



Neue Produkte und Methoden/ Wissen zum Zeitpunkt der Markteinführung

Annegret Herrmann-Frank

Ressort Nichtmedikamentöse Verfahren

IQWiG



Berlin, 12.04.2011



Aufgaben des Ressorts Nichtmedikamentöse Verfahren

- Keine Bewertung einzelner Arzneimittel
- Bewertung medizinische Interventionen, die sich nicht allein auf den Einsatz von Arzneimitteln stützen
- Beispiele:
 - Operationsmethoden
 - strahlentherapeutische Verfahren
 - zahnmedizinische Behandlungen
 - komplexere Interventionen, bei denen verschiedene Therapie-Komponenten zu einem Verfahren zusammengefasst werden
- Bewertung von Diagnosemethoden und Screeninguntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten

Wissen zum Zeitpunkt der Markteinführung

- Medizinprodukte: Kurze Einführung in die Klassifizierung
- Gesetzliche Grundlage (MPG)
 - Welche Studien(arten) können wir auf Basis der bestehenden Gesetzeslage erwarten?
- Welche Anforderungen stellt der G-BA an die Nutzenbewertung von Medizinprodukten?
- Welche Studien liegen vor?
 - Beispiele aus IQWiG-Berichten
- Welche Studien sind notwendig, um einen klinischen (Zusatz-)Nutzen bei Medizinprodukten abzuleiten?

Medizinprodukte: Definition

Medizinprodukte laut Medizinproduktegesetz (MPG) § 3 Abs.1 sind

➤ alle einzeln oder miteinander verbunden verwendeten Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen oder andere Gegenstände [...], die vom Hersteller zur Anwendung für Menschen mittels ihrer Funktionen zum Zwecke

- a) der **Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung** von **Krankheiten**,
- b) der Erkennung, Überwachung, Behandlung, **Linderung oder Kompensierung** von **Verletzungen oder Behinderungen**,
- c) der **Untersuchung, der Ersetzung oder der Veränderung** des **anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs** oder
- d) der **Empfängnisregelung**

zu dienen bestimmt sind und deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologisch oder immunologisch wirkende Mittel noch durch Metabolismus erreicht wird, deren Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann.

Medizinprodukte: Enormes Spektrum



➤ **Klassifizierung nach Risikopotenzial**

➤ **Wesentliche Kriterien der Klassifizierung**

- Dauer der Anwendung
- Invasivität des MP
- Aktive/passive MP

Medizinprodukte: Einteilung

Klasse I

- keine methodische Risiken
- geringer Invasivitätsgrad
- kein oder unkritischer Hautkontakt
- kurze Anwendungsdauer

Beispiele

- Verbandsmaterial
- Sehhilfen
- Rollstühle
- ...

Klasse IIa

- **Anwendungsrisiko gering**
- **mäßiger Invasivitätsgrad**
- kurzzeitige Anwendungen in chirurgisch geschaffenen Körperöffnungen

Beispiele

- Kontaktlinsen
- Hörgeräte
- Elektrostimulationsgeräte (Muskel, Nerv)
- ...

Medizinprodukte: Einteilung ff

Klasse IIb

- **erhöhtes methodisches Risiko**
- **systemische Wirkungen**
- Langzeitanwendungen
(> 30 Tage)

Klasse III

- **hohes Gefahrenpotential**
- **langfristige
Medikamentenabgabe**
- unmittelbare Anwendung an Herz,
zentralem Kreislaufsystem oder
zentralem Nervensystem

Beispiele

- Röntengeräte
- externe Defibrillatoren
- Dialysegeräte
- ...

Beispiele

- MP in Verbindung mit
Arzneimitteln
- Endoprothesen
- Brustimplantate
- implantierbare Defibrillatoren
- ...

