

Medical device studies (การวิจัยเครื่องมือแพทย์)

หัวข้อ

- นิยาม
- กฎเกณฑ์
- แผนการวิจัยเครื่องมือแพทย์
- ข้อมูลที่จำเป็นที่ผู้วิจัยควรรื่นต่อคณะกรรมการฯ ในการพิจารณา
- ระหว่างการวิจัย -Adverse event report
- เอกสารประกอบการเรียบเรียง

นิยาม

“เครื่องมือแพทย์” หมายความว่า เครื่องมือ เครื่องใช้ อุปกรณ์ เครื่องจักร วัสดุที่ใช้ใส่เข้าไปในร่างกายมนุษย์ น้ำยาที่ใช้ตรวจในห้องปฏิบัติการ และตัวสอบเทียบ (calibrator) ซอฟต์แวร์ วัสดุหรือสิ่งทีคล้ายกันหรือเกี่ยวข้องกัน

(๑) เจ้าของผลิตภัณฑ์มุ่งหมายที่จะใช้งานโดยลำพัง หรือใช้ร่วมกันสำหรับมนุษย์ โดยมีจุดมุ่งหมายเฉพาะอย่างหนึ่งอย่างใดหรือมากกว่าดังต่อไปนี้

- (ก) วินิจฉัย ป้องกัน ติดตาม บำบัด บรรเทา หรือรักษาโรคของมนุษย์
- (ข) วินิจฉัย ติดตาม บำบัด บรรเทา หรือรักษาการบาดเจ็บของมนุษย์
- (ค) ตรวจสอบ ทดแทน แก้ไข ดัดแปลง พยุง ค้ำ หรือจุนด้านกายวิภาคหรือกระบวนการทางสรีระของร่างกายมนุษย์
- (ง) ควบคุมหรือช่วยชีวิตมนุษย์
- (จ) คุมกำเนิดมนุษย์
- (ฉ) ทำลายหรือฆ่าเชื้อสำหรับเครื่องมือแพทย์
- (ช) ให้ข้อมูลจากการตรวจสอบสิ่งส่งตรวจจากร่างกายมนุษย์ เพื่อวัตถุประสงค์ทางการแพทย์หรือวินิจฉัย

(๒) ผลสัมฤทธิ์ตามความมุ่งหมายของสิ่งที่กล่าวถึงในข้อ (๑) ซึ่งเกิดขึ้นในร่างกายมนุษย์ ต้องไม่เกิดจากกระบวนการทางเภสัชวิทยา วิทยาภูมิคุ้มกันหรือปฏิกิริยาเผาผลาญให้เกิดพลังงานเป็นหลัก

(ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเรื่อง การจัดประเภทเครื่องมือแพทย์ที่ไม่ใช่เครื่องมือแพทย์สำหรับการ
วินิจฉัยภายนอกร่างกายตามความเสี่ยง พ.ศ. ๒๕๕๘)

“Medical device” shall mean any instrument, apparatus, implement, machine, appliance, implant, in vitro reagent and calibrator, software, material or other similar or related article:

- (a) intended by the product owner to be used, alone or in combination, for human beings for one or more of the specific purpose(s) of:-
- (i) diagnosis, prevention, monitoring, treatment or alleviation of disease,
 - (ii) diagnosis, monitoring, treatment, alleviation of or compensation for an injury,
 - (iii) investigation, replacement, modification, or support of the anatomy or of a physiological process,
 - (iv) supporting or sustaining life,
 - (v) control of conception,
 - (vi) disinfection of medical devices,
 - (vii) providing information for medical or diagnostic purposes by means of in vitro examination of specimens derived from the human body; and
- (b) which does not achieve its primary intended action in or on the human body by pharmacological, immunological or metabolic means, but which may be assisted in its intended function by such means.

