

Erprobungs-Richtlinien nach §137e SGB V: Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt – wie viel Ergebnissicherheit ist notwendig um einer Methode ,Potenzial‘ zu bescheinigen?

PD Dr. med. Matthias Perleth, MPH
Gemeinsamer Bundesausschuss

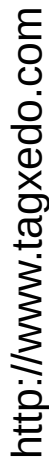
Medizinprodukte im Brennpunkt: Medizin, Regulation und Ökonomie
– Versuch einer differenzierten Betrachtung

Köln, 28.11.2012

Nationaler Strategieprozess
»Innovationen in der Medizintechnik«



„Sinnvolle Evidenzlevel sowie entsprechende Studiendesigns für Medizinprodukte festlegen
In Bezug auf dieses Thema liegen die Positionen der Industrie und diejenigen der Selbstverwaltung (G-BA) und insbesondere des hierdurch beauftragten Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) deutlich auseinander. Aus Sicht des IQWiG sind grundsätzlich RCT zum Nutznachweis zu fordern.“ (S. 28)



Gliederung

- Übersicht Zuständigkeiten des G-BA
- §137c (geändert) und §137e (neu) SGB V und die Intention des Gesetzgebers
 - Hintergrund
 - Die Rechtslage seit 1.1.2012
 - aktueller Stand
- Überlegungen zum „Potenzial“ im Kontext §137e SGB V
- Fazit

Gemeinsamer Bundesausschuss

- konkretisiert den Leistungskatalog der GKV nach §92 Abs. 1 SGB V
- SGB V schreibt Wirksamkeit (Nutzen), Notwendigkeit sowie Wirtschaftlichkeit vor
- Beratungen generell nur auf Antrag
- diskrepante Regelungen stationär – ASV – ambulant
 - ambulanter Erlaubnis- vs. stationärer Verbotsvorbehalt
 - führt zu Anträgen mit Ausschlussintention stationär (Innovationen und Bestandsleistungen) und Einschlussintention (Innovationen) ambulant

Zuständigkeiten des G-BA

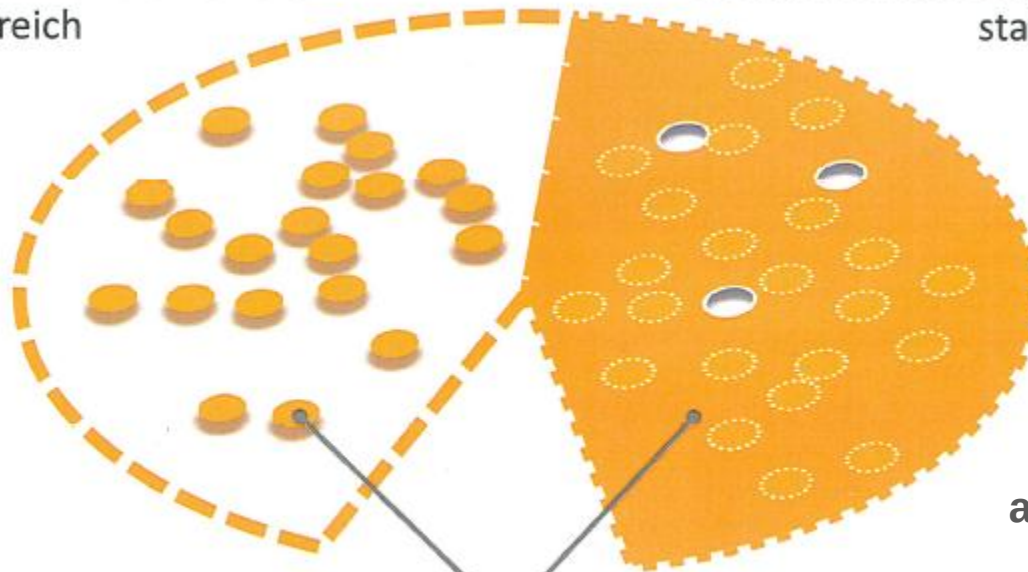
- Arzneimittel / frühe Nutzenbewertung
- Qualitätssicherung
- nicht-medikamentöse (diagnost. & therap.) Methoden
- Prävention, Impfungen
- Psychotherapie
- veranlasste Leistungen
- Zahnmedizin
- sektorenübergreifende Versorgung, DMP
- Bedarfsplanung



Erlaubnis- und Verbotsvorbehalt

Verbots- mit Erlaubnisvorbehalt im ambulanten Bereich

Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt im stationären Bereich



auch Arzneimittel

erbringbare Untersuchungs- und Behandlungsmethoden zu Lasten der GKV

Neu seit 1.1.2012:

§137c (ergänzt) und §137e (neu) SGB V

- Die Neuregelung im Kern:
 - Methoden, die im Krankenhaus angewandt werden, können nicht mehr aus der Versorgung ausgeschlossen werden, wenn sie „Potenzial“ besitzen, es kann eine Erprobung unter Aussetzung erfolgen
 - Hersteller und sonstige Anbieter der Methode können für Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, deren Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber das Potenzial eines Nutzens erkennen lassen, beim G-BA eine Richtlinie zur Erprobung beantragen
 - Krankenkassen zahlen die Leistung, Hersteller und sonstige Anbieter müssen sich an den Overheadkosten der Studie beteiligen

Erprobungs-RL - Hinweise zum Potenzial

- „...aussagekräftige Unterlagen (...) aus denen hervorgeht, dass die *Methode* hinreichendes Potenzial [Stufe I] für eine Erprobung bietet...“ (§137e Abs. 7 S. 2)
 - „...aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse (...) andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder (...) nicht erfolgreiche Methoden ersetzt werden (...) weniger Nebenwirkungen (...) Optimierung der Behandlung (...) in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen...“ (Begründung)
- „Potenzial [Stufe II] einer erforderlichen Behandlungsalternative“ aber Nutzen (noch) nicht belegt (§137e Abs. 1):
 - „...neues Instrument für die Bewertung von Methoden, deren Nutzen (noch) nicht mit hinreichender Evidenz belegt ist.“ (Begründung)

Methodenbegriff

- ‚Methode‘ und ‚Medizinprodukt‘ bzw. ‚Hilfsmittel‘ nicht identisch
- Kriterium des Behindertenausgleichs
- BSG: Behandlungsmethode
 - „...bezeichnet das therapeutische Vorgehen als Ganzes unter Einschluß aller nach dem jeweiligen methodischen Ansatz zur Erreichung des Behandlungsziels erforderlichen Einzelschritte.“ (...) „Mit dem Begriff der Methode kann deshalb nicht die einzelne Maßnahme oder Verrichtung gemeint sein...“

(AZ. B1 KR 11/98 R vom 28.3.2000)

Rahmenbedingungen

- Wer ist antragsberechtigt (§137e Abs. 7)
 - Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht, und Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben
- Entscheidungskriterien (§20 Abs. 1 & 2 VerfO)
 - Entscheidung zum Potenzial innerhalb von 3 Monaten
 - Evidenz ausreichend, um ein Potenzial für einen zusätzlichen Nutzen anzuerkennen
 - die neue Methode wäre im Rahmen der GKV vom Leistungsanspruch umfasst
 - Bereitschaft zur Kostenübernahme durch Antragsteller

Überlegungen zur Ergebnissicherheit I

- Zu beantwortende Fragen:
 - Potenzial für eine Erprobung (Voraussetzung)
 - Nutzen für erforderliche Behandlungsalternative ausreichend
 - Phase III-Studie
- Kriterien (aus Begründung zum VSt-Gesetz):
 - Wirkprinzip und bisherige Erkenntnisse → Erwartung, dass etwa
 - weniger aufwändig
 - weniger invasiv
 - ersetzt nicht erfolgreiche Methoden
 - weniger Nebenwirkungen
 - Optimierung der Behandlung
 - in sonstiger Weise effektiver

**als
niedrigschwellig
zu interpretieren!**

Überlegungen zur Ergebnissicherheit II

- IQWiG „Anhaltspunkt“ dürfte als Kriterium für Potenzial nicht angemessen sein
 - auf Nutzen bzw. Wirksamkeit fokussiert
 - Daten aus RCTs bzw. vergleichenden Studien nicht regelhaft zu erwarten
 - Intention: noch experimentelle Methode bzw. noch nicht in Phase III-Studien untersucht
 - in der Praxis Spektrum von pathophysiologischen Erwägungen, Analogieschlüssen, Kasuistiken, Fallserien, vergleichenden Studien usw. zu erwarten

Überlegungen zur Ergebnissicherheit III

- formale Festlegung, z.B. mindestens (vergleichende) Phase II-Studie?
 - Liegen solche Studien vor und ergeben sich daraus genügend Hinweise zur Planung einer Erprobungsstudie?
- keine formale Festlegung, sondern jeweils Einzelfallprüfung?
 - Potenzial aus Wirkprinzip alleine nicht ableitbar, ggf. aber Analogieschluss
 - Kriterien aus Gesetzesbegründung machen diese Variante leider unumgänglich
 - Problem: wichtige Phase II wird ggf. „übersprungen“, so dass diese im Rahmen der Erprobung ggf. nachgeholt werden muss

