

## Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg

Voorstelling: Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg is een parastatale, opgericht door de programma-wet van 24 december 2002 (artikelen 262 tot 266) die onder de bevoegdheid valt van de Minister van Volksgezondheid en Sociale Zaken. Het Centrum is belast met het realiseren van beleidsondersteunende studies binnen de sector van de gezondheidszorg en de ziekteverzekering.

### Raad van Bestuur

Effectieve leden: Pierre Gillet (Voorzitter), Dirk Cuypers (Ondervoorzitter), Jo De Cock (Ondervoorzitter), Frank Van Massenhove (Ondervoorzitter), Maggie De Block, Jean-Pierre Baeyens, Ri de Ridder, Olivier De Stexhe, Johan Pauwels, Daniel Devos, Jean-Noël Godin, Xavier De Cuyper, Palstermans Paul, Xavier Brenez, Rita Thys, Marc Moens, Marco Schetgen, Patrick Verertbruggen, Michel Foulon, Myriam Hubinon, Michael Callens, Bernard Lange, Jean-Claude Praet.

Plaatsvervangers: Rita Cuypers, Christiaan De Coster, Benoît Collin, Lambert Stamatakis, Karel Vermeyen, Katrien Kesteloot, Bart Ooghe, Frederic Lernoux, Anne Vanderstappen, Greet Musch, Geert Messiaen, Anne Remacle, Roland Lemeye, Annick Poncé, Pierre Smiets, Jan Bertels, Celien Van Moerkerke Yolande Husden, Ludo Meyers, Olivier Thonon, François Perl.

Regeringscommissaris: Yves Roger

### Directie

Algemeen Directeur: Raf Mertens

Adjunct Algemeen Directeur: Jean-Pierre Closon

### Contact

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)  
Administratief Centrum Kruidtuin, Doorbuilding (10e verdieping)  
Kruidtuinlaan 55  
B-1000 Brussel  
Belgium

Tel: +32 [0]2 287 33 88

Fax: +32 [0]2 287 33 85

Email: [info@kce.fgov.be](mailto:info@kce.fgov.be)

Web: <http://www.kce.fgov.be>

---

# De klinische evaluatie vóór markttoegang van innovatieve hoogrisico medische hulpmiddelen

---

## *KCE rapporten 158A*

FRANK HULSTAERT, MATTIAS NEYT, IMGARD VINCK, SABINE STORDEUR,  
MIRJANA HUIĆ, STEFAN SAUERLAND, MARJA R. KUIJPERS, PAYAM ABRISHAMI,  
HINDRIK VONDELING, HANS VAN BRABANDT

## KCE reports I58A

- Titel :** De klinische evaluatie vóór markttoegang van innovatieve hoogrisico medische hulpmiddelen.
- Auteurs:** Frank Hulstaert (Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, KCE), Mattias Neyt (KCE), Imgard Vinck (KCE), Sabine Stordeur (KCE), Mirjana Huić (Agency for Quality and Accreditation in Health, Zagreb, Croatia), Stefan Sauerland (Institute for Quality and Efficiency in Healthcare, IQWiG, Keulen, Duitsland), Marja R. Kuijpers (College voor zorgverzekeringen, CVZ, Nederland), Payam Abrishami (CVZ), Hindrik Vondeling (Centre for Applied Health Services Research and Technology Assessment, CAST, Odense, Denmark), Hans Van Brabant (KCE)
- Reviewers:** Jean-Pierre Closon (KCE), Raf Mertens (KCE), Stefaan Van de Sande (KCE), Chris De Laet (KCE), Irina Cleemput (KCE)
- Externe experts:** Xavier De Cuyper (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproductens, FAGG), Vanessa Biname (FAGG), Marc Bogaert (Commissie Medische Ethiek, UZ Gent), Pete Wall (Isca Healthcare Research and Research Ethics Committee for Wales, UK), Jean-Marie Maloteaux (Commissie Medische Ethiek, Cliniques Universitaires St-Luc, Brussel), Kris Dierickx (Centrum voor biomedische ethiek en recht, KU Leuven), Dario Pirovano (Pirovano Management SPRL), Richard Van den Broeck (Unamec) and Pascale Brasseur (Medtronic).
- Acknowledgements:** We ontvingen talrijke nuttige commentaren van vertegenwoordigers van de Bevoegde Instanties en in het bijzonder Suzanne Ludgate (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, UK) en Niall MacAleenan (Irish Medicines Board), alsook van William Sutton (Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, Division for International Assistance). We danken eveneens Gert Bos (BSI Notified Body) en Trevor Lewis (Medical Device Consultancy) voor het delen van hun standpunt.
- Externe validatoren:** Bruno Flamion (Commissie Tegemoetkoming van Geneesmiddelen en Facultés Universitaires NDP Namur), Silvio Garattini (Mario Negri Research Institute, Milano, Italy), Mira Pavlovic (Haute Autorité de Santé, Paris, France)
- Conflict of interest :** Dario Pirovano (Pirovano Management SPRL), Richard Van den Broeck (Unamec) en Pascale Brasseur (Medtronic) vertegenwoordigden de industrie voor medische hulpmiddelen en haar belangen.
- Disclaimer :**
- De externe experts werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijk rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.
  - Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijk rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.
  - Tot slot werd dit rapport unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur.
  - Alleen het **KCE** is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.

Layout : Ine Verhulst

Brussel, 30 augustus 2011 (2nd print; 1st print: 30 juni 2011)

Studie nr 2010-16

Domein: Health Services Research (HSR)

MeSH: Device Approval ; Equipement and Supplies ; European Union ; United States Food And Drug Administration

NLM classificatie: W82

Taal: Nederlands, Engels

Formaat: Adobe® PDF™ (A4)

Wettelijk depot: D/2011/10.273/29

Dit document is beschikbaar van op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg.

De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd » ([http://kce.fgov.be/index\\_nl.aspx?SGREF=5261&CREF=15977](http://kce.fgov.be/index_nl.aspx?SGREF=5261&CREF=15977)).

Hoe refereren naar dit document?

Hulstaert F, Neyt M, Vinck I, Stordeur S, Huić M, Sauerland S, Kuijpers MR, Abrishami P, Vondeling H, Van Brabandt H. De klinische evaluatie vóór markttoegang van innovatieve hoogrisico medische hulpmiddelen. Health Services Research (HSR). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2011. KCE Report 158A. D/2011/10.273/29.





## VOORWOORD

Het KCE is opgericht om bij te dragen aan het beslissingsproces in België via wetenschappelijk correcte en objectieve informatie. Blijft het KCE binnen zijn rol als het kritisch kijkt naar de Europese regelgeving voor de markttoelating van medische hulpmiddelen?

We denken van wel, en dit om twee redenen. Ten eerste, de Belgische overheden hebben ook als rol een nuttige bijdrage te leveren naar de Europese instanties toe. Ten tweede, de Belgische actoren, zij het als beleidsmaker, zorgverlener of hospitaaldirectie, moeten lokale beslissingen nemen binnen een regelgeving die Europees gebaseerd is, slecht gekend, en waarvan het dus nuttig is de beperkingen toe te lichten.

Het probleem is actueel in meerdere Europese landen. Innovatie is nodig en moet gestimuleerd worden, maar aan welke prijs? De Europese Commissie herwerkt momenteel de betreffende richtlijnen. Het prestigieuze British Medical Journal wijdde nog recent een editorial aan de zwakte van de Europese regelgeving ter zake. Het KCE hoopt een bijdrage te leveren aan het lopende debat.

Dit rapport is de vrucht van consultaties met experts van agentschappen in andere Europese landen, inclusief agentschappen vergelijkbaar met het KCE. In ons land konden we rekenen op de medewerking van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten en op het initiatief van de heer Dirk Cuypers, Voorzitter van de FOD Volksgezondheid, die in het kader van het Belgische Voorzitterschap dit onderwerp op de agenda heeft geplaatst van een vergadering met zijn Europese collega's. Het verheugt ons te zien dat initiatieven om de systemen voor gezondheidszorg te verbeteren meer en meer in Europees overleg gebeuren. Het KCE steunt deze initiatieven en dankt de vele internationale experts die wilden bijdragen aan dit project.

Jean Pierre CLOSON  
Adjunct Algemeen Directeur

Raf MERTENS  
Algemeen Directeur

## Samenvatting en toelichtingen

### DOELSTELLINGEN EN METHODEN

#### Doelstellingen, definities en bereik

In dit rapport hanteren we een ruime definitie van medische hulpmiddelen (medical devices). We verstaan hieronder basisuitrusting zoals spuit en naalden, alsook medische apparaten gaande van een rolstoel tot een radiotherapie toestel. Ook pacemakers voor het hart en coronaire drug-eluting stents vallen onder de definitie van medische hulpmiddelen. Zowel in Europa als in de VS worden medische hulpmiddelen ondergebracht in verschillende klassen op basis van het risico dat zij vormen voor patiënten. Klasse III hulpmiddelen vormen de hoogste risicocategorie.

Agentschappen voor Health Technology Assessment worden regelmatig geconfronteerd met het relatief gebrek aan klinische gegevens wanneer ze de waarde evalueren van een innovatief hoogrisico hulpmiddel dat op de Europese markt wordt geïntroduceerd. Dit zette er ons toe aan de evaluatie vóór markttoegang (*pre-market*) van zulke hulpmiddelen van dichterbij te bekijken.

We documenteren de klinische *pre-market* evaluatie van innovatieve hoogrisico medische hulpmiddelen in Europa en vergelijken dit met de VS. We vergelijken dit ook met de evaluatie van geneesmiddelen, wanneer dit relevant is. Bovendien worden problemen rond patiëntveiligheid en transparantie bestudeerd.

De timing van dit rapport maakt dat het mee in beschouwing kan genomen worden bij de lopende herwerking van de EU Richtlijnen inzake medische hulpmiddelen. Deze herwerking dient het regelgevende kader te verbeteren dat de gecontroleerde introductie ondersteunt van nieuwe, veilige en doeltreffende hoogrisico medische hulpmiddelen in de gezondheidszorgstelsels van de EU lidstaten.

We definiëren innovatieve hoogrisico hulpmiddelen in Europa als innovatieve klasse III hulpmiddelen en innovatieve implanteerbare hulpmiddelen. In de VS doorlopen innovatieve hoogrisico hulpmiddelen (klasse III) een *pre-market approval* (PMA)-proces.

In Europa wordt de *pre-market* klinische evaluatie gedefinieerd als de beoordeling en de analyse van klinische gegevens die betrekking hebben op een medisch hulpmiddel met als doel de klinische veiligheid en de *clinical performance* van het hulpmiddel na te gaan bij gebruik zoals bedoeld door de fabrikant. Klinische veiligheid is de afwezigheid van onaanvaardbare klinische risico's, wanneer het hulpmiddel wordt gebruikt in overeenstemming met de gebruiksaanwijzingen van de fabrikant. 'Clinical performance' is het vermogen van een medisch hulpmiddel om het door de fabrikant voorgestelde doel te bereiken.

Volgens het PMA-proces moet in de VS elke fabrikant onafhankelijk "redelijke garanties van veiligheid en effectiviteit" van het hulpmiddel voor het bedoelde gebruik aantonen. De termen werkzaamheid (*efficacy*) en effectiviteit (*effectiveness*) zijn niet identiek, maar worden niet steeds consistent in de verschillende regelgevingen gebruikt. Werkzaamheid wordt beoordeeld in het kader van een klinische studie, terwijl effectiviteit verwijst naar de werkzaamheid bij routine gebruik.

## Stuudiemethoden

Bij het uitvoeren van deze studie werden volgende informatiebronnen geraadpleegd.

- Deskundigen van organisaties die lid zijn van EUnetHTA (Europees netwerk van HTA agentschappen) werden geraadpleegd via een online forum.
- We consulteerden de peer-reviewed literatuur. Deze opzoekingen leverden echter maar weinig op, tenminste wat betreft beschrijvingen en kritische reviews van het Europese systeem in vergelijking met de VS.
- Er werden ook referenties via de grijze literatuur opgespoord.
- We raadpleegden Europese en VS regelgevende documenten.
- Vertegenwoordigers van de Bevoegde Instanties, FDA, Commissies voor Medische Ethiek en de medische hulpmiddelenindustrie werden geconsulteerd.

Een ontwerp van dit rapport werd voorgesteld en besproken op de EU Lidstaten Chief Medical Officers Meeting, Luik, België, november 2010, en op de EU Working Group on Clinical Investigation and Evaluation for Medical Devices (CIE WG), Brussels, mei, 2011.

## KLINISCHE ONTWIKKELING

De klinische ontwikkeling van geneesmiddelen, medische hulpmiddelen, chirurgische technieken,... voor een bepaalde indicatie verloopt in verschillende kenmerkende fasen. Zo zijn er eerst de verkennende studies, waaruit vaak een hypothese voortkomt, gevolgd door bevestigende studies waarin de hypothese wordt getoetst. Deze volgorde wordt weergegeven in Tabel I. Actieve kwaliteitsvolle post-marketing controle is eveneens van essentieel belang. Dit kan echter de pre-market evaluatie niet vervangen.

Voor zowel de verkennende als de bevestigende fasen is tijd nodig en de volgorde is essentieel. Bevestigende onderzoeken kunnen alleen correct worden ontworpen op basis van de ervaring van het gebruik van het hulpmiddel in verkennende onderzoeken in geselecteerde centra. Niet alleen het hulpmiddel zelf wordt bestudeerd, maar ook het volledige systeem. Dit omvat ook de meest optimale procedures voor het hanteren van het hulpmiddel en manieren om de leercurve korter te maken. Specifieke aandacht moet worden besteed aan het garanderen van de externe validiteit van het bevestigende onderzoek. Ook de kwalificatie en de training van de menselijke operator buiten het experimentele kader zijn belangrijk aangezien deze menselijke factor de veiligheid en doeltreffendheid van het hulpmiddel in het gewone gebruik mee zal bepalen.

Deze overwegingen nemen echter niet weg dat *randomised controled trials* (RCT's) de hoogste standaard blijven voor het documenteren van klinische veiligheid en het aantonen van een mogelijk verhoogde werkzaamheid. RCT's met nep (of placebo) chirurgie als comparator om de werkzaamheid van een hulpmiddel aan te tonen, kunnen soms als onethisch worden beschouwd. Het kan meer aangewezen zijn om de werkzaamheid te documenteren versus de referentiebehandeling (zorgvuldig afwachten, ander hulpmiddel, behandeling met geneesmiddel, chirurgie,...). In een recent rapport van de Wereldgezondheidsorganisatie werd aan regelgevende agentschappen gevraagd ervoor te zorgen dat, waar mogelijk, hoogwaardige gerandomiseerde onderzoeken worden voltooid vooraleer een goedkeuring tot het in de handel brengen toe te kennen. Uit ervaring bij de FDA blijkt dat een correcte en realistische studie-opzet mogelijk is voor de gecontroleerde evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van medische hulpmiddelen. De FDA beschouwt RCT's als essentieel voor statistische validiteit en als ethisch indien ze worden ontworpen in overeenstemming met de Goede Klinische Praktijken die momenteel gangbaar zijn in de VS.



