

Andere Betrachtungsweise!



- ◆ Üblicherweise werden BZ-Verläufe und Insulininfusionsprofile bei Präsentationen zu AP-Systemen gezeigt = Wissenschaft/Klinik
- ◆ Hier liegt Fokus auf regulatorischer Seite!
- ◆ Frage: Lassen die Zulassungsbehörden ein AP-System überhaupt zu?
- ◆ Deren Blickwinkel ist:
SICHERHEIT, SICHERHEIT, SICHERHEIT!!!
- ◆ Handhabung und Vorgehensweise der „Food and Drug Administration“ (FDA) in den USA liefert interessante Blickwinkel/Einsichten
- ◆ Wie sieht die Welt in Deutschland aus?

Die FDA lädt ein zu...



- ◆ eintägigem Treffen am 10.11.2010 mit gut 200 Experten in Hotel in Washington
- ◆ Teilnehmer waren Mischung aus Diabetologen/Akademikern, Firmenvertretern, Patienten, Journalisten
- ◆ Streng durchorganisiertes Programm (Webcast bei <http://www.fda.gov/MedicalDevices/NewsEvents/Wo>)

Public Workshop: Innovations in Technology for the Treatment of Diabetes: Clinical Development of the Artificial Pancreas (an Autonomous System)



🗨️ 📄 ⏪ Slide 254 of 254 ⏩ 🔍 🖨️ 🌐 powered by mecliasite



Public Workshop on Innovations in Technology for the Treatment of Diabetes: Clinical Development of the Artificial Pancreas (an Autonomous System) November 10, 2010

Public Workshop – Innovations in Technology for the Treatment of Diabetes: Clinical Development of the Artificial Pancreas (an Autonomous System) - Morning Session

🏠 FDA

Morning Session - The Food and Drug Administration (FDA) in collaboration with the National Institutes of Health (NIH) are announcing a public workshop to facilitate medical device innovation in the development of the Artificial Pancreas (or 10.11.2010 08:00 EST Length: 04:08:50 More...

Ziel der Veranstaltung war:



- ◆ **FDA legt ihre Sichtweise auf AP und dazugehörige Aspekte für die Zulassung sowie die Durchführung von entsprechenden klinischen Studien in einem öffentlichen Diskurs dar**
- ◆ **Im Gegenzug lernt sie die Ansichten von klinischen Fachleuten dazu kennen**
- ◆ **FDA hofft dadurch den besten regulatorischen Umgang mit diesem Thema erkennen zu können**
- ◆ **In den Jahren 2005 und 2008 gab es schon vergleichbar gelagerte Workshops zu diesem Thema**



- ◆ **Bedarf an AP-Systemen zu „technischer Heilung“**
- ◆ **Frage ist aber: Sind solche AP-Systeme sicher genug, um im Alltag der Patienten eingesetzt werden zu können?**
- ◆ **FDA sieht die vielen und deutlichen Fortschritte bei der AP-Entwicklung in den letzten 3-4 Jahren**
- ◆ **Sind die Komponenten sicher genug für täglichen Einsatz und wie sicher ist deren Kopplung?**
- ◆ **Bisher extrem restriktive Haltung der FDA, der es anscheinend vorrangig um die Vermeidung von Risiken geht**

Limitationen der bisher verfügbaren Technologien (1)



- ◆ **FDA bemüht sich um Transparenz und Nachvollziehbarkeit bei ihren Entscheidungen zu Themen im Bereich Diabetes-Technologie**
- ◆ **Es gibt publizierte Leitlinien und Standards**
- ◆ **CGM-Systeme messen bisher weder genau genug noch im Einzelfall zuverlässig genug für AP-Systeme**
- ◆ **Keine automatische Anpassung von Insulindosierung im Alltag**
- ◆ **Patient hat keinen Anhaltspunkt dafür wann CGM-System gut/schlecht funktioniert**

Limitationen der bisher verfügbaren Technologien (2)

