

**Stellungnahme des IQWiG
an den Sozialausschuss des Schleswig-Holsteinischen Landtags
zum Antrag der Fraktion der SPD
„Gleiche Sicherheitsstandards für Medizinprodukte wie bei Medikamenten“
(Drucksache 19/1085)**

Eine stärkere Medizinprodukteregulation ist zu befürworten – und bereits durch die EU-Kommission vorbereitet

Das IQWiG begrüßt die Initiative des Sozialausschusses und die im Antrag vorgeschlagenen Eckpunkte zu höheren „Sicherheitsstandards für Medizinprodukte“. Die für Medizinprodukte (MPs) im Vergleich zu Arzneimitteln lange Zeit deutlich niedrigeren Anforderungen für den Marktzugang – der CE-Kennzeichnung - ließen und lassen sich medizinisch nicht begründen; dazu hat das IQWiG bereits zu Beginn des Jahrzehnts Stellung genommen [1,2]. Der regulatorische Verbesserungsbedarf in Bezug auf den europäischen Marktzugang von MPs wurden ebenfalls vielseitig beleuchtet (s. dazu [2-4]).

Einigen dieser regulatorischen Schwächen wurde 2017 mit der neuen EU-Verordnung für MP (Medical Device Regulation, MDR [5]) und In-vitro-Diagnostika (IVDR [6]) entgegnet. Die MDR führt eine Neustrukturierung der CE-Kennzeichnung und höhere Anforderungen zumindest für MPs mit hohem Risiko ein. Der Geltungsbeginn ist am 26.05.2020.

Für die Umsetzung auf nationaler Ebene hat das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) daher den sogenannten NAKI (Nationaler Arbeitskreis zur Implementierung der neuen EU-Verordnungen) gegründet [7]. Darüber hinaus hat das BMG im Januar einen neuen Gesetzesentwurf für ein Deutsches Implantate-Register vorgelegt [8], um u. a. die MP-Vigilanz zu erhöhen.

Das Bestreben des Sozialausschusses nach einer höheren und klareren MP-Regulierung spiegelt sich demnach in den jüngsten Entwicklungen auf europäischer und nationaler Ebene. Da es Aufgabe des IQWiG ist, Nutzen und Schaden medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden zu bewerten, befassen wir uns im Folgenden primär mit den Aspekten, die (auch) die Nutzenbewertung betreffen.

CE-Kennzeichnung bleibt dezentral organisiert, aber EU gibt Rahmen für einheitliche Prüfrichtlinien und mehr Transparenz vor

In der MDR finden sich u. a. klare Vorgaben zur Klassifizierung von MPs (Anhang VIII, Kapitel III), darunter auch Software, unter die zukünftig mehr eHealth-Interventionen, wie z. B. manche

Apps zur Diagnose- oder Therapiesteuerung, als bislang fallen werden [9,10]. Darüber hinaus setzt die MDR neue klarere Anforderungen an die Konformitätsbewertung. Mit der Koordinierungsgruppe Medizinprodukte (MDCG), zusammengesetzt aus Vertretern der Mitgliedsstaaten, wurde ein Gremium geschaffen, das sich für die wirksame und harmonisierte Durchführung der MDR und IVDR einsetzen soll (Artikel 103-105). Eine wesentliche Aufgabe der MDCG besteht in der Entwicklung gemeinsamer Spezifikationen, Leitlinien zu den Anforderungen an die Sicherheits-, Leistungsnachweise sowie zu produktspezifischen Bewertungsstandards für klinische Prüfungen von MPs. Darüber hinaus müssen die Benannten Stellen zukünftig „Produktprüfer mit ausreichendem klinischen Fachwissen“ vorweisen und externe klinische Experten mit unmittelbarer Erfahrung mit dem zu prüfenden MP einsetzen (Anhang IX Kapitel II).