(ASEAN Agreement on Medical Device Directive)

A medical device is an instrument, apparatus, implement, machine, contrivance, implant, in vitro reagent, or other similar or related article, including any component, part, or accessory, which is—

- recognized in the official National Formulary, or the United States Pharmacopeia, or any supplement to them,
- intended for use in the diagnosis of disease or other conditions, or in the cure, mitigation, treatment, or prevention of disease, in man or other animals, or
- intended to affect the structure or any function of the body of man or other animals, and which does not achieve its primary intended purposes through chemical action within or on the body of man or other animals and which is not dependent upon being metabolized for the achievement of its primary intended purposes (US FDA).

“Performance” สมรรถนะ- ลักษณะการทำงานของเครื่องมือแพทย์ หรือการตอบสนองของอาสาสมัครต่อเครื่องมือแพทย์
ในแง่ของข้อบ่งใช้ (behaviour of a medical device or response of the subject(s) to that medical device in
relation to its intended use, when correctly applied to appropriate subject(s))

“Efficacy” ประสิทธิภาพ- สรรพคุณของยาที่ศึกษาทดลอง

กฎเกณฑ์

1. นักวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย ต้องระบุประเภทความเสี่ยงของเครื่องมือแพทย์ที่จะวิจัย

USA	ASEAN/EU และไทย
<ul style="list-style-type: none">● Nonsignificant risks (SR)● Significant risk (NSR)	Medical devices Class A- Low risk (เครื่องมือแพทย์ประเภทที่ ๑ เครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงต่ำ)

	<p>Class B- Low-moderate risk (เครื่องมือแพทย์ประเภทที่ ๒ เครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงปานกลางระดับต่ำ)</p> <p>Class C- Moderate-high risk (เครื่องมือแพทย์ประเภทที่ ๓ เครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงปานกลางระดับสูง)</p> <p>Class D- High risk (เครื่องมือแพทย์ประเภทที่ ๔ เครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยงสูง)</p> <p><i>In vitro</i> diagnostic medical devices</p> <p>Class A- Low Individual Risk and Low Public Health Risk</p> <p>Class B- Moderate Individual Risk and/or Low Public Health Risk</p> <p>Class C- High Individual Risk and/or Moderate Public Health Risk</p> <p>Class D- High Individual Risk and High Public Health Risk</p>
--	---

- การระบุประเภทความเสี่ยงที่ถูกต้องมีความจำเป็นเพราะ US FDA ถือว่าคณะกรรมการจริยธรรมเป็นตัวแทนของ อย. ในการอนุมัติ ติดตามการวิจัย และนักวิจัยสามารถเริ่มการวิจัยได้หลังอนุมัติโดยไม่ต้องยื่นขออนุมัติจาก US FDA
- 2. กรณีที่นักวิจัยต้องการวิจัยเครื่องมือแพทย์ที่มีความเสี่ยง significant หรือ Class C, D โครงการวิจัยต้องยื่นขอรับอนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาด้วย ในขณะที่เดียวกันนักวิจัยสามารถยื่นขอรับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมไปก่อนได้ แต่ต้องไม่เริ่มวิจัยจนกว่า US FDA อนุมัติ
- 3. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข แบ่งการควบคุมเครื่องมือแพทย์ เป็น
 - (ก) เครื่องมือแพทย์ที่ต้องได้รับใบอนุญาต ประกอบด้วย Class 3 (บางส่วน) และ Class 4
 - (ข) เครื่องมือแพทย์ที่ต้องแจ้งรายการละเอียด ประกอบด้วย Class 1, 2 และ 3
 - (ค) เครื่องมือแพทย์ที่ต้องจดแจ้ง ประกอบด้วย Class 1
- 4. การผลิตหรือนำเข้าเครื่องมือแพทย์เพื่อการวิจัยในคน ไม่ต้องขอจดทะเบียนสถานประกอบการ ขออนุญาต หรือแจ้งรายการละเอียด แต่ยื่นคำขอผ่อนผัน ภายใต้เงื่อนไข
 - (ก) ผลิต/นำเข้าในปริมาณที่จำเป็นเพื่อการวิจัย
 - (ข) หลังสิ้นสุดการวิจัย ให้ทำลายเครื่องมือแพทย์ที่เหลือ หรือส่งออกนอกประเทศ