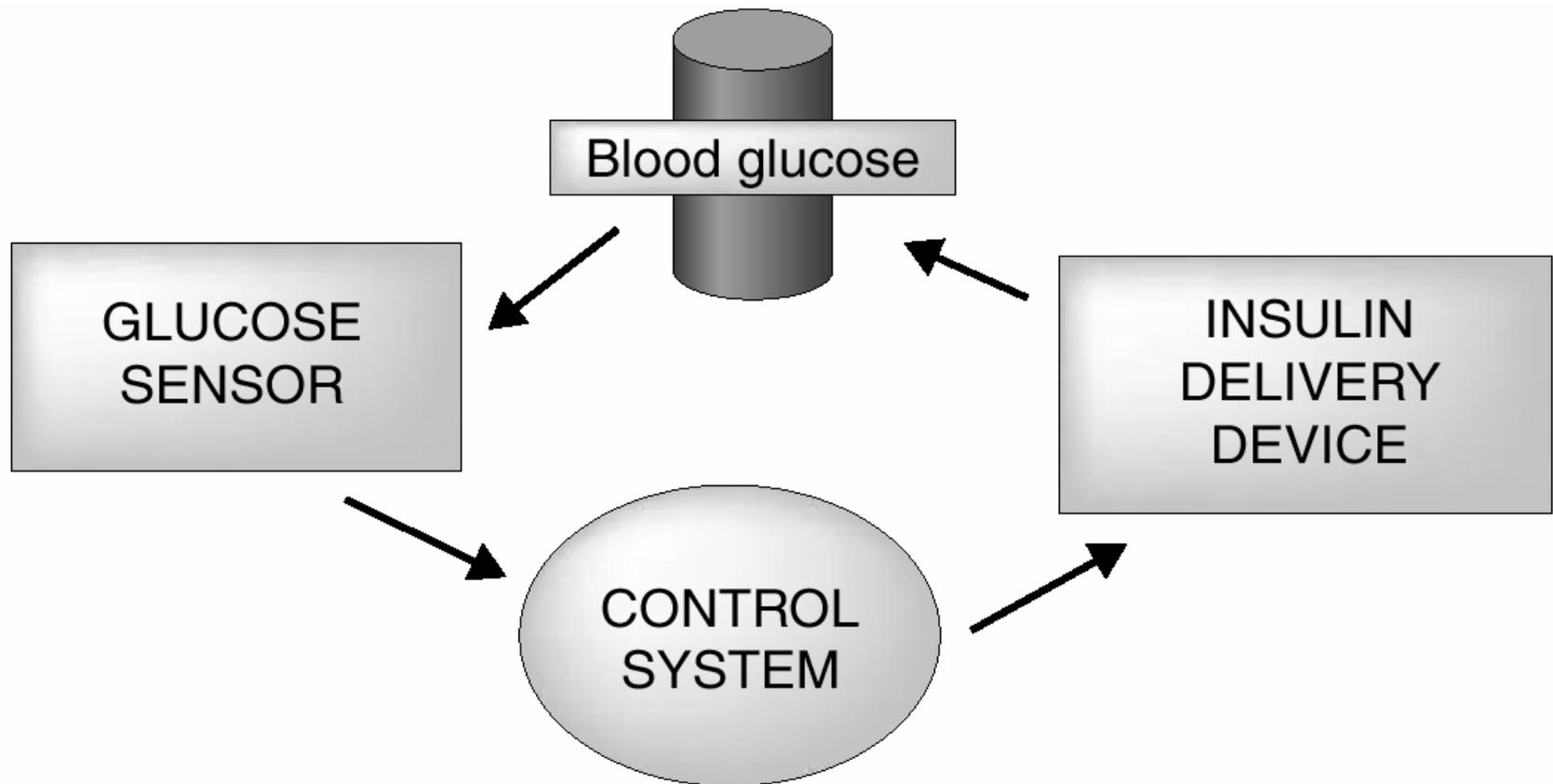


- ◆ **FDA sieht deutlich zu viele Berichte über Ausfälle/Fehler/Probleme bei der verwendeten Hardware**
- ◆ **FDA sieht Einsatz von AP nur unter kontrollierten, ambulanten Bedingungen als vertretbar an**
- ◆ **Einsatz in geeignet angelegten Klinischen Studien**
- ◆ **Evaluierung von Sicherheitsfragen und klinischer Effizienz bei spezifischen Patientengruppen**

CE-Markierung \neq Zulassung



- Einzelkomponenten haben CE-Markierung, aber deren Zusammenschaltung plus Software zu einem neuen Gesamtsystem ist dann ohne ZULASSUNG!



