IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Institute for Quality and Efficiency in Health Care

Nutzenbewertung bei Arzneimitteln und Medizinprodukten – Erfahrung mit dem AMNOG auf andere Themen übertragbar?

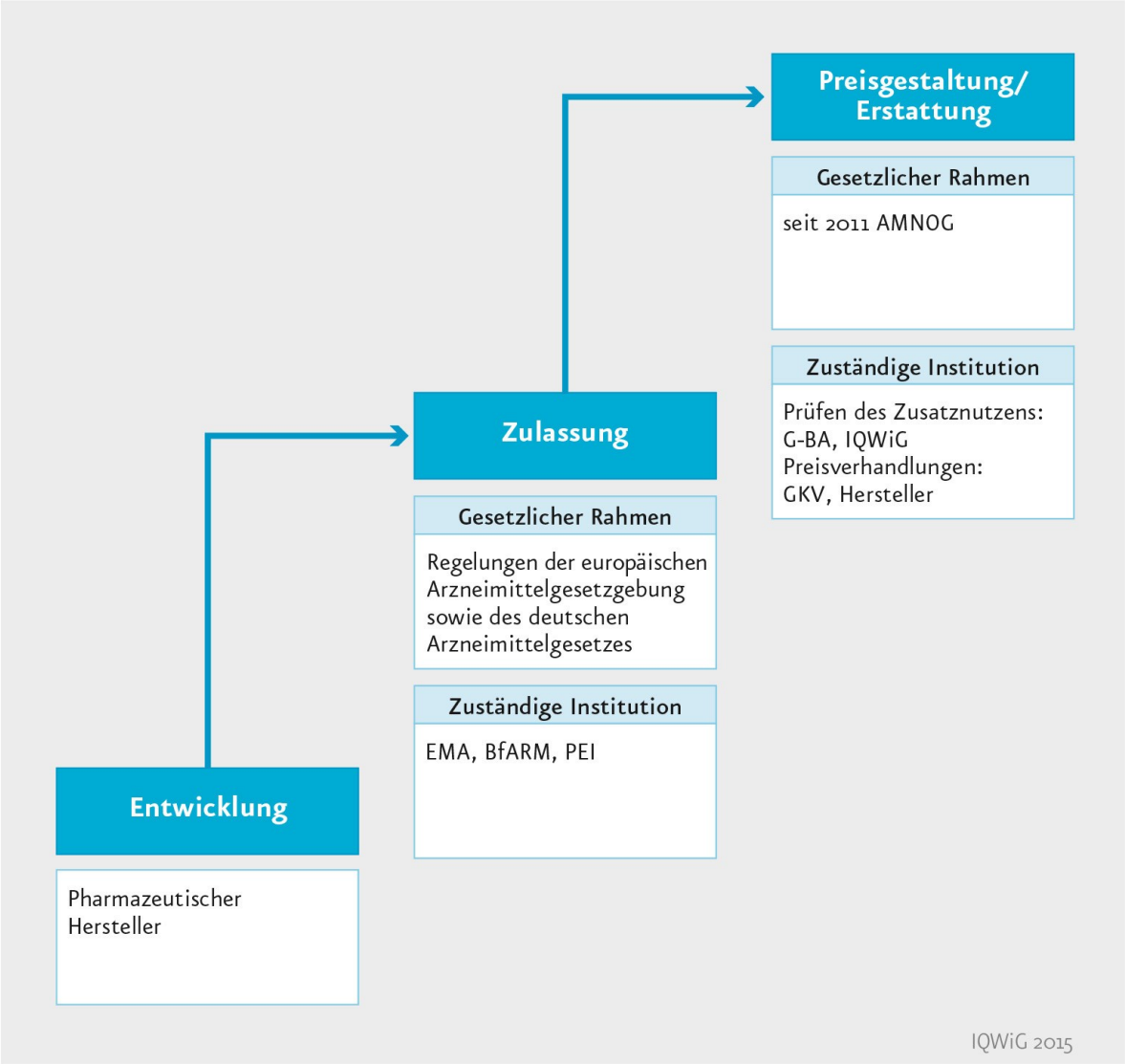
Prof. Dr. Jürgen Windeler

Berlin – 27. September 2018

Barmer Versorgungskongress „ Bewertung im Gesundheitswesen – Fluch oder Segen?“

Arzneimittelbewertung

Das Arzneimittel im Gesundheitssystem



Arzneimittelbewertung

Früh, vollständig, systematisch, standardisiert, transparent, relativ gute Evidenz:

- Alle neu oder für ein weiteres Anwendungsgebiet in den Markt kommende Arzneimittel durchlaufen einen doppelten frühen Bewertungsprozess
  - EMA: Wirksamkeit, Sicherheit
  - G-BA: (Zusatz)Nutzen (AMNOG)
- Nutzenbewertung erfolgt für alle Medikamente außer für Orphan Drugs mit erwartetem Umsatz unter 50 Mio.
- Fast immer ist RCT-Evidenz vorhanden (ca. 95%)

Spezielle Probleme bei der Bewertung von Methoden

- Hohe Plausibiltät (speziell Bildgebung), daher wenig kritische Reflektion
- Starke Betroffenheit bestimmter Berufsgruppen
- unterschiedliche Interessen der GBA-Träger mit Auswirkungen auf Aufträge
- Oft unzureichende Evidenz, vor allem wegen fehlender Anforderungen / Anreize
- Einbindung von Medizintechnik, zusätzliche Probleme….

Spezielle Probleme mit Medizintechnik

- (Im Vergleich zu Arzneimitteln) nur begrenzte, technik-orientierte Prüfung vor Markteintritt
- Intransparenz des "Zulassungs"prozesses
- Keine Nutzenanforderung, daher überwiegend schwache Evidenz
- Keine systematische Bewertung oder Beobachtung
- Folge: Schlechte Reaktionszeit auch bei gefährlichen Produkten