- (ค) ได้รับความอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ที่ อย. ประกาศยอมรับ
5. โครงการวิจัยเครื่องมือแพทย์ประเภท post marketing surveillance
- (ก) สามารถยื่นขอขอยกเว้นหรือรับการพิจารณาแบบเร่งด่วนได้ เช่น การทดสอบความพึงพอใจของผู้ใช้, การทดสอบเครื่องมือแพทย์ที่ดัดแปร, ทั้งนี้
1. ต้องใช้ตามข้อกำหนดของผู้ผลิต (The product is used within its intended purpose)
 2. ไม่เป็นการวางแผนล่วงหน้าในการคัดเลือกผู้ป่วย แต่เลือกผู้ป่วยตามเวชปฏิบัติ (The assignment of any patient is not decided in advance but falls within current clinical practice)
 3. ไม่มีวิธีหัตถการวินิจฉัยหรือติดตามผู้ป่วยเกินเวชปฏิบัติ (No diagnostic or monitoring procedures are applied to the patients included in the study, other than those which are ordinarily applied in the course of current clinical practice.)
 4. วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยวิธีทางระบาดวิทยา
 5. ไม่รวมถึงการวิจัยแบบ case series และ randomized controlled trial
- (ข) แพทย์ที่ใช้เครื่องมือแพทย์นอกเหนือจากผู้ผลิตระบุ (off-label use) เพื่อรักษาผู้ป่วย ไม่ต้องยื่นขอคณะกรรมการจริยธรรม แต่ถ้าเป็นงานวิจัยเพื่อศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพ ต้องขออนุมัติ
6. แพทย์ที่สั่งทำเครื่องมือแพทย์เฉพาะผู้ป่วยรายบุคคลซึ่งไม่มีวางจำหน่าย (custom made device) ไม่จำเป็นต้องยื่นขออนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรม

แผนการวิจัยเครื่องมือแพทย์

แบ่งเป็น 2 ระยะ

1. Exploratory study หมายรวม first-in-human และ feasibility studies เป็นการศึกษาข้อจำกัดและข้อดีของเครื่องมือ อาจประกอบด้วย
 - Non-clinical testing (animal, cadaver, bench, etc.) เพื่อเข้าใจกลไกการทำงาน
 - First-in-human และ feasibility study เพื่อปรับปรุงเครื่องมือ เข้าใจกลไก และดูความปลอดภัย จนแบบเครื่องมือได้รับการพัฒนาอย่างเต็มรูปแบบ สามารถกำหนด endpoints ที่เหมาะสมสำหรับการวิจัยระยะต่อไป
 - จำนวนอาสาสมัครประมาณ 10-40 คน
 - การกำหนด endpoint และ sample size มักไม่จำเป็นต้องอิงหลักสถิติ
2. Pivotal study เป็นการศึกษาความปลอดภัย (safety) และประสิทธิภาพ/สมรรถนะ (effectiveness/performance) ของเครื่องมือ โดยในโครงการวิจัยต้องมีวัตถุประสงค์ที่ครอบคลุมทั้งสองข้อ ตัววัดชัดเจน มีการออกแบบวิจัยที่เหมาะสม และมีข้อมูลความปลอดภัยและแนวโน้มที่จะใช้ได้จากการศึกษา exploratory study ก่อนหน้า ทั้งนี้การวิจัยต้องเป็นไปเพื่อหาข้อมูลสนับสนุนข้อกล่าวอ้าง (claim) ของผู้ผลิตที่เกี่ยวกับผลต่อสุขภาพ
3. Post-market stage เป็นการปรับปรุงแบบ เข้าใจความปลอดภัยและประสิทธิผลมากขึ้น และพัฒนาข้อบ่งชี้ใหม่

