

Register für kardiale Implantate in den USA

*Kalon KL Ho, MD, MSc,
FACC, FACP, FSCAI, FAHA*

Direktor der Qualitätssicherung, Cardiovascular Division
Beth Israel Deaconess Medical Center

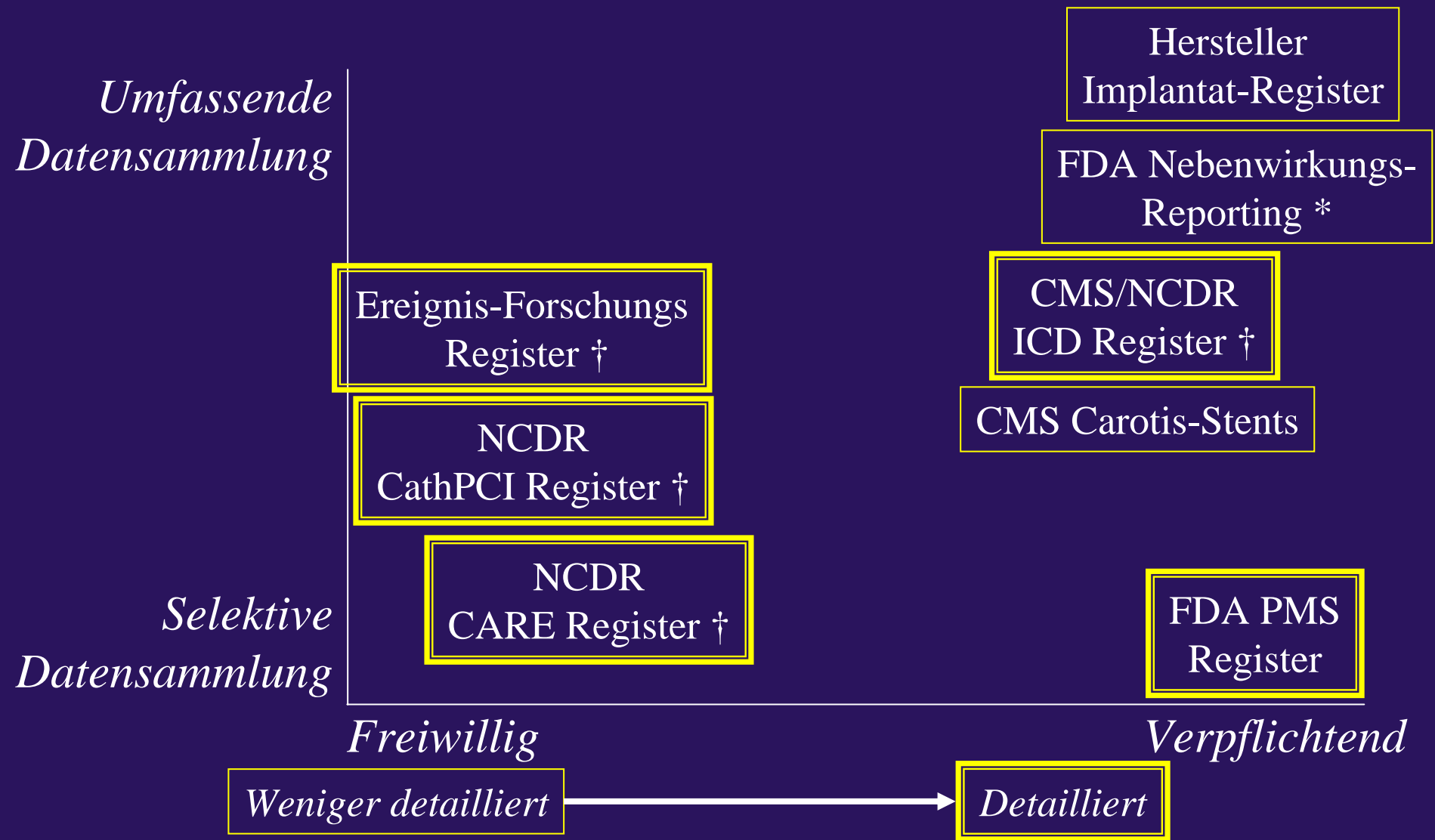
Leiter der Klinischen Epidemiologie,
Harvard Clinical Research Institute

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School
Boston, Massachusetts, USA

*- Übersetzung Powerpoint-Vortrag -
anlässlich des Expertenforums des MDS
Monitoring von Medizinprodukten -
Welchen Nutzen haben Register?
am 25. August 2008 in Berlin*

Register für kardiale Implantate

Beispiele



* Öffentlich zugänglich; † Verfügbar nur für Investigatoren-initiierte Forschung

Regulierung von Medizinprodukten in den USA

- Das Food, Drug and Cosmetic Gesetz von 1938 übergab die gesetzliche Regulierung für Medizinprodukte an die U.S. Food and Drug Administration (FDA).
- Ein medizinisches Gerät ist “ein Instrument ...das gedacht ist ... für den Gebrauch in der Diagnose , ... der Heilung, ... der Behandlung oder der Vorbeugung von Krankheiten ... und das keine seiner beabsichtigten Wirkungen durch chemische Reaktionen im oder am Körper erzielt ...”

Medizinproduktregulierung in den U.S.A.

- Die Medical Device Amendments von 1976 stärkten die Fähigkeit der FDA Sicherheit und Effektivität bei Medizinprodukten zu etablieren.
- FDA “premarket” Evaluation und Zulassung von Medizinprodukten wird durchgeführt vom Center for Devices and Radiological Health (CDRH).
- Das Safe Medical Devices Gesetz von 1990 und die Medical Device Amendments von 1992 verpflichteten Einrichtungen der Gesundheitspflege ernsthafte produktbezogene Schäden oder Todesfälle zu melden und etablierten ein Monitoring von bestimmten hochriskanten Produkten nach deren Marktzulassung.

Geräte-Zulassungsregister

- Einige Hersteller können sich die FDA-Zulassung für ein Gerät sichern, indem sie Daten aus einem Register vorlegen.
- Solche Geräte sind gewöhnlich anderen sog. “predicate” devices ähnlich, die schon auf dem Markt sind. Darlegung von Sicherheit und Effektivität ist hinreichend.
- Daten in diesen Registern sind im Besitz und unter Kontrolle der Hersteller

Medizingeräte-Monitoring

- Geräte-Monitoring ist verpflichtend für das
Gebrauchsleben von bestimmten spezifischen Geräten
(beginnend mit Herstellung und Verteilung)
- Kardiale Implantate mit verpflichtendem Monitoring
 - Abdominale Aortenaneurysma-Stents
 - Implantierbarer Defibrillator
 - Schrittmacher Pulsgenerator
 - Schrittmacher/ICD-Elektroden
 - Mechanische Herzklappen
 - Implantierbare Infusionspumpen
 - Hilfsgeräte für ventrikuläre Bypässe
 - DC Defibrillatoren und Elektroden