Beispiel

UniversitätsKlinikum Heidelberg

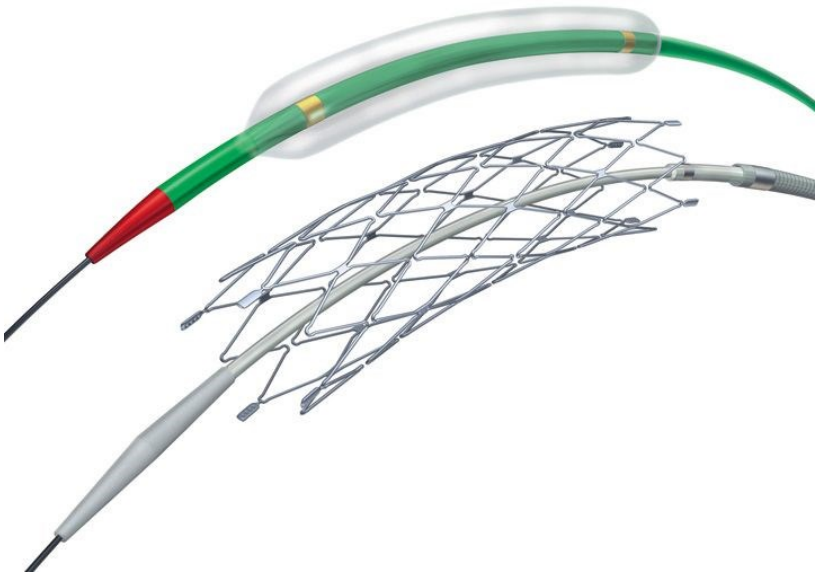
Heidelberg, den 24. Oktober 2007

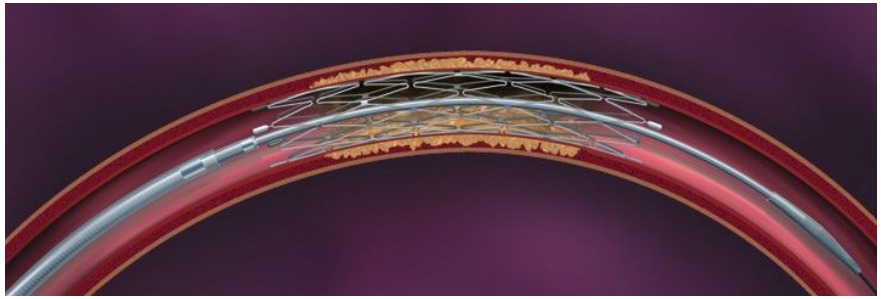
PRESSEMITTEILUNG ***Nr. 177 / 2007***

Maschendraht verhindert Schlaganfall

Studie unter Federführung der Abteilung Neuroradiologie am Universitätsklinikum Heidelberg hat gezeigt: Spezielle Stents können verengte Gehirngefäße dauerhaft erweitern

Die Implantation einer winzigen, maschenartigen Metallröhre ("Stent") in ein verengtes Blutgefäß im Gehirn kann gefährdete Patienten vor einem Schlaganfall bewahren. Dies hat eine internationale Studie gezeigt, die in der Abteilung Neuroradiologie der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg koordiniert und in der Zeitschrift „Stroke" veröffentlicht worden ist.





