

Bättre regelverk behövs för medicintekniska produkter

HTA-UTREDNING AV LÄKEMEDELSAVGIVANDE STENTAR OCH BALLONGER VID BENARTÄRSJUKDOM VISAR PÅ BRISTERNA

Det finns ett genomarbetat kontrollsystem för läkemedel - utan effekt och betryggande säkerhetsdata får man numera helt enkelt inte ett nytt läkemedel registrerat.

För medicintekniska produkter är situationen annorlunda. Det räcker i princip med att kunna visa att produkten inte är tekniskt farlig (sk CE-märkning), resten sköts med »traditionell marknadsföring».

En ny typ av medicinteknisk produkt, läkemedelsavgivande stentar och ballonger vid benartärsjukdom, har nyligen introducerats på marknaden. Vid endovaskulär behandling av benartärsjukdom ses relativt ofta reokklusion av kärlet efter initialt lyckad behandling. Förhoppningen är att detta ska kunna förhindras genom att man till ballongen eller stenten kopplar ett läkemedel som förhindrar återuppbbyggnad av ny ockluderande vävnad.

Liknande produkter har använts inom kardiologin för att öppna ockluderade kranskärl [1]. De initiala erfarenheterna vid introduktionen av produkterna var blandade, och det tog åtskilliga år innan de hade förbättrats tillräckligt för ett brett



Henrik Sjövall, professor, överläkare
● henrik.sjovall@medfak.gu.se



Petteri Sjögren, med dr; båda HTA-centrum, Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

införande, en process som fortfarande pågår [1].

Komplex utredning

Liknande produkter marknadsförs nu för användning vid aterosklerotisk benartärsjukdom. Med kardiologins erfarenheter i åtanke beställde därför Sahlgrenska universitetssjukhuset en sk HTA-utredning (health technology assessment) för att säkerställa patientnyttan.

Utredningen, som gjordes av en projektgrupp av verksamhetsföreträdare med stöd av HTA-centrum i Västra Götalandsregionen, blev mycket komplex. Man hade nämligen använt inte bara olika substanser och olika katetrar (ballonger/stentar) i de olika studierna, utan även genomgående studerat olika kärlsegment i olika patientgrupper.

Det blev därför svårt att få en samlad bild, trots att närmare 3 000 patienter studerats. Vi redovisar här resultatet av utredningen [2], vilket bl.a. identifierade en oroväckande säkerhetssignal avseende risk för amputation i en av patientgrupperna.

Heterogent studiematerial

Efter systematisk litteratursökning identifierade vi 17 randomiserade kliniska prövningar, 4 kohortstudier och 13 fallserier [2]. Analysarbetet försvårades kraftigt av den stora heterogeniteten i materialet. Vissa studier var gjorda enbart på patienter med lesioner under knäet och med kritisk ischemi, andra inkluderade även patienter med isolerade claudicatio-symtom. Tre olika läkemedel (everolimus, paklitaxel och sirolimus) bundna till två olika typer av katetrar (stent eller ballong) hade studerats. Man använde också olika utfallsmått i de olika studierna.

Trots ett stort totalantal studerade patienter (ca 3 000) blev därför säkerheten i slutsatserna låg eller mycket låg vad gäller effekter i väldefinierade patientgrupper. Det största antalet studier avsåg siroli-

musavgivande stentar vid lesioner under knäet hos patienter med kritisk ischemi (3 randomiserade kliniska prövningar och 3 kohortstudier) och paklitaxelavgivande ballonger i en blandpopulation (claudicatio-symtom eller kritisk ischemi) (7 randomiserade kliniska prövningar) (se HTA-utredningen [2], tabell 1, sidan 19).

Jämförelse med konventionell ballong/stent

I jämförelse med konventionella ballonger eller stentar och med begränsat vetenskapligt underlag enligt GRADE-systemet sågs att läkemedelsavgivande stent med everolimus kunde minska förekomsten av restenos (= primärt öppetstående rekonstruktion) hos patienter med kritisk ischemi och lesioner under knäet: everolimus 85 procent; konventionell ballong/stent 54 procent; $P = 0,001$.

I samma patientgrupp tycks paklitaxelavgivande ballonger kunna minska sym-

»För läkemedel finns ett tydligt regelverk ... vilket tvingar fram stora, välgjorda randomiserade registreringsstudier.«

tomgraden något enligt Rutherfords symtomskala (en 7-gradig skala som används för att mäta graden av ischemisk påverkan) (Δ = förändring Rutherford: paklitaxel 4,3; konventionell ballong/stent 3,1; $P = 0,004$).

I en blandad patientpopulation med lesioner över och/eller under knäet sågs också en måttlig effekt på restenos med en paklitaxelfrisättande ballong: paklitaxel 67-76 procent; konventionell ballong/stent 40-55 procent; P från 0,04 till icke-signifikant).

Vid lesioner under knäet sågs också en

HUVUDBUDSKAP

- En HTA-utredning (dvs en systematisk genomgång av litteraturen inom området) har gjorts beträffande proliferationshämmande läkemedel bundna till ballonger eller stentar för behandling av aterosklerotisk benartärsjukdom.
- Analysen identifierade ett begränsat vetenskapligt stöd för minskad restenos och symptomförbättring, men också en oroväckande säkerhetssignal.
- Det finns behov av ett system för validering av medicintekniska produkter, liknande det som gäller för läkemedel.

