



Institut und Poliklinik für Allgemeinmedizin



DGSMP Jahrestagung 2018

# HTA zu Medizinprodukten – Forschungsbedarf und Forschungslücken

Dr. med. Dagmar Lühmann



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf  
Institut für Allgemeinmedizin

Presse ▶ Pressemitteilungen ▶ RCTs sind auch bei Medizinprodukten Stan...

10.01.2018

## RCTs sind auch bei Medizinprodukten Standard

**IQWiG hat Anträge auf Genehmigung klinischer Studien bei Ethikkommission Berlin analysiert / RCT-Anteil gestiegen**



Wir haben Anträge auf Genehmigung klinischer Studien für Medizinprodukte analysiert, die bei der Berliner Ethikkommission eingereicht wurden. 2013 ging es in 86% der Anträge um randomisierte kontrollierte Studien. Ein deutliches Ergebnis:

**RCT sind heute auch für die Prüfung von Medizinprodukten Standard.**

*Stefan Sauerland, Leiter des Ressorts Nichtmedikamentöse Verfahren im IQWiG*



REVIEW

Open Access

Specific barriers to the conduct of randomised clinical trials on medical devices



Zusammenfassung von systematisch recherchierten Übersichtsarbeiten (Overviews) und narrativen Reviews.

### 3 Barrieren(gruppen) gegen die Durchführung von RCT mit Medical Devices

**Studienmethodische Probleme:** Zeitfaktor – kurze Produktentwicklungszyklen vs. hoher Zeitbedarf für RCT; Akzeptanz – bei starken Patienten-/Providerpräferenzen; schwierige Verblindung, Definition fairer Kontrollbedingungen; Lernkurven

**Wahl und Messung von angemessenen Endpunkten**

**Regulatorische und juristische Unklarheiten, Kompetenz- und Transparenzdefizite**

- **N = 84 HTA Institutionen**
- **N = 47 bewerten „aktiv“ Medical Devices (MD) bewerten**

davon stellen

- N = 31 generelle Informationen zur Methodik,
- N = 23 methodische Leitfäden,
- N = 5 spezifisch auf MD bezogene Leitfäden,
- **N = 1 an Hersteller, forschende Institutionen und Projektentwickler gerichtete methodische Empfehlungen zur Erstellung von qualitativ hochwertigen klinischen Evaluationen**

bereit.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## METHODOLOGY GUIDE

### Methodological Choices for the Clinical Development of Medical Devices

In most cases, a randomised controlled trial can be performed. However, in some very specific situations that require justification, conducting randomised controlled trials on medical devices (MDs) is known to be difficult for reasons relating to:

- the inability to randomise
- the choice of comparator
- the difficulties of implementing a double-blind procedure
- non-acceptance by the patient or clinician
- subjective endpoints in certain situations.

Other types of trials and observational studies should be reserved for situations where a conventional randomised controlled trial is not possible; the decision to use such a trial should be reasoned and justified.

## Ziel: Höhere Einschussraten

Figure 2: Pre-randomisation according to Zelen, case 3

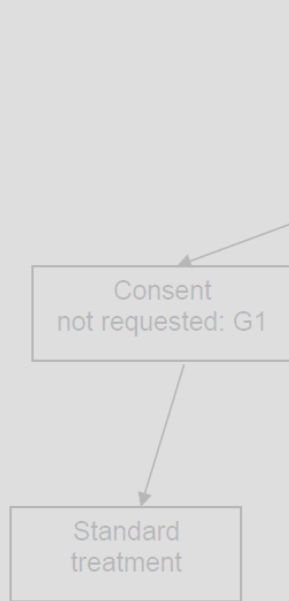
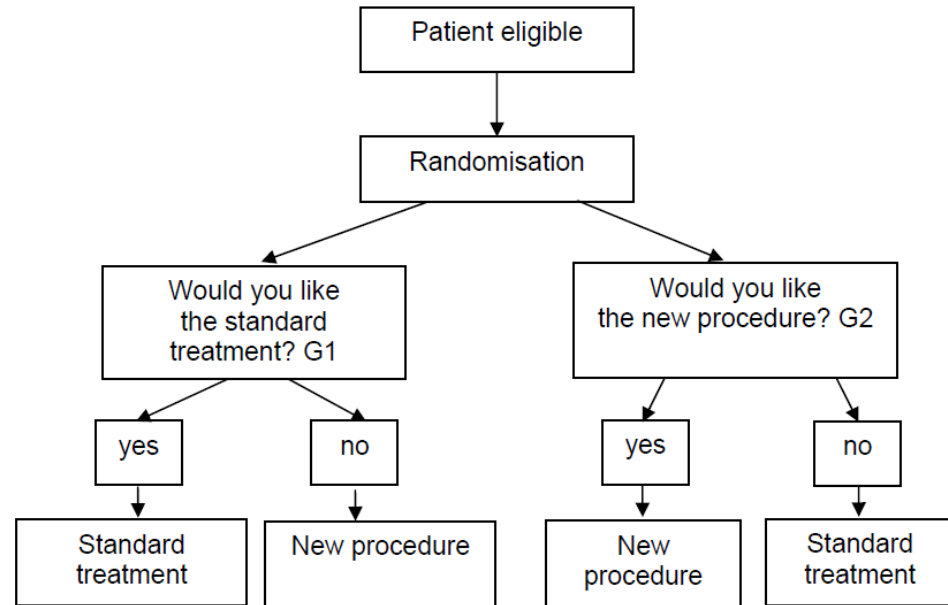


