gem. DIN EN 60601-1-6)
- Validierung mit intendierten Nutzern im späteren Nutzungskontext erforderlich

Prozess der klinischen Bewertung



Daten aus der **Literatur**
z. B. Wiss. Berichte, dokumentierte
Markterfahrung, dokumentierte
Daten von äquivalenten MP,
Normen

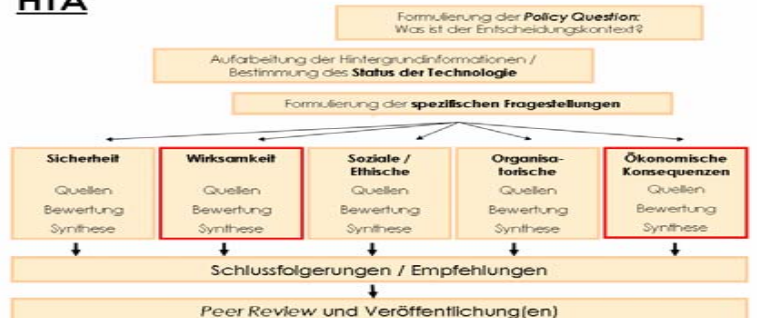
Daten aus **prä-klinischen
Prüfungen**

Daten aus **klinischen Prüfungen**
DIN EN ISO 14155-1/-2
Klinische Prüfung von MP an
Menschen Teil 1: Allgemeine Anforderungen

Entwicklungsprozess
Medizinprodukt

inkl. **Gebrauchs-
tauglichkeit**

HTA



- ↪ **AP 1.1** Ausarbeitung zum Thema „Was ist ein Medizinprodukt“
- ↪ **AP 1.2** Kriterienkatalog zur Unterscheidung/Klassifikation von Medizinprodukten
- ↪ **AP 2.1** Ausarbeitung zu regulatorischen Anforderungen an Medizinprodukte
- ↪ **AP 2.2** Standard-Operating-Procedure (SOP) zur klinischen Bewertung von Medizinprodukten
- ↪ **AP 3.1** Ausarbeitung über die Analyse des Studenumfelds unter Berücksichtigung relevanter Regularien für die Durchführung von klinischen Studien für Medizinprodukte
- ↪ **AP 3.2** Erarbeitung einer initialen Checkliste zu den grundlegenden Punkten, die bei klinischen Medizinproduktstudien zu beachten sind
- ↪ **AP 4.1** Analyse konventioneller Health Technology Assessment (HTA) Verfahren
- ↪ **AP 4.2** Erarbeitung einer Reporting Guideline zu neuen HTA Verfahren

„Was ist ein Medizinprodukt“

Dr. K.Becker
Synagon GmbH

T. Norgall
Fraunhofer Institut für Integrierte Schaltungen – BMT

↳ Einfache Definition:

Ein Medizinprodukt ist ein medizinischer Gegenstand, der zur Anwendung am/im Menschen und/oder Tier vorgesehen ist, aber weder ein Arzneimittel noch ein biologisches Produkt ist.

↪ Einfache Definition:

Ein Medizinprodukt ist ein medizinischer Gegenstand, der zur Anwendung am/im Menschen und/oder Tier vorgesehen ist, aber weder ein Arzneimittel noch ein biologisches Produkt ist.

↪ **Arzneimittel:** chemische Reaktion

↪ **Biologisches Produkt:** biologische Reaktion

↪ **Medizinprodukt:** physikalische Reaktion

Ziele:

Arzneimittel: Therapie

Medizinprodukt: Therapie, Diagnose oder keines von beidem

MPG § 3 (1):

Medizinprodukte sind alle einzeln oder miteinander verbunden verwendeten Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Software, Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen oder anderer Gegenstände einschließlich der vom Hersteller speziell zur Anwendung für diagnostische oder therapeutische Zwecke bestimmten und für ein einwandfreies Funktionieren des Medizinproduktes eingesetzten Software, die vom Hersteller zur Anwendung für Menschen mittels ihrer Funktionen zum Zwecke ...

