



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Az orphan eszközök szabályozása és egészségügyi technológiai értékelése

Dr. Vittay Pál & Papp Eszter

II. Eurordis-Europlan konferencia

2010. november 17.



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Tartalmi vázlat

- Alapfogalmak (egészségügyi technológiai értékelés; árva eszközök)
- Eszközök és gyógyszerek egészség-gazdaságtani eltérései
- Nemzetközi kitekintés (főleg USA)
- Felhasználható tanulságok, megfontolandó javaslatok



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Orvostechnikai eszközök definíciója (16/2006 EüM rendelet szerint)

- a) *orvostechnikai eszköz: minden olyan, akár önállóan, akár más termékkel együttesen használt készülék, berendezés, anyag vagy más termék - ideértve a megfelelő működéshez szükséges szoftvert, valamint a rendelésre készült eszközt, továbbá a klinikai vizsgálatra szánt eszközt is -, amely a gyártó meghatározása szerint emberen történő alkalmazásra szolgál*
- aa) betegség megelőzése, diagnosztizálása, megfigyelése, kezelése vagy a betegség tüneteinek enyhítése,*
 - ab) sérülés vagy fogyatékosság diagnosztizálása, megfigyelése, kezelése, tüneteinek enyhítése vagy kompenzálása,*
 - ac) az anatómiai felépítés vagy valamely fiziológiai folyamat vizsgálata, helyettesítése, illetve pótlása vagy módosítása,*
 - ad) fogamzásszabályozás*
- céljából, és amely rendeltetésszerű hatását az emberi szervezetben vagy szervezetre elsősorban nem farmakológiai, immunológiai vagy metabolikus módon fejt ki, de működése ilyen módon elősegíthető*



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Eszköz definíciója (folyt.)

- b) tartozék: az a) pont alá nem tartozó olyan termék, amely önmagában nem orvostechnikai eszköz, de a gyártó kifejezett szándéka szerint az orvostechnikai eszközzel történő együttes használatra szolgál azért, hogy annak eredeti rendeltetésszerű működését elősegítse [az a) és b) pont a továbbiakban együtt: eszköz];*
- c) rendelésre készült eszköz: meghatározott személy gyógykezelése során - a külön jogszabály alapján - arra jogosult személy által a gyógykezelés igényeinek megfelelően rendelt, a beteg kizárólagos, egyedi használatára szolgáló, különleges tervezési jellemzőkkel készült eszköz. Nem minősül rendelésre készült eszköznek az a tömeggyártású eszköz (pl. fogtömő anyag, ortetikai eszköz), amelyet egyedi követelményhez illesztenek;*



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Mi nem eszköz?

- az élettelen állati eredetű szövet vagy sejt felhasználásával készült eszköz
- a gyógyszernek minősülő készítmény beadására szolgáló eszköz
- az az eszköz, melynek szerves része olyan, önmagában alkalmazva gyógyszernek minősülő anyag, amely az eszközt kiegészítve hat az emberi testre
- az az eszköz, melynek szerves része olyan humán vérből vagy humán plazmából származó, önmagában alkalmazva gyógyszer alkotóelemnek vagy gyógyszernek minősülő anyag, amely az eszközt kiegészítve hat az emberi testre (a továbbiakban: humán vérszármazék)



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Az egészségügyi technológiaelemzés komponensei (EUnetHTA állásfoglalása alapján)

Orvos-biológiai (biztonságosság, hatásosság, eredményesség)	kb. 40%
Egészséggazdasági (költséghatékonyság [„negyedik akadály”] és költségvetési kihatás [„ötödik akadály”])	kb. 20%
Etikai	kb. 20%
Méltányossági	kb. 20%



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Az „öt akadály”

1. Megfelelő termékminőség
GMP (good manufacturing practice)
GLP (good laboratory practice)
2. Biztonságosság
3. Hatásosság
4. Költséghatékonyság
5. Költségvetési hatás



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Orvostechnikai eszközök osztályozása

Az eszközt a gyártó az I., II.a, II.b vagy III. osztályba sorolja be a rendeletben meghatározottak szerint (4/2009. (III. 17.) EüM rendelet, 9. sz. melléklet)

Az osztályok kockázati besorolást jelentenek; növekvő sorrendben

A tanúsítás kritériumai szigorodnak a kockázat növekedésével
18 szabály határozza meg az osztályozást – amennyiben kérdés merül fel, az EEKH dönt



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Eszközök és gyógyszerek néhány releváns eltérése I.

