

Zulassungsstudien

Thomas Kohnen

Klinik für Augenheilkunde
Goethe-Universität
Frankfurt am Main



Warum Zulassungsstudien?

- Nur durch klinisch und methodologisch fehlerfreie Studien kann die Wirksamkeit eines Medizinproduktes nachgewiesen und mögliche Risiken ausgeschlossen werden.
- Die Methodik dieser Studien wird in verschiedenen Richtlinien vorgeschrieben / empfohlen.



Wichtig

- Erst die Studie, dann die Produkteinführung!
- So können Risiken erkannt und Produkte modifiziert werden.



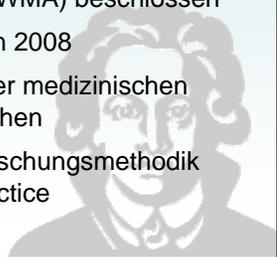
Was muss berücksichtigt werden?



Abbildung: Stoelben, Zähringer, Maier-Lenz

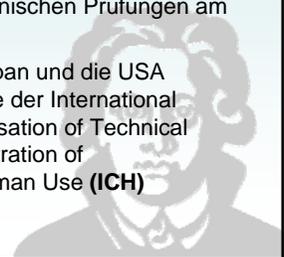
Deklaration von Helsinki

- Erstmals 1964 in Helsinki von der World Medical Association (WMA) beschlossen
- Aktuellste Version von 2008
- Ethische Prinzipien der medizinischen Forschung am Menschen
- Grundlage für die Forschungsmethodik der Good Clinical Practice



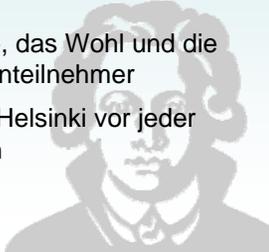
Good clinical practice

- Leitlinie zur guten klinischen Praxis
- Zur Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Prüfungen am Menschen
- Nach der für die EU, Japan und die USA harmonisierten Richtlinie der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)



GCP: Ethik

- Institutional Review Board / unabhängige Ethikkommission
- Überwacht die Rechte, das Wohl und die Sicherheit aller Studienteilnehmer
- Ist lt. Deklaration von Helsinki vor jeder Studie zu kontaktieren



GCP: Anforderungen an Prüfzentren

- Qualifikation des Prüfers
- Angemessene Ressourcen
- Medizinische Versorgung der Prüfungsteilnehmer
- Kommunikation mit der Ethikkommission / Berichterstattung
- Einhaltung des Prüfplans
- Prüfapparate
- Randomisierung und Entblindung
- Einwilligungserklärungen
- Dokumentation!
- Abschlussbericht



GCP: Anforderungen an den Sponsor

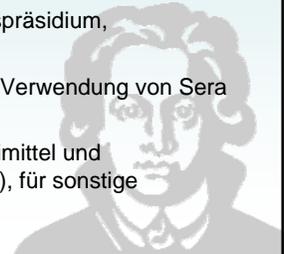
- Einrichtung und Aufrechterhaltung von QM-Systemen
- Überwachung der Studie, „Monitoring“, Audits, Meldung unerwünschter Ereignisse, ...



Meldepflichten, durch den Sponsor

Deutschland:

- EMA – European Medicines Agency
- Zuständiges Regierungspräsidium, Bezirksregierung
- Paul Ehrlich Institut (bei Verwendung von Sera oder Impfstoffen)
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), für sonstige Arzneimittel



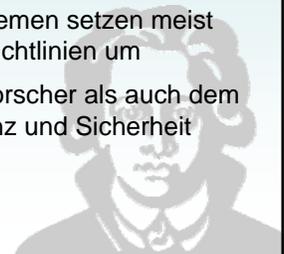
GCP: Prüfplan

- Titel des Projektes, Benennung von Verantwortlichen
- Begründung und Ziele
- Ethische Aspekte (Risiken, Aufklärungsbogen, Studie ethisch gerechtfertigt?)
- Zeitplan
- Darstellung des Studiendesigns
- Auswahl der Probanden, Einschluss- und Ausschlusskriterien
- Beschreibung des zu prüfenden Produktes und dessen Anwendung
- Beschreibung der Zielgrößen mögliche unerwünschte Nebenwirkungen
- Praktischer Ablauf der Studie (Anweisungen für Mitarbeiter, Aufgabenverteilung, Vorgehensweisen)
- Umgang mit den Daten (Dokumentation, Datenschutz, Aufbewahrungspflicht)
- Auswertungsstrategien und Statistik
- Finanzierung und Sponsoring
- Zusammenfassung
- Literaturverzeichnis



GCP: In der Praxis

- Großer administrativer / personeller Aufwand
- Zentren mit QM-Systemen setzen meist auch die ICH-GCP Richtlinien um
- Bietet sowohl dem Forscher als auch dem Patienten Transparenz und Sicherheit



Medizinproduktegesetz (MPG)

- **Das Medizinproduktegesetz (MPG)** regelt in Deutschland die Umsetzung der europäischen Richtlinien 90/385/EWG für *aktive implantierbare medizinische Geräte*, 93/42/EWG für *Medizinprodukte* und 98/79/EG für *In-vitro-Diagnostika*.

