

Die Bewertung von Medizinprodukten am Beispiel verschiedener Stents: Alles ganz anders?

Naomi Fujita-Rohwerder, Stefan Sauerland

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Hintergrund

Medizinprodukte gewinnen in vielen Bereichen der Gesundheitsversorgung zunehmend an Bedeutung. Dabei versprechen insbesondere innovative Medizinprodukte oft eine bessere Diagnostik oder effektivere Therapie von Krankheiten. Meist fehlt jedoch der Nachweis, der die Wirksamkeit oder gar den patientenrelevanten Nutzen des Produktes in der klinischen Anwendung belegt.

Problem

- Weder vor dem europäischen Marktzugang (CE-Zertifizierung) noch auf dem Weg in die Erstattung durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in Deutschland besteht die Notwendigkeit, aussagekräftige klinische Studien mit Medizinprodukten durchzuführen
- Häufig wird argumentiert, dass aufgrund von Besonderheiten im Kontext klinischer Studien mit Medizinprodukten, eine Durchführung aussagekräftiger Studien nicht möglich sei
 - ⇒ Wirksamkeit / Nutzen meist unklar
 - ⇒ Gefährdung von Patienten möglich

Was bewertet das IQWiG aktuell im Bereich Medizinprodukte?

- Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 135 oder § 137c SGB V
- Potenzial einer neuen Methode als erforderliche Behandlungsalternative nach § 137e SGB V

⇒ Bisher erfolgen keine produktspezifischen Nutzenbewertungen!

Aussagekräftige klinische Studien mit Medizinprodukten sind möglich und notwendig!

- Nachweis von Wirksamkeit / Nutzen
 - ⇒ Goldstandard: randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
 - ⇒ Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte wie z. B. Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verzerrungen vermeiden
 - ⇒ Randomisierung mit verdeckter Zuteilung („allocation concealment“)
 - ⇒ Verblindung von Patient und Endpunkterheber, auch wenn Behandler nicht verblindet werden kann
 - ⇒ Auswertung aller in die Studie eingeschlossenen Patienten in ihrer ursprünglichen Gruppenzuteilung („intention to treat“)

Eventuelle Besonderheiten im Kontext klinischer Studien mit Medizinprodukten lassen sich bei der Studienplanung berücksichtigen und sind keine Argumente, die gegen eine Durchführung aussagekräftiger Studien sprechen!

Beispiel 1: Antikörperbeschichtete Koronarstents

Antikörperbeschichtete Stents (AK-Stents) zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit (KHK) haben 2005 in Europa den Marktzugang erhalten. AK-Stents konnten somit auch in die stationäre Versorgung in Deutschland gelangen und werden seitdem erstattet (NUB-Zusatzentgelt; 2007-2013: NUB Status 1, 2014: NUB Status 1 bzw. 2).

2012 wurde das IQWiG vom G-BA mit der Bewertung von AK-Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko beauftragt (Auftrag N12-01).

IQWiG-Nutzenbewertung N12-01

- Aus systematischer Recherche resultierender Studienpool:
 - 2 RCTs zu AK-Stent vs. Drug-eluting Stent (DES)
 - 1 RCT zu AK-Stent vs. Bare metal Stent (BMS)
- Betrachtete patientenrelevante Endpunkte in diesen Studien*:
 - Gesamt mortalität, kardiale Mortalität
 - Myokardinfarkt, klinisch indizierte Revaskularisation
 - kombinierte Endpunkte Gesamt mortalität oder Myokardinfarkt
 - kombinierter Endpunkt kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt
 - unerwünschte Ereignisse: Blutungsereignisse, Angina Pectoris
- Ergebnis: Patienten mit hohem Restenoserisiko ziehen einen geringeren Nutzen aus einer Behandlung mit Implantation eines AK-Stents im Vergleich zu einer Behandlung mit Implantation eines DES [1].



Beispiel 2: Intrakranielle Stents

Intrakranielle Stents zur Behandlung von Blutgefäßverengungen im Gehirn zur sekundären Schlaganfallprävention befinden sich in Deutschland in der Regelversorgung (Erstattung über DRG Fallpauschale; NUB Status 2 seit 2006). In den USA erfolgte 2005 lediglich eine eingeschränkte Zulassung. Außerdem musste als Auflage für die Erstattung eine RCT (SAMMPRIS) durchgeführt werden. Als sich im Zuge einer Zwischenauswertung der Studie zeigte, dass in der Interventionsgruppe die Komplikationsrate (Schlaganfall, Tod) innerhalb von 30 Tagen nach Stent-Implantation statistisch signifikant erhöht ist [2], wurde die Studie abgebrochen und die Zulassung in den USA drastisch eingeschränkt. Im Gegensatz hierzu wurden in Europa bzw. in Deutschland bisher keine entsprechenden Konsequenzen gezogen.

2014 wurde das IQWiG vom G-BA mit der Bewertung von Stents zur Behandlung von intrakraniellen arteriellen Stenosen beauftragt (Auftrag N14-01).