Die Transparenz wird mittels öffentlichem Zugang zur Europäischen Datenbank für Medizinprodukte (Eudamed) enorm verbessert werden, in der zukünftig u. a. Informationen zur Konformitätsbewertung, den Benannten Stellen, klinische Prüfungen und Vigilanzdaten von MPs enthalten sein werden (Artikel 33). Kritisch anzumerken ist jedoch, dass für klinische Prüfungen, die am Ende nicht zu einer CE-Kennzeichnung führen, weiterhin keine gesetzliche Regelung die Veröffentlichung der Studienergebnisse sicherstellt.

Die Bemühungen um einheitliche Prüfrichtlinien für den Zertifizierungsvorgang sind aus Sicht des IQWiG sehr zu begrüßen. Nichtsdestotrotz bleibt die dezentrale Organisation der CE-Kennzeichnung durch die Benannten Stellen bestehen, welche durch die Auftraggeber-Position von MP-Herstellern weiter konkurrierenden finanziellen Anreizen ausgesetzt bleiben. Zu empfehlen wäre stattdessen eine zentrale EU-Behörde, die sämtliche MPs unabhängig und nach einheitlichen Kriterien prüft, vergleichbar mit der European Medicines Agency (EMA) im Arzneimittelbereich oder der Food and Drug Administration (FDA) in den USA. Da dies momentan nicht vorgesehen ist, müssen die Benannten Stellen auf nationaler Ebene stärker geprüft werden. In Deutschland ist hier primär die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) zuständig. Hier kann und sollte auch Schleswig-Holstein seinen Einfluss geltend machen.

Klinische Evidenz - MDR führt höhere Anforderungen für neue Hochrisiko-MPs ein

Bei der CE-Kennzeichnung von MPs stehen weiterhin die Bewertung von Sicherheit und Leistung im Vordergrund. Ein zentraler Fortschritt resultiert aber für die Konformitätsbewertung neuer Hochrisiko-MPs (Klasse III und implantierbare Produkte gemäß MDR). Hier muss zukünftig im Rahmen der „klinischen Bewertung“ die „Vertretbarkeit des Nutzen-Risiko-Verhältnisses“ geprüft werden (Artikel 61). Wenn ein Hochrisiko-MP neu auf den Markt gebracht wird, bedarf es dafür zukünftig aussagekräftiger und vergleichender klinischer Studiendaten (aus klinischen Prüfungen). Auch wird die Konformitätsbewertung dieser Produkte nicht mehr allein durch die Benannte Stelle erfolgen, sondern unter Beteiligung eines Expertengremiums der MDCG (sog. Scrutiny Procedure) (Artikel 39, 54, 55).

Zwar gibt die MDR kein konkretes Studiendesign für die klinischen Prüfungen von Hochrisiko-MPs vor. Jedoch impliziert sie zumindest eine Verbesserung im Vergleich zum bisherigen Medizinproduktegesetz, in dem, anders als im Arzneimittelgesetz, bislang keine vergleichenden Studien für klinische Prüfungen zu MPs gefordert wurden (s. dazu auch [1]).

Für den von der EU angestrebten klinischen Nutznachweis von Hochrisiko-MPs sind randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) als anerkannter Goldstandard anzusehen. Wie eine Untersuchung des IQWiG in Kooperation mit der Ethikkommission (EK) Berlin ergab, sind RCTs zu MPs in Deutschland auch realisierbar [11]. Es ist daher zu hoffen, dass die MDCG zeitnah entsprechende Maßstäbe an das Design der klinischen Prüfungen ansetzt (und die Europäische Kommission diese erlässt). Auf nationaler Ebene kommt hier auch die wichtige Rolle der nationalen Ethikkommissionen (EKs) zum Tragen, deren Votum positiv Einfluss auf die Zielsetzung und Methodik von klinischen Prüfungen von MPs nehmen kann [11].