## PRE-MARKET KLINISCHE EVALUATIE

### Pre-Market klinische evaluatie in Europa

Het Europese CE systeem (Conformité Européenne) voor medische hulpmiddelen is voornamelijk gebaseerd op de belangrijkste Richtlijn inzake medische hulpmiddelen (93/42/EEG), die werd gewijzigd door Richtlijn 2007/47/EG. Nieuwe hoogrisico medische hulpmiddelen worden niet onderworpen aan een pre-market controle door de lidstaten of de Europese instanties. Het CE-keurmerk voor innovatieve hoogrisico medische hulpmiddelen wordt aangebracht door de fabrikant. De beoordeling van de conformiteit met de essentiële vereisten van de relevante richtlijnen wordt gecontroleerd door een Aangemelde Instantie (Notified Body), een organisatie met winst oogmerk gecertificeerd door de Bevoegde Instantie (Competent Authority) van een lidstaat. Deze Bevoegde Instanties variëren per lidstaat. In sommige lidstaten zijn die opgenomen in het Agentschap voor controle van geneesmiddelen, soms is er een apart agentschap. In een aantal lidstaten is er geen Bevoegde Instantie en wordt alles overlaten aan de Aangemelde Instanties.

De pre-market evaluatie van een hulpmiddel door een Aangemelde Instantie wordt slechts eenmaal uitgevoerd voor de volledige Europese markt. Dit omvat de beoordeling en verificatie van de klinische evaluatie. In Europa wordt klinische evaluatie gedefinieerd als de beoordeling en de analyse van klinische gegevens die betrekking hebben op een medisch hulpmiddel met als doel de klinische veiligheid en performantie van het hulpmiddel na te gaan wanneer het wordt gebruikt zoals bedoeld door de fabrikant.

Het staat een bedrijf vrij eender welk van de Aangemelde Instanties te kiezen. Er zijn ongeveer 80 Aangemelde Instanties die momenteel aangesteld zijn voor in totaal 31 landen (in de Europese Economische Ruimte- EER). Bedrijven kunnen werken met verschillende Aangemelde Instanties voor verschillende hulpmiddelen en de Bevoegde Instanties zijn zich ervan bewust dat bedrijven bij hun keuze een Aangemelde Instantie kunnen nemen waarvan ze verwachten dat ze minder streng zal zijn bij de beoordeling van een bepaald hulpmiddel.

Op basis van de grijze literatuur en informele contacten met de Bevoegde Instanties blijkt dat er slechts weinig gerandomiseerde studies gebeuren vooraleer medische hulpmiddelen op de markt komen. De meeste studies zijn haalbaarheidsstudies of performance trials, waarbij "performance" volledig afhankelijk is van wat de producent als klinische claim wenst te maken. De studies bevatten zelden een studiehypothese of een berekening van de steekproefgrootte en het aantal geëvalueerde patiënten varieert per indicatie maar is typisch minder dan 100 patiënten (ongeveer 300 patiënten voor drug-eluting stents). Het is belangrijk op te merken dat het aantal blootgestelde patiënten en het opzet van het pre-market onderzoek niet openbaar wordt gemaakt. We kunnen dus geen harde statistieken voorleggen ondanks de steun van de Belgische Bevoegde Instantie. De gepubliceerde richtlijnen stellen geen specifieke vereisten aan de diepgang en de uitgebreidheid van de pre-marketing klinische evaluaties.

Op basis van een grote subset van studies die in 2010 werden geëvalueerd, rapporteerden vertegenwoordigers van de Commissies voor Medische Ethiek in België dat bijna alle onderzoeken met hoogrisico hulpmiddelen werden uitgevoerd nadat het CE-keurmerk werd verkregen. Geen enkel van de geïdentificeerde pre-CE-onderzoeken was gerandomiseerd. Leden van de Commissies voor Medische Ethiek en Bevoegde Instanties worden vaak geconfronteerd met een gebrek aan klinische onderzoeksexpertise bij kleine bedrijven voor medische hulpmiddelen. Een tekort aan klinische onderzoeksexpertise is eveneens gerapporteerd op het niveau van de Aangemelde Instanties. Een studie die in 2010 werd gepubliceerd door de Nederlandse Bevoegde Instanties stelde grote tekortkomingen vast in de technische documentatie van 9 coronaire stents, 7 totale heupimplantaten en 9 zilver bevattende wondverbanden, vooral op het vlak van de klinische evaluatie van het hulpmiddel.

Zelfs Bevoegde Instanties moesten een Google internet search uitvoeren om klasse III hulpmiddelen die in de handel waren, te identificeren, aangezien de uitgebreide Eudamed-databank nog niet volledig in gebruik was. Verplicht gebruik van de Eudamed-database startte op 1 mei 2011.

Richtlijn 2007/47/EG stelt dat in het geval van implanteerbare hulpmiddelen en hulpmiddelen uit Klasse III, klinische onderzoeken moeten worden uitgevoerd tenzij het terdege gerechtvaardigd is om zich te steunen op reeds bestaande klinische gegevens. Nadat Richtlijn 2007/47/EG in maart 2010 van kracht werd, werd duidelijk vastgesteld dat het aantal klinische onderzoeken met hoogrisico hulpmiddelen toenam en sommige hiervan zijn gerandomiseerd. Voor hoogrisico hulpmiddelen moeten de Bevoegde Instanties in elk land waar het onderzoek wordt uitgevoerd, dit onderzoek vooraf goedkeuren, maar de procedure verschilt sterk van land tot land. Sommige lidstaten evalueren actief de voorgelegde documentatie waaronder het ontwerp van de studie. Andere lidstaten hebben gekozen voor de weg van de passieve goedkeuring (geen evaluatie). Door de combinatie van een minder strenge Aangemelde Instantie en de mogelijkheid van passieve goedkeuring is het dus nog steeds mogelijk dat hoogrisico hulpmiddelen op de markt worden gebracht op basis van een minimale hoeveelheid klinische gegevens, waarbij zeer weinig (tot geen) patiënten aan het hulpmiddel worden blootgesteld in de pre-market fase.

### Pre-Market klinische evaluatie in de VS

In de VS werden pre-market evaluatieprocedures voor hulpmiddelen geïntroduceerd in 1976. De evaluaties worden uitgevoerd door de FDA, voornamelijk het Center for Devices and Radiological Health, CDRH. Innovatieve hoogrisico medische hulpmiddelen moeten in principe een "pre-market approval" (PMA)-procedure volgen waarbij typisch het uitvoeren van een gerandomiseerde gecontroleerde studie vereist is. De meeste andere hulpmiddelen komen op de Amerikaanse markt terecht via de weg van de "pre-market notification" of 510(k)-proces. De 510(k)-procedure is sneller, minder streng en goedkoper.

Volgens het PMA-proces moet elke fabrikant onafhankelijk "redelijke garanties van veiligheid en effectiviteit" van het hulpmiddel voor het bedoelde gebruik aantonen. De meeste PMA-dossiers bevatten slechts één enkele studie. Daarnaast blijkt dat veel van de studies die waren opgenomen in PMA's van cardiovasculaire hulpmiddelen onvoldoende power hadden, specifieke studiepopulaties niet dekten, of onderhevig waren aan systematische fouten. In 2009 startte de FDA met een intern onderzoek en gaf het Institute of Medicine (IOM) tevens de opdracht om het regelgevende systeem op het vlak van medische hulpmiddelen te onderzoeken en aanbevelingen te doen. Het IOM-rapport wordt midden 2011 verwacht. Een ander recent initiatief betreft de vergelijkende evaluaties naar effectiviteit (comparative effectiveness reviews) in de VS. In dit kader zal onder andere ook de effectiviteit vergeleken worden tussen geneesmiddelen en medische hulpmiddelen voor eenzelfde indicatie.

Belangrijk is het feit dat onder bepaalde voorwaarden de US Centers for Medicare en Medicaid Services de kosten van de hulpmiddelen die gebruikt worden in pre-market klinische onderzoeken terugbetalen, tot maximum de kosten van een vergelijkbaar product dat in de handel is.

## HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Betalers vragen steeds meer naar bewijs van werkzaamheid om beslissingen tot terugbetaling te ondersteunen. Hierdoor stijgt de verwachting naar klinische onderzoeken voor hulpmiddelen en deze verwachte klinische gegevens houden veel meer in dan wat nodig is om een CE-keurmerk te bekomen.

In Europa moeten veiligheid en performance worden aangetoond, terwijl in de Verenigde Staten pre-market bewijs van veiligheid en werkzaamheid/effectiviteit vereist is. Dit leidt tot volledig verschillende klinische onderzoeken. Voor het bewijzen van de performance van een hulpmiddel is een gerandomiseerd klinisch onderzoek niet nodig of aangewezen, terwijl dit wel essentieel is voor het op een gecontroleerde manier aantonen van klinische veiligheid en werkzaamheid. Hulpmiddelenbedrijven zijn ook niet geneigd om de (beperkte) klinische gegevens die ze in de pre-market fase in Europa verzamelden openbaar te maken.

Er is een toenemend kloof tussen de beschikbare gegevens bij het vroegtijdig in de handel brengen en de vereisten voor terugbetaling van de producten, zoals weergegeven in Tabel I. De vroegtijdige introductie op de markt in Europa kan worden gesitueerd in de verkennende klinische ontwikkelingsfase, terwijl betalers steeds meer hoogwaardig bewijs van werkzaamheid willen zien (een voltooide bevestigende RCT voor een specifieke indicatie) vooraleer het hulpmiddel voor die indicatie terug te betalen. Dit staat in contrast met de VS waar zowel het in de handel brengen als de dekking door de betalers plaatsvinden nadat de bevestigende fase is voltooid.

**Tabel I. De volgorde van klinische ontwikkeling en timing van in de handel brengen van nieuwe hoogrisico hulpmiddelen in Europa en de VS.**

	Theoretische opeenvolging in de tijd		
	Exploratoratieve klinische studies	Bevestigende klinische studies (RCTs)	Health Technology Assessment
<b>CE systeem in Europa</b>	Markt introductie gebaseerd op eenarmige studies die veiligheid en <i>performance</i> aantonen		Vereist gegevens rond veiligheid en werkzaamheid / doeltreffendheid voor een evaluatie
<b>FDA PMA proces in de VS</b>		Markt introductie gebaseerd op RCT met aantonen van veiligheid en <i>werkzaamheid/ doeltreffendheid</i>	

Kort nadat een hulpmiddel in Europa in de handel werd gebracht, kunnen bedrijven een aanvraag tot terugbetaling indienen. Op dat ogenblik wordt vaak een pre-market gerandomiseerd onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van hetzelfde hulpmiddel gestart voor de FDA, soms ten dele uitgevoerd in Europa met producten met een CE-keurmerk. In deze fase kunnen HTA-agentschappen reeds worden gevraagd om een evaluatie van effectiviteit en kosten-effectiviteit uit te voeren.

Recente voorbeelden van HTA-evaluaties betreffen o.m. percutane aortakleppen, endobronchiale kleppen en interspinale implantaten. Telkens werd besloten dat het beschikbare klinische bewijs onvoldoende was en dat op de resultaten van de RCT's moest worden gewacht vooraleer conclusies te trekken. De resultaten van een RCT die wordt uitgevoerd in het kader van een PMA-procedure komen echter vaak slechts beschikbaar een aantal jaren nadat het hulpmiddel een CE-keurmerk kreeg. Het dienovereenkomstig uitstellen van de terugbetalingsbeslissing wordt vaak met gemengde gevoelens onthaald door industrie en klinici. Nog belangrijker is dat er in die tussentijd onvoldoende gegevens beschikbaar zijn rond over de toegevoegde klinische waarde van dergelijke innovaties om de zorgverleners en de patiënten in Europa correct te informeren.

## DISCUSSIE

Slechts weinig artsen, en nog veel minder patiënten, zijn zich bewust van het proces voor de evaluatie van medische hulpmiddelen. Artsen in Europa, zelfs sommige voorzitters van Commissies voor Medische Ethiek gaan er meestal, maar onterecht, van uit dat het pre-market klinisch onderzoek van nieuwe hoogrisico hulpmiddelen erg vergelijkbaar is met de evaluatie van geneesmiddelen. Voor geneesmiddelen is zowel in Europa als in de VS de standaard dat zij reeds in de pre-marketing fase een eerder volledige sequentie van exploratieve en bevestigende klinische studies doorlopen. Voor hulpmiddelen verschillen de regelgevingen voor de pre-market klinische evaluatie in Europa sterk van die van de VS. De regelgeving in Europa (in tegenstelling tot de VS) verplicht niet dat de volledige sequentie van klinische ontwikkeling moet worden voltooid in de pre-market fase. Het niveau van bewijs uit studies dat in Europa wordt vereist, is ook veel minder precies omschreven in vergelijking met de FDA-vereisten. Bovendien lijkt de recente herziening van het regelgevende systeem voor medische hulpmiddelen in de VS de kloof met Europa nog te verbreden.

Het verschil tussen beide systemen blijkt ook uit het feit dat slechts een op vijf van de 8 500 medische hulpmiddelenbedrijven in Europa de Amerikaanse markt heeft benaderd (waarschijnlijk zelfs minder, indien men de bedrijven die tot een Amerikaanse groep behoren, uitsluit). Bovendien zijn er voor een bepaald type hulpmiddel vaak meer verschillende producten in de handel in Europa dan in de VS. Zo hebben bijvoorbeeld 28 drug-eluting stents een CE-keurmerk terwijl er slechts 5 een FDA-goedkeuring kregen. Het gebeurt zelfs dat een hulpmiddel in Europa op de markt blijft, zelfs nadat de RCT die in het kader van een PMA in de VS werd uitgevoerd geen werkzaamheid kon aantonen.

Met betrekking tot patiëntveiligheid van medische hulpmiddelen situeert het belangrijkste controlepunt in Europa zich eerder in de post-marketing fase dan vóór de markttoegang, zoals het geval is bij geneesmiddelen. De post-marketing controle leidt echter aan een chronisch gebrek van gegevens, zowel door de onderrapportering van de ongewenste voorvallen, als het ontbreken van het totaal aantal blootgestelde patiënten. Zonder actieve surveillance blijft dit belangrijk controlepunt een lege doos en geeft het een vals gevoel van patiëntveiligheid.

Gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken moeten worden beschouwd als de hoogste standaard om werkzaamheid en veiligheid te documenteren, ook voor innovatieve hoogrisico hulpmiddelen. Hoe moet men bijvoorbeeld een 30-dagen mortaliteit van 10% na de implantatie van een percutane aortaklep beoordelen op basis van een patiëntenregister? Moet deze mortaliteit worden beschouwd als hoog of laag in vergelijking met de standaard zorg? Zonder RCT is dit vaak onmogelijk te beoordelen.

Innovatieve hoogrisico medische hulpmiddelen vormen maar een gering aandeel van alle nieuwe hulpmiddelen. Ook moet worden opgemerkt dat voor hulpmiddelen waarbij slechts geringe aanpassingen werden gedaan aan een bestaand hulpmiddel, een verkorte ontwikkelingscyclus perfect van toepassing kan zijn, maar dit moet geval per geval worden bekeken.