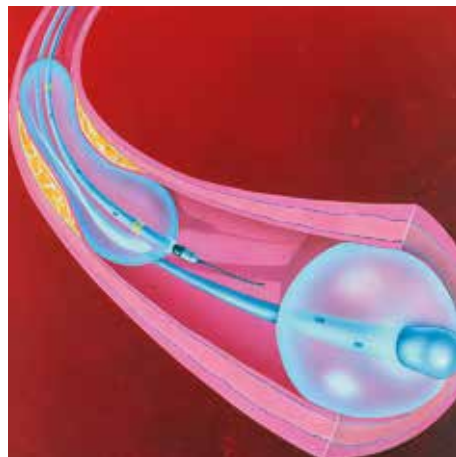


Illustration: Art & Science Inc/SPL/IBL

För nya medicintekniska produkter saknas det tydliga regelverk som gäller för introduktion av nya läkemedel. Härmed finns heller inga krav på stora, välgjorda randomiserade registreringsstudier för att utvärdera patientnyttan. Läkemedelsavgivande ballonger för behandling av benartärsjukdom är ett exempel.

gynnsam effekt vad gäller både restenos (sirolimus 81 procent; konventionell ballong/stent 56 procent; $P = 0,04$) och symptomgrad (Δ Rutherford: sirolimus -2; konventionell ballong/stent -1; $P = 0,004$), i detta fall med sirolimusavgivande stent.

Allvarlig säkerhetssignal

Mortaliteten under det första året sågs efter 0-18 procent av ingreppen, sannolikt främst relaterad till bakomliggande generell ateroskleros. Vanliga allvarliga biverkningar var mortalitet, amputationer, pseudoaneurysmutveckling och trombo-ser.

Hos patienter med kritisk ischemi på grund av lesioner under knäet sågs en allvarlig säkerhetssignal i en randomiserad klinisk prövning som jämförde paklitaxelavgivande ballong med konventionell ballong [3].

Signifikant fler amputationer (15 procent) genomfördes i paklitaxelgruppen än med konventionell ballong (7 procent; $P = 0,0181$; Fishers exakta test), under förutsättning att samtliga patienter från studiens flödesschema verkligen inkluderades i analysen.

I studien rapporterades dock något förvärrande 9 procent amputationer med paklitaxelballong och 4 procent ($P = 0,080$) med konventionell ballong [3].

I samma studie sågs också en numerärt högre (dock ej statistiskt signifikant) mortalitet i paklitaxelgruppen än i gruppen som behandlats med konventionell ballong (efter 12 månader 44/235 i paklitaxel-

gruppen och 16/119 i kontrollgruppen; $P = 0,29$) [3].

Stöd för tydlig patientnytta saknas

Hur bör dessa fynd tolkas? Sammanfattningsvis saknas i dag, trots ca 3 000 studerade patienter, stöd för en tydlig patientnytta av dessa produkter. Det tycks dessutom finnas en bekymmersam säkerhetssignal avseende patienter med kritisk ischemi vid sjukdom under knäet.

För läkemedel finns ett tydligt regelverk och välutbildade, resursstarka granskande myndigheter, vilket tvingar fram stora, välgjorda randomiserade registreringsstudier.

Detta tvingande regelverk saknas i stort sett vad gäller medicintekniska produkter. Glädjande nog pågår för närvarande en stor, väl designad, nationell jämförande studie (SWEDEPAD, NCT02051088) finansierad av Vetenskapsrådet. Denna studie kommer förhoppningsvis att kunna svara på frågan om det finns en generell patientnytta av dessa produkter eller ej. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2016;113:DU49

SUMMARY

We summarize an HTA report regarding patient values of drug-eluting stents and balloons for treatment of atherosclerotic disease in the lower extremities. We found 17 randomized controlled trials, 4 cohort studies and 13 case series. The total number of studied patients was substantial (about 3,000) but there was a strong heterogeneity regarding site of lesion, symptom pattern, device, drug used and outcome measures, making the analysis difficult and based on relatively small subgroups. We found low certainty of evidence (GRADE ++*) for a reduced risk of restenosis in patients with critical ischemia and lesions below the knee, and also a modest beneficial effect on ischemic symptoms in a mixed patient population. However, we also identified a worrying safety signal, with increased risk for amputation in a group of patients with below-the-knee disease and critical ischemia. The results highlight the need for a structured system for validation of medical devices, a system analogous to that currently used for evaluation of new pharmacological products.

REFERENSER

1. Läkemedelsavgivande stentar i hjärtats kransartärer. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2014. SBU Alert-rapport nr 2014-06.
2. Falkenberg M, Carlson P, Nordanstig J, et al. Läkemedelsavgivande ballonger och stentar vid behandling av benartärsjukdom. Göteborg: Västra Götalandsregionen/Sahlgrenska universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2015. HTA-rapport 2015:81. <https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-report%20Drug%20eluting%20balloons%20and%20stents%20for%20symptomatic%20peripheral%20peripheral%20arterial%20disease%202015-08-11.pdf>
3. Zeller T, Baumgartner I, Scheinert D, et al; IN.PACT DEEP Trial Investigators. Drug-eluting balloon versus standard balloon angioplasty for infrapopliteal arterial revascularization in critical limb ischemia: 12-month results from the IN.PACT DEEP randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2014;64(15):1568-76.