↪ Therapie

↪ Radiofrequenzablation

↪ Hörgeräte

↪ Diagnose

↪ In vitro Diagnostik basierend auf Biomaterial, z.B. HIV, Schwangerschaft

↪ Bildgebung, z.B. CT, MRT, PET

↪ Keines davon

↪ Treppen überwindende Rollstühle

↪ Brustimplantate

↪ Anzahl der Unternehmen in USA

↪ 2004 ca. 15,000 MP

↪ < 1,000 Pharma

↪ Anzahl der Mitarbeiter

↪ < 50 MP

↪ > 1,000 Pharma

↪ Umsatz 2006 weltweit

↪ 150 Mrd. € MP

↪ 450 Mrd. € Pharma

Klinische Bewertung von Medizinprodukten

Klinische Daten – Klinische Prüfungen

Prof. Dr. H. Frankenberger
Ehrevorsitzender
Arbeitsgemeinschaft Medizintechnik
in Schleswig-Holstein

A. Ranke
UniTransferKlinik GmbH

Medizinproduktegesetz MPG

§19 Klinische Bewertung

(1) Die **Eignung von MP für den vorgesehenen Verwendungszweck** ist durch eine klinische Bewertung anhand von klinischen Daten zu belegen, soweit nicht in begründeten Ausnahmefällen andere Daten ausreichend sind.

Die klinische Bewertung schließt die **Beurteilung von unerwünschten Wirkungen** ein und ist zu stützen auf

1. Daten aus der wissenschaftlichen Literatur, die die vorgesehene Anwendung des MP und die dabei zum Einsatz kommenden Techniken behandeln, sowie einen schriftlichen Bericht, der eine kritische Würdigung dieser Daten enthält, oder
2. die Ergebnisse aller klinischer Prüfungen.

Hinweis

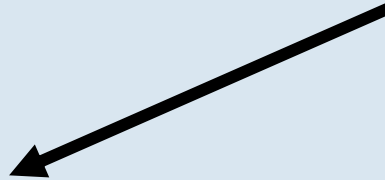
Klinische Bewertung ist auch von Hochschulen,
Forschungsinstituten und klinischen Einrichtungen
durchzuführen, die Medizinprodukte zur Eigenherstellung
entwickeln

Klinische Bewertung von MP

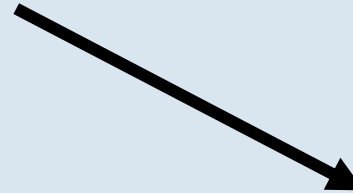
Nachweis der Eignung eines MP für den vorgesehenen Verwendungszweck