IQWiG-Nutzenbewertung N14-01

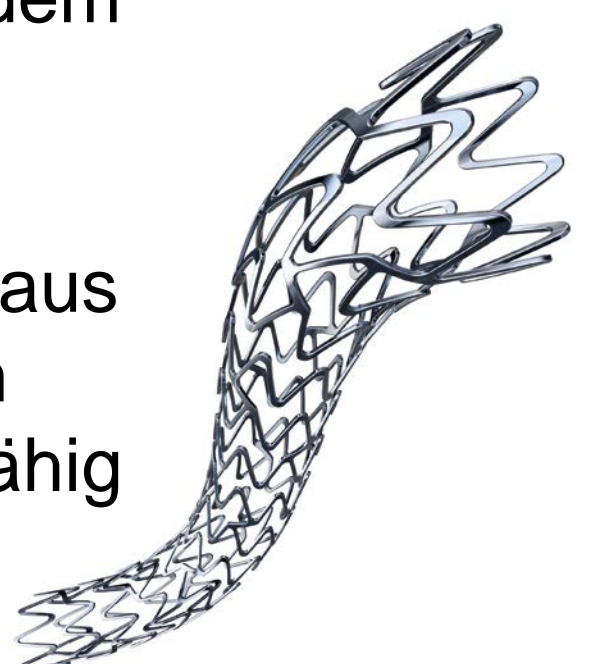
- Aus systematischer Recherche resultierender Studienpool:
 - 3 RCTs zu Ballonangioplastie mit Stenteinlage (PTAS) + medikamentöse Therapie (MT) vs. MT
 - 1 RCT zu PTAS + MT vs. Ballonangioplastie ohne Stenteinlage (PTA) + MT
- Betrachtete patientenrelevante Endpunkte in diesen Studien*:
 - Gesamt mortalität, zerebrovaskuläre Mortalität
 - Schlaganfall, erneute Revaskularisation
 - unerwünschte Ereignisse: Blutungsereignisse, Myokardinfarkt
 - Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit
- Ergebnis: Der Vergleich von PTAS+MT vs. MT zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten der Patienten in der Interventionsgruppe (PTAS+MT) für den Endpunkt Schlaganfall [3].

Beispiel 3: Drug-eluting Stents

2008 waren in Deutschland 15 CE-zertifizierte DES zur Behandlung der KHK erhältlich, davon wurde lediglich für 4 DES die klinische Wirksamkeit innerhalb von RCTs mit primärem klinischen Endpunkt gezeigt [4]. Da die Abrechnung von DES in Deutschland flächendeckend über ein Zusatzentgelt erfolgt, das nicht produktspezifisch ist, sind auch DES mit einem möglicherweise geringeren Nutzen für den Patienten erstattungsfähig.

Fallbeispiel CoStar™

- 2006 erhielt mit dem CoStar™ ein neuartiger DES den EU-Marktzugang trotz Mangels an Ergebnissen aus aussagekräftigen Studien
- Für die Zulassung in den USA musste eine RCT durchgeführt werden, in der der CoStar™ mit einem in den USA bereits zugelassenen DES verglichen wurde
- Ergebnis: der CoStar™ erhielt in den USA keine Zulassung, da die Studienergebnisse eine Unterlegenheit des CoStars™ gegenüber dem Vergleichsprodukt zeigten (u. a. höhere Mortalitätsrate) [5]
 - ⇒ Die CE-Zertifizierung von DES für den EU-Marktzugang setzt keinen Nachweis der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit voraus
 - ⇒ Nicht alle DES sind gleichermaßen effektiv und sicher, trotzdem sind alle DES mit CE-Kennzeichen in Deutschland erstattungsfähig



Fazit

- Die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien (RCT) ist auch mit Medizinprodukten möglich und für einen Wirksamkeits-/Nutznachweis in der Regel notwendig.
- Die Beispiele im Bereich Stents zeigen, dass sich in Europa „zugelassene“ Medizinprodukte in der Versorgung befinden (bzw. befanden), deren proklamierte/r Wirksamkeit / Nutzen sich nicht bewahrheitet hat. Dies konnte jedoch nur mithilfe von RCTs gezeigt werden.
- Zur Verbesserung der Patientenversorgung in Deutschland wäre eine regelmäßige, indikationsbezogene Frühbewertung von Medizinprodukten sinnvoll – siehe hierzu auch Vorschlag des Sachverständigenrates (SVR) zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen im Gutachten 2014 [6].

*Nicht alle hier aufgeführten Endpunkte wurden in jeder Studie berücksichtigt.

[1] IQWiG-Bericht Nr. 138, Rapid Report zu Auftrag N12-01 (2012); [2] MI Chimowitz et al, N Engl J Med. 365(11):993-1003 (2011); [3] IQWiG-Bericht Nr. 243, Rapid Report zu Auftrag N14-01 (2014); [4] B Klein et al, Herz 33(6): 450-454 (2008); [5] FDA Report May 2012, Unsafe and Ineffective Devices Approved in the EU that were Not Approved in the US; [6] SVR-Gutachten 2014, Langfassung Textziffer 313 ff; Bildnachweis: BVMed Bilderpool, Boston Scientific