Medizinproduktegesetz

- Medizinproduktegesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. IS. 3146), das zuletzt durch Artikel 12 des Gesetzes vom 24. Juli 2010 (BGBl. I S. 983) geändert worden ist.
- **Relevante EU-Richtlinien**
 - Die Vorschriften für Medizinprodukte sind v.a. in folgenden EU-Richtlinien geregelt:
 - EU-Richtlinie über Medizinprodukte (93/42/EWG)
 - EU-Richtlinie über In-Vitro-Diagnostika (98/79/EWG)
 - EU-Richtlinie über aktive implantierbare medizinische Geräte (90/385/EWG)

4. MPG-Novelle (2010 in Kraft getreten)

Lehmann E, Neumann M, Reischl W, Tolle I: Neuregelung des Rechts der klinischen Prüfung von Medizinprodukten und Leistungsbewertungsprüfung von In-vitro-Diagnostika in Deutschland. *Medizinprodukte Journal* 2010; 17: 172-183.

- Auszug zu klinischen Prüfungen
 - Klinische Bewertung bzw. klinische Prüfung sind für alle Medizinprodukte erforderlich.
 - Für eine klinische Prüfung ist die
 - Genehmigung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), zuständig für Hochrisiko-In-Vitro-Diagnostika, sowie
 - die zustimmende Bewertung der Ethik-Kommission Voraussetzung.
- **Regularien für Studien angepasst an AMG**

Änderungen in MPG § 19 Absatz 1 (2010)

- Die Eignung von Medizinprodukten [...] ist durch eine **klinische Bewertung anhand von klinischen Daten** [...] zu belegen, soweit nicht in begründeten Ausnahmefällen andere Daten ausreichend sind.
- Die klinische Bewertung muss gemäß einem **definierten und methodisch einwandfreien Verfahren** erfolgen und gegebenenfalls einschlägige harmonisierte Normen berücksichtigen.
- Die klinische Bewertung schließt die **Beurteilung von unerwünschten Wirkungen** sowie **die Annehmbarkeit des [...] Nutzen-/Risiko-Verhältnisses** ein.

„**Klinische Daten**“ (gemäß MPG § 3, Satz 25 von 2010 bzw. EU-Guidance MEDDEV. 2.7.1 von 2003/2009)

Klinische Daten sind Sicherheits- oder Leistungsangaben, die aus der Verwendung eines Medizinprodukts hervorgehen. Klinische Daten stammen aus folgenden Quellen:

- a) einer **klinischen Prüfung** des betreffenden Medizinprodukts oder
- b) **klinischen Prüfungen oder sonstigen in der wissenschaftlichen Fachliteratur wiedergegebene Studien über ein ähnliches Produkt**, dessen Gleichartigkeit mit dem betreffenden Medizinprodukt nachgewiesen werden kann, oder
- c) veröffentlichten oder unveröffentlichten Berichten über sonstige **klinische Erfahrungen** [...].

http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2_7_1rev_3_en.pdf

Medizinprodukte: Erfassung von Komplikationen

8.5.2 Beobachtungs- und Meldesystem für Medizinprodukte

Von Medizinprodukten ausgehende Gefahren haben die Einführung eines umfassenden Beobachtungs- und Meldesystems erforderlich gemacht, das für die Meldung aller ernstzunehmenden Vorfälle im Zusammenhang mit einem solchen Erzeugnis sorgt⁽¹⁷²⁾. Das Beobachtungs- und Meldesystem für Medizinprodukte findet Anwendung auf sämtliche Vorfälle, die zum **Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands** eines Patienten oder Anwenders führen oder geführt haben könnten und folgende **Ursachen** haben:

- Funktionsstörungen oder Verschlechterung der Merkmale oder der Leistung eines Produkts,
- unsachgemäße Kennzeichnung oder Bedienungsanleitung oder
- jeder Grund technischer oder medizinischer Art, der durch die Merkmale und Leistungen eines Produkts bedingt ist und zum systematischen Rückruf von Produkten desselben Typs durch den Hersteller geführt hat.