Regulatorische Einstufung von AP-Systemen



- **AP-Systeme fallen in die Kategorie Klasse III-Geräte und damit unter die höchste Risikoklassifizierung**
- **Relativ geringe therapeutische Breite von Insulin!**
- **Technik im engeren Sinne (d.h. um CGM-System und Insulinpumpe) ist weniger Thema, sondern vor allem die Software**
- **Anforderungen an Software sind in den letzten Jahren massiv verschärft worden**
- **Umfangreiche Dokumentation und Evaluierung der Software (= Algorithmen zu Insulindosierung)**

Es gibt nicht „das“ AP-System



- ◆ Diverse Ansätze bei AP-Algorithmen und -Systemen
- ◆ Unterschiede bei Zieldefinition: treat-to-target oder treat-to-range (d.h. Optimierung der Stoffwechselkontrolle oder Sicherstellung der Vermeidung von Stoffwechsellentgleisungen)
- ◆ Bi-hormonelle Ansätze, d.h. auch Glucagon
- ◆ Konsequenz: jedes „AP-System“ ist eigenständiges Produkt
- ◆ D.h. eigenständige Bewertung mit allem Aufwand der damit verbunden ist!

Hohe/Andere Anforderungen!



- ◆ **FDA „blockiert“ Geräte, nachdem sie diese zugelassen hat?**
- ◆ **CGM-Systeme bisher nur als Adjunkt-Geräte, angezeigte Glukosewerte dürfen nicht für die Anpassung der Insulindosis verwendet werden**
- ◆ **Zuverlässigkeit der existierenden CGM-Systeme einfach als zu schlecht (s.o.)**
- ◆ **Insulinpumpen wurden bei Zulassung nicht als Baustein eines AP-Systems betrachtet**
- ◆ **Bei Zulassung vorgelegte Daten basieren auf Testmethoden, die einen Einsatz bei AP-Systemen nicht abdecken**

Ansichten von Diabetologen und Patienten



- ◆ **Vehemente Kritik durch US-Diabetologen (fast Konfrontativ)**
- ◆ **Ansprachen von Patienten mit Typ 1-Diabetes (z.T. Kinder!)**
- ◆ **Tenor: Neue technische Systeme sollen helfen den Alltag besser und sicherer handhaben zu können**
- ◆ **Kontraproduktiver Effekt?**
- ◆ **Eben solche Patienten und Experten klagen genauso über Schäden die sie durch Gerät Y oder Medikament X erlitten haben, die von der FDA zugelassen wurden**



- ◆ **Diese sitzt eigentlich zwischen allen Stühlen**
- ◆ **Nur sachliche Auseinandersetzung über reale Fakten und Daten macht Sinn**
- ◆ **Wie viel Raum wird „intelligente“ Diabetes-Technologie in Zukunft haben bzw. wie viel wird zugelassen?**
- ◆ **Moderne Handys verfügen über notwendige Rechnerleistungen**
- ◆ **Zuverlässigkeit? Hohe Anforderungen an Sicherheit (s. aktuelle Diskussion zu GLP-1-Analoga)**

Klinische Studien mit AP-Systemen



- ◆ **FDA gibt US-Forschern ein recht enges Korsett für klinische Studien vor**
- ◆ **In Europa (nicht in Deutschland!) werden Untersuchungen mit den neuesten CGM-Systemen /Insulinpumpen/AP-Systemen gemacht, ist in den USA nicht so einfach (schneller CE-Markierung!)**
- ◆ **Muss wirklich jeder Ansatz in klinischen Studien untersucht werden? Im Endeffekt vermutlich ja**
- ◆ **Hohe Kosten!**

Zulassung von AP-Systemen



- ◆ Wird die FDA in den nächsten 5-10 Jahren ein einziges AP-System zulassen?
- ◆ Skepsis! Regulatorischen Anforderungen sind sehr hoch um Risiken zu vermeiden
- ◆ Firmen sind deshalb zurückhaltend bei Investitionen
- ◆ Negative Stimmung gegenüber innovativen Diabetesprojekten
- ◆ Grund ist vor allem die restriktive Haltung der FDA
- ◆ Kein Return-on-investment



- ◆ **Schwierige Balance zwischen klinischer Wirksamkeit und der Sicherheit der AP-Systeme**
- ◆ **Sind die Ergebniskriterien für verschiedene Patientengruppen die Gleichen?**
- ◆ **Was ist der primäre Endpunkt einer klinischen Studie zur Wirksamkeit eines gegebenen AP-Systems?**
- ◆ **Verbesserung im HbA1c-Wert um X,Y% oder ein erheblicher Anstieg der Zeit im euglykämischen Bereich (mit reduzierter Variabilität) ein ausreichender Benefit?**

Was passiert in den nächsten Jahren?