Klinische Daten



**Daten aus der
wissenschaftlichen Literatur**



**Ergebnisse aller
klinischen Prüfungen**

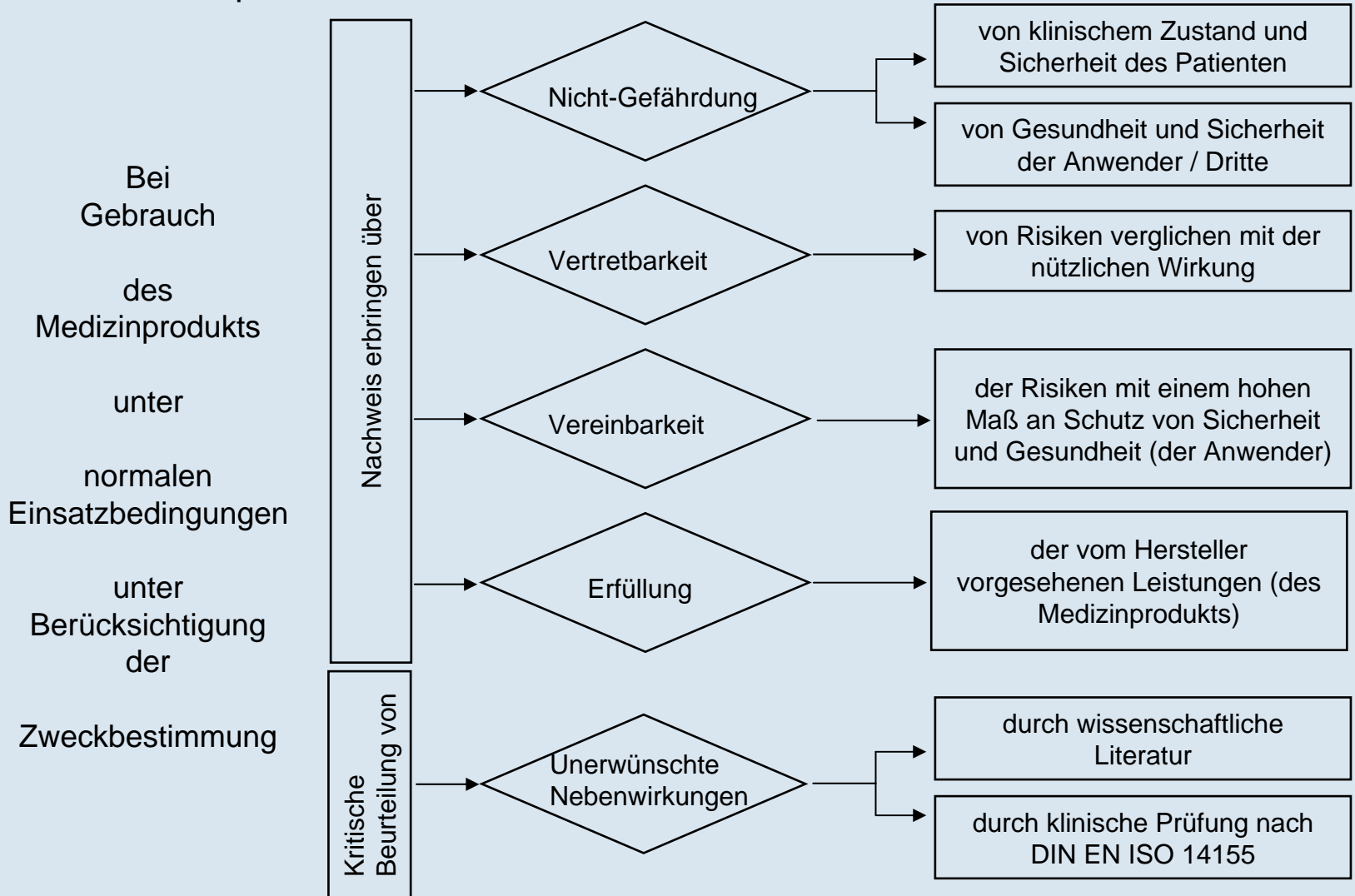
Die klinische Bewertung
ist erforderlich für:

- ↪ jedes Medizinprodukt
- ↪ die gesetzlich vorgeschriebene Konformitätsbewertung eines Medizinprodukts (Nachweis der Übereinstimmung mit den Grundlegenden Anforderungen)

basiert auf:

produktspezifischen klinischen Daten, die kritisch zu bewerten sind

Klinische Daten können „pre- and post-market“ Daten des zu bewertenden oder eines nachweislich vergleichbaren Medizinprodukts sein



Quelle: Scheunemann, A., Schwanbom, E., Frankenberger, H.: Klinische Bewertung von Medizinprodukten nach der EG-Richtlinie über Medizinprodukte mt-Medizintechnik 121 (2001), Nr. 1, S.14

Entscheidung zur CE-Kennzeichnung eines MP

Zweckbestimmung + Spezifikation des MP festlegen

Welche Grundlegenden Anforderungen (GA) sind zu erfüllen?

Welche Daten sind erforderlich zur Erfüllung der GA?