Patienten können “verpflichtendes” Melden ablehnen

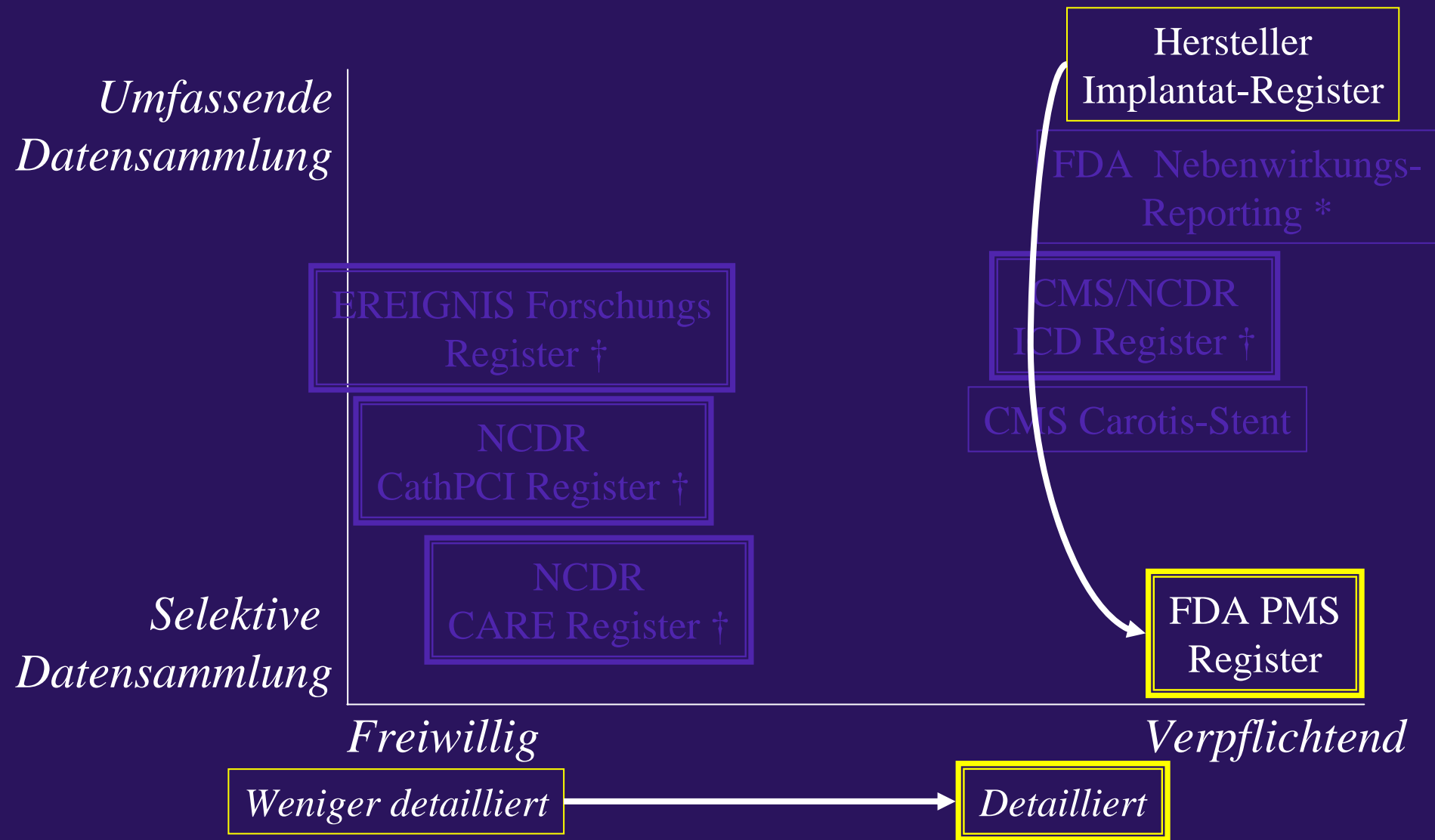
Aus der BIDMC Einverständniserklärung

Monitoring von Medizinprodukten: Einige chirurgische Behandlungsmaßnahmen beinhalten das Einbringen (Implantation) oder Entfernen eines medizinischen Gerätes. Das Krankenhaus ist gesetzlich dazu aufgefordert, dieses Gerät zu beobachten. Das bedeutet, dass das Krankenhaus darum gebeten wird, meinen Namen, Adresse und Sozialversicherungs-Nummer an den Gerätehersteller und/oder die Food and Drug Administration (FDA) weiterzugeben. Es obliegt meiner Entscheidung, ob das Krankenhaus diese Informationen weitergeben darf.

Ich verweigere dem Krankenhaus, diese Informationen an den Hersteller und/oder die FDA weiterzugeben.

Register für kardiale Implantate

Beispiele



* Öffentlich zugänglich; † Verfügbar nur für Investigatoren-initiierte Forschung

Verpflichtende Postmarket Surveillance

- Das Ziel der Postmarket Surveillance (PMS) ist es, “die Volksgesundheit zu fördern durch eine Reduktion der Inzidenz der Medizinproduktebedingten unerwünschten Nebenwirkungen.”
- PMS–die aktive, systematische, wissenschaftlich valide Sammlung, Analyse und Interpretation von Daten oder anderen Informationen über ein vermarktetes Gerät.

Verpflichtende Postmarket Surveillance

- Geräte, die für PMS in Frage kommen
 - Versagen des Gerätes würde wahrscheinlich ernsthafte unerwünschte gesundheitliche Auswirkungen haben
 - Es ist beabsichtigt das Gerät über ein Jahr lang in den menschlichen Körper zu implantieren
 - Als Teil des Zulassungsprozesses kann die FDA zu einer verlängerten Nachsorge von Patienten verpflichten, die das Gerät bereits erhalten haben und auch eine Aufnahme von zusätzlichen Patienten in ein Postmarket Surveillance Register veranlassen.

Cypher Zulassungsbrief, 2003

“Das Center for Devices and Radiological Health (CDRH) der Food and Drug Administration (FDA) hat den Review Ihres Antrages, premarket approval application (PMA), für den CYPHER™ Sirolimus-Eluting Coronary Stent fertiggestellt... Dieses Produkt ist indiziert für ... Wir sind erfreut, Ihnen mitzuteilen, dass der PMA stattgegeben wurde. Sie können jetzt mit der kommerziellen Vertreibung des Gerätes beginnen, in Einklang mit den unten beschriebenen Bedingungen ...”

Cypher Zulassungsbrief, 2003

“... Sie haben Folgendem zugestimmt:

1. Sie sollen auf jährlicher Basis klinische Outcomes für 5 Jahre nach der Implantation sammeln und an die Behörde melden an mindestens 80% der eingeschriebenen Patienten ... von dem SIRIUS, RAVEL, und erste Studien am Menschen ...”