Überlegungen zur Ergebnissicherheit IV

	Design	Ziel
präklinisch	Labor, Tierversuche, Prototyp usw.	Idee → Entwicklung
Phase I	<i>first in man</i> , kleine Patientengruppe (15-30), ohne Kontrollgruppe	Sicherheit, Dosis, Funktion der Prozedur
Phase II	größere Anzahl von Patienten (100-300), mit oder ohne Kontrollgruppe, auch RCTs	Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Anforderungen an Qualität, Machbarkeit, Akzeptanz, Vorbereitung für Phase III
Phase III	RCT, ausreichend große Patientengruppe (bis mehrere 1000)	Wirksamkeit (Nutzen), Nebenwirkungen
Phase IV	Surveillance-Studien	Langzeiteffekte, Nebenwirkungen

Quellen: <http://www.nlm.nih.gov/services/ctphases.html>

<http://www.mdanderson.org/patient-and-cancer-information/cancer-information/clinical-trials/phases-of-clinical-trials/index.html>

Überlegungen zur Ergebnissicherheit V

- Auswertung einer kursorischen Medline-Recherche:
 - Studienprotokolle (Phase III) zu Methoden mit Medizinprodukten
 - Auf welchen Annahmen basiert die Fallzahlberechnung?
 - 148 Treffer (letzte 5 J.), davon 22 potentiell relevant nach 1. Screening, 8 eingeschlossen nach 2. Screening
 - Gründe für Ausschluss 2. Screening: chirurgische Prozedur, kein Protokoll, keine Methode (eigenständiges Hilfsmittel, nicht-ärztl. Leistungserbringer), kein Medizinprodukt, Phase I/II-Studie
 - Strahlentherapie (2), Angiologie (1), Gastroenterologie (1), Schmerztherapie (1), Kardiologie (2), Neurochirurgie (1)

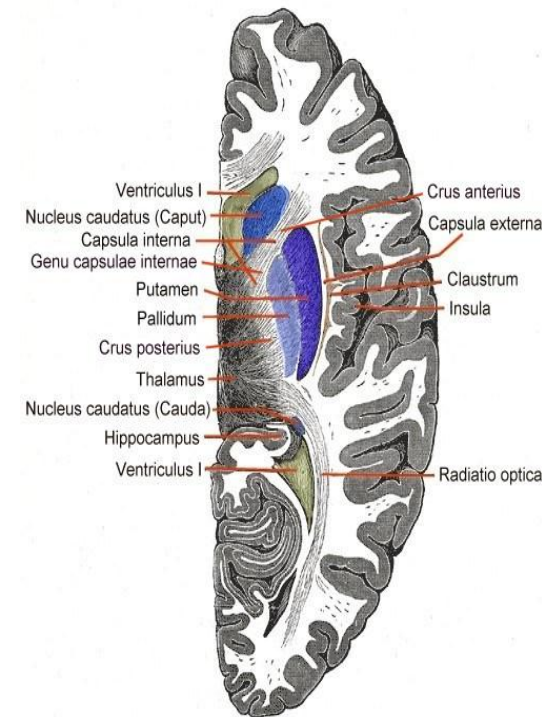
Überlegungen zur Ergebnissicherheit VI

Ergebnis der Medline-Recherche:

Studie	Fachgebiet	Verweist auf	Annahme für erwarteten Effekt
Zan et al. 2012*	Neurochirurgie	1 RCT, 1 Cochrane, 3 Fallserien	nicht begründet
Lips et al. 2011*	Strahlentherapie	3 Fallserien, 1 nicht-random. Vgl.-Studie, Tiermodell	nicht begründet
Lensvelt et al. 2011	Angiologie	3 RCTs, 1 Registerstudie, 1 Fallserie	nicht begründet
Knebel et al. 2011	Gastroenterologie	1 RCT	nicht begründet
Boyne et al. 2011	Kardiologie	?? (kein Volltext)	?? (kein Volltext)
Niewald et al. 2008	Strahlentherapie	Mehrere retrospektive Studien, 1 Fallserie	nicht begründet
Vas et al. 2008	Schmerztherapie	Diverse RCTs mit widerspr. Ergebnissen	nicht begründet
Pfisterer et al. 2008	Kardiologie	?? (kein Volltext)	?? (kein Volltext)

Bsp 1. Endoskopische vs. konservative Therapie von spontaner Basalganglienblutung (Erwachsene)

