

Wann und wie schaut das IQWiG auf Medizinprodukte?

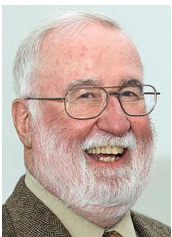
Prof. Dr. Stefan Sauerland
Ressort Nichtmedikamentöse Verfahren,
IQWiG, Köln

Inhalte

- Wann schaut das IQWiG auf Medizinprodukte?
(Evidenz-basierte Gesundheitsversorgung, Nutzen vs. Potenzial, Welche Medizinprodukte werden bewertet?, sozialrechtlicher Kontext, etc.)
- Wie bewertet das IQWiG Nutzen, Schaden und Potenzial?
(Studiendesigns, Endpunkte, sonstige Methodik, Verfahrensabläufe, Einflussmöglichkeiten, etc.)

Sozialgesetzbuch V (SGB V) als Basis für GKV-Leistungen

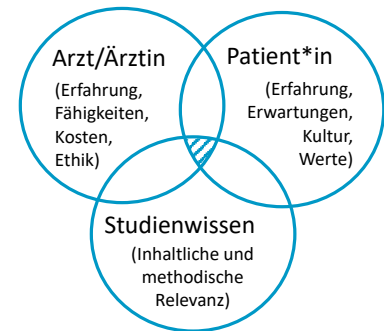
- §2 Qualität und Wirksamkeit der Leistungen haben dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen.
- §12 Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten.



David Sackett (1934 - 2015)

„Evidenzbasierte Medizin ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten.“

=> Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung



https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_2.html Sackett D et al., Br Med J 1996; 312: 71-72; Übersetzung nach: Perleth M et al., Münch. Med. Wschr.1997;139: 644-645

Zentrale Maßstäbe des SGB V:

Nutzen

- Nachweis patienten-relevanter Vorteile im Vergleich zur bisherigen Standardversorgung
- Umfasst:
 - Höherer Nutzen
 - Vergleichbarer Nutzen
 - „Zusatznutzen“ (Arzneimittel)

Schaden

Potenzial

- „Erwartung“ einer „effektiveren Behandlung“ aufgrund von Daten und Wirkprinzip
- UND
- Planung einer Studie zum Nutznachweis möglich

Unwirksamkeit

Zentrale Maßstäbe des SGB V: Abgrenzung zu MDR etc.

- **Leistung** = Erfüllung der Zweckbestimmung
- **Risiko** = Schadens-Schwere x -Wahrscheinlichkeit
- **Klinischer Nutzen** = positiver Effekt auf pat.-rel. Endpunkte
- **Nutzen-Risiko-Verhältnis:** „Vertretbarkeit“ gefordert