Beispiel

2007 Fallserie, Eintritt europäischer Markt und damit deutsches Gesundheitssystem
keine Studien

11/2011 Ergebnisse amerikanischer Studie publiziert

3/2013 Antrag GKV-SV an GBA
7/2013 Annahme des Antrags

2013 BfArM: Hersteller und Benannte Stelle „bestätigt .., dass da
Anwendung nicht erhöht ist“.

2/2014 Auftrag an IQWiG
9/2014 Abschluss des Auftrags

3/2015 neue Studie bestätigt Ergebnis
5/2015 ergänzender IQWiG-Bericht

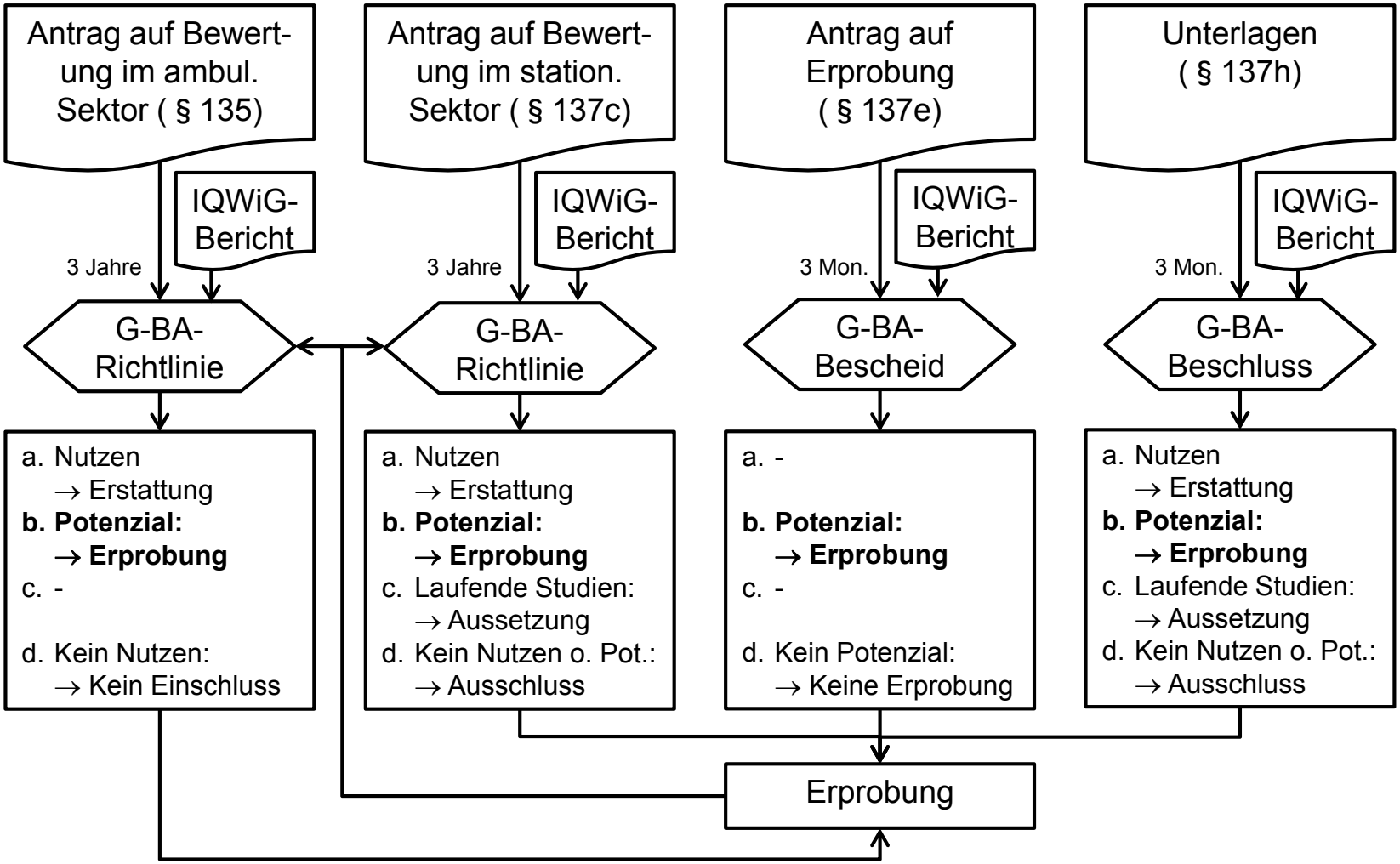
Fachgesellschaft: keinerlei neue, gege

9/2016 Richtlinien-Beschluss des G-BA

9 Jahre

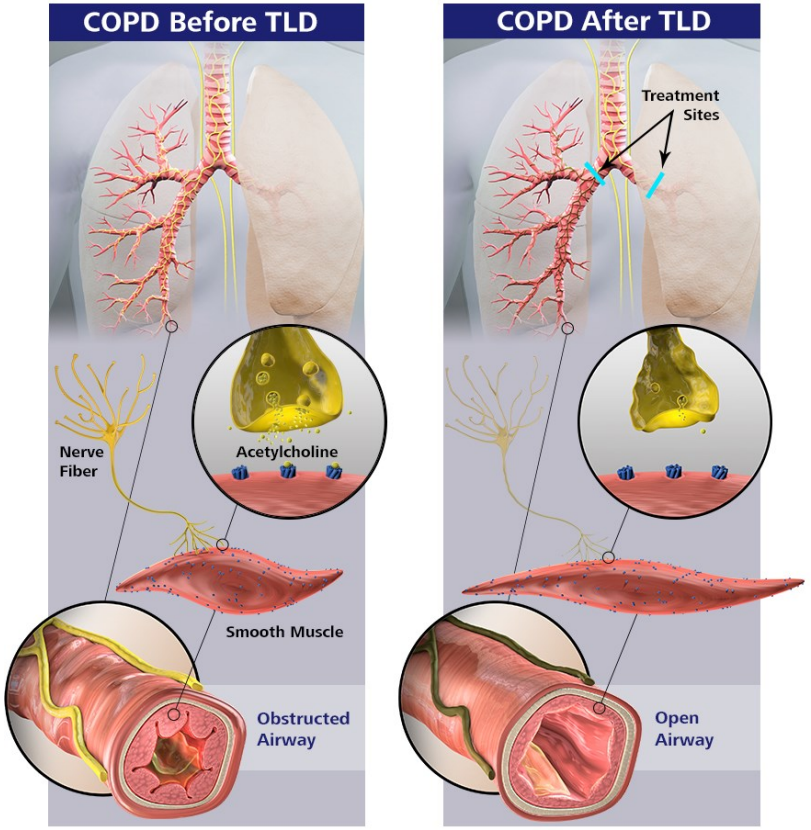
2016:
§ 137 h

4 Wege in die Erprobung



Beispiel: Gezielte Lungendenervierung durch Katheterablation

- Bewertung gemäß § 137 h SGB V
- Anwendung des Verfahrens bei mittelgradiger und schwerer COPD mit ungenügender Ansprache auf Medikation
- Unterlagen des antragstellenden Krankenhauses und des Herstellers enthalten Ergebnisse von 4 abgeschlossenen Studien ohne Therapievergleiche zu anderen Methoden
- Daten aus drei Fallserien und einer RCT (Vergleich von 2 Energiedosen) erlauben keine positive Aussage zu Potenzial oder Nutzen der Methode
- **Warum?**



Quelle Abbildungen:
http://www.holaira.com/product-images/

Beispiel: Gezielte Lungendenervierung durch Katheterablation

- Erhebliche Modifikationen des Verfahrens zwischen und tw. innerhalb der 4 Studien, daher Bewertung der aktuellen Variante nur mit 2 Studien möglich (s. Tab.2)
- Unvollständige und unklare Darstellung der Studienergebnisse, möglicherweise selektiv (vermutlich Verbesserung spirometrischer Surrogatendpunkte und keine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, geplante Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit fehlten)
- Gravierende unerwünschte Ereignisse kamen vor (u.a. 5 Gastroparesen, 1 Trachealfistel), wurden aber nur auf Basis von 1 Studie berichtet

Tabelle 2: Unterschiede zwischen der in IPS-I und IPS-II eingesetzten und der aktuellen Variante der TLD