Cypher Zulassungsbrief, 2003

“... Sie haben Folgendem zugestimmt:

2. Sie sollen Informationen von 2000 U.S. Patienten sammeln zur Implantation des PMA-zugelassenen, kommerziell vertriebenen Produktes Cypher™. Diese Daten werden gebraucht um die Möglichkeit von weniger häufigen Nebenwirkungen durch das Medikament und/oder den Medikamententräger zu evaluieren, die
 - a) nicht in den initialen klinischen Studien nachgewiesen werden konnten und/oder
 - b) durch Änderungen des Herstellungsprozesses bedingt sein können ...“

Cypher Zulassungsbrief, 2003

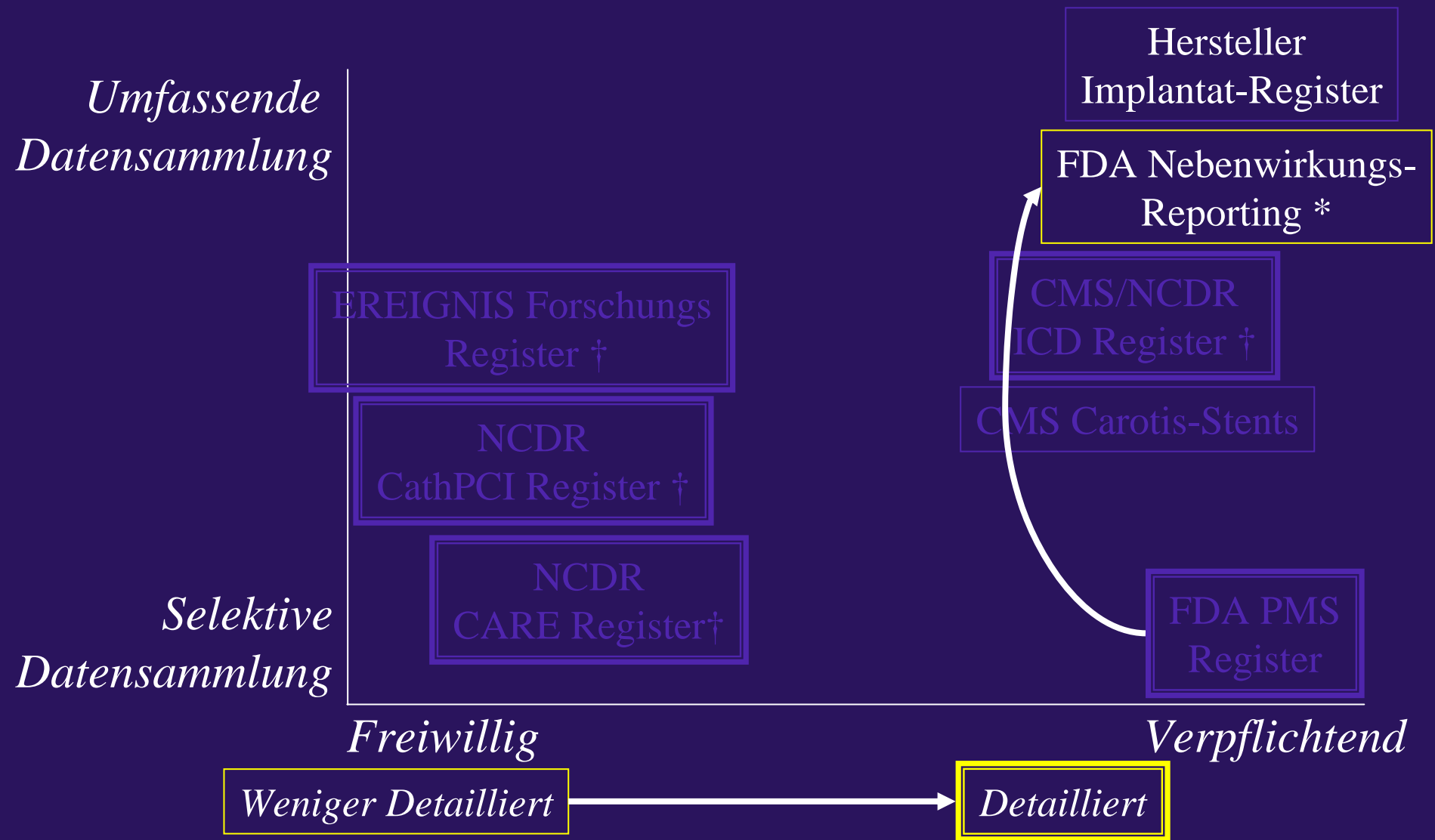
“... Sie haben Folgendem zugestimmt:

3. Die unten beschriebene Information sollte in einem Bericht nach 3 Monaten, 6 Monaten, 12 Monaten und 18 Monaten nach der Zulassung, und danach in jährlichen Berichten. ...”

Obwohl diese Daten an die FDA weitergegeben werden, sind sie vertraulich, es sei denn sie sind in der offiziellen “Gebrauchsanweisung” enthalten. Der Sponsor kontrolliert die Veröffentlichung der Ergebnisse.

Register für kardiale Implantate

Beispiele



* Öffentlich zugänglich; † Verfügbar nur für Investigatoren-initiierte Forschung

Passives Nebenwirkungs-Reporting an die FDA

- Medizinprodukte-Anwender (Krankenhäuser, Ambulanzen, Pflegeheime, ambulante chirurgische Leistungserbringer) müssen innerhalb von 10 Arbeitstagen berichten
 - an den Hersteller, wenn die Einrichtung feststellt, dass das Medizinprodukt tatsächlich oder vermutlich zum Tod eines Patienten oder zu schweren Störungen beitrug
 - an die FDA jeden Medizinprodukte-bezogenen Todesfall
- Private ärztliche oder andere Einrichtungen werden nicht als Medizinprodukte-anwendende Einrichtungen gewertet.

Passives Nebenwirkungs-Reporting an die FDA

- Hersteller müssen an die FDA melden:
 - Berichte von Todesfällen, ernsthaften Verletzungen und Funktionsstörungen innerhalb von 30 Tagen nach Bekanntwerden
 - Berichte von Ereignissen, die sofortige Behandlung erfordern und sonstige von der FDA definierte Ereignisse innerhalb von 5 Arbeitstagen
- Ernsthafte Verletzung:
 - Lebensbedrohlich
 - Zu dauerhaftem Schaden oder Einschränkung führend
 - Erfordert medizinische Intervention um dauerhaften Schaden oder Einschränkung zu verhindern

Passives Nebenwirkungs-Reporting an die FDA

- Hersteller und Nutzereinrichtungen benutzen das MedWatch-Formular 3500-A (schriftlich oder online)
- Im Gesundheitswesen Tätige und Patienten werden dazu ermutigt, Produkt-bezogene Nebenwirkungen über das FDA MedWatch Programm zu melden (Formular 3500, schriftlich oder online)

Medizinprodukte Surveillance Netzwerk (MedSun)