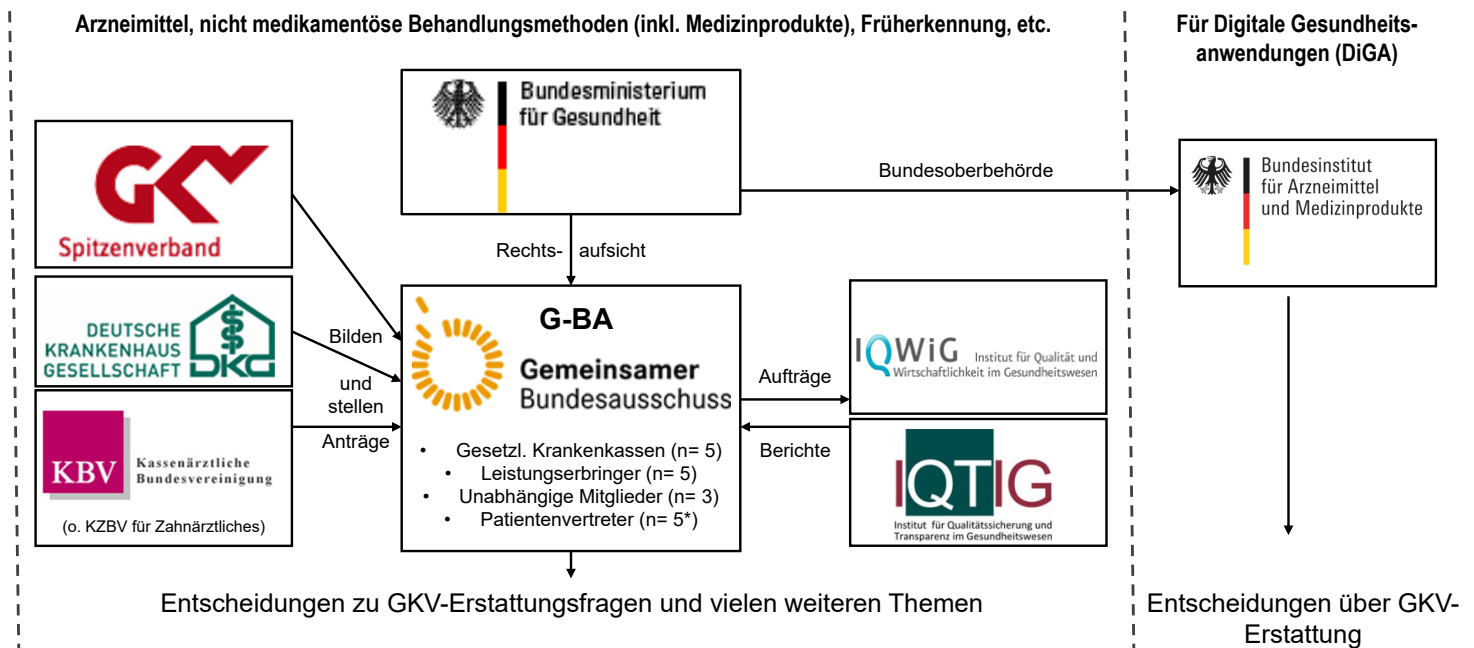
„Nikolaus“-Situation

- „nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf“ bei „lebensbedrohlicher oder regelmäßig tödlicher Erkrankung“ (BVG-Urteil 1 BvR 347/98, 06.12.2005; nun §2 (1a) SGB V)

Evidenzhierarchie ist im SGB V fest verankert (was aber nicht heißt, dass überall RCTs gebraucht werden)

Therapeutische Methoden	Diagnostische Methoden
I a systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b	
I b randomisierte kontrollierte Studien	
	I c andere Interventionsstudien
II a systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe II b	II a systematische Übersichtsarbeiten von Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit der Evidenzstufe II b
II b prospektive vergleichende Kohortenstudien	II b Querschnitts- und Kohortenstudien, aus denen sich Testgenauigkeit [...] berechnen [lässt]
III retrospektive vergleichende Studien,	III andere Studien, aus denen sich die diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit, [...] berechnen lassen
IV Fallserien und andere nicht vergleichende Studien	-
IV Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Expertinnen und Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen	

Methodenbewertung in der Gemeinsamen Selbstverwaltung



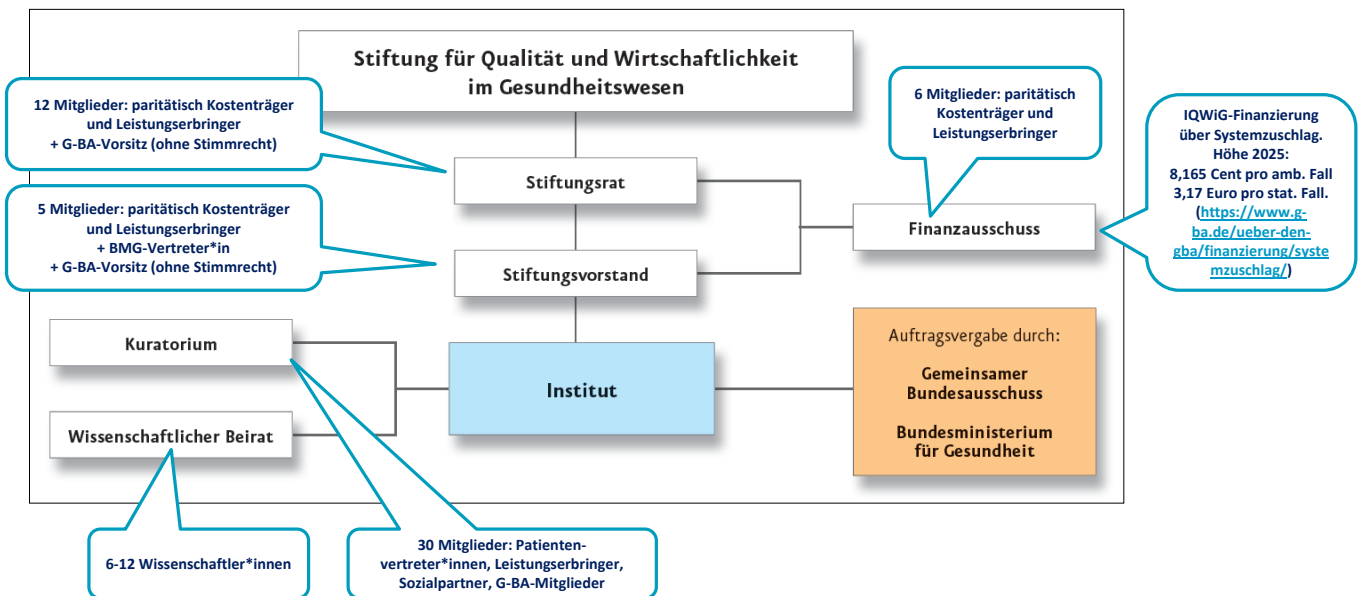
* Mit Antragsrecht, aber ohne Stimmrecht.