Komplex orvostechnikai eszköz

- Fizikai, műszaki alapú tárgy
- Közvetlen hatásmechanizmus
- Általában azonnal jelentkező hatás
- Testtájék- vagy szervspecifikus terápia
- Betegek reakciója általában hasonló

Kis molekulású vegyület

- Vegyi készítmény
- Közvetett biokémiai hatásmechanizmus
- Gyakran csak később válik az eredmény nyilvánvalóvá
- Általában szisztematikus kezelés
- Betegek reakciói (főhatás, mellékhatások) változóak lehetnek



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Eszközök és gyógyszerek néhány releváns eltérése II.

Komplex orvostechnikai eszköz

- Hatás nem függ a dózistól
- Magas kiindulási költségek, amelyek később amortizálódnak
- Gyakran kell szakmai jártasság a működtetéshez
- Beteg általi használat komplex tréninget igényelhet

Kis molekulásúlyú vegyület

- Dózisfüggő hatások és mellékhatások
- A termék ára a kezelés során akkumulálódik
- Alkalmazás vagy használat viszonylag egyszerű
- Beteg is képes alkalmazni (pl. bevétel szájon át)



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Eszközök és gyógyszerek néhány releváns eltérése III.

Komplex orvostechnikai eszköz

- Folyamatos termékfejlesztés és rövid élelciklus
- Mérsékelttől magasig terjedő fejlesztési költségek
- Kevés alapszabadalom, sok inkrementális szabadalom és termék

Kis molekulású vegyület

- Termék (bázismolekula) nem módosul, hosszú élelciklus
- Magas fejlesztési költségek
- Alapszabadalom, kevesebb inkrementális szabadalom vagy termék



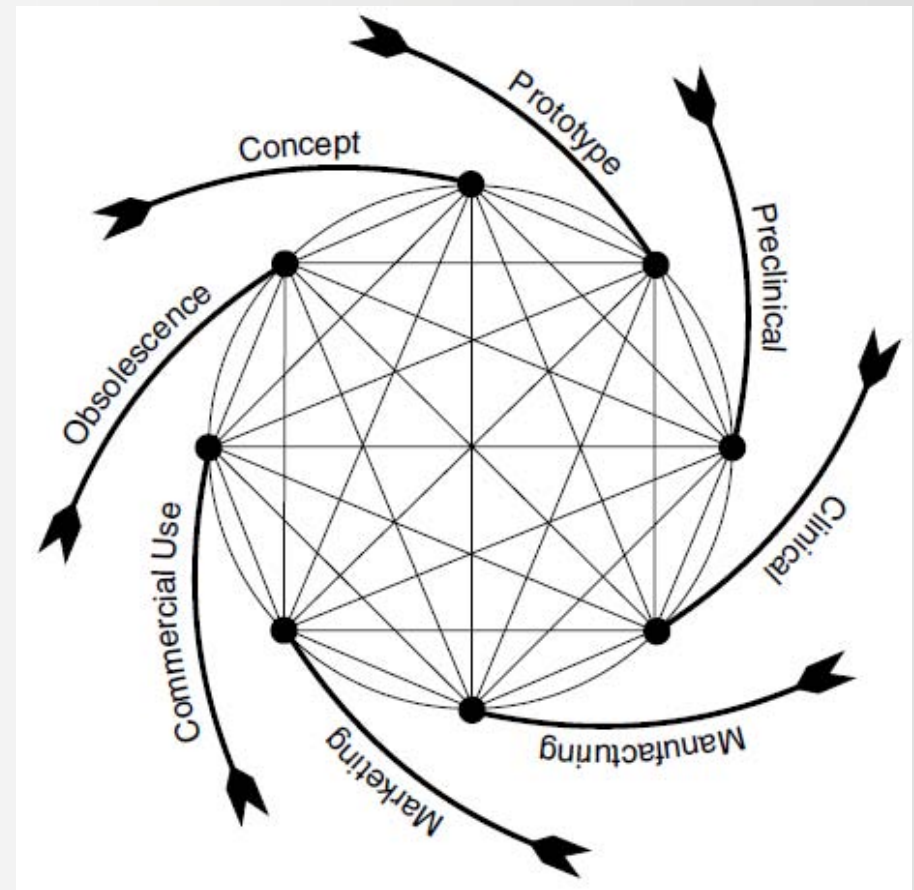
GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Folyamatos termékfejlesztés, folyamatosan változó költségek