- ◆ Bisher kann gute Stoffwechselkontrolle nur für relativ kurze Zeiträume erreicht werden (bis zu 24 h)
- ◆ Schwieriger wird es wenn Mahlzeiten oder körperlicher Bewegung ins Spiel kommen
- ◆ Erste AP-Studien unter häuslichen Bedingungen werden sind für die Jahren 2012-2015 geplant (auch bei AP@home)
- ◆ Was sagen da die Ethik-Kommissionen und die Behörden?

Pragmatischer „Stufenplan“:



- ◆ **Studien unter kontrollierten Bedingungen (in-house)**
- ◆ **Überwachte Umgebung (z.B. in einem Hotel) mit häufigen Selbstmessungen**
- ◆ **Unter häuslichen Bedingungen mit einem „rudimentären“ AP-System (jede Veränderung in der Insulinfusion wird durch Patient bestätigt, nur Abdeckung des basalen Insulinbedarfs)**
- ◆ **Im letzten Schritt werden dann AP-Systeme evaluiert, die alle Aspekte der alltäglichen Insulintherapie automatisch abdecken**

Ziel erreicht?



- **Massiven Attacken der versammelten Diabetologen und Patienten auf die „Festung“ FDA = Wirkung?**
- **Was lernt die FDA aus solch einem Diskurs?**
- **FDA versucht Richtlinien für die Entwicklung von AP-Systemen vorzugeben**
- **Mangel an (guten) klinischen Studien/Daten wird beklagt**
- **FDA will Studien mit gleicher Qualität sehen wie Medikamentenstudien (GCP-Studien)**
- **Es müssen vorher definierte Endpunkte validiert werden**

Diskurs in Europa?



- ◆ **Bei Beschwerden über die FDA nicht vergessen, es gibt in den USA zumindestens einen solchen Workshop**
- ◆ **Inhaltliche und rationale Auseinandersetzung mit diesem Thema gibt es in Europa nicht in dieser Form!**
- ◆ **Gilt hierbei primär europäisches oder nationales Recht?**
- ◆ **Europäische Medizinische Agentur (EMA) in London?**
- ◆ **Benannten Stellen die die CE-Markierung vergeben?**



- ◆ **Strukturierter und systematischer Kommunikation unter Einbindung aller an diesem Thema interessierten Gruppen**
- ◆ **Meinungsbildung zu dem Thema AP in Europa**
- ◆ **Wie ist die Situation in Deutschland? Beispiel!**
- ◆ **In Europa „heterogene“ Handhabung!!!**

BfArM und neues Medizinproduktegesetz



- ◆ **Neues Medizinproduktegesetz = G. Freckmann**
- ◆ **BfArM – Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte ist die zuständige Behörde**
- ◆ **Erfahrung bei klinische Studie im Rahmen von AP@home: Unsicherheit im Umgang mit AP**
- ◆ **Tendenz: Vorsicht, Vorsicht, Vorsicht**
- ◆ **Ergebnis: Software zur Berechnung von Glukoseinfusionsraten durch AP-Algorithmen wird als Klasse 2b, d.h. als invasives Geräte betrachtet!**
- ◆ **Blockierung von solchen Studien in Deutschland!?**



- ◆ **Ohne Berücksichtigung der regulatorischen Anforderungen an ein AP-System bleibt dieses ein Traum!**
- ◆ **Ist die Technik schon weit genug? Antwort auf diese Frage hängt vom Blickwinkel ab**
- ◆ **Balance zwischen Forderungen der Patienten nach neuen Systemen die ihr Leben erleichtern und damit verbundenen Risiken**
- ◆ **Wir sollten in Europa eine Meinungsbildung zum Thema AP in Zusammenarbeit mit den regulatorischen Behörden erreichen**

Interview mit J. Brewer, CEO des JDRF durch Kelly Close



- **“The FDA has a very limited and narrow view concerning safety. In other words, they’re looking at a very small slice of the safety picture. We need to remember that diabetes is still a very unsafe condition to live with today.”**
- **“I am concerned that regulatory approvals for the next set of studies in outpatient settings might be one of the main obstacles we face moving forward when it comes to the artificial pancreas.”**
- **“This example of automatic shutoff during hypoglycemia is just a no-brainer. It’s an absolute no-brainer.”**