Aufgaben des IQWiG gem. § 139a SGB V

Gründung 2004

- (1) Der Gemeinsame Bundesausschuss [...] gründet ein **fachlich unabhängiges**, rechtsfähiges, **wissenschaftliches** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und ist dessen Träger. [...]
- (2) [...]
- (3) Das Institut wird [...] insbesondere auf folgenden Gebieten tätig:
 1. Recherche, Darstellung und Bewertung des **aktuellen medizinischen Wissensstandes** zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren bei ausgewählten Krankheiten,
 2. Erstellung von **wissenschaftlichen** Ausarbeitungen, **Gutachten** und Stellungnahmen [...]
 3. Recherche des aktuellen medizinischen Wissensstandes als **Grundlage für die Entwicklung** oder Weiterentwicklung von **Leitlinien**
 4. Bewertungen **evidenzbasierter Leitlinien** [...],
 5. Abgabe von Empfehlungen zu Disease-Management-Programmen,
 6. Bewertung des **Nutzens** und der Kosten von Arzneimitteln
 7. Bereitstellung von für alle Bürgerinnen und Bürger verständlichen allgemeinen **Informationen** zur Qualität und Effizienz in der Gesundheitsversorgung sowie zu Diagnostik und Therapie von Krankheiten mit erheblicher epidemiologischer Bedeutung,
 8. Beteiligung an **internationalen** Projekten [...] im Bereich der **evidenzbasierten Medizin**.

Rechtlicher, organisatorischer und finanzieller Rahmen



Verbindlichkeit von IQWiG-Bewertungen

Empfehlung, aber keine Verbindlichkeit

- „Das Institut leitet die Arbeitsergebnisse [...] dem Gemeinsamen Bundesausschuss [...] als Empfehlungen zu“. (SGB V § 139b Abs. 4)
- G-BA-Richtlinie/-Entscheidung kann von IQWiG-Bericht begründet abweichen; dies geschieht aber (grob geschätzt) in <10% der Fälle.

Richtigkeitsvermutung im Sozialrecht

- „Vor dem Hintergrund der gesetzlichen Absicherung von Neutralität und Qualität [...] kommt gesetzeskonformen Bewertungen des IQWiG eine Richtigkeitsgewähr zu.“ (BSG; Az. B 1 KR 7/10 R, 2011)

Bewertungsthemen des IQWiG im Bereich nichtmedikamentöser Verfahren: Beispiele

- „Arthroskopie des Kniegelenks bei Gonarthrose“ → **Chirurgisches Verfahren**
- „Antikörperbeschichtete medikamentenfreisetzende Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen“ → **Medizinprodukt als maßgeblicher Bestandteil einer Methode**
- „Selbstanwendung einer aktiven Bewegungsschiene nach operativ versorgter Sprunggelenkfraktur“ → **Hilfsmittel als maßgeblicher Bestandteil einer Methode**
- Autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk → **ATMP** („Advanced Therapy Medicinal Product“) mit hohem ärztlichen Behandlungsanteil
- „Datengestütztes, zeitnahes Management in Zusammenarbeit mit einem ärztlichen telemedizinischen Zentrum bei fortgeschrittenen Herzinsuffizienz“ → **Telemonitoring**
- „Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom“ → **Diagnostischer Test**
- „Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test“ → **Screening**

Wege neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in die Erstattung durch die GKV

- Stationärer Sektor:

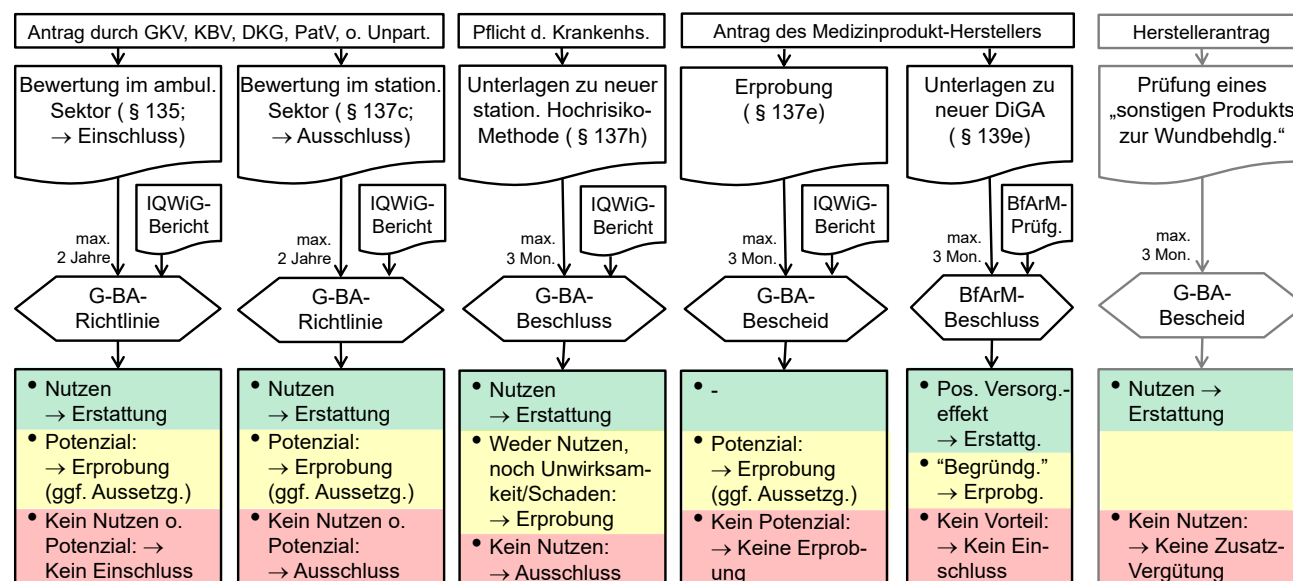


- Ambulanter Sektor:



Darstellung ohne „Sonderwege“ (Erprobung gem. § 137e SGB V und Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V)

Prozesse zur GKV-Vergütung von Medizinprodukten/Methoden



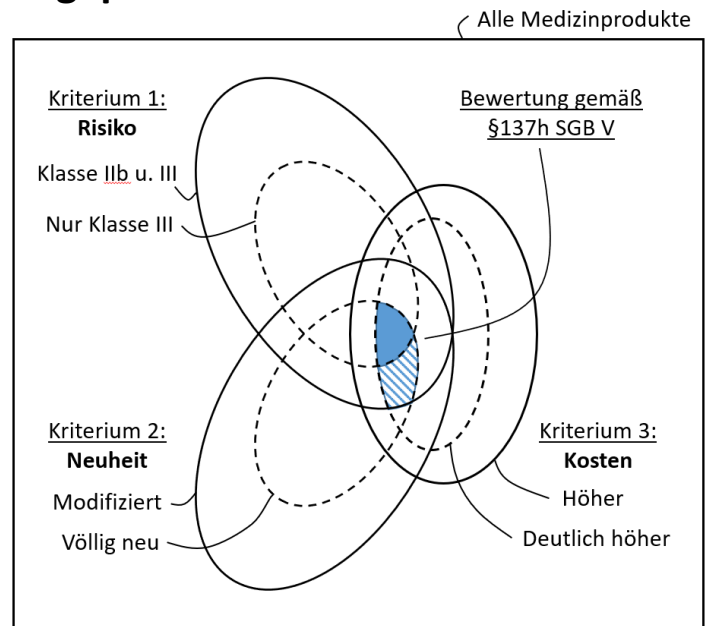
Vgl. auch: <https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/erprobungsregelung/wege/>; https://www.gesetze-im-internet.de/sqb_5/
 Nicht dargestellt: Methodenbewertungen, die durch Anträge zum Hilfsmittelverzeichnis oder das Bundesamt für Strahlenschutz ausgelöst werden.
 G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; DiGA = Digitale Gesundheitsanwendung; BfArM = Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Höhe der Vergütung von Medizinprodukten

- **G-BA** entscheidet „nur“ darüber, **ob** eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode in der GKV vergütet wird.
- **Andere Gremien** legen i.d.R. danach fest, **wie hoch** die Vergütung der Methode (inkl. des Medizinprodukts) liegt:
 - Bewertungsausschuss (EbM-Ziffern, für vertragsärztliche Vergütung)
 - Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK, für stationäre Vergütung)
 - Verhandlungen mit GKV-Seite (z.B. Krankenhaus-Budget)
 - Schiedsstellen
 - etc.