Innováció: iteratív és cirkuláris

- Koncepció
- Prototípus
- Preklinikai
- Klinikai
- Gyártás
- Forgalmazás
- Kereskedelmi használat
- Elavulás



Total product life cycle for medical devices. SOURCE: Feigl, 2002.



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Kutatás és fejlesztés sajátosságai

- Orvosbiológiai szektoron kívüli fejlesztések is szerepet kaphatnak
- Felhasználók (klinikusok) kezdeményező szerepe szignifikáns
- Az eszközök élelciklusa során iteratív javítások, újítások
- Kollaboráció a műszaki és egyéb diszciplínák között



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Tudományos bizonyítékok jellege

FDA követelmény: „érvényes tudományos bizonyíték annak meghatározására, hogy ésszerűen meg lehet-e bízni az eszköz biztonságosságában és hatásosságában”

- Jól kontrollált vizsgálatok
- Objektív vizsgálatok illesztett kontrollok nélkül
- Megfelelően kvalifikált szakértők által jól dokumentált eseteírások

Nem fogadhatók el: izolált esetismertetés, nem kellően részletes beszámoló, nem megalapozott vélemény



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Klinikai vizsgálatok árva eszközökkel

A prototípus biztonságosságának kiértékelésére próba (pilot) vizsgálat vagy megvalósíthatósági (feasibility) tanulmány

Ez szolgálhat betanulás és tréning céljaira is

Műtétek: szimpla-vak (álműtét [sham operation])

Elektromos készülékek: kikapcsolt állapot lehet a kontroll

FDA (2010): Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Humanitárius eszköz mentesítés (HDE; Humanitarian Device Exemption)

Safe Medical Devices Act (1990) – bár nem használja sem a „ritka betegség”, sem az „árva termék” kifejezést, a HDE hasonló céllal jött létre, mint az Orphan Drug Act

HUD (Humanitarian Use Device): „orvosi eszköz az USA-ban 4000-nél kevesebb egyént érintő betegségek vagy állapotok kezelésére vagy diagnózisára”



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Eltérő ösztönzők: gyógyszer vagy biológikum kontra eszköz I.

Gyógyszer vagy biológikum

- Adóhitel
- Árva termék szubvenció
- 7 év piaci kizárólagosság
- A szponzor állapítja meg az árat

HUD

- Nincsen ilyen
- Árva termék szubvenció
- Nincs ekvivalense
- Költségek megtérítésére korlátozott (nincs profit!)



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Eltérő ösztönzők: gyógyszer vagy biológikum kontra eszköz II.

Árva gyógyszer vagy biológikum

- Biztonságosság és hatásosság bizonyítékai mint non-orphan szereknél
- Kevesebb mint 200 000 érintett az USA-ban
- Eljárási díj elengedése a regisztrációkor

HUD

- Bizonyíték a biztonságosságra és hogy a várható előnyök felülmúlják a kockázatot
- Évente kevesebb mint 4000 érintett az USA-ban
- Mentesség az eljárási díj alól



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Ösztönzők gyermekgyógyászati eszközök fejlesztésére

- HDE profittilalom alól felmentés (2007 óta; max. 4000 [annual distribution number])
- 2007: Pediatric Medical Device Safety Act
- OOPD (Office for Orphan Product Development): 2009-től pályázati program pediátriai eszköz konzorciumoknak