Figure 3: Pre-randomisation according to Zelen, case 3

Figure 4: Double consent according to Zelen, case 3 (34)



## Probleme:

- **Ethisch** – Autonomie; Schadenspotenzial z. B. durch invasive Nachbeobachtung in der Kontrollgruppe
- Gefahr der **Effektdilution**
- Gefahr des **Selektionsbias** – warum entscheiden sich Patienten gegen die experimentelle Therapie?

*(Fazit d. Autoren: Bias Risiko gleicht eher einer Beobachtungsstudie)*

## Beispiel:

BMJ. 2009 Feb 10;338:b231. doi: 10.1136/bmj.b231

### Effectiveness of nurse-led endoscopy trial (MIN)

Williams J<sup>1</sup>, Russell I, Durai D, et al

Author information

#### Abstract

OBJECTIVE: To compare the effectiveness of nurse-led endoscopy with doctor-led endoscopy.

DESIGN: Pragmatic trial with randomised allocation.

SETTING: 23 hospitals in the Yorkshire region, yielding a total of 29 centres.

PARTICIPANTS: 67 doctors and 67 nurses recruited from July 2002 to June 2003.

INTERVENTIONS: Diagnostic endoscopy with the standard preparation, telephone booking, randomised between doctor-led and nurse-led endoscopy.

MAIN OUTCOME MEASURES: Patient satisfaction questionnaire and state-trait anxiety score at examination and correspondence with the doctor who carried out the procedure.

RESULTS: There was no significant difference in patient satisfaction or anxiety between the two groups. While quality of life was significantly better in the nurse-led group.

CONCLUSIONS: Diagnostic endoscopy can be performed by a nurse.

TRIAL REGISTRATION: International standard RCT 82765705.

to need a therapeutic procedure, already taking part in another trial, or unable to comply with the trial.

On receiving referrals for either procedure—that is, before consent<sup>16</sup>—a designated member of the endoscopy booking team at each participating hospital telephoned the remote randomisation service at the University of York. This service stratified patients by hospital and whether they needed oesophagogastroduodenoscopy or flexible sigmoidoscopy and then allocated them at random to endoscopy by doctor or by nurse using a Visual Basic procedure that permuted randomised blocks of random length, thus ensuring balance between groups while protecting against subversion.<sup>12</sup> The designated member then booked the allocated procedure and notified the patient. We gave patients opportunity in advance to request a change of allocation and asked them for informed, written consent when they attended for the procedure. We tested the feasibility of this recruitment process in

tution nurse

testinal endoscopy.

stinal endoscopy.

recruited 1888 (38%)

hour sedation, with patients were

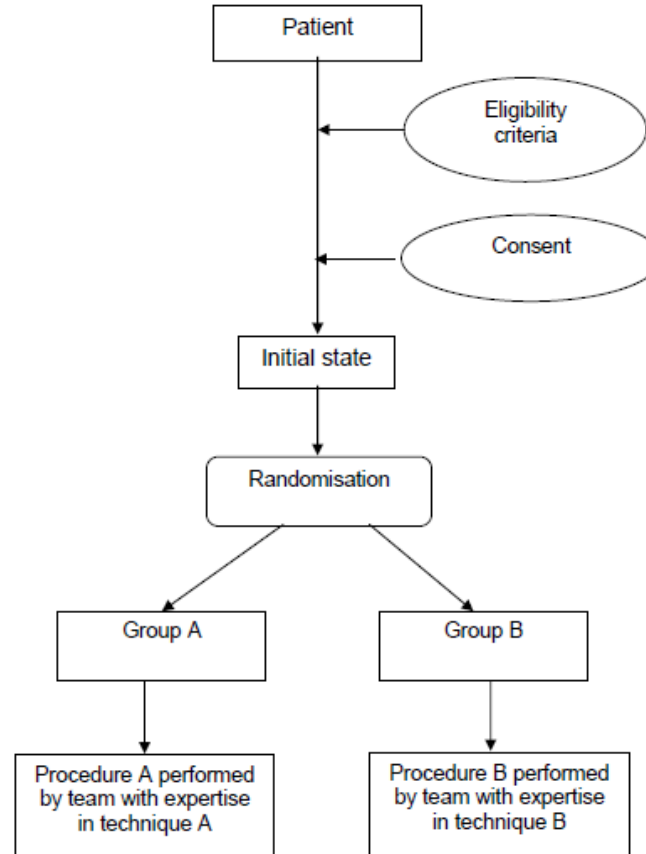
ndoscopy satisfaction ations; quality of analysed according to

ter endoscopy, except nining the stomach :ally significant.