Welche Medizinprodukte werden am ehesten von IQWiG und G-BA hinsichtlich Nutzen geprüft?

- Neuheit?
 - „First-in-class“ oder „Me-too“?
- Risiko?
 - Hochrisiko oder nicht?
- Ort der Anwendung?
 - Ambulant oder stationär?
- (Mehr-)Kosten?
 - Teurer Blockbuster oder günstiges Nischenprodukt?
- Evidenz?
 - Negative oder positive Signale?



Details der § 137h-Auswahlkriterien hat das BMG hier definiert: Medizinproduktmethodenbewertungsverordnung (MeMBV) <https://www.gesetze-im-internet.de/membv/>

Europäisches Health Technology Assessment (HTA)

- Bewertungsgegenstand
 - Neue Arzneimittel (Start 2025)
 - Ausgewählte neue Medizinprodukte (Start 2026)
- Bewertungsprozess
 - Dossievorlage durch Hersteller (Pflicht)
 - Bewertung durch 2 EU-Länder bzw. „Assessoren“ (z. B. IQWiG)
 - Keine Werturteile zu Endpunkten, Effektstärken, Gesamtfazit

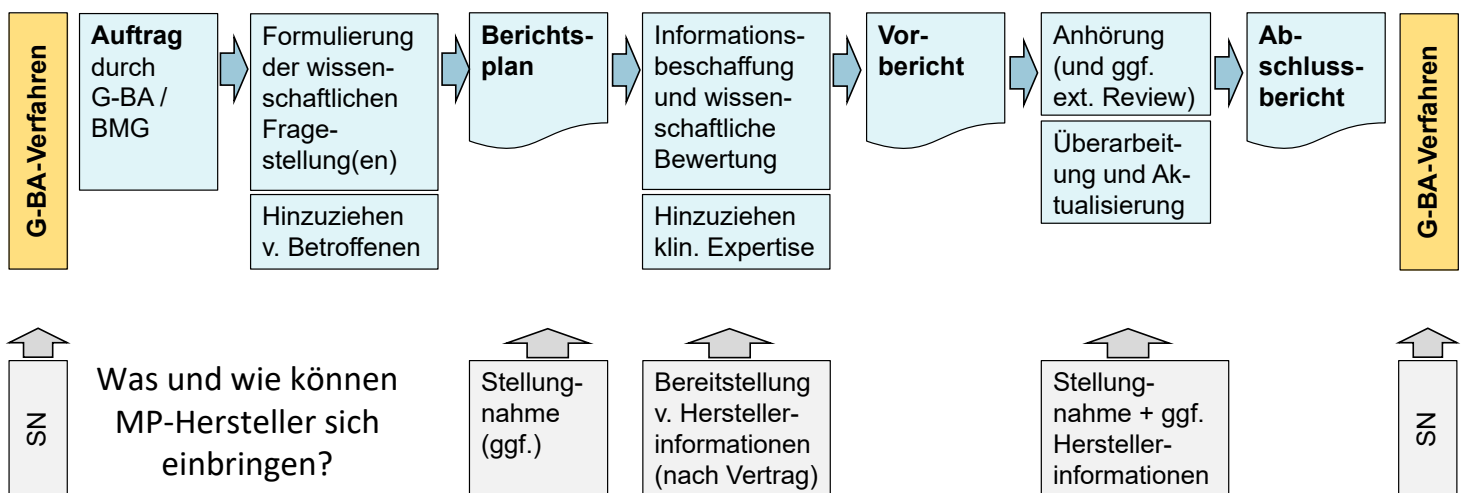
„Medizinprodukte der Klassen IIb oder III [...], für die die zuständigen Expertengremien im Rahmen des Konsultationsverfahrens [gemäß MDR] ... ein wissenschaftliches Gutachten abgegeben haben, vorbehaltlich der Auswahl [durch die EU-HTA-Koordinierungsgruppe]“

„In-vitro-Diagnostika der Klasse D“

Inhalte

- Wann schaut das IQWiG auf Medizinprodukte?
(Evidenz-basierte Gesundheitsversorgung, Nutzen vs. Potenzial, Welche Medizinprodukte werden bewertet?, sozialrechtlicher Kontext, etc.)
- Wie bewertet das IQWiG Nutzen, Schaden und Potenzial?
(Studiendesigns, Endpunkte, sonstige Methodik, Verfahrensabläufe, Einflussmöglichkeiten, etc.)

