



Pressemitteilung der 31. Herbsttagung der DGK in Köln

4. – 6. 10. 2007

## **Müssen die Zulassungsbestimmungen für neue Medizinprodukte verschärft werden?**

Eine evidenzbasierte Analyse am Beispiel der Medikamente freisetzenden Stents  
(DES)

Prof. Dr. med. Sigmund Silber, München  
F.A.C.C., F.E.S.C.

Kardiologische Praxis und Praxisklinik, Am Isarkanal 36, 81379 München, [sigmund@silber.com](mailto:sigmund@silber.com)

### Hintergrund:

Seit ihrer Einführung vor 5 Jahren haben Medikamente freisetzende Koronarstents (DES) einen festen Platz in der interventionellen Kardiologie eingenommen. Während in den USA bislang lediglich 2 DES (Cypher und Taxus) von der dort zuständigen Zulassungsbehörde (FDA, Food and Drug Administration) zugelassen wurden, sind in Europa insgesamt bislang 19 verschiedene DES CE-zertifiziert worden. In Europa werden Medizinprodukte, auch wenn sie Medikamente freisetzen, nicht direkt von der EMEA bzw. vom BfArM zugelassen, sondern indirekt über sogenannte „notified bodies“. In Europa gibt es derzeit 80 „notified bodies“ (z. B. TÜV, BSi, KEMA u. v. a.) mit uneinheitlichem Vorgehen beim Zulassungsverfahren.

### Methodik:

Insgesamt waren 76 randomisierte DES-Studien an 29.749 Patienten zugänglich. Drei der 76 randomisierten DES-Studien (590 Patienten) widmeten sich der Technik des Bifurkationsstentings und wurden daher nicht in die Analyse aufgenommen. Die verbliebenen 73 randomisierten Studien an 29.159 Patienten wurden nach folgenden Evidenzkriterien analysiert:

1. Hatte die Studie einen fest definierten primären Endpunkt ?
2. Wenn ja - war der primäre Endpunkt ein klinischer oder ein Surrogatparameter ?
3. Wurde der jeweilige primäre Endpunkt erreicht ?

Wenn der primäre klinische Endpunkt erreicht wurde, ergab sich für den betreffenden DES eine „hohe Evidenz“, wenn der primäre Surrogatendpunkt erreicht wurde eine „mittlere Evidenz“.

Ergebnis:

Die Studien zeigten eine große Variabilität hinsichtlich der Anzahl der eingeschlossenen Patienten (von n=30 bis n=2.098 Patienten) sowie der Anzahl der einschliessenden Zentren (von 1 – 90). Die 73 Studien an 29.159 Patienten setzen sich wie folgt zusammen:

- Überwiegend stabile KHK:
  - De-novo-Stenosen: 58 Studien an 24.881 Patienten
  - In-Stent-Restenose: 5 Studien an 1.321 Patienten
- Akuter Myokardinfarkt (STEMI) : 10 Studien an 2.957 Patienten

Bezüglich der Endpunkte ergaben sich folgende Ergebnisse:

- Studien mit primärem klinischen Endpunkt:
  - 24 Studien an 15.818 Patienten
- Studien mit primärem Surrogat-Endpunkt:
  - 45 Studien an 12.384 Patienten
- Studien ohne spezifizierten Endpunkt:
  - 4 Studien an 957 Patienten

Von den 24 Studien mit primärem klinischen Endpunkt hatten lediglich 16 einen adäquaten primären klinischen Endpunkt, der in 10 Studien erreicht wurde (42%). Von den 45 Studien mit einem primären Surrogat-Endpunkt erreichten diesen 33 (73%).

7 der 19 CE-zertifizierten DES erreichten weder einen adäquaten primären klinischen noch einen Surrogat-Endpunkt, sie sind also nach evidenzbasierten Kriterien im Vergleich zu einem unbeschichteten Stent unwirksam. Für weitere 7 der 19 CE-zugelassenen DES (mit unterschiedlichen Polymeren) liegen überhaupt keine randomisierten Studien vor, so dass ihre Wirksamkeit nicht dokumentiert ist.

### Fazit:

- Für Medikamente freisetzende Koronarstents (DES) gibt es keinen Klasseneffekt: Einige DES waren schädlich, einige ineffektiv und einige sehr effektiv.
- Eine CE-Zulassung bedeutet weder, dass der CE-zertifizierte DES effektiv noch sicher ist.
- Von den derzeit 19 CE-zertifizierten DES ist die Wirksamkeit nach evidenzbasierten Kriterien für 14 DES nicht ausreichend dokumentiert. Für 7 dieser DES liegen überhaupt keine randomisierten Studien vor.
- Lediglich 5 der 19 CE-zertifizierten DES haben einen adäquaten primären klinischen oder einen Surrogat-Endpunkt erreicht (Cypher, Taxus, Endeavor, Xience V/Promus und Yukon).
- Die meisten randomisierten DES-Studien hatten einen primären Surrogat-Endpunkt. Randomisierte Studien mit einem primären Surrogat-Endpunkt sind „attraktiv“, da sie im Vergleich zu Studien mit einem primären klinischen Endpunkt kostengünstiger sind (geringere Patientenzahlen notwendig) und die Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses nahezu verdoppeln.
- Statt vieler kleiner Studien mit ungenügender Power brauchen wir weniger, aber adäquat strukturierte randomisierte Studien mit primärem klinischen Endpunkt, gefolgt von grossen obligatorischen Registern für 5 Jahre nach der Zulassung.
- Der derzeitige CE-Zulassungsprozess durch die 80 Zulassungsstellen in Europa („notified bodies“) muss insbesondere bei der Zulassung von Medikamente freisetzenden Stents vereinheitlicht werden und sich nach strengeren Kriterien richten, da DES permanente, d.h. nicht wieder entfernbare Implantate sind. Hierbei ist man mit der neuen MDD (Medical Device Directive) vom September 2007 europaweit auf gutem Wege.