Een hulpmiddel kan nog niet worden beschouwd als een hulpmiddel met een gevestigd routinematig klinisch gebruik wanneer het in de handel wordt gebracht tijdens de verkennende klinische ontwikkelingsfase. Moet dit gebruik dan experimenteel worden genoemd? Voor de patiënt kan dit een vroegtijdige toegang tot een mogelijk levensreddend hulpmiddel betekenen, maar met als risico een onbekende werkzaamheid en mogelijke veiligheidsproblemen. Zelfs een verhoogde mortaliteit kan niet worden uitgesloten, aangezien de klinische evaluatie van het hulpmiddel in die fase vaak nog erg beperkt is. Ondanks de toename in klinische onderzoeksactiviteiten dank zij EU Richtlijn 2007/47/EG, blijven er grote verschillen qua strengheid van klinische controle, zowel op het niveau van de Aangemelde Instanties als van de Bevoegde Instanties. Dit is niet optimaal voor een gestandaardiseerde garantie van de patiëntveiligheid voor alle EU-burgers. Specifieke richtlijnen, per type hulpmiddel, voor studiedesign en eindpunten die moeten gemeten worden in de pre-market studies, zouden wezenlijk kunnen bijdragen tot die standaardisatie.

De beoogde doestellingen zouden wellicht makkelijker gehaald kunnen worden door de expertise te centraliseren, in plaats van te pogen een zeer gefragmenteerd systeem van Aangemelde Instanties en Bevoegde Instanties te stroomlijnen. Dit zou gerealiseerd kunnen door centralisatie van de evaluaties voor innovatieve hoogrisico medische hulpmiddelen op Europees niveau, bij voorbeeld onder de EMA koepel, zoals gebeurde voor de “advanced therapy products”.

Bovendien blijft er een gebrek aan transparantie bij de pre-market klinische evaluatie van innovatieve hoogrisico hulpmiddelen in Europa. We gaan ervan uit dat in alle pre-market klinische onderzoeksprotocollen vermeld wordt dat de verklaring van Helsinki wordt nageleefd, zoals vereist in de Richtlijn rond Medische Hulpmiddelen. Dit houdt in dat het onderzoek in een openbaar beschikbaar onderzoeksregister moet worden ingeschreven vooraleer de eerste patiënt wordt geregistreerd. Dit houdt ook in dat de resultaten van de studie worden gepubliceerd, zodat artsen hun patiënten volledig op de hoogte kunnen brengen. In de praktijk worden deze klinische onderzoeken echter meestal niet openbaar gemaakt door de fabrikant.

In Europa wordt de verantwoordelijkheid voor het aantonen van klinische werkzaamheid en het verder documenteren van patiëntveiligheid (na marketing) overgelaten aan het commercialiserende bedrijf, de artsen en de ziekenhuizen. Ziekenhuizen adverteren soms de vroegtijdige toepassing van innovatieve hulpmiddelen op hun website, waardoor andere ziekenhuizen worden gestimuleerd om het voorbeeld te volgen. En zolang het hulpmiddel niet op de lijst van de terugbetaalde hulpmiddelen wordt gezet, is het mogelijk dat de patiënt een belangrijke eigen bijdrage moet betalen, ook al is dit nieuwe hulpmiddel misschien helemaal niet de beste keuze qua patiëntveiligheid en werkzaamheid. Het instellen van een conditionele terugbetaling in bepaalde centra die bijkomende klinische data verzamelen, kan deze praktijk slechts deels doen stoppen.

Het is niet realistisch om te hopen dat fabrikanten een hoger niveau van klinisch bewijs zullen genereren dan wat vereist wordt door de regelgevende instanties. Afhankelijk van het lokaal beleid van het bedrijf en van de lidstaat worden nieuwe hoogrisico medische hulpmiddelen al dan niet eerst geïntroduceerd in geselecteerde ervaren centra. Tenzij het bedrijf deze introductie op de markt strikt controleert, kan de expertise van de artsen die het hoogrisico hulpmiddel gebruiken zeer sterk variëren afhankelijk van de lidstaat en is het mogelijk dat de niet geïnformeerde patiënt risico's loopt.

In geval van letsel is het vaak onduidelijk wie aansprakelijk kan worden gesteld: is het de fabrikant? Is het de Aangemelde Instantie die geen juiste beoordeling van het hulpmiddel maakte? Is het de arts die de implantatie uitvoerde zonder een juiste risicobeoordeling (wat als de bestaande klinische gegevens niet openbaar werden gemaakt?) of zonder de patiënten over de risico's te informeren?

Wat zouden de gevolgen zijn voor de industrie indien Europa voortaan voor innovatieve hoogrisico hulpmiddelen niet alleen gegevens over "performance" zou eisen, maar ook pre-market gegevens die de "klinische werkzaamheid" aantonen?

De introductie op de markt in Europa van dergelijke hulpmiddelen zou vertraging opleven en bedrijven zouden mogelijk omzetverlies lijden. Gezien de betalende minder geneigd zijn te betalen zonder bewijs van werkzaamheid zou deze omzet mogelijk toch al lager kunnen zijn dan verwacht.

Fabrikanten die het innovatieve hoogrisico hulpmiddel ook op de Amerikaanse markt trachten te introduceren, plannen de investering in een RCT. Om de financiële drempel te verlagen, zouden betalende in Europa, net zoals in de VS het geval is, co-financiering van pre-market klinische onderzoeken kunnen overwegen, op voorwaarde dat deze onderzoeken goed gecontroleerd worden en klinisch relevante eindpunten hebben.

Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de mogelijkheid deel te nemen aan pre-market klinische studies met innovatieve hoogrisico hulpmiddelen. In de setting van klinisch onderzoek is het standaard praktijk de patiënt volledig te informeren en de geschreven toestemming te vragen voor deelname. Een meer volledige klinische evaluatie in de pre-market fase zal het risico voor de patiënt verlagen maar niet volledig wegnemen. Post-market surveillance blijft noodzakelijk voor de detectie van minder frequente complicaties of complicaties die pas op termijn zichtbaar worden.



## AANBEVELINGEN<sup>a</sup>

Het lange termijn perspectief op Europees niveau

- **Voor innovatieve hoogrisico medische hulpmiddelen zou de toekomstige Richtlijn moeten eisen dat naast gegevens over de veiligheid en 'performance' van het hulpmiddel, ook de klinische werkzaamheid wordt aangetoond.**
- **Bevoegde Instanties en Aangemelde Instanties moeten ervoor zorgen dat, waar mogelijk, hoogwaardige gerandomiseerde onderzoeken met klinisch relevante eindpunten worden uitgevoerd vooraleer zij de toegang tot de markt goedkeuren van innovatieve hoogrisico medische hulpmiddelen .**
- **Het centraliseren van de evaluatie van hoogrisico medische hulpmiddelen op Europees niveau is mogelijks een haalbaar alternatief en dient in overweging te worden genomen.**
- **De nieuwe pre-market procedure zou moeten resulteren in een goedgekeurde indicatie voor het hulpmiddel en een openbaar beschikbare productdocumentatie die ook de volledige resultaten van alle onderzoeken bevat. Deze transparantie is vereist om artsen en patiënten toe te laten om een geïnformeerde beslissing te nemen en om HTA-agentschappen toe te laten een correcte beoordeling uit te voeren.**
- **Europese HTA-agentschappen zouden best een algoritme bepalen dat duidelijk beschrijft welk klinisch bewijs nodig is voor een zinvolle evaluatie.**
- **De hulpmiddelenindustrie moet bewust worden gemaakt van het groeiende belang van het genereren van klinisch bewijs en de specifieke expertise die hiervoor vereist is.**
- **Richtlijnen dienen te worden ontwikkeld voor de pre-market klinische studies per type hulpmiddel. HTA agentschappen worden best ook betrokken bij deze activiteit.**
- **De betalers in Europa zouden, net zoals in de VS het geval is, co-financiering kunnen overwegen van innovatieve hoogrisico hulpmiddelen gebruikt in pre-market klinische onderzoeken.**
- **Patiënten moeten zich realiseren dat een meer volledige klinische evaluatie in de pre-market fase het risico zal verlagen maar niet volledig zal wegnemen.**

Tussentijdse oplossing op lidstaat niveau

- **In afwachting van een herwerkte Richtlijn inzake medische hulpmiddelen, moet het risico voor de patiënt worden geminimaliseerd door de transparantie met betrekking tot de beschikbare klinische gegevens te verbeteren en door de introductie op de markt van nieuwe hoogrisico hulpmiddelen met minimale klinische gegevens te beperken tot centra met de nodige expertise. Bij voorkeur moet dit worden gedaan onder een gepast onderzoeksprotocol (RCT indien mogelijk). Dit vereist het engagement van de Bevoegde Instanties, het commercialiserende bedrijf, de zorgverleners en de ziekenhuizen.**
- **De ethische problemen die gepaard gaan met een vroegtijdige marktintroductie van innovatieve hoogrisico medische hulpmiddelen dienen verder te worden onderzocht door de commissies en organisaties die artsen en ziekenhuizen adviseren ivm medische ethiek.**

<sup>a</sup> De beleidsaanbevelingen vallen onder de volledige en exclusieve verantwoordelijkheid van het KCE.

## Scientific Summary

### Table of contents

<b>1</b>	<b>WHY THIS REPORT?</b> .....	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>DEFINITION, SCOPE AND METHODS</b> .....	<b>4</b>
2.1	MEDICAL DEVICE DEFINITION.....	4
2.2	STUDY SCOPE .....	4
2.3	STUDY METHODS.....	5
<b>3</b>	<b>CLINICAL DEVELOPMENT OF DRUGS AND DEVICES</b> .....	<b>6</b>
3.1	CLINICAL DEVELOPMENT PHASES .....	6
3.2	HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT .....	7
<b>4</b>	<b>PRE-MARKET DEVICE REVIEW IN THE US</b> .....	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>PRE-MARKET EVALUATION IN EUROPE</b> .....	<b>12</b>
5.1	THE SYSTEM OF CE MARKING .....	12
5.2	PRE-MARKET CLINICAL TRIALS .....	13
5.3	REGULATIONS .....	14
<b>6</b>	<b>ETHICAL AND MEDICO-LEGAL ASPECTS</b> .....	<b>16</b>
6.1	PATIENT INFORMED CONSENT.....	16
6.2	THE ROLE OF AN ETHICS COMMITTEE.....	17
6.3	LIABILITY .....	18
<b>7</b>	<b>CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS</b> .....	<b>19</b>
7.1	THE LONG-TERM PERSPECTIVE AT THE EUROPEAN LEVEL.....	19
7.2	TRANSIENT SOLUTIONS AT MEMBER STATE LEVEL .....	22
<b>8</b>	<b>REFERENCES</b> .....	<b>23</b>



## I WHY THIS REPORT?

At first glance, a report on the pre-market aspects of medical devices might be considered an unusual activity for agencies involved in Health Technology Assessment (HTA). Indeed, this development phase is controlled by the Competent Authorities of the Member States in Europe, and HTA typically takes place after market introduction. So why this report?

The goal of HTA agencies is to perform evaluations of clinical safety, effectiveness and cost-effectiveness of novel interventions and technologies such as innovative high-risk medical devices, thus informing the payers (for reimbursement decisions), healthcare providers and patients on the added value of such innovations.

The main reason for starting this project was the fact that HTA agencies are repeatedly confronted with a relative lack of clinical data when assessing the value of innovative high-risk devices when they enter the market in Europe. At the same time, a randomised controlled trial (RCT) is often initiated as a requirement for obtaining market access in the US. However, the results of such RCTs performed in conformity with US legislation often become available years after the device has obtained a CE mark. Postponing the reimbursement decision accordingly is often met with mixed feelings by industry and clinicians. This illustrates a growing tension between market introduction and the reimbursement of such products in Europe. This has led us to take a closer look at the pre-market clinical evaluation of such devices.

During this project, we discovered that EU Medical Device Directives are currently being reworked in order to further improve the regulatory framework that supports the managed entry of new, safe and effective high-risk medical devices in the healthcare systems of EU Member States. We hope that this report provides some timely input into this process.

In particular, we studied the following topics :

- The pre-market evaluation of innovative high-risk devices in Europe. This includes a comparison with the US system.
- Patient safety considerations in the case of early market introduction
- The lack of information and transparency
- Aspects of medicines regulations of relevance for devices

The findings are summarised in this brief report and form the basis for a number of policy recommendations.

### **Evidence of clinical efficacy is required before market entry in the US but not in Europe**

Despite a recent increase of clinical data collected in the pre-market phase of the development of medical devices, the European system for approving medical devices is still based on a CE (Conformité Européenne) mark. This system is overseen by national Competent Authorities and a large number of Notified Bodies, for profit organisations certified by a Competent Authority. The latter vary between Member States; in some cases the national medicines agencies are endowed with the overview of medical devices; in other cases, specific agencies have been set up; and finally some Member States do not have any specific pathway for the approval of medical devices, relying purely on Notified Bodies. Overall, this system grants an early market introduction based on safety and device performance data only without any requirement to demonstrate clinical efficacy or effectiveness. This lack of clinical data often prevents HTA agencies from performing evaluations of clinical safety, effectiveness and cost-effectiveness when such innovative devices enter the market. Hence the payers, healthcare providers and patients are informed neither about the added clinical value nor about the risks of such innovations before using them.

In this regard, the European situation should be contrasted with the situation in the United States (US). In the US, innovative high-risk medical devices follow a Pre-market Approval (PMA) procedure, in which case the conduct of at least one randomised controlled trial (RCT) is typically required to prove clinical efficacy.

#### **Patient safety may be put at risk in Europe**

Second, patient safety may be put at risk, especially when high-risk (class III) medical devices, as defined later in this document, are granted early market access. The broad consequences of following the CE system for high-risk medical devices introduced to the European market should be examined more closely.

#### **The lack of information and transparency**

A third issue is the level of information about the clinical review of high-risk medical devices.<sup>1</sup> Few patients and even physicians are aware of the process by which medical devices are evaluated. Physicians in Europe, even including some chairs of Ethics Committees, generally but wrongfully assume that the pre-market clinical review of novel high-risk devices is comparable to the evaluation of medicinal products.

Transparency is also required in case the inventor of the device is the principal investigator in a clinical trial of the device, a situation that is not unusual.<sup>2</sup> More transparency is also needed when companies pay for their device to be demonstrated by opinion leaders.<sup>2</sup>

#### **Aspects of medicines regulations of relevance for devices**

The regulation of medicines commenced in the early 20<sup>th</sup> century in the US (e.g., the 1938 Food, Drug and Cosmetic Act) and intensified in the 1960s (e.g., the 1962 amendment requiring substantial evidence of effectiveness for all medicinal products). The formal regulation of medical devices started much later, i.e. in 1976 in the US and only in the early 1990s in the European Union (EU).<sup>3</sup> Today, harmonisation of regulations between the regions of the world is more advanced for medicines than for devices.<sup>3</sup> For medicines, for instance, the International Conference on Harmonisation (ICH) has harmonised parts of the assessment process between the European Medicines Agency (EMA), the US Food and Drug Administration (FDA) and the Japanese authorities; exchange of confidential data is now frequent before and after marketing authorisations. In this respect, ICH has also provided guidance on study design and endpoints of pre-market clinical trials by clinical indication.