Bewertungsprozess: Bericht (IQWiG-Nutzenbewertung)



Festlegung der klinischen Fragestellung

- PICO-Format (z.T. vom G-BA festgelegt)

P	Patient
I	Intervention
C	Komparator
O	Outcomes (Endpunkte)

← PICO-Festlegung für EU-HTA-Verfahren gemäß "Guidance on the Scoping Process"
https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment/key-documents_en

- Mögliche Diskussionspunkte

- Eine oder mehrere separate Patientengruppen/Indikationen?
- Vergleichsinterventionen entsprechen medizinischem Standard?
- Endpunkt patienten-relevant (für Nutzen)?
Endpunkt mindestens plausibles Surrogat (für Potenzial)?

Bewertungsprinzipien: Standards der Evidenz-basierten Medizin

Aussagesicherheit hängt ab von:

1. Interne Validität

2. Übertragbarkeit

3. Statistische Präzision

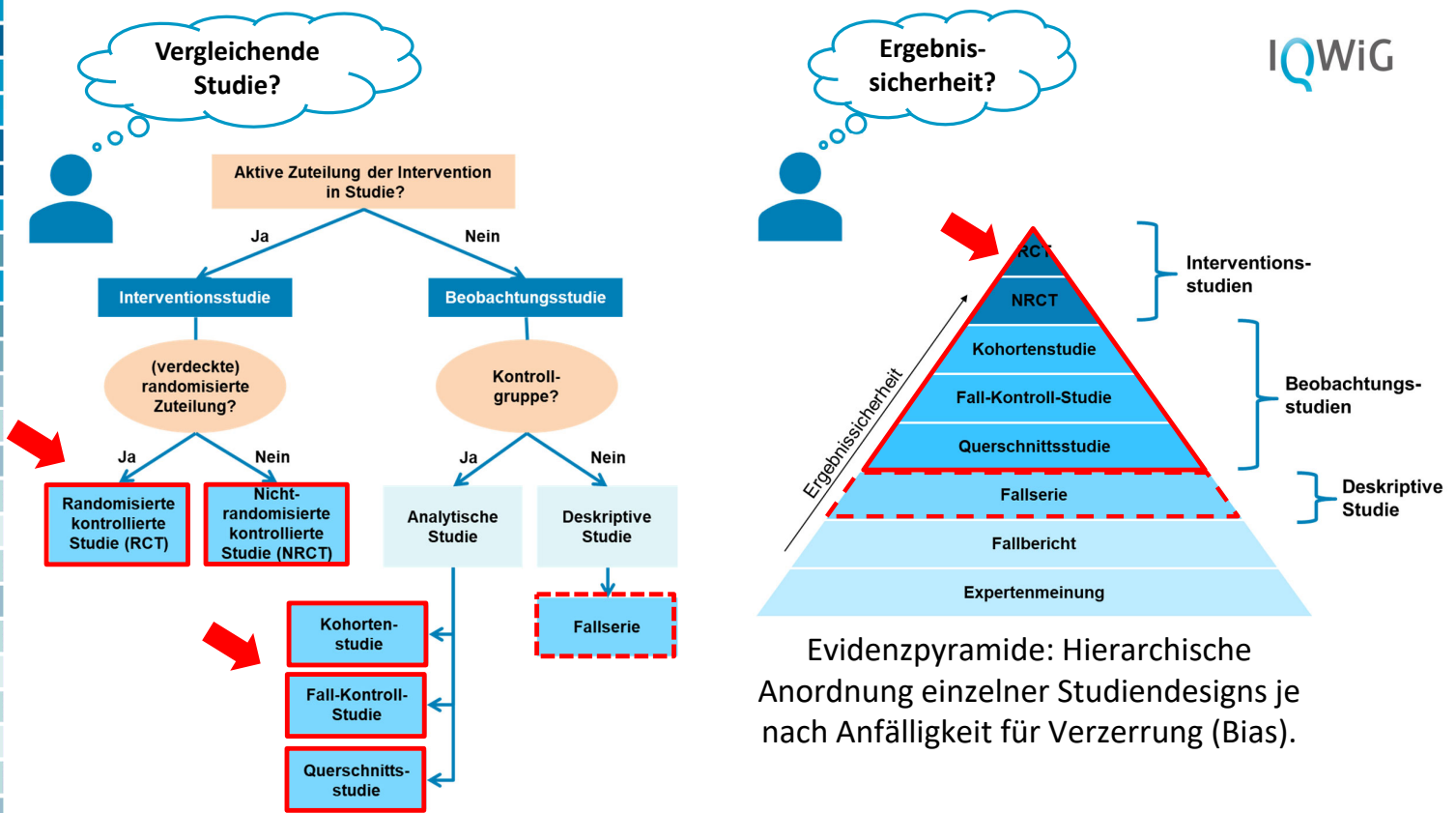
Häufige Probleme in der Evidenz:

- Fehlen von RCTs, nicht patienten-relevante Endpunkte
- Unpassende Behandlungsregime (insgesamt nur selten Probleme)
- Zu kleine Fallzahlen, heterogene Ergebnisse, Follow-up zu kurz, etc.