Arzneimittelgesetz (AMG)

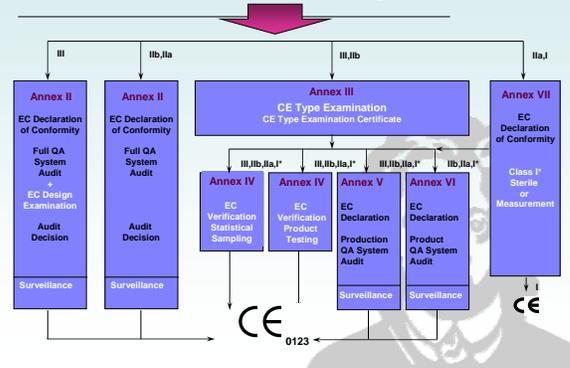
- Definition des Arzneimittelbegriffes und sonstige Begriffsbestimmungen
- Anforderungen an die Arzneimittel und Verordnung für deren Herstellung
- Zulassung, Registrierung und Abgabe von Arzneimitteln
- Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung
- Sicherung und Kontrolle der Qualität, sowie andere Sondervorschriften
- Haftung für Arzneimittelschäden

CE



- Medizinprodukte dürfen in der EU nur dann in Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen werden, wenn sie mit der CE-Kennzeichnung versehen sind.
- Die CE-Kennzeichnung darf angebracht werden, wenn die Produkte die grundlegenden Anforderungen erfüllen und das vorgeschriebene Konformitätsbewertungsverfahren durchgeführt wurde.
- Die grundlegenden Anforderungen sind z.B. im MPG, AMG festgeschrieben.

Konformitätsbewertungsverfahren



Food and Drug Administration



US Behörde, überwacht :

- Nahrungsmittelsicherheit und -gesundheit
- Sicherheit und Effizienz von humanen- und veterinären Medikamenten, biologischen Produkten und Medizinprodukten
- Sicherheit von Kosmetika
- Sicherheit von Produkten die Strahlung emittieren
- Adäquate öffentliche Präsentation der genannten Produkte

Phasen der klinischen Forschung



1. Vor der Anwendung an Menschen (präklinische Prüfung, Phase 0)
2. Die Prüfung am Menschen (klinische Prüfung)
 - 2.1 Phase I – Verträglichkeit
 - 2.2 Phase II – Dosisfindung
 - 2.3 Phase III – Wirksamkeit
 - 2.4 Phase IV – Sicherheit



Medizinproduktregistrierung für IOLs

September 2007

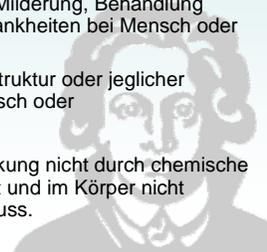


Was ist ein Medizinprodukt?



- Instrument, Apparat, Maschine, Implantat, oder ähnliches:
 - Für Diagnose, Heilung, Milderung, Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten bei Mensch oder Tier
 - Zur Beeinflussung der Struktur oder jeglicher Körperfunktion von Mensch oder

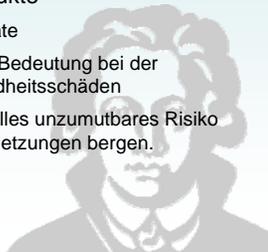
...welches seine Hauptwirkung nicht durch chemische Wirkungsweisen erreicht und im Körper nicht umgewandelt werden muss.



Zulassungsweg für IOL



- Premarket Approval Application-PMA
 - Klasse III Medizinprodukte
 - Lebenserhaltende Geräte
 - Geräte mit besonderer Bedeutung bei der Prophylaxe von Gesundheitsschäden
 - Geräte, die ein potentielles unzumutbares Risiko von Krankheit oder Verletzungen bergen.



FDA PMA: Anforderungen



- Nachweis, dass das Medizinprodukt sicher und effektiv ist

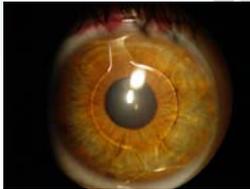
Durch:

- Valide wissenschaftliche Beweise, durch den Sponsor den genannten Richtlinien entsprechend gesammelt



Beispiel:

AcrySof Phakic Angle-Supported IOL for the Correction of Moderate to High Myopia: One-Year Results of a Multicenter European Study
Ophthalmology, in press