## 2 DEFINITION, SCOPE AND METHODS

### 2.1 MEDICAL DEVICE DEFINITION

In Europe, the major Medical Devices Directive (93/42/EEC)<sup>4</sup>, as amended in 2007 (2007/47/EC)<sup>5</sup>, defines a medical device as any instrument, apparatus, appliance, material or other article, whether used alone or in combination, including the software necessary for its proper application intended by the manufacturer to be used for human beings for the purpose of:

- diagnosis, prevention, monitoring, treatment or alleviation of disease,
- diagnosis, monitoring, treatment, alleviation of or compensation for an injury or handicap,
- investigation, replacement or modification of the anatomy or of a physiological process,
- control of conception

and which does not achieve its principal intended action in or on the human body by pharmacological, immunological or metabolic means, but which may be assisted in its function by such means.

Medical devices include basic equipment such as syringes and needles but also heart pacemakers, hip prostheses, coronary stents and ultrasound or X-ray equipment for diagnostic or therapeutic use.<sup>3</sup> Both in Europe and in the US, devices are categorised into different classes based on the risk they pose to patients, with class III devices representing the highest risk category.

### 2.2 STUDY SCOPE

We discuss the pre-market clinical evaluation of innovative high-risk medical devices in Europe and compare it with the US. We define innovative high-risk devices in Europe as innovative class III devices and innovative implantable devices. In the US, innovative high-risk devices (class III) typically undergo a pre-market approval (PMA) process.

Innovative high-risk medical devices account for only a minor proportion of all new devices. As the risk related to their clinical use is considered high, an appropriate and proportionate pre-market clinical evaluation is expected. It should also be noted that for devices where only slight modifications were made to an existing device, an abbreviated development cycle may be perfectly appropriate, but this needs to be evaluated case by case. The pre-market evaluation is broader than clinical testing. However, in this report we do not cover the pre-clinical evaluation nor the manufacturing practices for the devices. For example, before devices are implanted in patients, it may be necessary that such devices are first tested in appropriate animal models. In this report, we focus on the clinical review only.

Our conclusions should not be extrapolated to the vast number of lower risk devices outside the study scope. Advanced therapy medicinal products (including gene therapy and tissue engineering) may in part overlap with medical devices and have specific challenges,<sup>6</sup> but these are not covered here.

We also do not question the importance of active, high quality post-marketing surveillance in addition to the pre-market evaluation. Post-market surveillance, however, cannot replace a pre-market evaluation. Post-marketing activities are not within the scope of this study.

In Europe, the pre-market clinical evaluation is defined as the assessment and analysis of clinical data pertaining to a medical device to verify the clinical safety and performance of the device when used as intended by the manufacturer. Clinical safety is the absence of unacceptable clinical risks, when using the device according to the manufacturer's instructions for use. Clinical performance is the ability of a medical device to achieve its intended purpose as claimed by the manufacturer.

In the US, under the PMA process, each manufacturer must independently demonstrate “reasonable assurance of the safety and effectiveness” of the device for its intended use. The terms efficacy and effectiveness are not identical, but not always used consistently in the various regulations. Briefly, efficacy is assessed in a clinical trial setting while effectiveness refers to the efficacy seen under routine use conditions.

## 2.3 STUDY METHODS

This project was initiated based on the experience of the Belgian HTA centre, known as the Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), after having conducted several HTAs for high-risk innovative devices.<sup>7-9</sup>

We consulted the peer reviewed literature using a Medline search. The yield of this search was very poor, at least for descriptions and critical reviews of the European system when compared to the US. During the finalisation of this report, a series of articles on European medical device regulations were published in the British Medical Journal<sup>1, 2, 10-12</sup>. Also, a policy report by the European Society of Cardiology was then published.<sup>13</sup>

The poor yield is illustrated by a search (rerun June 11, 2011) based on (“Medical Device” or “Medical Devices”). We found only 30 hits when combined with (“Notified Body” or “Notified Bodies”), 29 hits when combined with (“Competent Authority” or “Competent Authorities”), 546 hits when combined with (“EU” or “Europe” or “European”) and 1193 hits when combined with (“FDA” or “Food and Drug Administration”).

We tried a search of the web using Google, and found some grey literature references. The European Directives and regulations and FDA documents were consulted using the web. In addition, the following information sources were consulted in the conduct of this study.

- Experts of member organisations of the European network of HTA agencies (EUnetHTA) were consulted using an online forum; some became co-authors of this report.
- Representatives from the Competent Authorities of Belgium, UK, Ireland, The Netherlands and France were contacted.
- Meetings were held at KCE with representatives of Ethics Committees and the Medical Device Industry.
- Comments on a draft document were obtained from the FDA Center for Devices and Radiological Health, Division for International Assistance.

A draft of this report was presented and discussed at the EU Member State Chief Medical Officers Meeting, Liège, Belgium, November 2010, and at the EU Working Group on Clinical Investigation and Evaluation for Medical Devices (CIE WG), Brussels, May 2011.

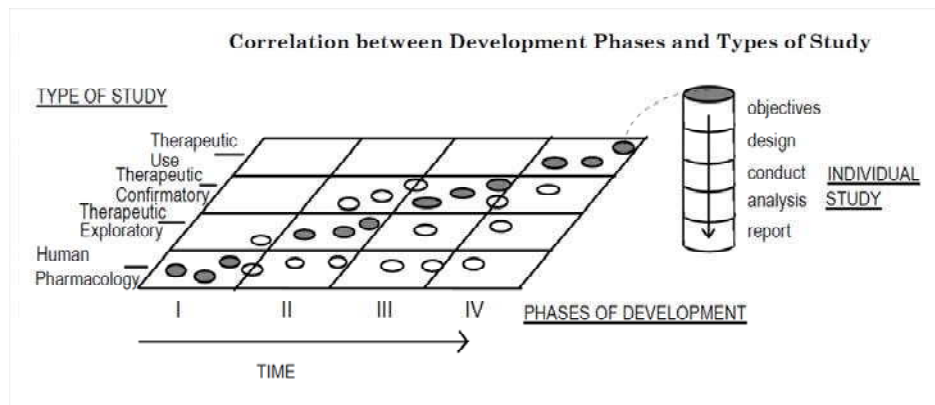
### 3 CLINICAL DEVELOPMENT OF DRUGS AND DEVICES

#### 3.1 CLINICAL DEVELOPMENT PHASES

##### Exploration followed by confirmation

The clinical development of medicinal products is characterised by different phases (Figure 1).<sup>14</sup> In terms of study types, this is reflected by the sequence of exploratory studies, often generating a hypothesis, followed by confirmatory studies testing the hypothesis.

**Figure 1. Clinical development phases and types of studies for a medicinal product**



This matrix graph illustrates the relationship between the phases of development and types of study by objective that may be conducted during each clinical development of a new medicinal product. The shaded circles show the types of study most usually conducted in a certain phase of development, the open circles show certain types of study that may be conducted in that phase of development but are less usual. Each circle represents an individual study. To illustrate the development of a single study, one circle is joined by a dotted line to an inset column that depicts the elements and sequence of an individual study. Source: ICH Guideline, General Considerations for Clinical Trials, 1997<sup>14</sup>

Ideally, the clinical development of novel high-risk medical devices for a specific indication should be characterised by an exploratory phase followed by a confirmatory phase, typically an RCT, even though both phases take time. One important aspect of clinical development is that RCTs can only be designed properly based on the experience of using the device in exploratory trials in selected centres, where not only the device itself but the complete system, including the most optimal procedures for handling and use of the device and shortening the learning curve, is studied. In contrast to most medicines, high-risk devices are typically not tested in healthy volunteers.

##### Introducing safe and effective devices often requires more than conducting trials

Specific attention should be given to ensure the external validity of the trial and in particular the necessary qualifications and training of the human operator beyond the trial setting. This human factor will often co-determine the later safety and effectiveness of the device in routine use. This consideration should not cast any doubt on the importance of RCTs as the highest standard to document clinical safety under controlled conditions and to demonstrate any incremental efficacy, also for devices. For example, in the absence of well-controlled trials, it may be impossible to judge if a 30-day mortality of 10% after the implantation of a percutaneous aortic valve should be considered high or low.<sup>7</sup>

### Comparative trials are essential

The choice of the comparator should in most cases be the standard of care for the target patient population. The standard of care can be watchful waiting, optimal pharmacological treatment, surgical intervention or the use of another device.

Sometimes, the standard RCT study design will need to be adapted to take into account the specificities of devices and the expertise of the centre, e.g. randomised patient referral to a nearby study centre specialising in one of the studied interventions. High quality RCTs can also be conducted with devices.<sup>11</sup> Experience at the FDA has shown that valid and realistic study designs are possible for the controlled evaluation of efficacy and safety of medical devices.

### The gap with the US may widen

In contrast to medicines where a rather complete sequence of clinical development is standard in the pre-marketing stage, the regulation of devices in Europe (in contrast to the US) do not enforce the completion of this sequence in the pre-market setting. Despite the creation of a Global Harmonisation Task Force (GHTF) for device regulations in 1992 ([www.ghetf.org](http://www.ghetf.org)),<sup>3</sup> the pre-market regulations of the FDA and Europe remain very different. In addition to an internal review by the FDA, the Institute of Medicine (IOM) is in the process of assessing whether the FDA's clearance process protects patients as well as it can without limiting improvements in medical devices. (<http://iom.edu/Activities/PublicHealth/510KProcess.aspx>) This review of the medical device regulatory system in the US might widen the gap. The European system is based on the demonstration of safety and performance, whereas the US system requires the pre-market demonstration of safety and efficacy/effectiveness. This leads to entirely different clinical trials. For the demonstration of device performance, an RCT is neither necessary nor appropriate, whereas it is essential for the demonstration of clinical safety and efficacy in a controlled way. The level of study evidence required in Europe is also much less specified compared with the FDA requirements for a PMA application.

## 3.2 HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

### A growing tension between early market introduction and product reimbursement

HTA agencies perform evaluations of clinical safety, effectiveness and cost-effectiveness of novel interventions and technologies. Evidence of effectiveness is increasingly requested by the payers to support coverage decisions,<sup>15</sup> increasing the demand for clinical trials on devices. This goes far beyond what is needed to obtain a CE label. In addition, HTA agencies also have a role in informing healthcare providers and the patients about the added value of a new medical technology or intervention.

**Table 1. The sequence of clinical development and timing of market introduction of novel high-risk devices in Europe and the US.**

	Theoretical sequence over time		
	Exploratory clinical trials	Confirmatory clinical trials (RCTs)	Health Technology Assessment
<b>CE mark system in Europe</b>	Market introduction based on single arm trials demonstrating safety and "performance"		Requires safety and efficacy/effectiveness data for the assessment
<b>FDA PMA process in the US</b>		Market introduction based on RCT demonstrating safety and "efficacy/effectiveness"	



This growing tension between early market introduction and product reimbursement is illustrated in Table 1. Early market introduction in Europe can be situated in the exploratory clinical development phase, whereas payers increasingly want to see high-level evidence of efficacy (a completed confirmatory RCT for a specific indication) before reimbursing the device for that indication. This contrasts with the US where both market introduction and coverage by payers take place after the completion of confirmatory trial(s).

Companies may introduce a request for device reimbursement in European countries while the pre-market randomised trial evaluating efficacy and safety of the same device for the FDA is being started, sometimes conducted in part in Europe with CE marked products.<sup>16, 17</sup> At that stage, HTA agencies such as the Belgian KCE may be asked to review the evidence, and will most often have to conclude that one should wait for the RCT results before drawing valid conclusions. This was the case in three rapid assessment HTA reports by the KCE covering percutaneous aortic valves, endobronchial valves and interspinous devices.<sup>7-9</sup>

The timing of market entry in Europe and the US and the supporting pre-market clinical studies that are in the public domain are listed in Table 2 for the devices evaluated in these three KCE reports. Note that it is not possible to find out how many patients were exposed nor the trial design used to obtain the CE mark. A system of regulatory approval for devices that lacks even a basic level of transparency for independent evaluation (such as HTA) seems unacceptable.<sup>1</sup>

**Table 2. Pre-market clinical data for innovative high risk devices covered in KCE reports, a comparison of market introduction and the supporting studies (including design and patient numbers).**

Device	Clinical data for CE mark	Clinical data for FDA approval
Medtronic CoreValve Percutaneous Aortic Valve (PAV)	March 2007, patients exposed ?	RCT: 1377 patients, start 2010.
Edwards Sapien PAV transfemoral	September 2007, patients exposed ?	RCT PARTNER-US: 1040 patients, start 2007.
Edwards Sapien PAV transapical	December 2007, patients exposed ?	RCT PARTNER-US: 1040 patients, start 2007.
Spiration IBV system (intra bronchial valve)	Before March 2007	RCT: 300 patients, 2007 - 2009.
Pulmonx/Emphasys Endobronchial Valve (EBV)	2003?	RCT VENT: 270 patients planned, started 2004, 321 enrolled, results published 2010. PMA submitted October 2007. No FDA approval ?
Medtronic X STOP Interspinous Process Distraction System	July 2002, patients exposed?	RCT: 191 patients, 2000-2003. FDA approval: November 2005.
Paradigm Spine COFLEX - Interspinous implant	December 2006, patients exposed?	RCT : 460 planned, start 2006, enrollment complete 2010: 380 patients.
Paradigm Spine COFLEX-F - minimally invasive lumbar fusion	December 2006, patients exposed?	?
Medtronic (Sofamor Danek) DIAM Spinal Stabilization System	Before 2006, patients exposed? Note: post-marketing RCT (268 patients, 2006 – 2013)	RCT: 306 patients, 2006 - 2013. RCT: 26 patients, 2008 -2010.