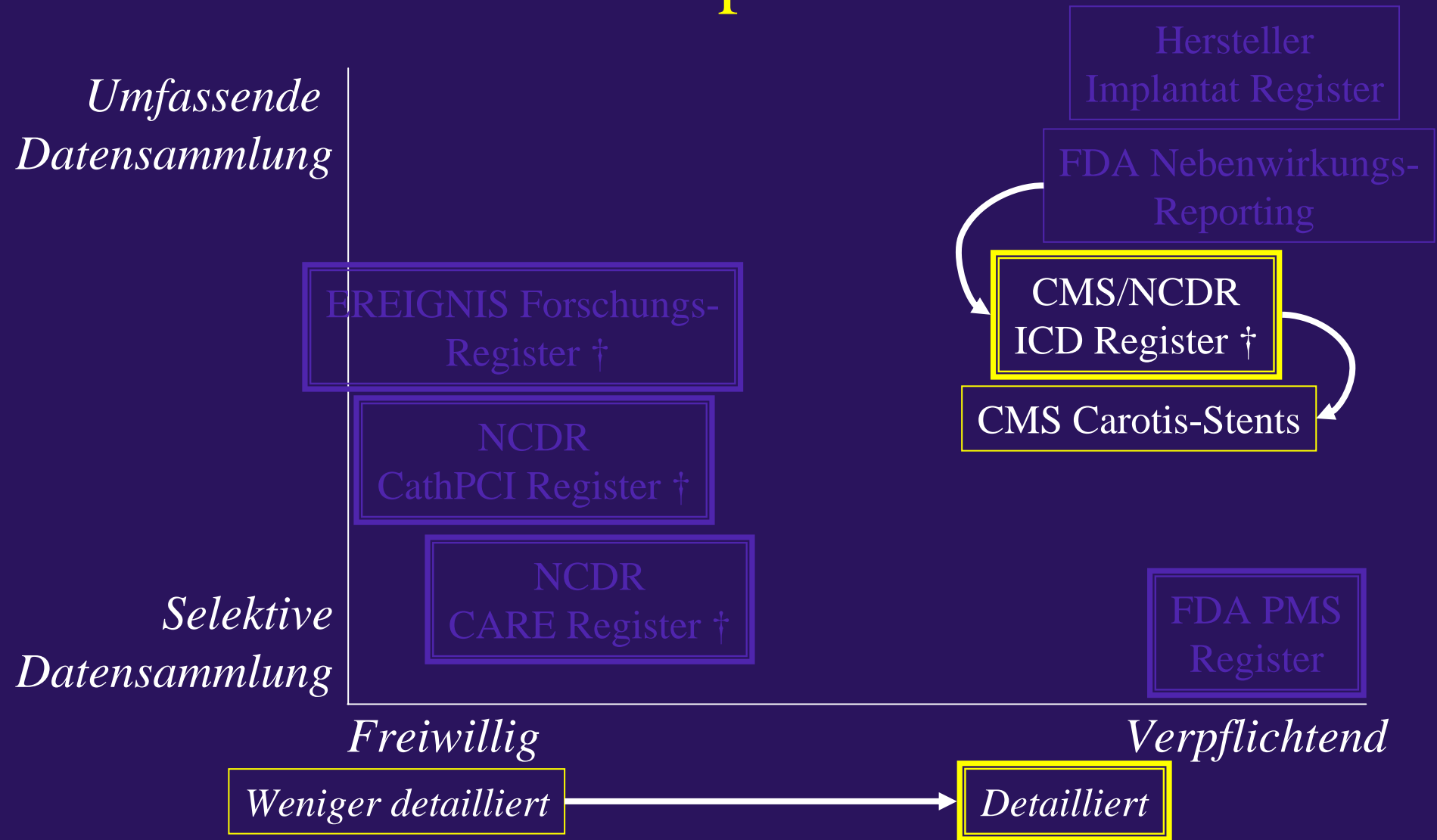
- Das Medizinprodukte-Sicherheitsnetzwerk (MedSun) ist ein Programm zur Meldung von Nebenwirkungen. Es wurde 2002 von der CDRH gestartet, um in Zusammenarbeit mit den in der klinischen Versorgung Beschäftigten Probleme beim Gebrauch von Medizinprodukten zu identifizieren, zu verstehen und zu lösen .
- Über 350 Gesundheitseinrichtungen, vorwiegend Krankenhäuser, beteiligen sich am gesamten MedSun Netzwerk. Teilnehmer werden dazu ermutigt, Probleme bei Medizinprodukten freiwillig zu melden, so wie etwa „Beinahe-Todesfälle“, Schadenspotentiale und andere Sicherheitsbedenken.

Nebenwirkungs-Reporting an die FDA

- Meldungen zu Produkten werden von Herstellern und Nutzern in eine Datenbank eingegeben, die Manufacturer and User Device Experience (MAUDE) Datenbank. Gegenwärtig sind dort seit 1991 über 300.000 Meldungen gespeichert, einschließlich Informationen aus den MedWatch-Formularen.
- MAUDE wird alle 3 Monate aktualisiert und ist verfügbar für Downloads oder Suchen.
- “MAUDE Daten sind nicht dazu gedacht, die Häufigkeit von Nebenwirkungen bestimmter Gerätetypen zu evaluieren oder zu vergleichen.”

Register für kardiale Implantate

Beispiele



* Öffentlich zugänglich; † Verfügbar nur für Investigatoren-initiierte Forschung

Medicare

Die Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) verwalten Medicare. Medicare ist

- Die größte Krankenversicherung in den U.S.A.
- Versichert fast 40 Millionen Amerikaner (13% der US Bevölkerung, 19% der Erwachsenen)
- Finanziert durch föderale Sozialversicherungssteuer
- Ein Versicherungsprogramm für
 - Menschen 65 Jahre und älter
 - Einige Behindertengruppen unter 65 Jahren
 - Menschen jeden Alters mit terminaler Niereninsuffizienz

Medicare Vergütung

- CMS hat nationale Vergütungsbestimmungen (NCDs) herausgegeben, die die Vergütung für Medicare-Patienten, die ICDs oder Carotis-Stents erhalten, einschränken.
- Seit Januar 2005 sind Leistungserbringer dazu verpflichtet, Registerdaten zu unterbreiten, wenn Sie ICDs (implantable cardioverter defibrillators) in Medicare-Empfänger implantieren wollen zur Prävention des plötzlichen Herzstillstands
- Seit Mai 2006 wurden all diese Daten bei dem NCDR ICD Register™ eingereicht.

Das NCDR® (National Cardiovascular Data Registry) ist eine Initiative der American College of Cardiology Foundation® mit partnerschaftlicher Unterstützung durch zahlreiche andere Organisationen.

NCDR® ist die anerkannte Ressource zur Messung und Quantifizierung von Outcomes und zur Identifizierung von Lücken in der Bereitstellung von qualitativ hochwertiger Patientenversorgung im Kardiovaskulärbereich in den Vereinigten Staaten.