Können Daten durch nicht-klinische Tests erbracht werden?

ja

nein

Daten aus der **Literatur**
z. B. Wiss. Berichte, dokumentierte
Markterfahrung, dokumentierte
Daten von äquivalenten MP,
Normen

Daten aus **prä-klinischen
Prüfungen**

Daten aus **klinischen Prüfungen**
DIN EN ISO 14155-1/-2
Klinische Prüfung von MP an
Menschen Teil 1: Allgemeine Anforderungen

Zielstellung Arbeitspaket

- ↳ Erarbeitung von Standard Operating Procedures – SOP – zur klinischen Bewertung von MP unter Einbeziehung der zusätzlichen Forderungen der Richtlinie 93/42/EWG – 2007
- ↳ Klinische Prüfungen von MP so planen, dass bereits die Aspekte von klinischen Studien und HTA berücksichtigt werden



Klinische Studien

Besonderheiten bei Medizinprodukten

Prof. Dr. A. Ziegler
Institut für Medizinische Biometrie und Statistik
Universität zu Lübeck

Prof Dr. C. Ohmann
Koordinierungszentrum für Klinische Studien
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Zweck der **klinischen Prüfung** ist es,

- ↳ den Nachweis zu erbringen, dass die **Leistungen des Produkts bei normalen Einsatzbedingungen den Leistungsdaten** von Anhang I Abschnitt 3 **entsprechen**, und
- ↳ etwaige bei normalen Einsatzbedingungen auftretende **unerwünschte Nebenwirkungen zu ermitteln und zu beurteilen**, ob diese unter Berücksichtigung der vorgegebenen Leistungen irgendwelche Risiken darstellen.

Klinische Prüfungen bei Menschen ist

- ↳ jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische **Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen** oder
- ↳ **Nebenwirkungen festzustellen** oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen,
- ↳ mit dem **Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen.**

Medizinprodukt

↳ Klinische Bewertung-
Klinische Prüfung

↳ Zweckbestimmung

↳ Sicherheit

⇒ **Funktionsnachweis**

Arzneimittel

↳ Klinische Prüfung

↳ Wirksamkeit

↳ Unbedenklichkeit

⇒ **Wirksamkeitsnachweis**

Richtlinie 93/42/EWG, Anhang X, 2.3.1

Die **klinischen Prüfungen** sind nach einem **angemessenen Prüfplan** durchzuführen, **der dem Stand von Wissenschaft und Technik entspricht** und der so angelegt ist, dass sich die Angaben des Herstellers zu dem Produkt bestätigen oder widerlegen lassen. **Diese Prüfungen müssen eine angemessene Zahl von Beobachtungen umfassen, damit wissenschaftlich gültige Schlussfolgerungen gezogen werden können.**

↪ Arzneimittel: I – IV

↪ Medizinprodukte:

↪ Keine Phase I

↪ Keine Präklinik für Toxizität

↪ Keine Pharmakokinetik

↪ Keine Pharmakodynamik

↪ Allerdings: häufig Tierstudien bei Implantaten

↪ Einige Reliabilitäts- und Biokompatibilitätsstudien

↪ Einige Pilot- und Machbarkeitsstudien als „first-in-man“ Studien

Wirksamkeit und statistische Prinzipien: Wittes 2001 Surgery
Für Diagnostik Pepe 2003 Oxford Press; Zhou et al. 2002 John Wiley

↪ Nicht-Unterlegenheitsstudien

↪ Große Bedeutung

↪ Keine Guideline zur Wahl der Nicht-Unterlegenheitsschranke

↪ Häufig Ziel: echte Äquivalenz

↪ Verblindung

↪ Häufig nicht möglich

↪ Manchmal Sham vorhanden

➔ Kontrolle des Placebo-Effekts = Herausforderung

↳ Chirurgische Studien

- ↳ Interaktion zwischen Produkt und Qualifikation des Chirurgen
- ↳ Lernkurve des Chirurgen
- ↳ „Burn-in“ Perioden

↳ Multizentrische Studien

- ↳ Interaktion Behandlung x Zentrum
- ↳ Formuliert in ICH E-9
- ↳ Problem hier: Verstehen der Interaktion