Transparenz

- Kein Studienbericht, unvollständige Datenübermittlung durch Hersteller, CONSORT-Vorgaben nicht beachtet



Welche Evidenz lässt sich nach Marktzugang neuer Medizinprodukte erwarten? Eigene Analyse (vor MDR)

- Analyse aller MPG-Studien (2010-2013) im Bundesland Berlin (n= 122)
 - Davon 84 (69%) Premarket-Studien
 - Davon 108 (89%) multizentrisch
- Hauptergebnis: Hoher und steigender Anteil von RCTs

Studiendesign	Risikoklasse				
	I n=12	Ila n=18	Ilb n=34	III n=48	IVD n=10
Randomisiert kontrolliert	9 (75%)	7 (39%)	23 (68%)	30 (63%)	1 (10%)
Kontrolliert, nicht randomisiert	3 (25%)	4 (22%)	2 (6%)	5 (10%)	9 (90%)
Ohne Kontrollgruppe	0	7 (39%)	9 (26%)	13 (27%)	0

Unterschiede klinischer Studien zu Medizinprodukten im Vergleich zur Arzneimitteln

1. Verblindung von Behandlungspersonal und Patient*innen unmöglich.
→ Verblindete Endpunkterhebung
 2. Anwender-Expertise (Lernkurve?) beeinflusst Behandlungserfolg.
→ Studiendurchführung an speziell geschulten Zentren/Personen
 3. Produktmodifikation parallel zur Studiendurchführung
→ Prüfung des Einflusses der Produktgeneration in der Studie
- Aussagekräftige RCTs zu Medizinprodukten sind keine Utopie!

IQWiG-Methodenpapier: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>; EUnetHTA (2017) Guideline on therapeutic medical devices. <https://www.eunetha.eu/wp7-sg3-therapeutic-medical-devices-guideline/>; Neugebauer E, et al. Specific barriers to the conduct of randomised clinical trials on medical devices. *Trials* 2017; 18: 427. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28903769>

Auswahl und Prüfung der vorgelegten Studien

- Suche und Auswahl der Studien
 - Eigene Recherchen des IQWiG + ggf. Herstelleranfragen
 - „Dossier“-basiert = Potenzial-Antrag/§137h-Unterlagen
 - Sortierung der Studien nach Ergebnissicherheit:
 - Hoch: RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial
 - Mäßig: RCT mit hohem Verzerrungspotenzial
 - Gering: „Gute“ vergleichende Studie
 - Sehr gering: „Schlechte“ vergleichende Studie
 - Minimal: Nicht-vergleichende Studie, z.B. indirekter Vergleich zwischen Fallserien
- Systematische Suche und unverzerrte Auswahl müssen gegeben sein.
- Regelhaft kein Heranziehen niedrigerer Evidenzstufen, wenn höherwertige Evidenz hinreichend aussagekräftig.

Endpunktbezogene Bewertung – Nutzen-Aussagen

- Unterschieden werden **4 Abstufungen** von Aussagesicherheit
 - **Beleg** = höchste Aussagesicherheit
 - **Hinweis** = mittlere Aussagesicherheit
 - **Anhaltspunkt** = schwächste Aussagesicherheit
 - **weder Beleg, noch Hinweis, noch Anhaltspunkt**, wenn = „nichts“
 - keine Daten vorliegen
 - oder die vorliegenden Daten keine der 3 oben genannten Aussagen zulassen.