Hospital-based cardiovascular registries:

New office-based program for cardiac patients:

ACTION Registry-GWTGTM
For acute coronary syndrome patients

CathPCI RegistryTM
For diagnostic cardiac catheterizations and percutaneous coronary interventions

IC³ ProgramTM
For Improving Continuous Cardiac Care

ICD RegistryTM
For implantable cardioverter defibrillators

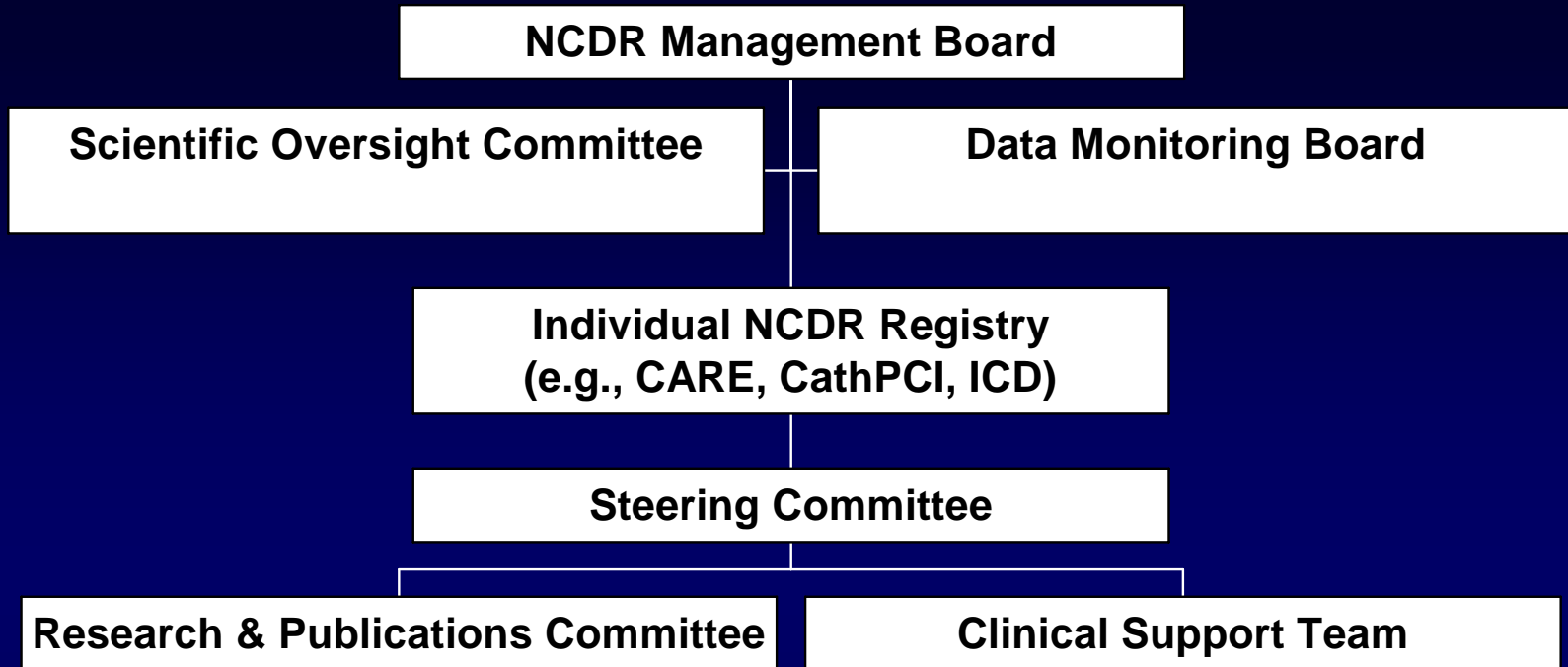
CARE RegistryTM
For carotid artery revascularization and endarterectomy procedures

ACTION RegistryTM

CathPCI RegistryTM

ICD RegistryTM

CARE RegistryTM



Alle Forschungsanträge werden vom Research & Publications Committee kommentiert und beurteilt. Die Daten werden durch spezielle unter Vertrag genommene Datenkoordinierungszentren analysiert (z.B. Duke Clinical Research Institute, Yale, Mid-America Heart Institute).

Gebühren um an der NCDR teilzunehmen:

\$1000 USD Einmalige Beitrittsgebühr

\$3195 USD Jahresbeitrag für das CARE Register

\$3195 USD Jahresbeitrag für das CathPCI Registry

\$2995 USD Jahresbeitrag für das ICD Register

Informationen werden in jedes der NCDR Register
eingebracht durch

- Ein einfaches Webportal der NCDR; oder
- Anspruchsvollere Softwareprodukte von zertifizierten Anbietern
- Rigoroser Datenverarbeitungsprozess mit stichprobenhaften Audits

- Über 1400 teilnehmende Zentren
- >226 000 Eingriffe
 - 55.7% sind CMS Primärpräventionseinträge (verpflichtend)
 - 44.3% sind Primärprävention mit anderen Versicherern oder Sekundärprävention (nicht verpflichtend)
- Nachverfolgung ist verpflichtend nur bis zur Krankenhausentlassung
- CMS hat ohne Zweifel interne Analysen zum Krankenhausvergleich, aber diese Informationen werden nicht für die Öffentlichkeit freigegeben
- Eine langzeitige Nachsorge-Studie mit Medicare Vergütungsdaten wurde vorgeschlagen
- ICD Register wird auch ausgeweitet auf pädiatrische Implantate



Medicare und Karotisarterien-Stenting

CMS hat in seiner NCD festgelegt, dass Medicare nur ein Karotisarterien-Stenting (CAS) bezahlt für

- Patienten mit hohem Risiko für Karotisendarteriektomie (CEA) mit symptomatischer Karotisarterienstenose $\geq 70\%$
- Patienten mit hohem Risiko für CEA mit symptomatischer Karotisarterienstenose 50-69% die an klinischen Studien oder PMS-Studien teilnehmen
- Patienten mit hohem Risiko für CEA mit asymptomatischer Karotisarterienstenose $\geq 80\%$, die an klinischen Studien oder PMS-Studien teilnehmen

Medicare und Karotisarterien-Stenting

- CMS hat dazu verpflichtet, dass Einrichtungen alle 6 Monate eine CAS-Analyse durchführen und einen minimalen Datensatz für jeden Patienten unterbreiten (einschließlich Patientenidentifizierung, Vorhandensein von Symptomen chirurgischen Hochrisikokriterien, Morphologische Ergebnisse, eingesetzte Produkte und Komplikationen beim Eingriff).
- CMS hat bisher noch keine aggregierten Ergebnisse dieser Daten veröffentlicht, obwohl sie zweifellos interne Analysen durchgeführt haben.
- Wenigstens zwei konkurrierende CAS Register sind jetzt verfügbar um die CMS Minimalerfordernisse zu erfüllen und Möglichkeiten für zusätzliche Qualitätskontrollen bereitzustellen