↳ Messwiederholungen

Klinische Bewertung von Medizinprodukten

im Rahmen von Health Technology Assessment

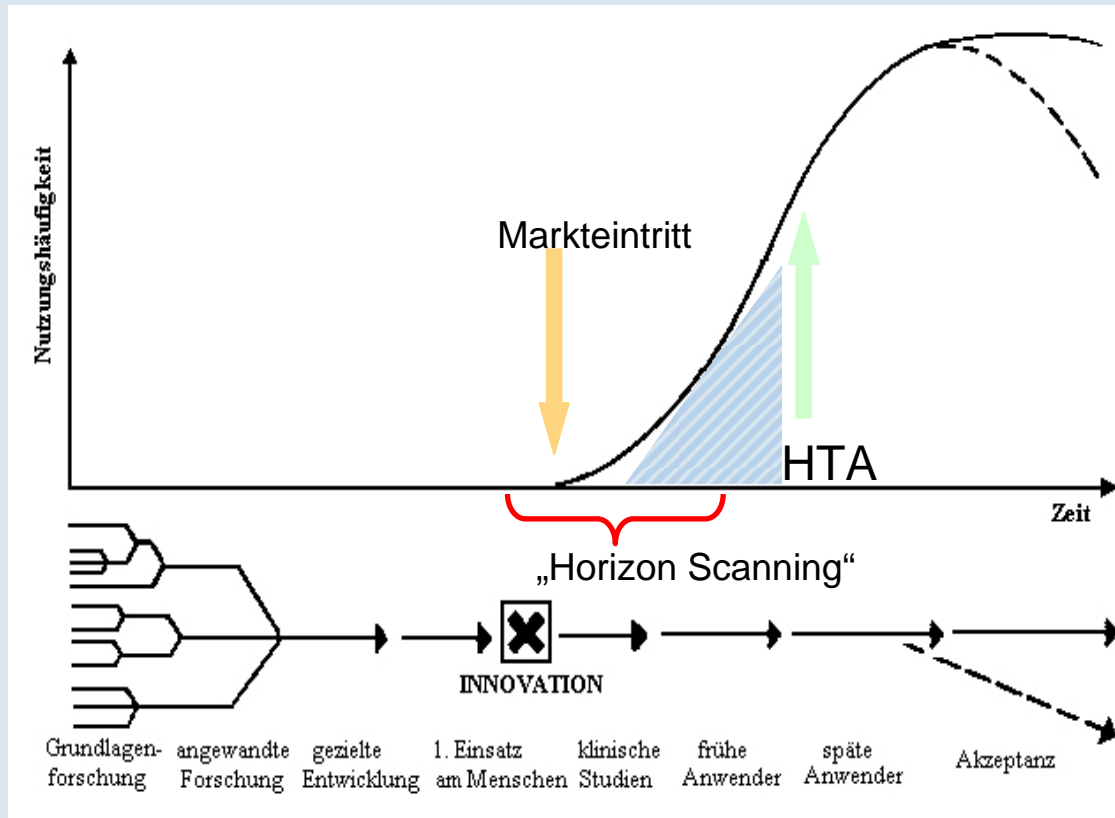
Dr. D. Lühmann
Institut für Sozialmedizin
Universität Lübeck

Dr. A. Zimolong
Synagon GmbH

Klassisch:

Zielgruppe Entscheidungsträger (Kostenübernahme)

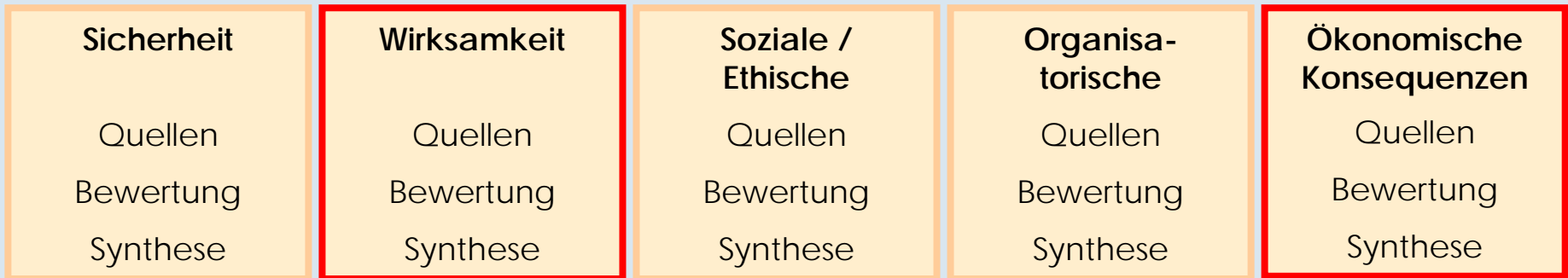
Primärer Fokus: Effektivität, Kosteneffektivität