- Studienprotokoll Zan et al. BMC Neurology 2012, 12:34
 - Annahmen: Erfolgsquote konservativ 30%, chirurgisch 60%, erforderlich N=86 (Power 80%, zweiseitig, $\alpha=0,05$)
- Verweist auf:
 - Mendelow et al. 2005: RCT, N=1.033, Subgruppenanalyse für Basalganglien-Blutung: OR für *unfavourable outcome* 1,05 (95% CI 0,69;1,62), auch gesamt kein Effekt
 - Cochrane-Review 2009: 10 RCTs, OR (für Tod oder Pflegebedürftigkeit, alle Blutungen) 0,71 (95% CI 0,58;0,88), keine Subgruppenauswertung
 - Chen et al. 2005: Fallserie (N=7), 6 (87%) erlangen Selbständigkeit wieder
 - Lin et al. 2010: Fallserie (N=11), 10 (91%) erlangen Bewusstsein wieder
 - Nakano et al. 2003: Fallserie (N=6), 3 (50%) erlangen Selbständigkeit wieder



Quelle: Wikipedia

Bsp 2. Microboost-Bestrahlung bei Prostata-Ca (mittleres bis hohes Risiko) ergänzend zur externen Bestrahlung

- Studienprotokoll Lips et al. Trials 2011, 12:255
 - Annahmen: 5-J.- biochemisches krankheitsfreies Überleben (PSA) 64% im Standardarm, mind. 74% in der Booster-Gruppe [kein Zitat], Nichtunterlegenheitsstudie (Power 80%, einseitig, $\alpha=0,05$)
- Verweist auf:
 - Singh et al. 2007: Phase-I-Studie zur Toxizität, N=3, Nebenwirkungen erfasst
 - Miralbell et al. 2010: Fallserie, N=50, Toxizität und biochemisches krankheitsfreies Überleben (98%) nach 5 Jahren erfasst
 - Gaudet et al: 2010: nicht-randomisierte Vergleichsstudie, N=120, akute und späte Toxizität erfasst; Brachytherapie
 - Fonteyne et al. 2008: Fallserie, N=230, akute Toxizität erfasst, intensitätsmodulierte Strahlentherapie

Umsetzung des neuen §137e SGB V

- ✓ Anpassung der Verfahrensordnung
- ✓ Erarbeitung von Vorgaben für Herstelleranträge
- ✓ Anforderungsformular für Beratungen
- ✓ Gebührenordnung für Beratungen
- Klärung der „angemessenen finanziellen Beteiligung“ von Herstellern, Kostenordnung

Cave: Genehmigungsvorbehalt BMG!

„Dossier“-Inhalte

- Antragsformulare
 - Administrative Informationen
 - Zusammenfassung
 - Medizinproduktbezogene Angaben
 - Methodenbezogene Angaben
 - Eckpunkte Erprobungsstudie (optional)
 - Angabe zur Kostenübernahme

Fazit

- Die Antragsregelung ist als niedrigschwelliges Angebot zu interpretieren
 - Beratungen noch nicht abgeschlossen, insbesondere zur Kostenbeteiligung
- Aufgrund der CE-Zulassungsregeln kaum Phase-II-Daten zu erwarten (selbst nicht für Klasse-III-Produkte)
 - Phase II wünschenswert, müsste sonst ggf. in zweistufiger Erprobungs-RL nachgeholt werden
- auch Anträge zu erwarten, die bereits eine Nutzenbewertung rechtfertigen (weiteres Vorgehen: Beratungsantrag?)
- weitere Probleme:
 - Trittbrettfahrer
 - Kostenbeteiligung mehrerer Unternehmen

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

matthias.perleth@g-ba.de

Backup-Folien

§ 137c

„Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der Gemeinsame Bundesausschuss eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Nach Abschluss der Er-

„§ 137e Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden

(1) Gelangt der Gemeinsame Bundesausschuss bei der Prüfung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 135 oder § 137c zu der Feststellung, dass eine Methode das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, kann der Gemeinsame Bundesausschuss unter Aussetzung seines Bewertungsverfahrens eine Richtlinie zur Erprobung beschließen, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen.

(7) Unabhängig von einem Beratungsverfahren nach § 135 oder 137c können Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht, und Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zu Lasten der Krankenkassen haben, beim Gemeinsamen Bundesausschuss beantragen, dass dieser eine Richtlinie zur Erprobung der neuen Methode nach Absatz 1 beschließt. Der Antragsteller hat aussagekräftige Unterlagen vorzulegen, aus denen hervorgeht, dass die Methode hinreichendes Potential für eine Erprobung bietet sowie eine Verpflichtungserklärung nach Absatz 6 abzugeben. Der Gemeinsame Bundesausschuss

Entscheidungsoptionen mit Erprobungsrichtlinie