Gesellschaft für Gefäßchirurgie

Gefäßregister



Vascular Registry is endorsed by:
Society of Interventional Radiology

- Web-basierter Dateneintrag
- Informationen zum Downloaden für jede Institution für zusätzliche Analysen
- Betonung auf Komplikationen bis zur Entlassung, obwohl Datenbögen zur Nachsorge wahlweise zur Verfügung stehen
- \$1000 USD Beitrittsgebühr
- \$3000 USD Jährlicher Beitrag



- Über 185 teilnehmende Zentren
- >4700 CAS Eingriffe
- >2300 CEA Eingriffe
- Neurologische Beurteilung durch einen unabhängigen Untersucher strengstens empfohlen
- Neurologische und klinische Nachbeurteilung nach 30 Tagen empfohlen
- Outcome-Berichte mit nationalen Vergleichen verfügbar für Institutionen
- Keine öffentliche Berichterstattung



AMERICAN
COLLEGE of
CARDIOLOGY
FOUNDATION

in partnership with



The Society for Cardiovascular
Angiography and Interventions

the



SOCIETY OF
INTERVENTIONAL
RADIOLOGY

the



AMERICAN ACADEMY OF
NEUROLOGY

the



Society for
Vascular Medicine



American
Association of
Neurological
Surgeons

the

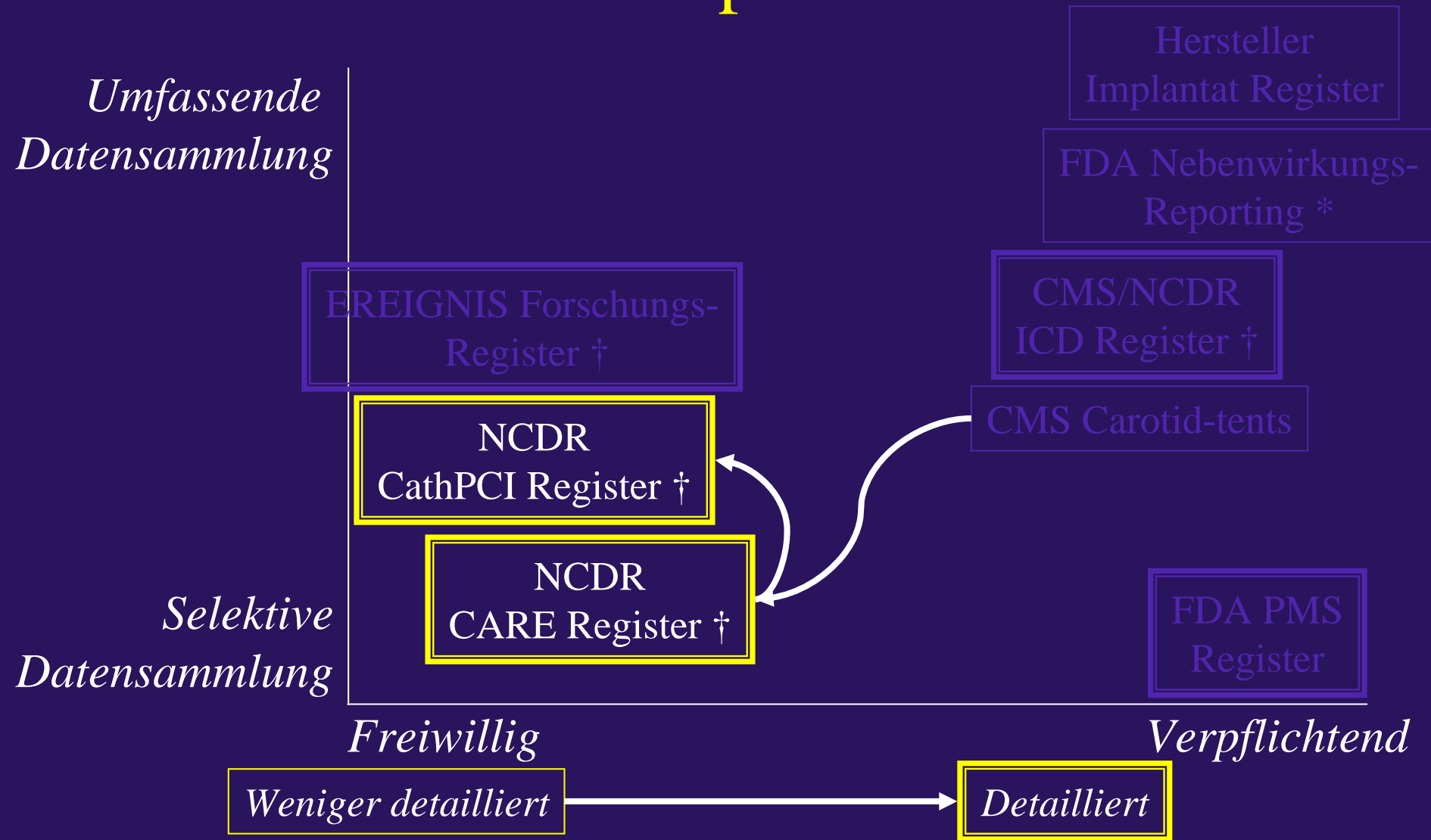
and the



Congress of
Neurological
Surgeons

Register für kardiale Implantate

Beispiele



* Öffentlich zugänglich; † Verfügbar nur für Investigatoren-initiierte Forschung

- 1998 begonnen – das älteste NCDR Register
- Über 985 teilnehmende Institutionen
- Verpflichtende Teilnahme in einigen Staaten (e.g., West Virginia, Massachusetts)
- Über 6 Millionen Einträge, einschließlich >2 million PCI Eingriffe
- Enthält Daten von ~25% aller U.S. PCIs im Jahr 2005
- Obwohl detailliertes Reporting zur Verfügung steht werden nur Informationen bis zur Krankenhausentlassung gesammelt
- Versuche sind bereits gestartet, Informationen mit dem CMS und den Vergütungsdaten privater Versicherer zu verlinken, (unter Verwendung von Geburtstag, Geschlecht und Krankenhaus) um langfristige Outcome-Studien zu ermöglichen



AMERICAN
COLLEGE of
CARDIOLOGY
FOUNDATION

in partnership with



The Society for Cardiovascular
Angiography and Interventions

- Outcomes und Komplikationen von Arteriotomy Closure Devices bei perkutanen Koronarinterventionen
- Klinische Nutzung und Efficacy von distalen Embolieprotektionsgeräten bei perkutanen Koronarinterventionen
- Faktoren die mit dem Off-Label-Gebrauch von Medikamentenfreisetzenden Stents bei Patienten mit Myokardinfarkt und ST-Hebung assoziiert sind
- Profile und Outcomes beim Einsatz von Medikamentenfreisetzenden Koronarstents in der klinischen Praxis

Öffentliches Outcome-Reporting

- Öffentliches Reporting von risiko-adjustierten Outcomes
 - California: CABG
 - Pennsylvania: CABG
 - New Jersey: CABG
 - New York: CABG, PCI
 - Massachusetts: CABG, PCI
- Betonung lag auf dem Operations-Outcome des Krankenhauses oder Operateurs, nicht auf dem Produktgebrauch oder produkt-spezifischen Outcomes.