Formulierung der *Policy Question*:
Was ist der Entscheidungskontext?

Aufarbeitung der Hintergrundinformationen /
Bestimmung des **Status der Technologie**

Formulierung der **spezifischen Fragestellungen**



Schlussfolgerungen / Empfehlungen

Peer Review und Veröffentlichung(en)

Nach "The ECHTA/ECAHI Project", Working Group 4

Wirksamkeit

Quellen
Bewertung
Synthese

Kennzeichnend:

- Zielgruppe, Zielgrößen, Vergleichsintervention
- Studiendesign
- Vollständigkeit
- Transparenz

Evidenzgrad		Ausprägung
I	++	Qualitativ sehr hochwertige Metaanalysen, systematische Reviews von RCTs oder RCTs mit sehr geringem Bias
	+	Qualitativ gute Metaanalysen, systematische Reviews oder RCTs mit geringem Bias
	-	Metaanalysen, systematische Reviews oder RCTs mit hohem Bias
II		Hoch qualitative systematische Reviews, Fallkontrollstudien oder Kohortenstudien oder
	++	hoch qualitative Fallkontrollstudien oder Kohortenstudien mit einem geringen Confounderrisiko, Bias oder einer hohen Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs zwischen Intervention und therapeutischer Wirkung
	+	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien
	-	Evidenz aufgrund von Berichten von Expertenausschüssen oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten
III		Nicht analytische Fall- und Kohortenstudien
IV		Expertenmeinungen

GRADE Schema nach Harbour et al., 2001

Ökonomische Konsequenzen

Quellen

Bewertung

Synthese

Kennzeichnend:

- Verhältnis von Kosten zu Nutzen wird bewertet
- Perspektive
- Muss auf die Wirksamkeitsdaten zurückgreifen
- Studiendesigns

Gesundheitsökonomische Studiendesigns:

- Kostenminimierungsanalysen
- Kosten-Effektivitäts-Analysen
- (Kosten-Nutzen-Analysen)
- Kosten-Nutzwert-Analysen

- Modellierungen

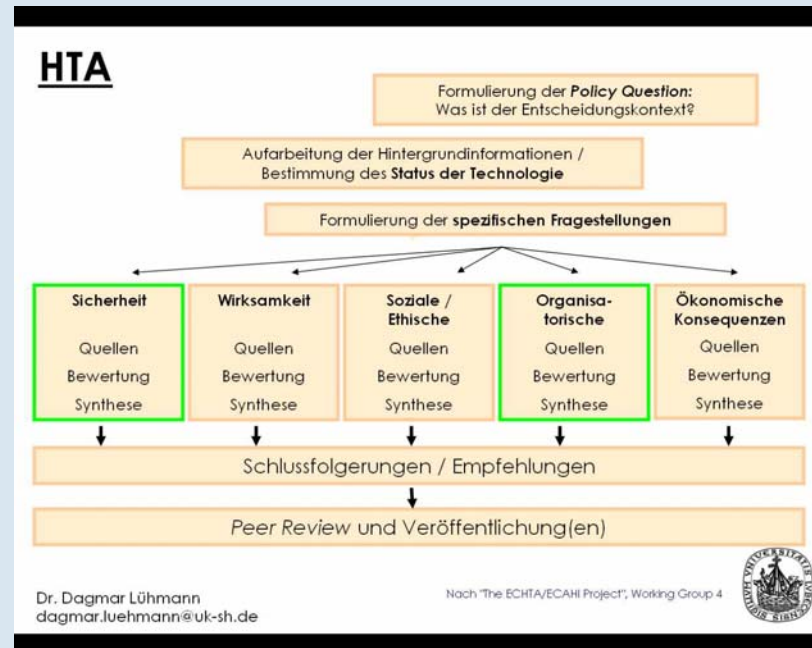


Methodik der EbM / HTA ist bei Medizinprodukten prinzipiell anwendbar, aber es existiert eine Reihe von Problembereichen:

- ↪ Zulassungsbedingungen fördern nicht die Erstellung von aussagekräftigen klinischen Studien
 - ↪ kurze Produktlebenszyklen erschweren summative Evaluation
 - ↪ Produkt wird eingebettet in umfassendere Prozesse verwendet, Effekt nicht isolierbar
 - ↪ Lerneffekte beeinflussen das Ergebnis
 - ↪ es stehen kaum Surrogatzielgrößen zur Verfügung
 - ↪ Verblindung oft nicht möglich
 - ↪ Plazebovergleiche unethisch
- ↪ Nicht für alle Medizinprodukte ist ein HTA erforderlich / möglich

nach: Graf von der Schulenburg, Gutachten für den BVMed, Juli 2007

- ↳ Wo liegen die Gemeinsamkeiten in den Anforderungen an Klinische Prüfungen nach MPG und Bewertung der Wirksamkeit im Rahmen von HTA?
- ↳ Lassen sich Leitfäden für klinische Prüfungen formulieren, welche die Anforderungen eines späteren HTA (wenigstens teilweise) aufgreifen?
- ↳ Lassen sich die Ergebnisse weiterer, gesetzlicher Vorgaben wie Risikoanalyse, Gebrauchstauglichkeitsuntersuchungen im Rahmen von HTA nutzen?



Leitfaden für Berichterstattung zu innovativen Medizintechnologien (Analogie zu CONSORT-Statement, QUORUM-Statement)

Alleinstellungsmerkmale:

↪ **Zielgruppe:** Technologieentwickler (im weitesten Sinne), Wissenschaft, Management im Gesundheitswesen, HTA-Community

↪ **Prozessorientierung**

↪ **Stellenwert von prognostischen Modellierungen**

Klinische Bewertung / Prüfung

Medizinprodukte vs. Arzneimittelstudien

- Keine Phase I
- Keine Präklinik für Toxizität
- Keine Pharmakokinetik
- Keine Pharmakodynamik

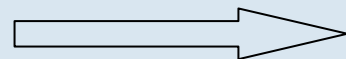
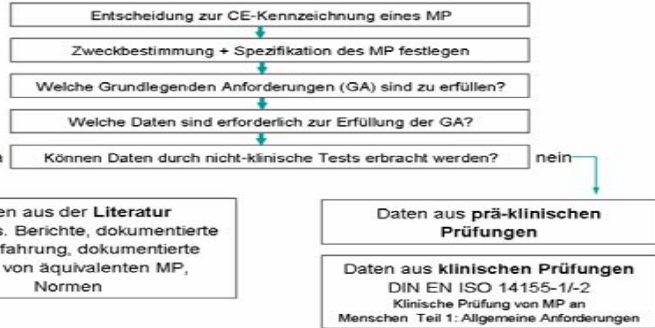
Statistische Besonderheiten

- Nicht-Unterlegenheitsschranke
- Nicht-Verblindung
- Interaktion Produkt-Anwender
- Multizentrische Studien
- Messwiederholungen

Besonderheit bei MP: Ergonomische Qualität / Gebrauchstauglichkeit

- Wesentlicher Faktor der Patienten- und Anwendersicherheit
- Normativ verankerte Zulassungsvoraus. (z.B. gem. DIN EN 60601-1-6)
- Validierung mit intendierten Nutzern im späteren Nutzungskontext erforderlich

Prozess der klinischen Bewertung



Entwicklungsprozess
Medizinprodukt

inkl. Gebrauchs-
tauglichkeit

HTA