Die **Verantwortung** für die Aktivierung des Beobachtungs- und Meldesystems **liegt beim Hersteller**, der somit die Aufsichtsbehörde über die auslösenden Vorfälle unterrichten muß. Im Anschluß an diese Benachrichtigung ist der Hersteller verpflichtet, Untersuchungen anzustellen, der Aufsichtsbehörde einen Bericht vorzulegen sowie gemeinsam mit der Behörde die zu ergreifenden Maßnahmen abzustimmen.

Auf die Benachrichtigung durch den Hersteller hin nimmt die Aufsichtsbehörde – nach Möglichkeit mit dem Hersteller gemeinsam – eine Bewertung vor. Im Anschluß daran muß die Aufsichtsbehörde umgehend die Kommission und die übrigen Mitgliedstaaten über die Umstände in Kenntnis setzen, in deren Zusammenhang einschlägige Maßnahmen ergriffen oder ins Auge gefaßt wurden. Die Kommission kann daraufhin Schritte zur Koordinierung, Förderung und Unterstützung von auf gleichartige Vorfälle gerichteten Maßnahmen der nationalen Aufsichtsbehörden unternehmen oder gegebenenfalls Maßnahmen auf Gemeinschaftsebene (zum Beispiel im Hinblick auf eine Neuklassifizierung des Produkts) ergreifen.

http://ec.europa.eu/enterprise/policies/single-market-goods/files/blue-guide/guidepublic_de.pdf

Zukünftiges Wissen bei der Markteinführung von MP

- Daten aus klinischen Prüfungen des betreffenden oder eines ähnlichen Produkts
- Das Verfahren muss
 - **definiert und methodisch einwandfrei** sein.
 - eine **Beurteilung von unerwünschten Wirkungen** zulassen.
- Ein „akzeptables“ **Nutzen-/Risiko-Verhältnis** wird vorausgesetzt.

G-BA Richtlinien (§ 92, SGB V)

- Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien [...]; er kann dabei die **Erbringung und Verordnung von Leistungen einschließlich Arzneimitteln oder Maßnahmen** einschränken oder ausschließen, wenn nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse der **diagnostische oder therapeutische Nutzen**, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind [...].
- **Keine Unterscheidung zwischen Medikamenten und Nichtmedikamentösen Verfahren/Medizinprodukten**
- **Nutzenbegriff gleichartig auf Therapie und Diagnostika anwendbar**

Aufgaben des IQWiG (§ 139a, SGB V)

- Das Institut wird zu Fragen von grundsätzlicher Bedeutung für die Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen insbesondere auf folgenden Gebieten tätig:
 1. Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes **zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren** bei ausgewählten Krankheiten,
[...]
 5. Bewertung des Nutzens und der **Kosten von Arzneimitteln**,
[...]
- **Nutzenbewertung gleichartig für Medikamente und Nichtmedikamentöse Verfahren/Medizinprodukte**
- **Sonderstellung der Arzneimittel im Bereich der Gesundheitsökonomie**

Gesamtbewertung (§ 13 G-BA Verfahrensordnung)

- Der **Nutzen einer Methode** ist durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit **patientenbezogenen Endpunkten** (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein.

[...]

Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf [...] umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird.

- **Patientenrelevanter Nutzen ist für Arzneimittel und nicht-medikamentöse Verfahren/Medizinprodukte in gleicher Weise zu fordern.**

Konsequenzen der G-BA Verfahrensordnung für die Nutzenbewertung von MP durch das IQWiG

- Keine Unterscheidung in der Vorgehensweise zwischen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln und nicht-medikamentösen Verfahren/Medizinprodukten
- Nutzenbewertung hat sich an der Bewertung patientenrelevanter Endpunkte zu orientieren.

IQWiG Methodik (Auszug Methoden 3.0)

- Mit dem Begriff „**Nutzen**“ werden kausal begründete positive Effekte, mit dem Begriff „**Schaden**“ kausal begründete negative Effekte einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte (s. u.) bezeichnet.
- Bewertung insbesondere folgender **patientenrelevanter** Zielgrößen:
 - Mortalität,
 - Morbidität (Beschwerden und Komplikationen),
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität.
- Nutzenbewertung auf Endpunktebene
- Unterscheidung von **Belegen** und **Hinweisen**:
 - Der Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen bzw. Schaden liegt vor.
 - Hinweise liegen vor, dass ein (Zusatz-)Nutzen bzw. Schaden vorhanden ist.
 - ...