Technisch-prozeduraler Aspekt	In IPS-I und IPS-II eingesetzte TLD-Variante („Generation 1“)	Aktuelle TLD-Variante („Generation 2, Prozedur 3.0“)
Energiedosis	15 bzw. 20 Watt	32 Watt
Länge der Elektrode	9,5 mm	15 mm
Material der Elektrodenoberfläche	Stahl	Silber
Einführen der Elektrode	über starres Bronchoskop	über flexibles Bronchoskop
Anzahl notwendiger Elektroden-aktivierungen je Hauptbronchus	bis zu 8	bis zu 4
Abstandsmessung zum Ösophagus	keine	mittels Sondenmarkierung des Ösophagus und Durchleuchtung
TLD: gezielte Lungendenervierung		

Forderungen der MP-Hersteller

Der BVMed fordert dabei eine eigene Methodik für die Nutzenbewertung von Medizintechnologien. Wir setzen uns dafür ein, dass eine neutrale Einrichtung im Rahmen der Evidenzbasierten Medizin wissenschaftliche Leitlinien für die Methodik zur Nutzenbewertung von Medizintechnologien entwickelt.

Die wissenschaftlichen Leitlinien müssten die Besonderheiten der Medizinprodukte besser berücksichtigen. Es ist nicht möglich, die im Arzneimittelbereich angewandte Methodik einfach auf Medizinprodukte zu übertragen. Denn es gibt wesentliche Unterschiede zwischen Medizinprodukten und Arzneimitteln. Medizinprodukte sind heterogener, haben kurze Innovationszyklen und eine grundsätzlich andere Wirkweise als Arzneimittel.

BVMed Branchenbericht 2017 https://www.bvmed.de/download/bvmed-branchenbericht-medtech.pdf.

Methodische Herausforderungen bei Studien zu nicht medikamentösen Verfahren

- Graduelle **Produkt- oder Verfahrensmodifikationen**: *(Einfluss der Änderungen prüfen, z. B. mit adaptiven Studiendesigns, Tracker trials, Bayes-Ansätzen)*

- **Verblindung** schwierig, oft unmöglich (z. B. OP-Methoden, Psycho- oder Physiotherapie): *Wenigstens Verblindung der Endpunkterheber, objektive outcomes wählen*

- Effektmodifikation durch Erfahrung des Anwenders / Operateurs / OP-Teams / Therapeuten (**Lernkurven**): *Geeignete Auswahl oder Training der Behandler*