**Ziel: Bias durch  
professionelle  
Präferenzen/ Expertise/  
Lernkurven  
umgehen**

Figure 5: Diagram of randomisation in expertise-based randomised controlled trials, from (27)



## Probleme:

- **Methodisch** – Verblindung nicht möglich
- **Vermischung** der Wirksamkeit von Expertise und Methode

## Sonderform: Cluster-RCT

- Niedrigere Power
- Selektions-Bias möglich

## Beispiel

### Minimally Invasive Versus Conventional Aortic Valve Operations: A Prospective Study in 120 Patients

Heinrich E. Mächler, MD, Peter Drago Dacar, MD, Peter Rehal Elisabeth Mahla, MD, and Bruno  
Departments of Cardiac Surgery and Cardiac

*Background.* Risk evaluation comparing minimally invasive and standard aortic valve operations has not been studied.

*Methods.* Four surgeons were randomly assigned to perform the minimally invasive (L-shaped) operation (group 1) or the conventional (group 2) operation on 120 patients exclusively.

*Results.* In both groups (n = 60) a Carpentier aortic valve prosthesis was implanted in 90% of patients. There was no significant difference in the cross-clamp time (group 1, 60 minutes; range, 35 to 116 minutes), in the time of extracorporeal circulation (group 1, 84 minutes; range, 60 to 179 minutes) or in the time from skin incision to skin closure (group 1, 195 minutes; range, 145 to 466 minutes). In group 1 patients were extubated earlier ( $p < 0.001$ ), the postoperative blood loss was less ( $p < 0.001$ ), and the need for analgesics was reduced ( $p < 0.05$ ). In 5 patients in group 1 a redo

#### Patients and Methods

Between July 1996 and December 1997, a total of 120 adult patients requiring aortic valve procedures were admitted. Two staff surgeons performed the conventional operation and two other staff surgeons used the minimally invasive protocol exclusively.

During this 15-month period the four surgeons were randomly assigned to patients, and the two groups of patients were compared. The patients themselves could not be randomly assigned to a surgeon because both groups of surgeons were convinced of the advantages of their respective methods. As to adverse postoperative

## „Tracker Trials“

(Lilford RJ et al. Trials and fast changing technologies: the case for tracker studies. BMJ. 2000; 320(7226):43-6)

**Ziel:** Veränderungen der Technologie über die Zeit im Studienprotokoll durch Anpassungen berücksichtigen

**Probleme:** Komplexe Organisation, unberechenbare Budgetierung

**Beispiele: ?**

## „Tracker Trials“

(Lilford RJ et al. Trials and fast changing technologies: the case for tracker studies. BMJ. 2000; 320(7226):43-6)

**Ziel:** Veränderungen der Technologie über die Zeit im Studienprotokoll durch Anpassungen berücksichtigen

**Probleme:** Komplexe Organisation, unberechenbare Budgetierung

**Beispiele: ?**

## „Sequenzielle Designs“

(van der Lee JH et al. Efficient ways exist to obtain the optimal sample size in clinical trials in rare diseases. J Clin Epidemiol 2008;61(4):324-30.)

**Ziel:** Zwischenanalysen: Patienten sollen nicht länger mit der suboptimalen Therapie behandelt werden, als nötig; kleiner Probandenzahlen. Vorgehen: prädefinierte Zwischenanalysen.

**Probleme:** Häufige Zwischenanalysen; zielt nur auf einen Endpunkt – wenig Power für sekundäre Endpunkte (Nebenwirkungen!); externe Validität eventuell beeinträchtigt.

**Beispiele für MD?**

## „Adaptive Studien“ bzw. „Adaptive Randomisierung“

(Clayton DG. Ethically optimised designs. Br J Clin Pharmac 1982;13(4):469-80.)

**Ziel:** Reduzierung der notwendigen Probandenzahlen

Vorgehen: prädefinierte Zwischenanalysen, prädefinierte Anpassung des Studiendesigns (z. B. Randomisierungsverhältnis)

**Probleme:** Hohe Vigilanz erforderlich, interne Validität in Frage gestellt.

**Beispiele für MD?**

**muss ich mir noch überlegen ...**





Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

## **Bekanntmachung "Medizintechnische Lösungen in die Patientenversorgung überführen - Klinische Evidenz ohne Verzögerung belegen (2018 - 2021)"**

**Einreichungsfrist:** 24.04.2018 - 30.06.2021

Mit der vorliegenden Förderrichtlinie möchte das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) kleine und mittelständische Unternehmen (KMU) an sich wandelnde rechtliche und regulatorische Rahmenbedingungen heranführen und sie bei klinischen Validierungen medizintechnischer Lösungen unterstützen. Dadurch soll die schnelle Überführung von Innovationen in die Versorgung gefördert werden und das späte Ausfallrisiko für Investitionen in Forschung und Entwicklung gesenkt werden.

17.07.2018

## Bekanntmachung

Richtlinie zur Förderung von Projekten zum Thema „Medizintechnische Lösungen in die Patientenversorgung überführen – Klinische Evidenz ohne Verzögerung belegen“;

Bundesanzeiger vom 17.07.2018

---

Ich bedanke mich für Ihr Interesse!

---