Erstattung von neuen Hochrisiko-MPs - weiterhin Verbesserungsbedarf

In Deutschland wird die Anwendung neuer CE-zertifizierter MPs bislang unzureichend durch HTA (Health Technology Assessment), die systematische Bewertung von (Mehr-)Nutzen und Schaden auf Basis der gegenwärtig besten Evidenz, bestimmt. Durch den Vorschlag der Europäischen Kommission einheitliche EU-weite HTA-Prozesse einzuführen [12], kommt den klinischen Prüfungen zu neuen Hochrisiko-MPs zusätzliche Bedeutung zu. Denn es steht zur Diskussion, zukünftig direkt nach der CE-Kennzeichnung auch eine HTA-Bewertung durchzuführen. Demnach würden zukünftig frühzeitiger mehr neue Hochrisiko-MPs hinsichtlich (Mehr-)Nutzen und Schaden bewertet werden (müssen) als bisher. In Deutschland würde das sogar deutlich mehr MPs betreffen, u. a., weil gemäß der Bewertung nach §137h SGB V gar nicht einzelne MPs, sondern nur Untersuchungs- und Behandlungsmethoden - sofern deren technische Anwendung maßgeblich auf einem neuen Hochrisiko-MP beruht - einer Bewertung unterfallen und dies auch nur dann, wenn sie im stationären Sektor Einsatz finden sollen und sie zudem erstmalig zu einer NUB-Anfrage führen. De facto betraf das bislang nur einen marginalen Anteil von allen verfügbaren neuen Hochrisiko-MP(-Methoden).

Aus Sicht des IQWiG besteht daher Bedarf, die § 137h-Regelung entsprechend anzupassen. Konkret sollten sämtliche neue (d. h. die mehr als nur geringfügig modifizierten) Hochrisiko-MPs der Klassen IIb und III sowie alle bereits in Verkehr gebrachten MPs, die nun für ein neues Anwendungsgebiet eingesetzt werden sollen - einen klinischen Nutznachweis liefern müssen, bevor eine Erstattung durch die Solidargemeinschaft erfolgt. Dies sollte unabhängig vom betroffenen Sektor und finanziellen Anreizen geschehen. Im Falle, dass anfänglich nur ein Potenzial für einen patientenrelevanten Nutzen gezeigt werden kann, sollte die Erstattung sich zunächst auf die Erbringung im Rahmen einer klinischen Prüfung zum Nutznachweis (Erprobung) beschränken. Jedenfalls reicht es nicht aus, in Verkehr gebrachte Implantate durch ein Register zu überwachen. Bevor ein MP mit hohem Risiko auf Kosten der Solidargemeinschaft in die Regelversorgung gelangt, bedarf es aussagekräftiger Daten zum Nutzen aus prospektiv geplanten, vergleichenden klinischen Studien.

Da unter die Hochrisiko-MPs auch eine Reihe von Software fallen, z. B. manche Apps zur Diagnose- oder Therapiesteuerung [9,10], besteht hier weiterer Klärungsbedarf auf nationaler Ebene, denn die Klassifizierung und Regulierung von eHealth-Interventionen befindet sich derzeit noch in Diskussion. In Bezug auf die Erstattungsfähigkeit verweist das IQWiG hier auf das britische Gesundheitssystem als Vorreiter auf dem Gebiet – dort wird eHealth-Interventionen explizit kein Sonderstatus in Bezug auf die Evidenzanforderung zugeschrieben, sondern abhängig vom Risiko entsprechend hochwertige Studien gefordert [13,14]. Auch in Deutschland können eHealth-Interventionen mit dem vorhandenen gesetzlichen Regelwerk adäquat bewertet werden, sodass neue Gesetze oder gar Sonderwege nicht erforderlich sind. Allenfalls in der Beratung der Hersteller in Bezug auf die Klassifizierung der eHealth-Interventionen sowie geeignete Studiendesigns zum Nutznachweis erscheinen Verbesserungen sinnvoll.

Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Stellungnahme des IQWiG zur öffentlichen Anhörung des Gesundheitsausschusses des Bundestags: „Sicherheit, Wirksamkeit und gesundheitlichen Nutzen von Medizinprodukten besser gewährleisten“ BT-Drs. 17/8920 und „Mehr Sicherheit bei Medizinprodukten“ BT-Drs. 17/9932 am 27. Juni 2012 in Berlin [online]. 26.06.2012 [Zugriff: 19.04.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/12_06_26_IQWiG_Stellungnahme_Medizinprodukte.pdf.
2. Windeler J, Sauerland S, Ernst AS. Warum Medizinprodukte in Deutschland einer besseren Regulierung bedürfen. In: Reipschlägel U, Schulte C, Osterkamp N (Ed). Barmer GEK Gesundheitswesen aktuell 2011: Beiträge und Analysen. Schwäbisch Gmünd: Barmer GEK; 2011. S. 152-166. URL: <https://www.barmer.de/blob/71118/ab3e005e92c82a80b40528d1a92a389b/data/warum-medizinprodukte-in-deutschland-einer-besseren-regulierung-beduerfen.pdf>.
3. Eikermann M, Gluud C, Perleth M, Wild C, Sauerland S, Gutierrez-Ibarluzea I et al. Commentary: Europe needs a central, transparent, and evidence based regulation process for devices. BMJ 2013; 346: f2771.
4. Sauerland S, Windeler J. Medizinprodukte-Regulierung: alles im grünen Bereich nach Medical Device Regulation und Einführung der regelhaften Nutzenbewertung? In: Reipschlägel U, Schulte C, Osterkamp N (Ed). Gesundheitswesen aktuell 2018: Beiträge und Analysen. Köln: Barmer GEK; 2018. S. 120-135. URL: <https://www.barmer.de/blob/165612/9e0cebc59a1e4c14609382f5b85f7ce0/data/dl-06-medizinprodukte-regulierung---alles-im-gruenen-bereich-nach-medical-device.pdf>.
5. Europäisches Parlament, Rat der europäischen Union. VERORDNUNG (EU) 2017/745 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates. Amtsblatt der Europäischen Union 2017.
6. Europäische Parlament, Rat der Europäischen Union. Verordnung (EU) 2017/746 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika und zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und des Beschlusses 2010/227/EU der Kommission. Amtsblatt der Europäischen Union 2017; 60(L 117): 176–332
7. Bundesministerium für Gesundheit. Nationaler Arbeitskreis (NAKI) [online]. 31.01.2019 [Zugriff: 20.02.2019]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/naki.html>.

8. Bundesministerium für Gesundheit. Entwurf eines Gesetzes zur Errichtung eines Deutschen Implantateregisters (Implantateregister-Errichtungsgesetz – EDIR): Referentenentwurf [online]. 28.01.2019 [Zugriff: 13.02.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/I/Implantateregister-RefE.pdf
9. Geißelmann K. Medizinprodukte: Risikoklasse für Apps steigt. Dtsch Arztebl 2018; 115(12): A-538.
10. Rämisch-Günther N, Stern S, Lauer W. Abgrenzung und Klassifizierung von Medical Apps. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2018; 61(3): 304-313.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Analyse klinischer Prüfungen von Medizinprodukten: Arbeitspapier; Auftrag GA14-05 [online]. 15.12.2017 [Zugriff: 18.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 569). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-05_Analyse-klinischer-Pruefungen-von-Medizinprodukten_Arbeitspapier_V1-0.pdf.
12. Committee on the Environment, Public Health and Food Safety. Draft report on the proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU (COM(2018)0051 – C8-0024/2018 – 2018/0018(COD)) [online]. 04.05.2018 [Zugriff: 18.02.2019]. URL: <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=COMPART&reference=PE-622.011&format=PDF&language=EN&secondRef=01>.
13. Greaves F, Joshi I, Campbell M, Roberts S, Patel N, Powell J. What is an appropriate level of evidence for a digital health intervention? Lancet 2019; 392(10165): 2665-2667.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Evidence standards framework for digital health technologies [online]. 12.2018 [Zugriff: 18.02.2019]. URL: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/our-programmes/evidence-standards-framework/digital-evidence-standards-framework.pdf>.