? = information not publicly available

### **Other consequences of the different systems in Europe and the US**

It should be noted that additional CE marked devices exist that are not listed below because no clinical trial activity for an FDA submission or FDA approval could be detected. This illustrates a poorly documented effect of the difference in regulatory systems: only one in five of the 8 500 medical device companies in Europe (probably fewer if one excludes companies belonging to a US group) has approached the US market.<sup>18</sup> In addition, more devices of a particular type are often marketed in Europe compared with the US, e.g. 28 drug eluting stents are CE marked whereas only five have obtained FDA approval. Unfortunately, it is not uncommon that negative trials are not made public. Also, final negative decisions on PMA dossiers are not made public on the FDA website. Therefore, it cannot be excluded that devices continue to be marketed in Europe while having failed in the demonstration of efficacy in the RCT required in the context of a PMA in the US, as illustrated by a negative FDA panel vote for an endobronchial valve system in 2008.<sup>19</sup> Several similar examples are given in a recent paper by Cohen and Billingsley.<sup>10</sup>



## 4 PRE-MARKET DEVICE REVIEW IN THE US

### Two pre-market device review procedures

In the US, the FDA (mainly its Center for Devices and Radiological Health, CDRH) performs the pre-market evaluation of all devices. For device-drug combinations, another FDA centre may take the lead. In 1976, two pre-market device review procedures were introduced in the US: the “pre-market approval” (PMA) and the “pre-market notification,” often referred to as “510(k)”. Different classes of devices exist based on the risk they pose to patients. Class I devices are low risk and most are exempted from any pre-market review (subject to limitations). Class II devices present moderate risks to patients and class III devices are those that support or sustain human life, are of substantial importance in preventing impairment of human health or present a potential, unreasonable risk of illness or injury. In the period from 2002-2007, of the roughly 50 000 devices that entered the market, 71%, 26% and 2% were class I, II and III respectively.<sup>20</sup>

Compared with the PMA process, the 510(k) route is faster, less stringent and less expensive.<sup>20</sup> For devices which are claimed to be “substantially equivalent” to a device already cleared as a 510(k), known as the predicate device, a 510(k) submission is used, which includes performance characteristics that support equivalence. Overall, 85% to 90% of the 510(k)s contain no clinical data.<sup>20</sup> High-risk devices that were on the market before 1976 could be sold under the 510(k) provision. However, new devices that the manufacturer deems to be “substantially equivalent” to such a high-risk device could also win approval under the 510(k) process.<sup>21</sup> The assumption of equivalence may be stretched, as for example the 510(k) clearance of virtual colonoscopy image analysis software, for which no clinical benefit was demonstrated before marketing.<sup>22</sup> For certain class II devices cleared for marketing using a 510(k) procedure, e.g. dynamic stabilisation systems and components for spinal fusion,<sup>9</sup> the FDA is considering the need for additional preclinical and clinical testing requirements based on post-market surveillance information.<sup>19</sup>

### The pre-market approval process

For innovative and high-risk devices without a predicate device, representing 79% of the class III devices, a PMA application is needed, the most stringent type of device marketing application required by the FDA.<sup>20</sup> Under the PMA process, each manufacturer must independently demonstrate “reasonable assurance of the safety and effectiveness” of its device for its intended use. Note that the FDA wording for medicines is stronger, requiring “substantial evidence of effectiveness”. In order to start research trials in the US to be included in a PMA, the sponsor first needs to obtain an Investigation Device Exemption (IDE) approval from the FDA.<sup>23</sup> The US Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) will reimburse the cost of medical devices studied under IDE if they meet certain criteria. The level of reimbursement is up to the cost of a currently marketed, similar product. For diseases or conditions affecting small patient populations (under 4000 patients in the US), the FDA, since 1996, has allowed humanitarian device exemption (HDE) applications, which are similar in both form and content to a PMA application but are exempt from the effectiveness requirements of a PMA. In addition, an HDE differs from a PMA in many other ways such as fees and review timelines.

For a PMA, the FDA requires the study evidence on which device approval is based to be of high quality and ideally consisting of randomised, double-blind studies (pivotal trials). However, most PMA applications contain only a single study.<sup>20</sup> In addition, many studies included in the PMAs for cardiovascular devices have been shown to lack adequate strength, to lack coverage of specific study populations or to be prone to bias.<sup>20, 24, 25</sup> The FDA may call on an advisory panel, but is not bound by those recommendations.<sup>26</sup> Recent high-profile cases involving potentially dangerous defects in widely used cardiovascular devices have increased concerns about the adequacy of pre-market trials and post-market surveillance in establishing the safety of these devices<sup>27, 28</sup>. Problems with effectiveness are not as readily apparent once a device is on the market, in part because post-market efficacy/effectiveness trials of approved devices are rare.<sup>20</sup>

The consequence of this historical and legislative artifact in the US is that clinical data that would never be sufficient to support the approval of a drug can result in approval of a device and divert patients from an effective drug to a less effective device.<sup>22</sup> In 2009, the FDA started an internal review and additionally commissioned the Institute of Medicine (IOM) to examine the medical device regulatory system and to issue recommendations. The IOM report is expected mid-2011. Another recent initiative concerns comparative effectiveness reviews in the US.<sup>26</sup> The comparative effectiveness of drugs and devices used for the same indication will also be explored in this context.

## 5 PRE-MARKET EVALUATION IN EUROPE

### 5.1 THE SYSTEM OF CE MARKING

In contrast to the US, in Europe novel high-risk medical devices do not undergo a pre-market review by Member States or European Authorities. Instead, they have to go through a system of CE marking, the purpose of which is to indicate that the device performs as labelled and that no safety issues were identified. The CE marking for high-risk novel medical devices is applied for by the manufacturer and the conformity assessment is checked by a Notified Body. Notified Bodies are for-profit organisations certified by a Member State Competent Authority. It is important to note that the aim of pre-market clinical studies is to illustrate safety and performance, not to prove efficacy.

For most low risk devices (class I, e.g. wheelchairs, adhesive bandages, etc.), the manufacturer is allowed to affix a CE mark (self-certification) and to register the product with a national Competent Authority.<sup>3</sup> The national Competent Authorities will check through their audit and inspection programmes to ensure that the manufacturer has complied with all the requirements. It should be noted that the CE marking system is also applied to many non-medical products.

#### **Notified Bodies**

Notified Bodies perform conformity assessments or pre-market reviews (including clinical data review) of active implantable medical devices, class II and III devices, and class I devices with a measuring function or supplied under sterile conditions.<sup>3</sup> All Competent Authorities have a system of auditing Notified Bodies; in addition, a system is in place to ensure uniformity of auditing. For instance, the Competent Authority will audit the relevant Notified Body located in its country if safety issues with a marketed device are reported. For drug-device combination products where a scientific opinion from a national medicinal competent authority or from the EMA has been sought, the Notified Body is expected to consider the comments of these medicines agencies but remains free to make the final decision on the device. In the case of devices containing a human blood derivative, the Notified Body can only decide positively if the EMA's scientific opinion is favourable.<sup>3</sup>

A company is free to choose any of the designated Notified Bodies. There are about 80 Notified Bodies currently designated for a total of 31 countries in the European Economic Area (EEA). Companies not present in the EEA have to appoint an authorised representative within the EEA.<sup>26</sup> Notified Bodies are not on a level playing field in terms of their criteria for approval.<sup>29</sup> Some Notified Bodies have only two or three staff.<sup>10</sup> Companies may work with different Notified Bodies for different devices and Competent Authorities are aware that companies could select a Notified Body that is likely to be less stringent in the assessment of a particular device.<sup>10</sup> The Notified Body Operating Group (<http://www.nbog.eu/>) is working on this issue and a rewrite of the device directives is expected to provide a solution.<sup>30</sup> The pre-market evaluation/certification of a device by a Notified Body, resulting in a CE label, is performed only once for the entire European market. There is, however, a safeguard clause which Member States can invoke if evidence of a major public health concern is identified. Recertification of the device is performed by the Notified Body typically after 3 to 5 years.

## 5.2 PRE-MARKET CLINICAL TRIALS

### **Pre-market clinical trials in Europe are not made public**

In the absence of robust and public statistics, we have tried to conduct a survey among the Notified Bodies on the number of patients exposed and the type of trial design used before a CE mark is applied to a novel high-risk device. Three major Notified Bodies were requested by the Belgian Competent Authorities to complete a simple questionnaire on the number of patients exposed to the innovative device pre-CE mark and on the type of trial design (randomised or not). This information (without identification of the device) was requested for cardiovascular implantable devices with or without an active substance and for other implantable devices with an active substance. Unfortunately, no reply was obtained within the timeframe of the project. Collecting this type of data turns out to be very difficult, if not impossible.

This was also the case for 192 recalled devices when researchers from the UK tried to obtain pre-market clinical data from the manufacturers and six Notified Bodies.<sup>1,31</sup> Only four companies (2%) provided any clinical data. Confidentiality seems to overrule transparency in Europe much more than in the US.<sup>10</sup>

Similarly, Competent Authorities in the Netherlands (legally entitled to control the industry) encountered difficulties in obtaining technical documentation of class III devices from industry.<sup>32</sup> Devices studied included nine coronary stents, seven total hip implants and nine silver-containing wound dressings. It is of interest to note that even Competent Authorities have to rely on a Google internet search to identify class III devices being marketed in Europe (as there is no comprehensive list or database yet). The report states that major shortcomings were identified in the documentation received, in particular concerning the clinical evaluation of the device.<sup>32</sup>

The report does not provide specific information on trial design or subjects exposed. Based on the grey literature<sup>29</sup> and informal contacts with the Competent Authorities, it seems that studies rarely include a study hypothesis or sample size calculation<sup>29</sup> and that the number of patients evaluated varies by the indication but is typically less than 100 patients. These studies are often referred to as single arm “feasibility” trials or “performance” trials. Only for drug-eluting stents is the minimum number of patients exposed in the pre-market phase more or less in the public domain. Based on the potential safety issues that were identified, the number of patients studied increased over time from 50 to 300 (no RCT required). It is very important to note that an evaluation of clinical efficacy is not part of the pre-marketing evaluation in Europe.

Based on a large subset of protocols that were reviewed in 2010, representatives of Belgian Ethics Committees reported that nearly all trials with high-risk devices in Belgium are conducted after the CE mark has been obtained, and that the identified pre-CE mark trials were not randomised.

Members of Ethics Committees and Competent Authorities are often confronted with a lack of clinical research expertise at small device companies. Unfortunately, Notified Bodies may also lack the expertise to interpret clinical data and clinical safety signals.<sup>1</sup> In this regard, the European Society of Cardiology has recommended that independent expert physicians should be involved in reviewing decisions of new class III devices.<sup>13</sup>

### **Some positive news**

The positive news, however, is that, based on information informally obtained from the Competent Authorities of several Member States, the number of clinical trials with high-risk devices has clearly increased after March 2010 when Directive 2007/47/EC, became effective. Some of these trials are randomised. Before the start of a trial, the manufacturer must notify the Competent Authority of a proposed Clinical Investigation and must submit the required information. In the UK, 64 clinical investigations on medical devices were notified in 2009. It is recommended but not mandatory to discuss the design with the Notified Body or a Competent Authority.<sup>26</sup>

For high-risk devices, trial authorisation by the Competent Authorities is needed in each country where the trial is conducted, but the procedure differs significantly by

Member State. Some Member States actively review the documentation submitted, including the trial design. Other Member States have opted for the passive permission route (no review). The combination of a less stringent Notified Body and possible passive permission continues to allow market entry of high-risk devices based on a minimal clinical data set, without exposing any patient, or only a very low number of patients, to the device in the pre-market phase.

## 5.3 REGULATIONS

### The Directives

In the European Economic Area, the Active Implantable Medical Devices Directive (90/385/EEC), covering cardiac pacemakers and other active implantables was introduced in July 1993. The major Medical Devices Directive (93/42/EEC) covered all other devices (excluding in vitro diagnostics), and had a transitional period until July 1998. The In Vitro Diagnostics (IVD) Directive 98/79/EC was introduced in June 2000 with a three year transitional period.<sup>4</sup> In 2007, the previous directives were amended by Directive 2007/47/EC, which became effective in March 2010.<sup>5</sup> The Medical Devices Directives define four categories of device, graded accordingly to the risk assessment (I, IIa, IIb, III). The essential requirements are the standards which have to be met by the manufacturer. The directives require manufacturers to report all serious adverse incidents to the National Authorities under the so-called Mandatory Vigilance scheme. Only the Directives are legally binding documents; they are underpinned by standards and by guidance documents.<sup>3</sup> The standards are elaborated by the European Standards Group and many were subsequently adopted into international standards by the ISO (International Standards Organisation). There are also technical guidance documents (so-called MEDDEV documents), which are generated by the European Medical Device Expert Group convened by the European Commission.<sup>3</sup> In 2009, the Directorate General for Health and Consumer Affairs (DG Sanco) became responsible for medical devices within the European Commission (before 2009, DG Enterprise was responsible).

The use of the European database on medical devices (EUDAMED) is obligatory as of May 2011.<sup>33</sup> It will contain information on manufacturers and authorised representatives, on devices and certificates, and on vigilance and clinical investigations (protocol title and primary objective only, entered by the Competent Authority where the trial is notified first). In the future, this database will thus serve as a non-public registry of device clinical trials. It will, however, not contain trial design information. A medical device working group is drafting non-public summary device information report that should also be available through EUDAMED in the future, and which may get updated with post-marketing data. The need for a public trial registry has also been discussed.<sup>34</sup> The Medical Devices Directive mentions that clinical trials should adhere to the Declaration of Helsinki.<sup>35</sup> This implies entering the trial in a publicly accessible trial registry before the first patient is recruited. It remains unclear whether this requirement is actively checked by all Competent Authorities and Ethics Committees granting the conduct of a trial. The Declaration of Helsinki also requires that the results of the study are published, so physicians can fully inform their patients. In practice, however, the pre-market clinical trials in Europe are most often not made public by the manufacturer.

**Clinical investigations shall be performed unless it is duly justified to rely on existing clinical data**

Many manufacturers continue to successfully support their class I and II devices in Europe with published data only, demonstrating conformity or similarity to a marketed device. The conduct of prospective trials for higher risk devices is still not mandatory. If conducted, most are non-randomised, single arm studies. Directive 2007/47/EC states that, in the case of implantable devices and devices in Class III, clinical investigations shall be performed unless relying on existing clinical data is duly justified.<sup>5</sup>

The EC (European Commission) published the MEDDEV 2.7.1 Appendix I in December 2008, the MEDDEV 2.7.1 Rev.3<sup>36</sup> in December 2009, and the MEDDEV 2.7/4 guidelines<sup>37</sup> in December 2010. These documents are designed to help manufacturers and Notified Bodies in the clinical evaluation of medical devices. MEDDEV 2.7.1 Appendix I covers the clinical evaluation of coronary stents. The wording on trial design enforcing randomised trial(s) is not strong and a single arm study design can still be selected by the device company: *“Controlled clinical trials shall be conducted when necessary to substantiate claims made by the manufacturer. The demonstration of the benefit-risk profile of the stent system under investigation may require a randomised comparative study design.”* In general, it remains unclear how a benefit-risk analysis can be conducted in case only device performance (and not clinical benefit) has been assessed.

The 2009 revision 3 of MEDDEV 2.7.1 was based on the Global Harmonisation Task Force (GHTF)'s international regulatory guidance document on clinical evaluation (SG5/N2R8:2007). The December 2010, MEDDEV 2.7/4 guidelines<sup>37</sup> were based on the SG5/N3:2010 guidance document of the GHTF. However, for high-risk devices, this guidance does not provide any specific requirement on the depth and extent of the pre-marketing clinical evaluations. The clinical evaluation and its outcome shall be documented and included and/or fully referenced in the technical documentation of the device.<sup>5</sup> The guidance mentions that all data sets should be included. However, there is no publicly available summary describing the basis for granting a CE mark<sup>10</sup> and there is no obligation to include the results of all clinical studies in the product insert. A reason mentioned by industry representatives (but not supported by data) for not making the results of clinical trials public is the relatively weak intellectual property protection of medical devices when compared to medicinal products. In addition, Directive 2007/47/EC specifies that all parties involved in the application of the Medical Devices Directives are bound to observe confidentiality with regard to all information obtained in carrying out their tasks.<sup>5</sup> Should these arguments outweigh considerations on patient safety and the provisions of the Declaration of Helsinki, which are also required to be followed according the same Directive<sup>5</sup>?