Öffentliches Outcome-Reporting

- In Massachusetts werden PCI-Daten an das NCDR CathPCI Register und an die Landesbehörde für Public Health gesendet.
- Etliche Untersucher vom Massachusetts Data Analysis Center kombinierten the PCI-Daten mit den Bevölkerungsstatistiken von Massachusetts um die langfristigen Outcomes von unbeschichteten Stents mit Medikamentenfreisetzenden Stents zu vergleichen.

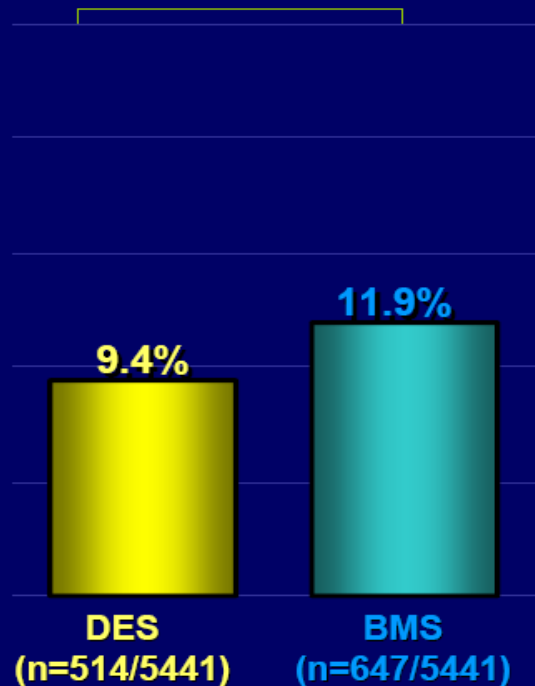
Public Reporting of Outcomes

Drug-Eluting and Bare Metal Stenting in Massachusetts, Primary Results

Propensity Matched 2-Year Outcomes

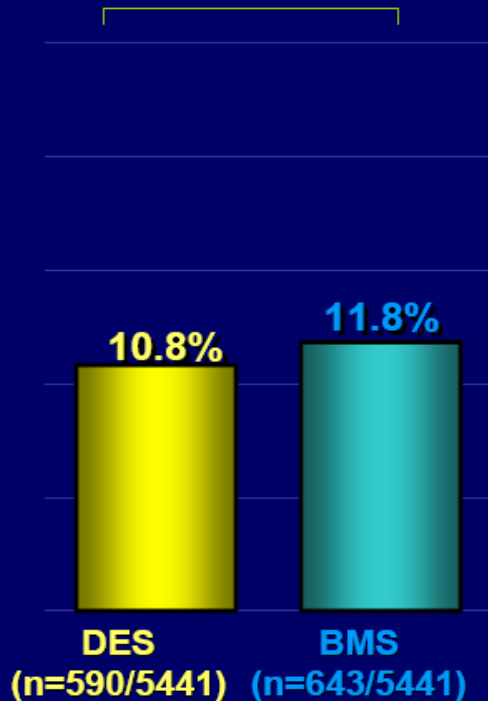
Mortality

$P < 0.0001$



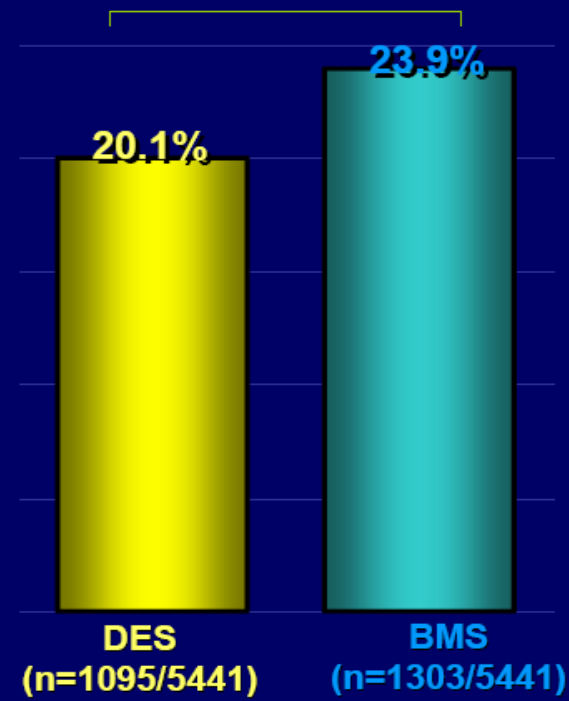
MI

$P = 0.11$



Revascularization

$P < 0.0001$



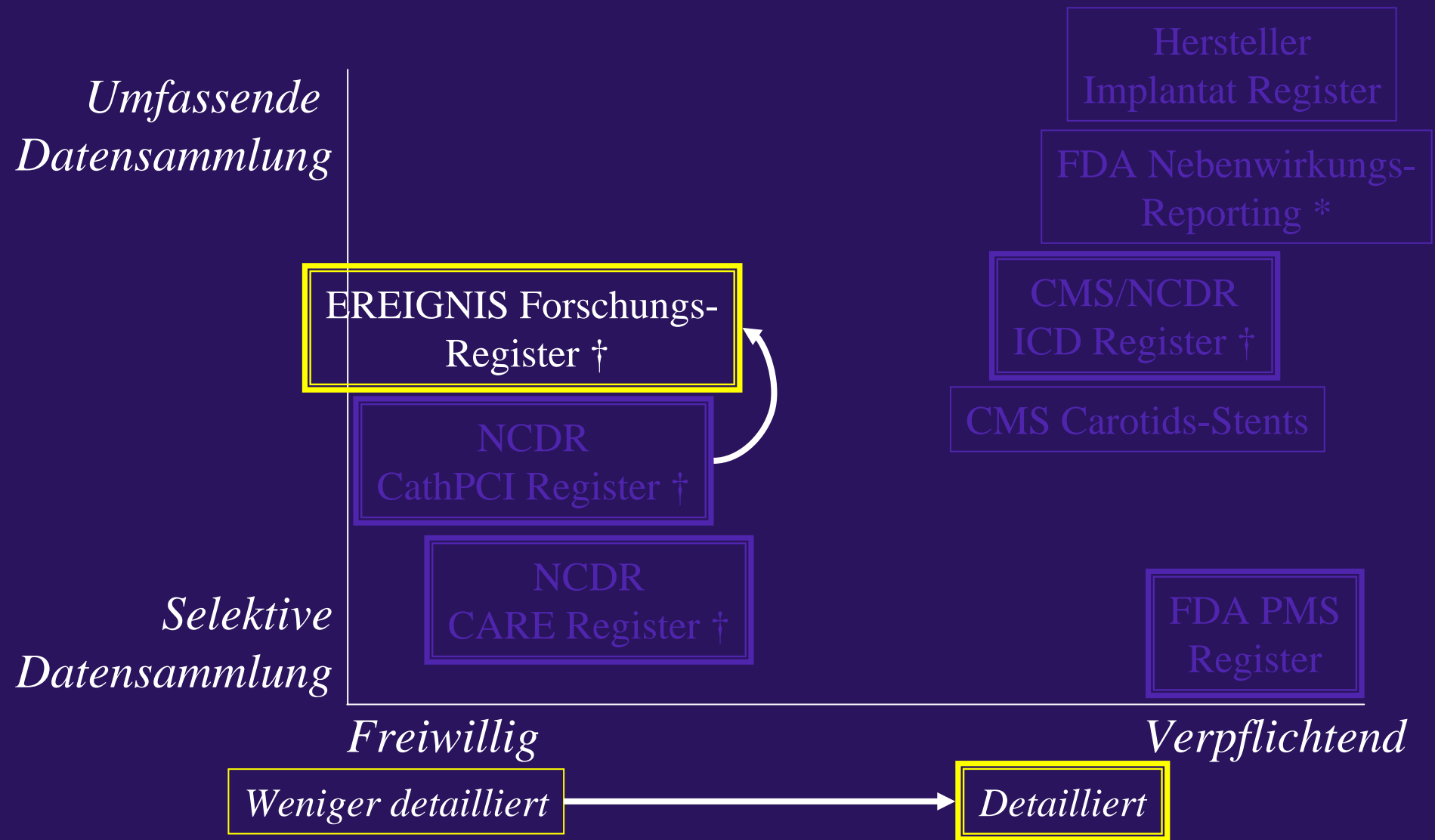
$\Delta = -2.4\% [-3.6, -1.3]$

$\Delta = -1.0\% [-2.2, +0.2]$

$\Delta = -3.8\% [-5.4, -2.3]$

Register für kardiale Implantate

Beispiele



* Öffentlich zugänglich; † Verfügbar nur für Investigatoren-initiierte Forschung

Ereignis Forschungs Register

- Evaluation von Medikamentenfreisetzenden Stents und ischämischen Ereignissen (EVENT) Register
- Ein Beobachtungsregister von Patienten, die sich einer perkutanen Koronaruntersuchung mit dem Ziel des Stenting unterziehen.
- Gefördert durch ein Forschungsstipendium von Schering-Plough
- 55 teilnehmende Krankenhäuser
- 2500 Patienten eingeschrieben über einen mehrmonatigen Zeitraum der Jahre 2004-2007 (erfasste ~70-75% aller einschließbaren Fälle in den teilnehmenden Zentren)
- Klinische Nachsorge während des ersten Jahres nach dem Eingriff

Ereignis Forschungs Register

- Patienten geben eine Einverständniserklärung für diese “Forschungs”-Studie
- Daten werden
 - Von einer akademischen Forschungsorganisation unter Vertrag (HCRI) analysiert
 - Und sind im Besitz des Methodist Hospital in Houston, Texas
- Anträge zur Analyse der Daten werden von einem Publikationskommittee geprüft

Produkt Surveillance und Rückrufe: The Good, The Bad, and The Ugly

Guidant Prizm 2 DR model 1861 ICD pulse generator

- Ein Fabrikationsdefekt führte zu einem Versagen des Gerätes und der Unfähigkeit, einen Schock zu erzeugen.
- Herstellungskorrekturen wurden im April 2002 und November 2002 implementiert, aber ältere Modelle wurden nicht vom Markt genommen.
- Zwei Geräteversagen dieser Art wurden von Guidant an die FDA gemeldet, aber es wurde nichts unternommen bis
- Das Problem im May 2005 in der *The New York Times* veröffentlicht wurde.