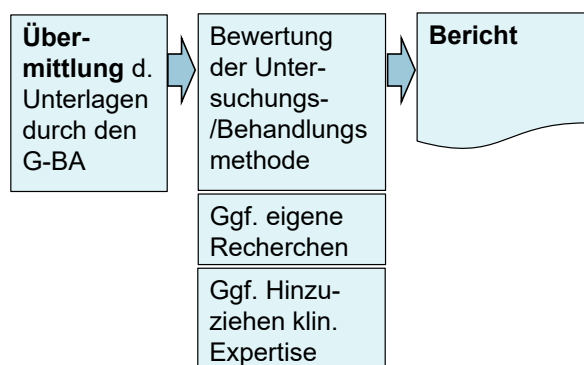
- Ggf. Aussage zu **Potenzial** (und möglicher Erprobung), falls kein Nutzen oder Schaden

Endpunktbezogene Bewertung

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
				Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte ^a	
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–

a. Zur Erläuterung des Begriffs siehe Text im Abschnitt 3.1.4 B.

Bewertungsprozess: Potenzial- bzw. §137h-Bewertung



Niedrige Anforderungen an Potenzial

- Nicht randomisierte vergleichende Studien ausreichend
- Etablierte und plausible Surrogatendpunkte ausreichend
- Keine Prüfung von Potenzial mehr in §137h-Bewertungen



Vorab-Beratung ist beim G-BA sowohl zu § 137e-, als auch zu § 137h-Verfahren erhältlich (Gebühren: 825 bis 16 500 €). Das IQWiG darf keine spezifische Beratung anbieten.

<https://www.g-ba.de/themen/methodenbewertung/bewertung-erprobung/137h/beratungsangebot/>

Erprobungsstudien

- IQWiG skizziert Studien-Eckpunkte (PICO + Design) und schätzt grobe Kosten

Studiengröße Studienaufwand	Klein (< 100)	Mittel (100 - <500)	Groß (≥ 500)
Gering	8.000 €	4.000 €	2.000 €
Mittel	10.000 €	5.500 €	3.000 €
Hoch	12.000 €	7.000 €	4.000 €
z.B.: Studie mittleren Aufwands mit 200 Proband*innen => 200 x 5.500 € = 1,1 Mio. €			
Studie mittleren Aufwands mit 800 Proband*innen => 800 x 3.000 € = 2,4 Mio. €			

- G-BA beschließt Erprobungsrichtlinie und schreibt Studien öffentlich aus. (Ausnahme 1: Hersteller führt Studie selbst durch; Ausnahme 2: Andernorts läuft bereits eine passende Studie.)
- Unabhängige wissenschaftliche Institution führt Studie auf G-BA-Kosten durch.
- Nach Studienende entscheidet der G-BA über GKV-Vergütung der Methode.

Erprobungsstudien (<https://www.g-ba.de/studien/erprobung/>)

- AlloRelapseMMStudy – Allogene Stammzelltransplantation bei Multiplen Myelom
- BENTO – Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem mittels Thermoablation
- CAMOped – Aktive Bewegungsschiene zur häuslichen Selbstanwendung bei Rupturen des vorderen Kreuzbands
- CAM-P-OS – Selbstanwendung einer aktiven Bewegungsschiene nach Sprunggelenkfraktur
- EFeQT – Neuromuskuläre Feedbacktherapie bei Querschnittlähmung
- ENABLE – Patienten- und versorgungsbezogener Nutzen der Amyloid-PET-Bildgebung
- HIPACO-1/-2 – High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 bzw. Typ 2
- HOT-AAMI – Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie (SSO2-Therapie) nach primärer PCI bei akutem Vorderwandinfarkt
- ISAR-WAVE – Lithoplastie mittels Stoßwellen bei koronarer Herzkrankheit
- LIPEG – Liposuktion bei Lipödem in den Stadien I, II oder III
- MARGI-T – Magnetresonanztomographie-gesteuerte hochfokussierten Ultraschalltherapie beim Uterusmyom
- PASSPORT-HF – Überwachung des pulmonalarteriellen Drucks bei Herzinsuffizienz
- PiNGUin – Niedrigdosierter gepulster Ultraschall bei Pseudarthrosen
- POSA – Schlafpositionstherapie bei leichter bis mittelgradiger lageabhängiger obstruktiver Schlafapnoe
- TES-RP – Transkorneale Elektrostimulation bei Retinopathia Pigmentosa
- TOTO – Tonsillektomie versus Tonsillotomie bei rezidivierender akuter Tonsillitis

Fazit

- Nur wenige Medizinprodukte werden vom IQWiG geprüft – und wenn, dann als Bestandteil einer Behandlungsmethode.
- Die Prinzipien Unabhängigkeit, Evidenzbasierung, Transparenz und Verfahrenseffizienz sind für das IQWiG maßgeblich.
- Medizinprodukte-Hersteller können über gezielte Evidenzgenerierung und Kooperationsbereitschaft zu effektiven HTA-Prozessen und hochwertiger Patientenversorgung beitragen.