## 6 ETHICAL AND MEDICO-LEGAL ASPECTS

### 6.1 PATIENT INFORMED CONSENT

#### **The use could be called experimental**

The regulations in Europe allow an early market introduction for high-risk medical devices at a time when the device cannot yet be considered to have an established routine clinical use indication, suggesting the use could be called experimental. Often, the confirmatory clinical development phase is still to be initiated or is ongoing. For the patient, this can imply earlier access to a potentially lifesaving device, but at the risk of insufficiently demonstrated efficacy and potential safety issues. In addition, there is an often-raised argument that conducting trials hampers innovation, and that RCTs with devices are more complex to conduct compared to drugs. One concern is that RCTs for devices performing sham (or placebo) surgery as comparator is not considered ethical. Whereas such design can prove efficacy, it may be more appropriate to document efficacy versus the reference treatment (watchful waiting, device, drug, surgery, etc.). The idea of patient safety versus innovation seems to be central to the debate as to whether Europe should go for pre-market regulations similar to those of the US. Awaiting the possible implementation of changes to the Medical Devices Directive, it is crucial to consider transitional measures, guaranteeing optimal transparency regarding the safety risks to patients treated with high-risk medical devices in the post-market but still experimental phase in Europe.

#### **Specific guarantees or patients' rights are lacking**

Patients treated with a high-risk medical device in the experimental phase are often not aware of the risks and specific guarantees, or patients' rights are lacking or are often unclear. European regulations of medical trials and research ethics (e.g. the Declaration of Helsinki, The European Convention on Human Rights and Biomedicine, The Clinical Trials Directive) are mainly focused on clinical trials and consider the scientific responsibility for protection of the dignity, integrity, vulnerability and rights of the human person as a basic ideal. Hence, several guarantees, such as systems of research Ethics Committees, written informed consent, specific liability systems, etc. have been integrated in legislation. Yet, there seems to be no reason to grant less protection to patients who are treated with a high-risk medical device in the experimental phase outside the context of a trial than to those patients who participate in a trial.

Although innovative techniques and devices raise numerous general ethical questions for society (e.g. equity, choices in healthcare, etc.), in the next paragraphs, we will focus on the most important legal-ethical topics from the patient's point of view.

#### **The European Convention on Human Rights and Biomedicine**

The European Convention on Human Rights and Biomedicine (<http://www.conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/I164.htm>) intends to protect the rights of patients for preventive, diagnostic, therapeutic and research applications.<sup>38</sup> The majority of the EU Member States have signed it (but not Belgium, UK, Germany, Austria, etc.) and a number have ratified it. Countries that have not signed this convention may have developed their own legislation to protect patients' rights. Most widely accepted general patients' rights are incorporated in the Convention, such as the right to be adequately informed, the right to freely give or refuse consent to a medical intervention, the right to equitable access to healthcare etc. Yet, these rights are formulated in a very general way, and the application to the particular situation of high-risk medical devices in an experimental phase, outside the context of a clinical trial, is unclear.

In the experimental phase after early market introduction, outside the context of a trial, there are no laws specifically targeting the topic of patients' rights. It is interesting to take a closer look at the extent to which "general" patients' rights are able to guarantee the necessary protection for patients in this situation. The right to informed consent, which is particularly relevant for this topic, is guaranteed in all Member States that enacted a patients' rights act. There are however, numerous differences in the modalities. It is therefore necessary to study the details in legal rules in every Member State. As this falls out of the scope of this project, we limit ourselves to give the example of the Belgian Patients' Rights Act.<sup>39</sup>

### **The Belgian Patients' Rights Act**

In principle, informed (oral or written on the patient's or the physician's demand) consent is needed for every medical intervention of a health care professional (art. 8 § 1 Patients' Rights Act). Consequently, the patient needs to consent to the treatment with a high-risk medical device. The problematic issue with regard to high-risk medical devices relates to the content of the information. The Patients' Rights act states that this information should include the aim, the character, the urgency, the period, the frequency, the relevant contra-indications, the side-effects and the risks of the intervention, the aftercare, the possible alternatives and the financial consequences (art. 8 § 2). This is a non-exhaustive list. It is up to the treating physician to complete the information to the extent he/she assumes necessary for the patient to give informed consent. What should be understood by the "risks" of the intervention? Does this concept mean that the healthcare professional is obliged to inform the patient of the risk linked to the use of the high-risk medical device in the stage of early market introduction? It seems rather impossible for the physician to inform the patient in this regard, since there is no public document summarising the available clinical data at the moment of market introduction of novel high-risk devices in Europe.

### **The Clinical Trials Directive**

The Clinical Trials Directive was introduced to implement good clinical practice in the conduct of clinical trials on drugs for human use.<sup>40</sup> It does not apply, however, to trials for other biomedical products, such as medical devices, leading to uneven protection of research subjects and difficulties in setting up trials.<sup>41</sup> Some Member States, however, enlarged the scope of the Directive in their national legislation and included medical devices in the field of application. Belgium is one of them. The Belgian law concerning experiments on the human person refers to any trial, study or research with an experimental character. It states that the patient's written informed consent is needed to participate in a trial (art. 6).<sup>42</sup> The information relates to the character, the circumstances, the scope, the targets, the consequences, the expected advantages, the risks linked to the trial, the identification and the advice of an Ethics Committee.

## **6.2 THE ROLE OF AN ETHICS COMMITTEE**

In Belgium, whereas the assessment and agreement by an Ethics Committee is required for the implantation of medical devices within a trial, there is no such requirement for those devices in the experimental phase outside a clinical trial context. Yet, for clinical trials, the Ethics Committee needs to assess several elements that are also relevant to the implantation of high-risk medical devices outside a clinical trial, such as the assessment of the balance between the advantages and the risks for the patient, the aptness of the location, the content of the written information and the procedure to obtain consent (art. 11 § 4).

If, in the future, an Ethics Committee opinion is sought for pre- or post-market clinical trials involving medical devices, it will be important to consider the availability of specific expertise in this domain. This may be difficult to achieve at the level of all Ethics Committees. Interestingly, in the concept paper on the revision of the Clinical Trials Directive, a coordinated assessment procedure (CAP) is considered, whereby joint assessment by the Member States of clinical trials with medicines is stressed.<sup>43</sup>



Under the CAP, it would be up to each Member State to divide tasks between the Competent Authority and the Ethics Committee. In that scope, it would be an option to grant the task of the risk benefit assessment to the Competent Authority.

### 6.3 LIABILITY

According to the Directive concerning liability for defective products, a producer is liable for the damage caused by a product defect even without fault.<sup>44</sup> A product is defective when it does not provide the safety that a person is entitled to expect, taking all circumstances into account, including the presentation of the product, the intended use within a reasonable extent and the time when the product was put into circulation. The problem with the application of this Directive to high-risk medical devices in the experimental phase is that a CE marked device is considered and presented as “safe” for the patient, whereas one could question the level of safety as it was most probably not tested in a controlled trial setting (RCTs are not required for obtaining a CE mark). It is unclear if it is the producer’s responsibility to make sure that the patient is informed of the possible risk of using the device in the experimental phase. Moreover, one of the possible exemptions of liability for the producer is that the state of scientific and technical knowledge at the time of marketing was insufficient to enable discovery of the defect. This is, in principle, mostly the case when giving access to a high-risk medical device in the experimental phase. Consequently, it is doubtful if patients implanted with high-risk medical devices will be able to benefit from this liability system in case of harm.

Although the European Clinical Trials Directive states that provisions need to be made for insurance or indemnity to cover the liability of the investigator or the sponsor (art. 3.2 f), it does not mandate a particular liability system. The concept paper on the revision of the Clinical Trials Directive envisions the policy option to oblige Member States to provide for indemnification for damages incurred during clinical trials performed in their territory.

Today, most of the Member States apply their general liability regime in case of medical errors or negligence in providing healthcare. A few Member States have introduced specific liability rules increasing protection for patients. This implies that citizens of different Member States do not benefit from the same protection regarding potential liability resulting from healthcare interventions. The Belgian law opted to integrate a system of no-fault liability in the Clinical Trials Act. Patients taking part in a clinical trial in Belgium benefit from a no-fault system that rests (or “centralises”) liability with the “sponsor” of the trial if damage is caused by the trial.

In Belgium, no-fault legislation for the compensation of medical harm has been enacted but not yet enforced.<sup>45</sup> It is doubtful, however, if harm caused by a high-risk medical device in the experimental phase will easily lead to compensation. If harm cannot be compensated via the no-fault system, patients will have to prove a fault in order to get compensation, which is often difficult, costly and time-consuming.

In contrast to the liability dispositions in the clinical trials act, patients benefiting from high-risk medical devices in the experimental phase cannot benefit from any specific dispositions on the centralisation of liability. Yet, it is often unclear as to whom the liability claim needs to be addressed: Is it the manufacturer? Is it the Notified Body who failed to make a proper assessment of the device? Is it the implanting physician, having omitted to make a proper risk assessment even if no guidelines are available or having omitted to inform the patients on the risks?

## 7 CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

### 7.1 THE LONG-TERM PERSPECTIVE AT THE EUROPEAN LEVEL

#### Legislative changes needed at the European level

##### *Actions needed for the pre-market demonstration of efficacy and safety*

The discrepancy between the European and US situations highlights the need for a significant change in legislation on this side of the Atlantic. FDA considers RCTs are critical for statistical validity. The same agency considers RCTs as ethical if designed according to the US current Good Clinical Practices. In a recent report of the World Health Organisation, regulatory agencies have been called upon to ensure that whenever possible, high quality randomised trials are completed prior to granting marketing approval of high-risk medical devices.<sup>26</sup>

This is currently not the case in Europe, leading to earlier market introductions compared with the US, at a time when the exploratory clinical development phase is not yet completed and the confirmatory phase has yet to be initiated. Despite the increase in clinical trial activity induced by the EU Directive 2007/47/EC, the remaining variation in the stringency of clinical review both at the level of Notified Bodies and the Competent Authority level is not optimal to guarantee patient safety in a uniform way for EU citizens. The argument that conducting clinical trials is too high a hurdle for small companies lacking clinical expertise and financial support is insufficient when confronted with patients' safety and expectations for effective treatments.

Therefore, for innovative high-risk devices, the future EU Device Directive should move away from requiring "device performance" data only to also require pre-market data that demonstrate "clinical efficacy or effectiveness". The current requirement in the regulation to evaluate the benefit-risk ratio already seems to be in contradiction with the current absence of controlled assessment of clinical benefit (efficacy) and clinical safety. A better standardised high quality review of clinical study protocols and results both at the level of Notified Bodies and Competent Authorities should be realised in order to guarantee patient safety in a more optimal way. Whenever possible, high quality randomised trials can be<sup>11</sup> and should be completed prior to granting marketing approval of innovative high-risk devices. This should result in an approved indication for the device. As for medicines, specific regulations are needed for devices aimed at very small target populations.

Instead of trying to streamline a very fragmented system of Notified Bodies and Competent Authorities, a more straightforward way to achieve the goals discussed above could be to centralise expertise. This could be realised under the EMA umbrella, as was done for advanced therapy products. Centralisation of all devices was also suggested by the European Society of Cardiology.<sup>13</sup> The transfer of evaluation and approval to a centralised body may, however, be more urgent for innovative high-risk devices than for other lower risk devices.

- **For innovative high-risk devices the future EU Device Directive should move away from requiring clinical safety and "performance" data only to also require pre-market data that demonstrate "clinical efficacy".**
- **Competent Authorities and Notified Bodies should ensure that, whenever possible, high quality randomised trials are completed with clinically relevant endpoints prior to granting marketing approval of innovative high-risk devices.**
- **Centralizing the evaluation of high-risk devices at European level might be a viable alternative and should be considered.**

### ***Actions needed to increase the transparency of information***

In contrast to the regulation of pharmaceuticals where the EMA makes European Public Assessment Reports (EPARs) public, no document is made public summarising the available clinical data at the time of market introduction of novel high-risk devices in Europe. This lack of transparency and availability of public data makes it impossible for HTA bodies to critically review in detail the clinical data sets used to obtain CE marking. Also, physicians can only practice evidence-based medicine and patients can only make an informed judgment if all available clinical study results are made public in a transparent way.

This lack of transparency may explain why, in contrast to the situation in the US, patient safety aspects of the European approach for high-risk devices have not been widely discussed in peer reviewed journals. This trend was reversed during the finalisation of this report with the publication of a series of articles on European medical device regulations in the *British Medical Journal*<sup>1, 2, 10-12</sup>. The main message is the same as in this report: “the regulation is in need of a major overhaul”.<sup>2</sup> Also, a policy report by the European Society of Cardiology was published.<sup>13</sup> It includes a number of recommendations for the EU Commission which are mostly in line with those formulated in our report, with respect to the need for transparency and standardisation of device evaluations.

For pharmaceuticals, HTA agencies in collaboration with the EMA have tried to obtain access to more complete sets of (unpublished) clinical trial results. The EU Clinical Trials Register now also provides protocol-related information to the public, but only for trials with medicines. Similar initiatives may need to be developed for novel high-risk medical devices in Europe. In the US, since 2007 full transparency is assured by the obligatory registration of trial protocols and study results, both for drugs and devices.<sup>46</sup> HTA agencies should at least have access to the obligatory registry of device clinical trials (EUDAMED). Regulatory agencies should ensure that all the results of all conducted studies are made available to HTA agencies and to the public, as is the case in the US.

- **The new pre-market procedure should result in an approved indication for the device and a publicly available product documentation including the full results of all trials. This transparency is required to allow physicians to practice evidence-based medicine, patients to make an informed decision and HTA agencies to produce the correct assessment.**

### **The need for harmonised guidance for pre-market clinical trials and the role of HTA agencies**

Ideally, European HTA agencies should jointly prepare an algorithm which clearly describes the clinical evidence that is necessary for a meaningful evaluation. For pharmaceuticals, HTA agencies in collaboration with the EMA are already exploring ways to provide input during clinical development.

A stronger harmonisation of pre-marketing requirements for clinical trials between regions of the world should be the aim for innovative high-risk devices. In this regard, initiatives to develop international guidance documents for the pre-market clinical trials by type of high-risk device need to be stimulated.<sup>12</sup> Such guidance documents have proven to be of value for more standardised high quality clinical development of medicinal products. Not only professional societies<sup>13</sup> but, ideally, HTA agencies should also be involved in this activity, e.g. proposing study endpoints that will be needed for cost-effectiveness evaluations. Such documents should also further the standardisation of evaluations across Notified Bodies and Competent Authorities.

- **European HTA agencies may consider jointly preparing an algorithm which clearly describes the clinical evidence necessary for a meaningful evaluation of innovative high-risk devices.**
- **Guidance documents for pre-market clinical trials by type of high-risk device need to be developed. HTA agencies should also be involved in this activity.**

### Implications for the payers

Payers will be more willing to cover expensive innovative devices if they have proven their added value in terms of clinical efficacy in a comparative trial with the standard of care.

In the US, the US Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) will reimburse the cost of medical devices studied in the pre-market setting if they meet certain criteria. The level of reimbursement is up to the cost of a currently marketed, similar product. In order to lower the financial hurdle, payers in Europe should also consider such co-financing of innovative high-risk devices used in pre-market clinical trials, provided these trials are well-controlled and have clinically relevant endpoints. As payers and systems in Europe differ considerably by Member State, it is more complex to realise such co-financing compared with the US.