Investigators

- Thomas Kohnen, MD, Johann Wolfgang Goethe-University, Department of Ophthalmology, Frankfurt/Main, Germany
- Michael C. Knorz, MD, 2 FreeVis LASIK Center, University Eye Clinic Mannheim, Mannheim, Germany
- Béatrice Cochener, MD, CHU Morvan, Service Ophtalmologie, Brest, France
- Ralf H. Gerl, MD, Eye clinic Ahaus, Ahaus, Germany
- Jean-Louis Arné, MD, Hôpital Purpan, Service d'Ophtalmologie, Toulouse, France
- Joseph Colin, MD, Groupe Hospitalier Pellegrin, Service d'Ophtalmologie, Bordeaux, France
- Jorge L. Alió, MD, Instituto Oftalmológico de Alicante, Alicante, Spain
- Roberto Bellucci, MD, Unità Operativa di Oculistica, Verona, Italy
- Antonio Marinho, MD, Hospital General Santo Antonia, Porto, Portugal



Sponsor

- Alcon Laboratories, Fort Worth, Texas



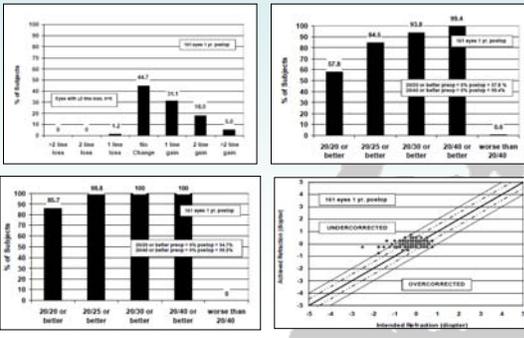
Study Details

Phase 3 European Clinical Trial

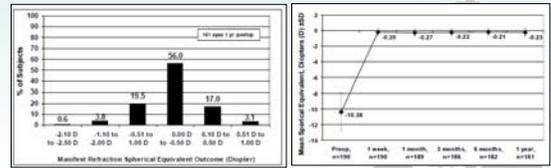
- Phase 3 European Clinical Trial
- Non-randomized, open label, single arm
- Unilateral implantation of 190 subjects (enrollment completed)
- 5 year follow-up duration
- 161 subjects have completed the 1 year follow-up visit
- Key Postoperative Parameters
 - Uncorrected VA (UCVA), Best Spectacle-Corrected VA (BSCVA), Predictability of Refraction, Maintenance of BSCVA, Endothelial Cell Density (ECD)



Ergebnisse

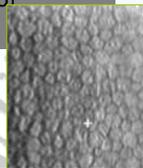


Ergebnisse



Endothelial Cell Density (ECD) Chronic % Change

- ECD calculated from 6 months to 1 year postoperative
- Mean Chronic % Change (Actual)
 - Central ECD: -1.09 ± 4.25 (n=135)
 - Peripheral ECD: -1.44 ± 5.29 (n=135)



Global Clinical Outcomes of the Investigational AcrySof® Phakic Angle-Supported IOL

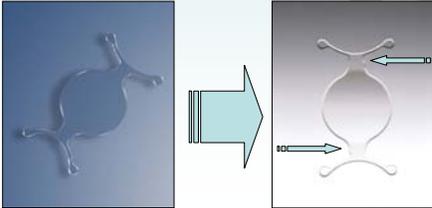
Endothelial Cell Density Mean % Change @ 3 years, From 6 months, (Annualized)



*ISO 11979-10 assumes a 2%/yr loss rate in calculations for recommended minimum preop ECD (Table A.1)

Ergebnis

- Die Studienlinse wurde aufgrund der Implantationserfahrungen modifiziert.

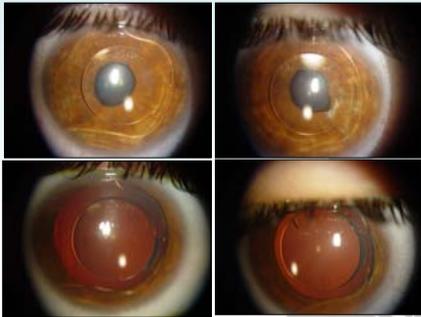


Ergebnis

- Sicherheit und Effizienz konnten nachgewiesen werden.
- => Markteinführung der IOL



Gegenbeispiel: Vivarte (Ciba Vision)



Rücknahme der PIOL vom Markt

Vivarte® / Vivarte® PRESBYOPIC Intraokularlinsen

planiert werden. Zum damaligen Zeitpunkt berichteten wir über mögliche Endothelzellverluste, die zwei bis drei Jahre postoperativ auftreten können. Der Verlust war bei einigen der betroffenen Patienten groß genug, um eine Explantation der Linsen zu empfehlen. Infolge dieser Vorfälle setzte ichleth den Verkauf und die weitere Vermarktung der Intraokularlinse Newlife® aus (die Vermarktung der Intraokularlinse Vivarte® zur Presbyopiekorrektur wurde bereits im [Dezember 2005 eingestellt](#)).

- Postoperatives Monitoring der Endothelzellzahldichte auf 6 Monate reduziert
- 30% Endothelzellverlust oder <1500 Z/mm²



**Explantation der
PIOL empfohlen**

Weitere Informationen

www.ich.org
www.bfarm.de
www.emea.eu.int
www.fda.gov



„Produkte müssen geprüft sein,
bevor sie eingeführt werden“

Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit!