IQWiG Methodik (Auszug Methoden 3.0) ff

- **Eine der Kernerkenntnisse der EbM ist, dass andere Studientypen als randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs) in der Regel für einen Kausalitätsbeweis nicht geeignet sind.** Es ist zwar möglich, dass Patienten in anderen Studientypen unter Alltagsbedingungen beobachtet werden. Diese Studien können aber zumeist die maßgebliche Frage nicht hinreichend sicher beantworten, ob ein Unterschied auf der Intervention beruht. ... **Daher bedarf die Verwendung nicht randomisierter Studien als Beleg für die Kausalität einer Intervention einer besonderen Begründung.**

IQWiG Berichte zur Bewertung von Verfahren, in denen MP eingesetzt wurden

- Implantatgetragene Suprakonstruktionen bei prothetischem Zahnersatz für verkürzte Zahnreihen
- Balneophototherapie
- Hyperbare Sauerstofftherapie bei
 - Brandwunden
 - idiopathischer Femurkopfnekrose des Erwachsenen
- Vakuumversiegelungstherapie von Wunden
- Nichtmedikamentöse, lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie
- **Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom**
- Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei verschiedenen Indikationen

Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

- Abschlussbericht: 01-2007
 - **P**: Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinom
 - **I**: Permanente interstitielle Brachytherapie
 - **C**: Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, kontrolliertes Zuwarten sowie substanzielle Modifikationen der Brachytherapie
 - **O**: Gesamt-, krankheitsfreies Überleben; krankheitsbedingte Beschwerden, HRQoL, unerwünschte Therapienebenwirkungen ...

- Studientypen
 - **RCT**
 - **Non-RCT mit zeitlich paralleler Kontrolle und adäquater Konfounderkontrolle**
 - CCT
 - Prospektive, retrospektive vergleichende Kohortenstudien
 - Fall-Kontroll-Studien

Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

➤ Ergebnisse

- Einschluss von 11 Studien mit 10900 Patienten
- Studientypen: non-RCT (4 prospektiv)
- Vergleich: Brachytherapie vs. perkutane Strahlentherapie
- 6 Studien: hohes Verzerrungspotenzial
- 5 Studien: niedriges Verzerrungspotenzial
- Meta-Analyse zu einzelnen Zielgrößen nicht möglich wegen methodischer Probleme der einzelnen Studien

➤ Ergebnisse zu einzelnen Zielgrößen

- Gesamtüberleben: --
- Krankheitsfreies Überleben: 6 Studien (in 5 Studien gemessen als Surrogat [PSA-Test]): kein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden.
- HRQoL: 5 Studien – Vorteil für Brachytherapie für die Bereiche Sexualität und Harninkontinenz. Aufgrund methodischer Probleme kein Hinweis auf einen Nutzen ableitbar.
- Unerwünschte Nebenwirkungen: 1 Studie – Vor- und Nachteil aufgrund unzureichend berichteter Daten nicht ableitbar.

Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

➤ **Fazit**

- Nutzenbeleg nicht ableitbar
- Forderung nach der Durchführung aussagekräftiger klinischer Studien

➤ **Rapid Report (12-2010)**

- Einschluss von 20 Studien
- 1 RCT mit hohem Verzerrungspotenzial
- **Fazit**
 - Die im Abschlussbericht beschriebenen Hinweise auf Vorteile der Brachytherapie im Hinblick auf bestimmte Aspekte der Lebensqualität beziehungsweise gestörter Organfunktionen werden durch die neuen Studien im Wesentlichen bestätigt und weiter ergänzt. Allerdings fanden sich zusätzlich auch Hinweise auf Nachteile der Brachytherapie.
 - Die Qualität der vorhandenen Studien und ihre mangelnde Interpretierbarkeit sind nach wie vor nicht ausreichend, um den Nutzen oder Schaden der Brachytherapie im Vergleich zu den sonstigen Behandlungsoptionen belastbar zu beschreiben.