- **Payers in Europe should consider, as is the case in the US, co-financing of innovative high-risk devices used in pre-market clinical trials.**

### Implications for the industry

What could be the consequences for industry if Europe moves away from requiring “performance” data only to also requiring pre-market data that demonstrate “clinical efficacy” for innovative high-risk devices?

Industry could benefit if a positive reimbursement can be better planned, and if potential liability risks of too-early market entry can be reduced. Smaller engineering-based device companies should be made aware of the growing importance of generating clinical evidence and the specific expertise required.

Companies would see a delay in market introduction in Europe for innovative high-risk devices and potential sales lost. However, as payers become less willing to pay in absence of efficacy data, these sales might be lower than expected anyway.

Manufacturers who try to introduce an innovative high-risk device also on the US market already plan the RCT investment today. As discussed above, payers in Europe should consider, as is the case in the US, co-financing of innovative high-risk devices used in pre-market clinical trials.

- **The device industry should be made aware of the growing importance of generating clinical evidence and the specific expertise this requires.**

### Implications for the patient

For the patient, the current system in Europe can mean earlier access to a potentially lifesaving device, but at the risk of insufficiently documented efficacy and potential safety issues. Even excess mortality cannot be excluded as the clinical evaluation of the device is often very limited at that stage and not made public.

If the recommendations are implemented, more evidence on safety and efficacy would be publicly available at the time of market introduction. This should result in better informed decision making by the physician and the patient.

Patients should be adequately informed of the possibility of participating in pre-market clinical trials of innovative high-risk devices. In such a setting, full patient information and written patient informed consent should be the rule.

A more complete clinical evaluation in the pre-market phase will reduce the risk for the patient, not eliminate it. Post-market surveillance will remain necessary to detect infrequent or long-term complications.

- **Patients should be explained that a more complete clinical evaluation in the pre-market phase will reduce the risk but not eliminate it.**

## 7.2 TRANSIENT SOLUTIONS AT MEMBER STATE LEVEL

Awaiting a reworked Medical Device Directive in Europe, the responsibility for demonstrating clinical efficacy and further document patient safety (after marketing) is left to the marketing company, medical societies and hospital directors. At least in Belgium, hospitals may want to advertise the early adoption of innovative devices on their website, inducing other hospitals to follow their example. Awaiting inclusion of the device in the list of reimbursed devices, patients may be charged an important co-payment although the use of the new device may not be the best choice in terms of patient safety and efficacy.

The hypothesis that manufacturers generate a higher level of clinical evidence than that required by the regulators is unrealistic.<sup>15</sup> Depending on the local policy of the company and the Member State, novel high-risk medical devices may or may not be introduced first in selected experienced centres. Such controlled introduction of high-risk innovative devices can be stimulated by programmes (trials, often patient registries) of conditional reimbursement with evidence gathering, as is being implemented in France. However, such initiatives do not prevent the sales and use of the device beyond the trial setting, with patients being fully charged for the device. Unless the company strictly controls this market introduction, the expertise of the physicians using the high-risk device may vary considerably between Member States and potentially put the uninformed patient at risk.

With regard to patient safety of medical devices, the major control point in Europe is post-marketing surveillance rather than pre-marketing as is the case for medicines.<sup>3</sup> Post-market surveillance is, however, hampered by an ongoing struggle with both under-reporting of the numerator (the number of adverse events) and a lack of data about the denominator (the total number of exposures).<sup>21</sup> These numbers are also lacking for devices.<sup>1</sup> Without active analysis, this important control point often remains an empty shell and a false reassurance of patient safety. In this context, it has been reported that many manufacturers fail to fully fulfil their legal responsibility to collect product data once their device is on the market.<sup>10</sup> The industry statement that no information is available to suggest that patient safety in Europe has been compromised may thus need to be interpreted with caution.<sup>10</sup>

- **Awaiting a reworked Medical Device Directive, patient risk should be minimised at the Member State level by improving transparency with regard to the available clinical data and by limiting the market introduction of novel high-risk devices with minimal clinical data to centers with the necessary expertise. Preferably, this should be done under an appropriate research protocol (RCT if possible). This requires the commitment of the Competent Authorities, the marketing company, the physicians and the hospitals.**
- **The ethical issues associated with the early market introduction of innovative high-risk devices should be studied further by the commissions and organisations that provide ethical guidance to the physicians and hospitals.**

## 8 REFERENCES

1. Thompson M, Heneghan C, Billingsley M, Cohen D. Medical device recalls and transparency in the UK. *BMJ*. 2011;342:d2973.
2. Wilmshurst P. The regulation of medical devices. *BMJ*. 2011;342:d2822.
3. Jefferys DB. The regulation of medical devices and the role of the Medical Devices Agency. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(3):229-35.
4. Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices Official Journal L 169 , 12/07/1993 P. 0001 - 0043 1993. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31993L0042:EN:HTML>
5. Directive 2007/47/EC of the European Parliament and of the Council of 5 September 2007 amending Council Directive 90/385/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices, Council Directive 93/42/EEC concerning medical devices and Directive 98/8/EC concerning the placing of biocidal products on the market., 2007. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:247:0021:01:EN:HTML>
6. Committee for Advanced T, Secretariat CATS, Schneider CK, Salmikangas P, Jilma B, Flamion B, et al. Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(3):195-201.
7. Van Brabandt H, Neyt M. Percutaneous heart valve implantation in congenital and degenerative valve disease. A rapid Health Technology Assessment. Vol. 95. Federal Healthcare Knowledge Centre, KCE, Brussels 2008.
8. Van Brabandt H, Neyt M. Endobronchial valves in the treatment of severe pulmonary emphysema: a rapid Health Technology Assessment. Vol. 114. Federal Healthcare Knowledge Centre, KCE, Brussels 2009.
9. Stordeur S, Gerkens S, Roberfroid D. Interspinous implants and pedicle screws for dynamic stabilization of lumbar spine: a rapid Health Technology Assessment. Vol. 116. Federal Healthcare Knowledge Centre, KCE, Brussels 2009.
10. Cohen D, Billingsley M. Europeans are left to their own devices. *BMJ*. 2011;342:d2748.
11. Freemantle N. Commentary: Evaluating and regulating device therapy. *BMJ*. 2011;342:d2839.
12. Fraser AG, Krucoff MW, Brindis RG, Komajda M, Jr SC. Commentary: International collaboration needed on device clinical standards. *BMJ*. 2011;342:d2952.
13. Fraser AG, Daubert JC, Van de Werf F, Estes NA, 3rd, Smith SC, Jr., Krucoff MW, et al. Clinical evaluation of cardiovascular devices: principles, problems, and proposals for European regulatory reform: Report of a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011.
14. International Conference on Harmonisation. Guideline E8. General Considerations for Clinical Trials. 1997.
15. Migliore A, Ratti M, Cerbo M, Jefferson T. Health Technology Assessment: managing the introduction and use of medical devices in clinical practice in Italy. *Expert Rev Med Devices*. 2009;6(3):251-7.
16. Kaplan AV, Baim DS, Smith JJ, Feigal DA, Simons M, Jefferys D, et al. Medical device development: from prototype to regulatory approval. *Circulation*. 2004;109(25):3068-72.
17. Fann JJ, Chronos N, Rowe SJ, Michiels R, Lyons BE, Leon MB, et al. Evolving strategies for the treatment of valvular heart disease: Preclinical and clinical pathways for percutaneous aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71(3):434-40.
18. Audry A, Ghislain J. *Le Dispositif Medical*. Paris, France: Presses Universitaires de France. 2009;55; 57.
19. FDA. Accessed March 2011. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm185312.htm>
20. Hines JZ, Lurie P, Yu E, Wolfe S. Left to their own devices: breakdowns in United States medical device premarket review. *PLoS Med*. 2010;7(7):e1000280.
21. Lenzer J. Watching over the medical device industry. *BMJ*. 2009;338:b2321.



22. Feldman MD, Petersen AJ, Karliner LS, Tice JA. Who is responsible for evaluating the safety and effectiveness of medical devices? The role of independent technology assessment. *J Gen Intern Med.* 2008;23 Suppl 1:57-63.
23. Saviola J. The FDA's role in medical device clinical studies of human subjects. *J Neural Eng.* 2005;2(1):S1-4.
24. Dhruva SS, Bero LA, Redberg RF. Strength of study evidence examined by the FDA in premarket approval of cardiovascular devices. *JAMA.* 2009;302(24):2679-85.
25. Kramer DB, Mallis E, Zuckerman BD, Zimmerman BA, Maisel WH. Premarket clinical evaluation of novel cardiovascular devices: quality analysis of premarket clinical studies submitted to the Food and Drug Administration 2000-2007. *Am J Ther.* 2010;17(1):2-7.
26. World Health Organisation. Clinical evidence for medical devices: regulatory processes focussing on Europe and the United States of America. Background paper 3. Medical Devices: Managing the Mismatch. An outcome of the Priority Medical Devices project. In; 2010.
27. Maisel WH. Semper fidelis--consumer protection for patients with implanted medical devices. *N Engl J Med.* 2008;358(10):985-7.
28. Rao SV, Califf RM, Kramer JM, Peterson ED, Gross TP, Pepine CJ, et al. Postmarket evaluation of breakthrough technologies. *Am Heart J.* 2008;156(2):201-8.
29. Tinkler J. Regional Differences in Medical Device Development *Applied Clinical Trials.* 2009(Feb3, 2009.).
30. Minor J. The Recast Clarified By The EU Commission. . In: The Medical Device Directive and the Future Recast Informa Life Sciences seminars, Brussels, 21 January 2011; 2011.
31. Heneghan C, Thompson M, Billingsley M, Cohen D. Medical-device recalls in the UK and the device-regulation process: retrospective review of safety notices and alerts. *BMJ Open.* 2011;155.
32. Roszek B, de Bruijn A, Pot J, van Drongelen A. Assessment of technical documentation of Class III medical devices. National Institute for Public Health and the Environment, The Netherlands (RIVM) Report 360050021/2010. 2010. Available from: [www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)
33. European Commission. Commission decision of 19 April 2010 on the European Databank on Medical Devices (Eudamed) (2010/227/EU). In: Official Journal of the European Union; 2010.
34. Sim I. Trial registration for public trust: making the case for medical devices. *J Gen Intern Med.* 2008;23 Suppl 1:64-8.
35. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Seoul. 2008.
36. European Commission. MEDDEV. 2.7.1 Rev.3 December 2009. Guidelines on Medical Devices. Clinical Evaluation: a Guide for Manufacturers and Notified Bodies. 2009.
37. European Commission. MEDDEV 2.7/4 December 2010. Guidelines on Medical Devices. Clinical Evaluation: a Guide for Manufacturers and Notified Bodies. 2010. Available from: [http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2\\_7\\_4\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2_7_4_en.pdf)
38. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine, Available from: <http://www.conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/164.htm>
39. Patients' Rights Act 22 August 2002, Belgisch Staatsblad 26 September 2002 Available from: <http://www.ejustice.just.fgov.be/wet/wet.htm>
40. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use, Official Journal L121/34 Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:EN:PDF>
41. Detailed guidance for the request for authorization of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial, Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2010:082:0001:0019:EN:PDF>
42. Law concerning experiments on the human person 7 May 2004, Belgisch Staatsblad 18 May 2004 Available from: <http://www.ejustice.just.fgov.be/wet/wet.htm>

43. Revision of the Clinical Trials Directive 2001/80/EC. Concept paper submitted for public consultation, Available from: [http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/concept\\_paper\\_02-2011.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/concept_paper_02-2011.pdf)
44. Council Directive 85/374/EEC of 25 July 1985 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States concerning liability for defective products Official Journal L 210, 7.8.1985, p. 29–33 Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31985L0374:EN:HTML>
45. Act on the indemnisation of damage resulting from healthcare 31 May 2010, Belgisch Staatsblad 2 April 2010 Available from: <http://www.ejustice.just.fgov.be/wet/wet.htm>
46. FDA. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. Available from: [http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=110\\_cong\\_public\\_laws&docid=f:publ085.110](http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=110_cong_public_laws&docid=f:publ085.110)





*This page is left intentionally blank.*



## KCE reports

1. Effectiviteit en kosten-effectiviteit van behandelingen voor rookstop. D/2004/10.273/1.
2. Studie naar de mogelijke kosten van een eventuele wijziging van de rechtsregels inzake medische aansprakelijkheid (fase I). D/2004/10.273/2.
3. Antibioticagebruik in ziekenhuizen bij acute pyelonefritis. D/2004/10.273/5.
4. Leukoreductie. Een mogelijke maatregel in het kader van een nationaal beleid voor bloedtransfusieveiligheid. D/2004/10.273/7.
5. Het preoperatief onderzoek. D/2004/10.273/9.
6. Nationale richtlijn prenatale zorg. Een basis voor een klinisch pad voor de opvolging van zwangerschappen. D/2004/10.273/13.
7. Validatie van het rapport van de Onderzoekscommissie over de onderfinanciering van de ziekenhuizen. D/2004/10.273/11.
8. Financieringssystemen van ziekenhuisgeneesmiddelen: een beschrijvende studie van een aantal Europese landen en Canada. D/2004/10.273/15.
9. Feedback: onderzoek naar de impact en barrières bij implementatie – Onderzoeksrapport: deel I. D/2005/10.273/01.
10. De kost van tandprothesen. D/2005/10.273/03.
11. Borstkankerscreening. D/2005/10.273/05.
12. Studie naar een alternatieve financiering van bloed en labiele bloedderivaten in de ziekenhuizen. D/2005/10.273/07.
13. Endovasculaire behandeling van Carotisstenose. D/2005/10.273/09.
14. Variaties in de ziekenhuispraktijk bij acuut myocardinfarct in België. D/2005/10.273/11.
15. Evolutie van de uitgaven voor gezondheidszorg. D/2005/10.273/13.
16. Studie naar de mogelijke kosten van een eventuele wijziging van de rechtsregels inzake medische aansprakelijkheid. Fase II : ontwikkeling van een actuarieel model en eerste schattingen. D/2005/10.273/15.
17. Evaluatie van de referentiebedragen. D/2005/10.273/17.
18. Prospectief bepalen van de honoraria van ziekenhuisartsen op basis van klinische paden en guidelines: makkelijker gezegd dan gedaan.. D/2005/10.273/19.
19. Evaluatie van forfaitaire persoonlijk bijdrage op het gebruik van spoedgevallendienst. D/2005/10.273/21.
20. HTA Moleculaire Diagnostiek in België. D/2005/10.273/23, D/2005/10.273/25.
21. HTA Stomamateriaal in België. D/2005/10.273/27.
22. HTA Positronen Emissie Tomografie in België. D/2005/10.273/29.
23. HTA De electieve endovasculaire behandeling van het abdominale aorta aneurysma (AAA). D/2005/10.273/32.
24. Het gebruik van natriuretische peptides in de diagnostische aanpak van patiënten met vermoeden van hartfalen. D/2005/10.273/34.
25. Capsule endoscopie. D/2006/10.273/01.
26. Medico-legal aspecten van klinische praktijkrichtlijnen. D2006/10.273/05.
27. De kwaliteit en de organisatie van type 2 diabeteszorg. D2006/10.273/07.
28. Voorlopige richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek in België. D2006/10.273/10.
29. Nationale Richtlijnen College voor Oncologie: A. algemeen kader oncologisch kwaliteitshandboek B. wetenschappelijke basis voor klinische paden voor diagnose en behandeling colorectale kanker en testiskanker. D2006/10.273/12.
30. Inventaris van databanken gezondheidszorg. D2006/10.273/14.
31. Health Technology Assessment prostate-specific-antigen (PSA) voor prostaatkankerscreening. D2006/10.273/17.
32. Feedback : onderzoek naar de impact en barrières bij implementatie – Onderzoeksrapport : deel II. D/2006/10.273/19.
33. Effecten en kosten van de vaccinatie van Belgische kinderen met geconjugerd pneumokokkenvaccin. D/2006/10.273/21.
34. Trastuzumab bij vroegtijdige stadia van borstkanker. D/2006/10.273/23.
35. Studie naar de mogelijke kosten van een eventuele wijziging van de rechtsregels inzake medische aansprakelijkheid (fase III)- precisering van de kostenraming. D/2006/10.273/26.
36. Farmacologische en chirurgische behandeling van obesitas. Residentiële zorg voor ernstig obese kinderen in België. D/2006/10.273/28.