<https://content.nejm.org/cgi/content/full/353/3/221>

<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/112/13/2040#R3-169758>

Produkt Surveillance und Rückrufe: The Good, The Bad, and The Ugly

- Im June 2005, rief Guidant 26 000 Prizm 2 DR Geräte zurück, die vor dem April 2002 hergestellt wurden.
- Von den 28 Prizm 2 DR Versagen, die zu der Zeit bekannt waren, wurden nur 10 an MAUDE gemeldet.
Ähnliches Beispiel mit dem Versagen des Medtronic Sprint Fidelis ICD.
- Zur Zeit der Publikation von 6 Leitungsversagen in einer Fallserie eines einzigen Zentrums im Juli 2007 hatte MAUDE bereits 62 Fälle mit bestätigten Sprint Fidelis Leitungsbrüchen unter 679 Meldungen zu dem Gerät insgesamt (einschließlich 33% mit unnötigen Schocks).
- Diese Geräte wurden im Oktober 2007 zurückgerufen

Fazit

- Register für kardiale Implantate in den USA sind sehr heterogen.
- Staatlich verpflichtende Register sammeln typischerweise nur begrenzt Daten.
 - Die U.S. FDA ist primär an produkt-bezogenen Nebenwirkungen interessiert.
 - Informationen über Nebenwirkungen und mittelfristige Outcomes sind nur aus begrenzten Postmarket Surveillance Registern erhältlich.
 - Das Center for Medicare and Medicaid Services sammelt primär Daten von Ersatzansprüchen, ist aber interessiert an langfristigen Outcomes und Kosteneffektivität.

Fazit

- Fachgesellschaften wie die NCDR und SVS haben eine Führungsrolle in der Entwicklung von auf akute Outcomes fokussierten Registern übernommen. Diese Register können als Grundlage für langfristige Outcome-Studien dienen, wenn sie mit Versicherungsdaten und Bevölkerungs-statistiken verknüpft werden.
- Privat finanzierte und Ein- oder Mehrzentren-Register zu medizinischen Eingriffen schaffen auch Möglichkeiten für langfristige Outcome-Studien.
- Daten aus Registern für kardiale Implantate sind normalerweise streng kontrolliert und sorgfältig bewacht.

Fazit

- In jedem Datenset aus Beobachtungsdaten gibt es analytische Herausforderungen in Bezug auf Störvariablen und Behandlungs-Bias.
- Gewöhnlich gibt es keine externen Geldmittel, um die Krankenhäuser und Ärzte für die Teilnahme an den Registern zu entschädigen (dies betrifft auch die erhobenen Beitrittsgebühren sowie die Kosten für Software und Arbeitsleistung).
- Somit sind die zu diesen Registern Beitragenden entweder gesetzlich dazu verpflichtet oder haben sich in besonderer Weise zu Qualitätsverbesserung oder Ergebnisforschung verpflichtet.