ข้อมูลที่เป็นที่ผู้วิจัยควรรื่นต่อคณะกรรมการ ในการพิจารณา

- รายละเอียดเครื่องมือแพทย์ที่ต้องการศึกษา (detailed description of the device) อาจอยู่ในรูปเอกสารคู่มือการใช้เครื่องมือ หรืออื่น ๆ ตามเหมาะสม
- สรุปข้อมูลการทดสอบเครื่องมือแพทย์เท่าที่มีอยู่ (reports of prior investigations with the device)
- โครงการวิจัยที่มีหัวข้อจำเป็น (the proposed clinical investigational plan)
 - การวิเคราะห์ความเสี่ยงและวิธีลดหรือบรรเทาความเสี่ยงต่ออาสาสมัคร
 - แผนการติดตามอาสาสมัครระหว่างวิจัยและหลังเสร็จสิ้นการวิจัย
 - เกณฑ์การคัดเข้า ออก ถอนตัว
 - เอกสารขอความยินยอม
 - Primary and secondary endpoints โดยอาจแสดงความเหมาะสมของ endpoint parameters, สมมุติฐาน, และเกณฑ์ที่แสดงว่าสำเร็จ
 - อย่างน้อย 1 safety endpoint
 - อย่างน้อย 1 effectiveness endpoint
 - การออกแบบวิจัย
 - Parallel design, paired design หรือ cross-over design
 - ความจำเป็นในการ blind, มี control group, หรือการสุ่ม
 - แผนวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ซึ่งอาจคำนึงถึง
 - Type-1 error and multiplicity
 - Missing data handling
 - Sample size calculations and assumptions
 - Assessment of critical covariates
 - Adaptive design plans
 - Interim analyses and early stopping rules
 - Data handling
- เอกสารประกอบ เช่น case report form

ระหว่างการวิจัย

- ต้องรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
- โดยนิยามแล้ว AE ไม่เหมือนกับ AE ของการทดลองยา แต่ SAE เหมือนกัน
- “Adverse event” means either a malfunction or a deterioration in the characteristics or performance of a supplied medical device or use error, which either has caused or could have caused or contributed to death, or injury to health of patients or other persons. (ASEAN Directive)

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. ASEAN Agreement on Medical Device Directive.
2. National Health Service. Approval for medical devices research.
3. Guidance for researchers, manufacturers, research ethics committees and NHS R&D offices Version 2 March 2008
4. Owen Faris. Clinical trials for medical devices: FDA and the IDE process.
5. US FDA. Information Sheet Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors Significant Risk and Nonsignificant Risk Medical Device Studies. January, 2006.
6. US FDA. Information Sheet Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors Significant Risk and Nonsignificant Risk Medical Device Studies. Frequently Asked Question. January, 2006.
7. US FDA. Design Considerations for Pivotal Clinical Investigations for Medical Devices - Guidance for Industry, Clinical Investigators, Institutional Review Boards and Food and Drug Administration Staff. November 7, 2013.
8. หลักเกณฑ์การจัดประเภทเครื่องมือแพทย์ตามความเสี่ยง กองควบคุมเครื่องมือแพทย์สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา พิมพ์ครั้งที่ ๑ : สิงหาคม ๒๕๕๘ โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด

เอกสารอ่านเพิ่มเติม

1. ญญ.ยุวดี พัฒนวงศ์ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ระเบียบและแนวทางพิจารณาด้านจริยธรรมของงานวิจัยอุปกรณ์การแพทย์. เอกสารนำเสนอในการประชุมวิชาการประจำปีชมรมจริยธรรมการวิจัยในคนในประเทศไทย. วันศุกร์ที่ 7 สิงหาคม พ.ศ.2558 ห้องประชุม 312/2 ห้องดำรงแพทย์คุณ อปร ชั้น 3 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. รศ.พญ.ขวัญชนก ยิ้มแต่. Ethical review of Medical Device in Research. วันศุกร์ที่ 7 สิงหาคม พ.ศ.2558 ห้องประชุม 312/2 ห้องดำรงแพทย์คุณ อปร ชั้น 3 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
3. Sandra Welch. ISO14155 & ICH GCP. The differences and similarities highlighted. Medvance Ltd. May 2012

(Version 1.2 July, 2016)