- **Präferenzen** von Patienten und Ärzten/Therapeuten mit negativen Folgen (Rekrutierung, Treatment switching etc.): *Präferenzsensible Studiendesigns (z. B. in PREFERE-Studie)*

Verblindung

Studie Längs- vs. Quer-Laparotomie

mit Dank an Prof. Dr. Seiler, Univ. Heidelberg

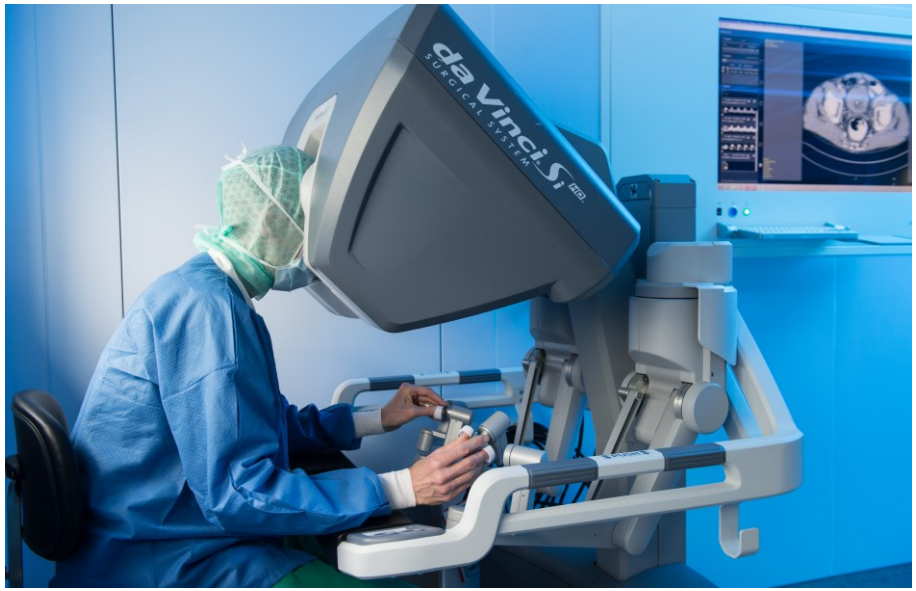
Beispiel Roboter-assistierte Operationen

- rasche Verbreitung im Versorgungssystem mit Ausweitung der Indikationen
- Vorteile für Operateure: Stark vergrößerte 3D-Sicht und deutlich mehr Bewegungsfreiheit für feineres Arbeiten als bei herkömmlicher Laparoskopie
- Angebliche Vorteile für Patienten: schonender, geringerer Blutverlust, schnellere Erholung, u.v.m.
- Kosten liegen um ca. 2.000 € über der DRG-Vergütung für die Krankenhäuser, aber:

> "Wir sprechen damit neue Patientengruppen an und erfahren viel indirekte Werbung. Unsere Patienten sind sehr zufrieden, werden schneller gesund – und erzählen das. Für uns als Klinik mit einer Marktstellung ist es wichtig, so ein OP-Gerät anzubieten."
>
> **(Chefarzt, zitiert nach Spiegel-Online Artikel 01.04.2013)**

Beispiel Roboter-assistierte Operationen

- Einsatz bei gut- und bösartigen Erkrankungen
- Am häufigsten: Entfernung von Gebärmutter und Prostata
- 15 Jahre lang Marktmonopol" des Da Vinci Systems (Abbildungen)



Quelle: http://www.uksh.de/kurtsemmzentrum/Roboterassistierte+Chirurgie.html

Quelle: https://www.dvidshub.net/image/593562/fort-belvoir-community-hospital-astounds-with-groundbreaking-technology-and-devotion-patient-care

Beispiel Roboter-assistierte Operationen - Prostatektomie

- Erste Prostataentfernung mit dem da Vinci-System im Jahr 2000
- Heute 85% aller radikalen Prostatektomien in den USA Roboter-assistiert
- Erster prospektiver RCT 2016 publiziert: Inkontinenz, Potenz und Lebensqualität nach 3 Monaten gleich

Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study

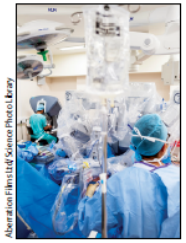
John W Yaxley, Geoffrey D Coughlin, Suzanne K Chambers, Stefano Occhipinti, Hema Samaratunga, Leah Zajdlewicz, Nigel Dunglison, Rob Carter, Scott Williams, Diane J Payton, Joanna Perry-Keene, Martin F Lavin, Robert A Gardiner

Summary
Background The absence of trial data comparing robot-assisted laparoscopic prostatectomy and open radical retropubic

Lancet 2016; 388: 1057–66

Lancet
Editorial

Robotic surgery evaluation: 10 years too late


Aberration Films Ltd/Science Photo Library

See Comment page 1027
See Articles page 1057

During 2003–13, the number of radical prostatectomies done with the robot-assisted laparoscopic technique increased from about 1·8% to 85% in the USA despite the lack of high level evidence comparing robotic surgery to the standard, cheaper, open technique. In this issue of *The Lancet* John Yaxley and colleagues report the early outcomes of the first randomised trial comparing these two techniques and find no difference in quality of life outcomes at 12 weeks. The final results are awaited with interest. The authors of the Article, and the patients randomised, should be congratulated on a huge achievement in undertaking this long awaited trial. A randomised comparison was thought by many

different outcomes—of cure or complications—on which to make informed and personal decisions. In medicine, the discomfort of uncertainty, desire to constantly improve, failure to recognise personal biases, and susceptibility to aggressive marketing can lead to innovation being embraced without rigorous evaluation. By doing so, we risk the use of inferior techniques or not providing evidence of benefit and limiting widespread adoption.

In the near future big data, personalised medicine, wearable technology, machine learning, and medical apps all have the potential to play a part to help the health sector reap the potential rewards of the digital

Neues EU-Regelwerk

~~Richtlinie 93/42/EWG~~
~~**Medizinprodukte**~~

~~Richtlinie 90/385/EWG~~
~~**Aktive implantierbare medizinische Geräte**~~

~~Richtlinie 98/79/EC~~
~~**In-vitro Diagnostika**~~

→ Verordnung 2017/745 **Medizinprodukte** — Übergangsfrist bis 2020

→ Verordnung 2017/745 **In-vitro Diagnostika** — Übergangsfrist bis 2022

Richtlinien *sind für jeden Mitgliedstaat verbindlich, bedürfen jedoch der nationalen Umsetzung.*

Verordnungen *haben allgemeine Geltung in jedem Mitgliedstaat (ohne Umsetzung).*

Medical Device Regulation (MDR) von 2017: Vorgaben für die CE-Kennzeichnung

Keine Festlegung auf definierte Evidenzstufe:

- „Im Falle von implantierbaren Produkten und Produkten der Klasse III werden klinische Prüfungen durchgeführt“
- außer für Produktmodifikationen, die hinsichtlich Sicherheits- und Leistungsanforderungen nachweislich gleichartig zum Vorgängerprodukt sind (Artikel 61, Satz 4)
- „Klinische Prüfungen sind nach einem angemessenen Prüfplan durchzuführen“ (Anhang XV)

⇨ Erwartung: Zu neuartigen Hochrisikomedizinprodukten werden in Zukunft regelhaft randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) vorliegen.

http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&qid=1508344597104&from=EN

GA14-05 mit einer Überraschung: Ziel, Durchführung und Methodik

- Analyse klinischer Prüfungen von Medizinprodukten, die einer Genehmigung durch Ethikkommissionen und Bundesoberbehörden (BfArM) bedürfen

- Durchführung:
  - Ethikkommission des Landes Berlin
  - Vertrag und spezielle Verpflichtung zur Vertraulichkeit
  - Datenextraktion aus Antragsunterlagen (Prüfpläne und DIMDI-Antragsformulare)
  - keine Rückschlüsse auf Hersteller oder Produkt
  - Qualitätssicherung der extrahierten Daten