37. HTA Magnetische Resonantie Beeldvorming. D/2006/10.273/32.
38. Baarmoederhalskankerscreening en testen op Human Papillomavirus (HPV). D/2006/10.273/35
39. Rapid assessment van nieuwe wervelzuil technologieën : totale discusprothese en vertebro/ballon kyfoplastie. D/2006/10.273/38.
40. Functioneel bilan van de patiënt als mogelijke basis voor nomenclatuur van kinesitherapie in België? D/2006/10.273/40.
41. Klinische kwaliteitsindicatoren. D/2006/10.273/43.
42. Studie naar praktijkverschillen bij electieve chirurgische ingrepen in België. D/2006/10.273/45.
43. Herziening bestaande praktijkrichtlijnen. D/2006/10.273/48.
44. Een procedure voor de beoordeling van nieuwe medische hulpmiddelen. D/2006/10.273/50.
45. HTA Colorectale Kankerscreening: wetenschappelijke stand van zaken en budgetimpact voor België. D/2006/10.273/53.
46. Health Technology Assessment. Polysomnografie en thuismonitoring van zuigelingen voor de preventie van wiegendood. D/2006/10.273/59.
47. Geneesmiddelengebruik in de belgische rusthuizen en rust- en verzorgingstehuizen. D/2006/10.273/61
48. Chronische lage rugpijn. D/2006/10.273/63.
49. Antivirale middelen bij seizoensgriep en griepdemie. Literatuurstudie en ontwikkeling van praktijkrichtlijnen. D/2006/10.273/65.
50. Eigen betalingen in de Belgische gezondheidszorg. De impact van supplementen. D/2006/10.273/68.
51. Chronische zorgbehoeften bij personen met een niet- aangeboren hersenletsel (NAH) tussen 18 en 65 jaar. D/2007/10.273/01.
52. Rapid Assessment: Cardiovasculaire Primaire Preventie in de Belgische Huisartspraktijk. D/2007/10.273/03.
53. Financiering van verpleegkundige zorg in ziekenhuizen. D/2007/10 273/06
54. Kosten-effectiviteitsanalyse van rotavirus vaccinatie van zuigelingen in België
55. Evidence-based inhoud van geschreven informatie vanuit de farmaceutische industrie aan huisartsen. D/2007/10.273/12.
56. Orthopedisch Materiaal in België: Health Technology Assessment. D/2007/10.273/14.
57. Organisatie en Financiering van Musculoskeletale en Neurologische Revalidatie in België. D/2007/10.273/18.
58. De Implanteerbare Defibrillator: een Health Technology Assessment. D/2007/10.273/21.
59. Laboratoriumtesten in de huisartsgeneeskunde. D2007/10.273/24.
60. Longfunctie testen bij volwassenen. D/2007/10.273/27.
61. Vacuümgeassisteerde Wondbehandeling: een Rapid Assessment. D/2007/10.273/30
62. Intensiteitsgemoduleerde Radiotherapie (IMRT). D/2007/10.273/32.
63. Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van borstkanker. D/2007/10.273/35.
64. HPV Vaccinatie ter Preventie van Baarmoederhalskanker in België: Health Technology Assessment. D/2007/10.273/41.
65. Organisatie en financiering van genetische diagnostiek in België. D/2007/10.273/44.
66. Health Technology Assessment: Drug-Eluting Stents in België. D/2007/10.273/47
67. Hadrontherapie. D/2007/10.273/50.
68. Vergoeding van schade als gevolg van gezondheidszorg – Fase IV : Verdeelsleutel tussen het Fonds en de verzekeraars. D/2007/10.273/52.
69. Kwaliteit van rectale kankerzorg – Fase I: een praktijkrichtlijn voor rectale kanker D/2007/10.273/54.
70. Vergelijkende studie van ziekenhuisaccrediterings-programma's in Europa D/2008/10.273/57.
71. Aanbevelingen voor het gebruik van vijf oftalmologische testen in de klinische praktijk .D/2008/10.273/04
72. Het aanbod van artsen in België. Huidige toestand en toekomstige uitdagingen. D/2008/10.273/07

73. Financiering van het zorgprogramma voor de geriatrische patiënt in algemene ziekenhuizen: definitie en evaluatie van een geriatrische patiënt, definitie van de interne liaisongeriatrie en evaluatie van de middelen voor een goede financiering. D/2008/10.273/11
74. Hyperbare Zuurstoftherapie: Rapid Assessment. D/2008/10.273/13.
75. Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van slokdarm- en maagkanker. D/2008/10.273/16.
76. Kwaliteitsbevordering in de huisartsenpraktijk in België: status quo of quo vadis? D/2008/10.273/18.
77. Orthodontie bij kinderen en adolescenten. D/2008/10.273/20.
78. Richtlijnen voor farmaco-economische evaluaties in België. D/2008/10.273/23.
79. Terugbetaling van radioisotopen in België. D/2008/10.273/26
80. Evaluatie van de effecten van de maximumfactuur op de consumptie en financiële toegankelijkheid van gezondheidszorg. D/2008/10.273/35.
81. Kwaliteit van rectale kankerzorg – phase 2: ontwikkeling en test van een set van kwaliteitsindicatoren. D/2008/10.273/38
82. 64-Slice computertomografie van de kransslagaders bij patiënten met vermoeden van coronaire hartziekte. D/2008/10.273/40
83. Internationale vergelijking van terugbetalingsregels en juridische aspecten van plastische heekunde. D/2008/10.273/43
84. Langverblijvende psychiatrische patiënten in T-bedden. D/2008/10.273/46
85. Vergelijking van twee financieringssystemen voor de eerstelijnszorg in België. D/2008/10.273/49.
86. Functiedifferentiatie in de verpleegkundige zorg: mogelijkheden en beperkingen. D/2008/10.273/52.
87. Het gebruik van kinesitherapie en van fysieke geneeskunde en revalidatie in België. D/2008/10.273/54.
88. Chronisch Vermoeidheidssyndroom: diagnose, behandeling en zorgorganisatie. D/2008/10.273/58.
89. Rapid assessment van enkele nieuwe behandelingen voor prostaatkanker en goedaardige prostaathypertrofie. D/2008/10.273/61
90. Huisartsgeneeskunde: aantrekkingskracht en beroepstrouw bevorderen. D/2008/10.273/63
91. Hoorapparaten in België: health technology assessment. D/2008/10.273/67
92. Nosocomiale infecties in België, deel I: nationale prevalentiestudie. D/2008/10.273/70.
93. Detectie van adverse events in administratieve databanken. D/2008/10.273/73.
94. Intensieve maternale verzorging (Maternal Intensive Care) in België. D/2008/10.273/77
95. Percutane hartklep implantatie bij congenitale en degeneratieve klepletsels: A rapid Health Technology Assessment. D/2008/10.273/79
96. Het opstellen van een medische index voor private ziekteverzekeringsovereenkomsten. D/2008/10.273/82
97. NOK/PSY revalidatiecentra: doelgroepen, wetenschappelijke evidentie en zorgorganisatie. D/2009/10.273/84
98. Evaluatie van universele en doelgroep hepatitis A vaccinatie opties in België. D/2008/10.273/88
99. Financiering van het geriatrisch dagziekenhuis. D/2008/10.273/90
100. Drempelwaarden voor kosteneffectiviteit in de gezondheidszorg. D/2008/10.273/94
101. Videoregistratie van endoscopische chirurgische interventies: rapid assessment. D/2008/10.273/97
102. Nosocomiale Infecties in België: Deel II, Impact op Mortaliteit en Kosten. D/2009/10.273/99
103. Hervormingen in de geestelijke gezondheidszorg: evaluatieonderzoek 'therapeutische projecten' - eerste tussentijds rapport. D/2009/10.273/04.
104. Robotgeassisteerde chirurgie: health technology assessment. D/2009/10.273/07
105. Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van pancreaskanker. D/2009/10.273/10
106. Magnetische Resonantie Beeldvorming: kostenstudie. D/2009/10.273/14
107. Vergoeding van schade ten gevolge van gezondheidszorg – Fase V: Budgettaire impact van de omzetting van het Franse systeem in België. D/2009/10.273/16

108. Tiotropium in de behandeling van Chronisch Obstructief Longlijden (COPD): Health Technology Assessment. D/2009/10.273/18
109. De waarde van EEG en geëvokeerde potentialen in de klinische praktijk. D/2009/10.273/21
110. Positron Emissie Tomografie: een update. D/2009/10.273/24
111. Medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies voor de ziekte van Alzheimer, een rapid assessment. D/2009/10.273/27
112. Beleid voor weesziekten en weesgeneesmiddelen. D/2009/10.273/30.
113. Het volume van chirurgische ingrepen en de impact ervan op de uitkomst: haalbaarheidsstudie op basis van Belgische gegevens. D/2009/10.273/33.
114. Endobronchiale kleppen bij de behandeling van ernstig longemfyseem Een "rapid" Health Technology Assessment. D/2009/10.273/37.
115. Organisatie van palliatieve zorg in België. D/2009/10.273/40
116. Rapid assessment van interspinale implantaten en pedikelschroeven voor dynamische stabilisatie van de lumbale wervelkolom. D/2009/10.273/44
117. Gebruik van point-of care systemen bij patiënten met orale anticoagulatie: een Health Technology Assesment. D/2009/10.273/47
118. Voordelen, nadelen en haalbaarheid van het invoeren van 'Pay for Quality' programma's in België. D/2009/10.273/50.
119. Aspecifieke nekpijn: diagnose en behandeling. D/2009/10.273/54.
120. Hoe zelfvoorziening in stabiele plasmaderivaten voor België verzekeren? D/2009/10.273/57.
121. Haalbaarheidsstudie voor de invoering van een "all-in" pathologiefinanciering voor Belgische ziekenhuizen. D/2010/10.273/01
122. Financiering van de thuisverpleging in België. D/2010/10.273/05
123. Hervormingen in de geestelijke gezondheidszorg: evaluatieonderzoek 'therapeutische projecten' - tweede tussentijds rapport. D/2010/10.273/08
124. Organisatie en financiering van chronische dialyse in België. D/2010/10.273/11
125. Invloed van onafhankelijke artsenbezoekers op de praktijk van artsen in de eerste lijn. D/2010/10.273/14
126. Het referentieprijssysteem en socio-economische verschillen bij het gebruik van goedkopere geneesmiddelen. D/2010/10.273/18
127. Kosteneffectiviteit van antivirale behandeling voor chronische hepatitis B in België. Deel I: Literatuuroverzicht en resultaten van een nationale studie.. D/2010/10.273/22.
128. Een eerste stap naar het meten van de performantie van het Belgische gezondheidszorgsysteem. D/2010/10.273/25.
129. Opsporing van borstkanker tussen 40 en 49 jaar. D/2010/10.273/28.
130. Kwaliteitscriteria voor stageplaatsen van kandidaat-huisartsen en kandidaat-specialisten. D/2010/10.273/33.
131. Continuïteit van de medicamenteuze behandeling tussen ziekenhuis en thuis. D/2010/10.273/37.
132. Is Neonatale Screening op Mucoviscidose aangewezen in België? D/2010/10.273/41.
133. Optimalisatie van de werkingsprocessen van het Bijzonder Solidariteitsfonds. D/2010/10.273/44
134. De vergoeding van slachtoffers besmet met het hepatitis C-virus of het HIV-virus door bloedtransfusie. D/2010/10.273/47.
135. Spoedeisende psychiatrische hulp voor kinderen en adolescenten. D/2010/10.273/49.
136. Bewaking op afstand van patiënten met geïmplanteerde defibrillatoren. Evaluatie van de technologie en breder regelgevend kader. D/2010/10.273/53.
137. Pacemakertherapie voor bradycardie in België. D/2010/10.273/56.
138. Het Belgische Gezondheidssysteem in 2010. D/2010/10.273/59.
139. Richtlijnen voor goede klinische praktijk bij laag risico bevallingen. D/2010/10.273/62
140. Cardiale revalidatie: klinische doeltreffendheid en gebruik in België. D/2010/10.273/65.
141. Statines in België: evolutie in het gebruik en invloed van het terugbetalingsbeleid. D/2010/10.273/69.
142. Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een update van de nationale richtlijn voor testiskanker. D/2010/10.273/72.
143. Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een update van de nationale richtlijn voor borstkanker. D/2010/10.273/75

144. Organisatie van geestelijke gezondheidszorg voor mensen met een ernstige en persisterende mentale aandoening. Wat is de wetenschappelijke basis? D/2010/10.273/78
145. Cardiale Resynchronisatie Therapie. Een Health Technology Assessment. D/2011/10.273/82.
146. Hervormingen in de geestelijke gezondheidszorg: evaluatieonderzoek 'therapeutische projecten'. D/2010/10.273/85.
147. Vergoedingssystemen voor geneesmiddelen: internationale vergelijking en beleidsaanbevelingen. D/2010/10.273/88
148. Stand van zaken voor de osteopathie en de chiropraxie in België. D/2010/10.273/91.
149. Kwaliteitsindicatoren in oncologie: teelbalkancer. D/2010/10.273/96.
150. Kwaliteitsindicatoren in oncologie: borstkanker. D/2010/10.273/99
151. Kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen windpokken bij kinderen en tegen zona bij ouderen in België. D/2010/10.273/102.
152. Kwaliteitsindicatoren in oncologie: voorwaarden voor het opzetten van een kwaliteitssysteem. D/2011/10.273/01
153. Acupunctuur: situatie in België. D/2011/10.273/04
154. Stand van zaken van de homeopathie in België. D/2011/10.273/12.
155. Kosteneffectiviteit van 10- en 13-valent geconjugeerde pneumokokkenvaccins bij kinderen. D/2011/10.273/19.
156. Zuurstoftherapie thuis. D/2011/10.273/23.
157. Economische evaluatie van antivirale behandeling van chronische hepatitis B in België – Deel 2. D/2011/10.273/27.
158. De klinische evaluatie vóór markttoegang van innovatieve hoogrisico medische hulpmiddelen. D/2011/10.273/29.