Einschluss von nichtrandomisierten Studien in IQWiG Berichte

- Evaluation von 16 Abschlussberichten (nichtmedikamentöse Verfahren), Stand 2009-09
- Gemäß Berichtsplan Einschluss von randomisierten und nichtrandomisierten Studien (RCTs/non-RCTs)
- Auswertung für prospektiv geplante Studien mit zeitlich paralleler Kontrolle (CCTs):
 - 3 Berichte: nur Einschluss von RCTs
 - 9 Berichte: Einschluss von RCTs und CCTs
 - 4 Berichte: nur Einschluss von CCTs (RCTs wurden nicht identifiziert)
 - 3/16 Berichte: Nutzensaussage auf Basis von CCTs
 - In allen 3 Fällen handelte es sich um einen Hinweis auf einen Nutzen, nicht auf einen Schaden.

Medizinprodukte: Schlussfolgerungen

- Klinische Daten sind bereits bei der Markteinführung für MP zu erwarten.
- Das Evidenzniveau dieser Studiendaten ist per MPG nicht festgelegt.
- Die G-BA-Verfahrensordnung sieht keinen Sonderstatus für Medizinprodukte vor.
- Hochwertige Studien sind insbesondere zu fordern für MP mit
 - erhöhtem Gefährdungspotenzial (Klasse IIb u. III)
 - Innovationspotenzial

Strength of Study Evidence Examined by the FDA in Premarket Approval of Cardiovascular Devices

Sanket S. Dhruva, MD

Lisa A. Bero, PhD

Rita F. Redberg, MD, MSc

CARDIOVASCULAR DEVICES ARE increasing in number, use, complexity, and cost.^{1,2} In 2008, at least 350 000 pacemakers, 140 000 implantable cardioverter-defibrillators, and 1 230 000 stents were implanted² (Mike Weinstein, BS, J.P. Morgan Securities; written communication). Although there has been recent scrutiny of evidence used in the US Food and Drug Administration (FDA) drug approval process,³ less attention has been paid to the approval process for medical devices. Medical devices are less likely than drugs to have demonstrated clinical safety before they are marketed,⁴ and evidence shows that “review performance has begun to decline.”⁵

Context Medical devices are common in clinical practice and have important effects on morbidity and mortality, yet there has not been a systematic examination of evidence used by the US Food and Drug Administration (FDA) for device approval.

Objectives To study premarket approval (PMA)—the most stringent FDA review process—of cardiovascular devices and to characterize the type and strength of evidence on which it is based.

Data Sources and Study Selection Systematic review of 123 summaries of safety and effectiveness data for 78 PMAs for high-risk cardiovascular devices that received PMA between January 2000 and December 2007.

Data Extraction Examination of the methodological characteristics considered essential to minimize confounding and bias, as well as the primary end points of the 123 studies supporting the PMAs.

Results Thirty-three of 123 studies (27%) used to support recent FDA approval of cardiovascular devices were randomized and 17 of 123 (14%) were blinded. Fifty-one of 78 PMAs (65%) were based on a single study. One hundred eleven of 213 primary end points (52%) were compared with controls and 34 of 111 controls (31%) were retrospective. One hundred eighty-seven of 213 primary end points (88%) were surrogate measures and 122 of 157 (78%) had a discrepancy between the number of patients enrolled in the study and the number analyzed.

Conclusion Premarket approval of cardiovascular devices by the FDA is often based on studies that lack adequate strength and may be prone to bias.

JAMA. 2009;302(24):2679-2685

www.jama.com

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Strasse 27
D-51105 Koeln

Institutsleitung: Prof. Dr. Jürgen Windeler

Internet: www.iqwig.de

Patienteninformation: www.gesundheitsinformation.de
www.informedhealthonline.org