- Methodik:
  - Deskriptive Analyse

GA14-05: Ergebnisse

Studiendesign	Art d. Intervention		Gesamt N = 122
	Therapie	Diagnose	
RCT	69 (70,4)	1 (4,2)	**70 (57,4)**
vergleichend, nicht randomisiert	1 (1,0)	22 (91,7)	**23 (18,9)**
nicht- vergleichend	28 (28,6)	1 (4,2)	**29 (23,8)**

- Anstieg des RCT-Anteils zwischen 2010 und 2013
- Öffentliche Studienregistrierung:
  - vorhanden für 75 von 122 (62%) Studien
  - bei den RCTs 51 von 70 (73%)

Schlagseite

Sinnvoll wäre ein Gesundheitssystem

mit einer

Prüfe, ob rein – Kultur
(Nutzen, Bedarf, *Finanzierbarkeit*)

Viele Länder haben
Rein, aber … - Systeme

Deutschland hat ein

Rein ! – System
genauer
Rein ! Rein ! Rein ! Syste

Das bedeutet: Neues Wissen, dass den Status Quo verändert, kann nur noch als „Raus“-Information wahrgenommen werden.

Wollen wir wissen ?

§ 137c SGB V vor GKV-VStG

… überprüft … , ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass die Methode nicht den Kriterien nach Satz 1 entspricht, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie.

§ 137c SGB V vor GKV-VStG

„Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, … "

Wollen wir wissen ?

§ 91 SGB V nach GKV-VStG

(7) … Beschlüsse, die nicht allein einen der Leistungssektoren wesentlich betreffen und die zur Folge haben, dass eine bisher zulasten der Krankenkassen erbringbare Leistung zukünftig nicht mehr zu deren Lasten erbracht werden darf, bedürfen einer Mehrheit von neun Stimmen.

§ 135 SGB V (1) Satz 7

Kommt innerhalb dieser Frist kein Beschluss zustande, darf die .. Methode .. erbracht werden.

Im § 137c gib es keinen entsprechenden Satz.

Synopse

Aspekte der Bewertung	Arzneimittel	Andere Technologien
Zeitpunkt der Nutzenbewertung in Relation zur Markteinführung	früh	beliebig, meist spät oder nie
Gesetzliche Regulierung von Zulassung und Erstattung	hoch	unzureichend und lückenhaft
Vollständigkeit	100 %	viele unbewertete Technologien und Methoden im Einsatz
Systematik des Prozesses	hoch	niedrig, positiver Trend (MPV)
Evidenzlage	relativ gut, RCT-Evidenz	häufig unzureichend
Transparenzverpflichtung	sehr gut	niedrig, unzureichend
Methodische Herausforderungen (Studien)	mäßig	meist mäßig, unter Umständen sehr hoch
EbM Knowhow von Industrie und Klinikern	hoch	heterogen, oft Unerfahrenheit
Anreize zur Evidenzgenerierung für Nutzenbewertung vor Markteinführung	hoch	niedrig, positiver Trend (MPV)
Anreize zur Evidenzgenerierung für Nutzenbewertung nach Markteinführung	niedrig	niedrig

Fazit

- Viele wichtige Elemente der frühen Arzneimittel(nutzen)bewertung können generell und sollten insbesondere auf nicht medikamentöse Verfahren höherer Risikoklassen (NMV) übertragen werden
- Möglichst frühe und gfs. wiederholte Bewertungen von NMV
- Generalauftragsprojekt zeigt für deutsche klinische Medizinproduktstudien Entwicklung hin zum RCT-Standard
- Gesetzliche Nachbesserungen wünschenswert (z. B. bei § 137 e und h)
- Fonds und weitere Förderung für **unabhängige** klinische Forschung (z. B. für Post-Approval und Head-to-Head Studien) ist wichtig

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Im Mediapark 8
50670 Köln

Telefon +49 221 35685-0
Telefax +49 221 35685-1

info@iqwig.de

Internet:
www.iqwig.de
www.gesundheitsinformation.de
www.themencheck-medizin.iqwig.de

Twitter: @iqwig und @iqwig_gi