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Egyedi eszközök (Custom devices)

A kis populációknak szánt eszközök *non plus ultrája*

„az individualizált terápia példája... amelyet egy orvos rendelt meg a készülékgyártótól egy bizonyos beteg számára”

Az ilyen eszközzel értelemszerűen lehetetlen klinikai vizsgálatot végezni



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Kimenetek orientációja, elemzés perspektívája

Kimenetek

- **Folyamatorientált kimenetek** – kiemelt fontosságú az ellátók perspektívájából
- **Betegségorientált kimenetek** – pl. laborértékek, tumorméret, képalkotó lelet
- **Betegorientált kimenetek** – 3D → death, disability, discomfort (QALY, DALY)

Az elemzés perspektívája

Orphan eszközök értékelésénél az érdekelteknek/érintetteknek több csoportjáról beszélünk → elsődlegesen **társadalmi** perspektíva



Érintettek köre

- Bővül: az etikai szempontok mérlegelése fontos az egészség-gazdaságtani elemzés eredményeinek értékelésekor
- Javaslat: SWOT-analízis

Érintettek	A befogadás előnyei/lehetőségei	A befogadás hátrányai/veszélyei	Az elutasítás előnyei/lehetőségei	Az elutasítás hátrányai/veszélyei
Beteg, betegegyesületek				
Család, beteget gondozók				
Szakmai testületek				
Finanszírozó(k)				
Ellátó szervezet				
Társadalom				
Gyártó, forgalmazó				



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Az árva eszköz technológiai értékelés problémái

- Korlátozott orvosbiológiai evidenciák
 - ritkán áll rendelkezésre megfelelő szintű evidencia
 - nem mindig lehetséges klinikai vizsgálatot végezni
 - illesztett kontrollok nem állhatnak rendelkezésre
 - gyakran a randomizáció is problematikus
 - megfelelő tapasztalatok felhalmozódása rendkívül hosszú ideig is eltarthat
- Bizonyítékok forrása (szponzor szerepe!)
- Gyakori termékmódosítások (akár már a prototípustól kezdve)
- Működtetéssel/használattal kapcsolatos készségek/betanolás kérdésköre
- Diagnosztikai eszközöknél problematikus lehet az egészségnyereség mérése



A jövő feladatai

- Nagyobb súlyt kell helyezni a HTA jogi, etikai, illetve méltányossági komponenseire
- Orphan device esetében is feltétlenül ragaszkodni kell a biztonságosság igazolásához
- A hatásosság bizonyítása során viszont esetleg kompromisszumokra kényszerülhetünk
- Indokolt lehet kreatív, innovatív finanszírozási megoldások kialakítása
- A HE elemzésekben elsősorban a társadalmi perspektívát célszerű alkalmazni
- A kimenetek folyamat- vagy betegség-orientációjúak is lehetnek (nemcsak betegorientáció [”3D”])
- A HTA beadvány készítésében több támogatást kell nyújtani a kisebb szponzoroknak (egyetemeknek, egészségügyi szakembereknek, magánszemélyeknek, nonprofit szervezeteknek)



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Hivatkozások

- Feigal, D. W., S. N. Gardner, and M. McClellan. 2003. Ensuring safe and effective medical devices. *New England Journal of Medicine* 348(3):191-192
- Linehan, J. H., M. E. Paté-Cornell, P. G. Yock, and J. B. Pietzsch. 2007. *Study on Medical Device Development Models Final Report*. Stanford, CA: Stanford University
- Citron, P. 2008. Medical device considerations. Presentation to IOM Committee on Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice, Washington, DC. January 21.
- FDA. 2009. Orphan Products: Hope for People with Rare Diseases.
- <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143563.htm> (accessed Nov 6, 2011)
- FDA. 2009. The Critical Path Initiative: Report on Key Achievements
<http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/UCM219432.pdf> (accessed Nov 6, 2011)
- FDA. 2010. Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials (accessed Nov 6, 2011)



GYEMSZI

Gyógyszerészeti és Egészségügyi
Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet

Köszönjük a figyelmet!