

Kurzfassung

Im Rahmen des Generalauftrags wurde das Thema „Analyse klinischer Prüfungen von Medizinprodukten“ bearbeitet.

Ziel der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die Analyse von Zielsetzung und Methodik klinischer Prüfungen von Medizinprodukten, die seit der 4. Novelle des Medizinproduktegesetzes (MPG) einer zustimmenden Bewertung durch die zuständige Ethikkommission (EK) sowie in der Regel einer Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde (BOB) bedürfen, und
- die Analyse des Einflusses der zuständigen EK auf die Zielsetzung und Methodik von klinischen Prüfungen von Medizinprodukten bei Bewertung des Erstantrags sowie möglicherweise nachfolgenden Anträgen auf wesentliche Änderungen.

Methoden

Die Bearbeitung des Projekts erfolgte in Kooperation mit der beim Landesamt für Gesundheit und Soziales (LAGeSo) angesiedelten Geschäftsstelle der Ethikkommission des Landes Berlin (EK Berlin). Dem IQWiG war es im Rahmen der Kooperation mit der EK Berlin gestattet, Einsicht in die für dieses Projekt relevanten Antragsunterlagen (insbesondere Prüfpläne und DIMDI-Antragsformulare) zu nehmen und die für die Beantwortung der Fragestellungen notwendigen Informationen zu erheben.

Bei der Erhebung der Daten war zu berücksichtigen, dass die Vertraulichkeit der Antragsunterlagen gewahrt bleiben musste. Daher wurden alle Daten anonymisiert erhoben, sodass keine Rückschlüsse auf den Hersteller- /Produkteigennamen möglich waren. Personenbezogene Daten wurden nicht extrahiert und nicht verarbeitet. Im Rahmen der Qualitätssicherung wurde neben einer inhaltlichen Prüfung der Extraktionen auch eine Überprüfung der Anonymisierung vorgenommen.

Es wurden alle Prüfpläne aus den Anträgen auf zustimmende Bewertung von klinischen Prüfungen von Medizinprodukten, die seit der 4. Novelle des MPG und bis zum Stichtag 31.12.2013 bei der EK Berlin eingegangen waren, unter Anwendung eines standardisierten Extraktionsbogens ausgewertet.

Anhand der Auswertungen wurden Fragen hinsichtlich der Studienmethodik und des Antragsverfahrens für die oben beschriebene Stichprobe beantwortet.

Ergebnisse

Zwischen dem 21.03.2010 und dem 31.12.2013 erhielt die EK Berlin Anträge zu 122 klinischen Studien¹ mit Medizinprodukten und In-vitro-Diagnostika (IVDs). Dabei umfasste die Stichprobe 98 klinische Prüfungen zu therapeutischen Interventionen, 14 klinische Prüfungen zu diagnostischen Interventionen sowie 10 Leistungsbewertungsprüfungen von IVDs.

In 48 Studien sollte ein Medizinprodukt der Risikoklasse III untersucht werden, in 34 Studien ein Medizinprodukt der Risikoklasse IIb, in 18 Studien ein Medizinprodukt der Risikoklasse IIa und in 12 Studien ein Medizinprodukt der Risikoklasse I. Mit Blick auf den Status der Verkehrsfähigkeit ergab sich, dass in 75 der 122 Studien (61,5 %) das jeweilige Prüfprodukt zum Zeitpunkt der Antragstellung noch keine CE-Kennzeichnung besaß.

Von den insgesamt 122 Studien der Stichprobe waren 70 Studien (57,4 %) als RCT geplant, 23 als vergleichende, jedoch nicht randomisierte Studien und 29 als nicht vergleichende Studien. Der RCT-Anteil an allen Studien zu therapeutischen Interventionen betrug im Jahr 2010 62,5 %. Im Jahr 2013 war dieser mit 86,4 % deutlich gestiegen. Ein Zusammenhang zwischen Risikoklasse und Studiendesign fand sich nicht.

In 62 Studien wurde als Zielsetzung der Nachweis der Wirksamkeit genannt. Dabei wurden 11 dieser Studien jedoch nicht als RCT, sondern gänzlich ohne Vergleichsgruppe geplant, was für die Beantwortung der Fragestellung kein adäquates Studiendesign darstellt.

Die 122 Studien sahen im Median eine Fallzahl von 120 Patientinnen und Patienten, eine Studiendauer von 2 Jahren und eine Nachbeobachtungsdauer von 1 Jahr vor. Bei 87 (71,3 %) bzw. 44 (36,1 %) der Studien sollte mindestens 1 patientenrelevanter Endpunkt bzw. 1 patientenrelevanter primärer Endpunkt erhoben werden. Eine öffentlich zugängliche Registrierung in einem WHO-anerkannten Studienregister war für 75 (61,5 %) der Studien zu finden. Bei den RCTs lag dieser Anteil bei 72,9 % (51 von 70). Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, eine verdeckte Gruppenzuteilung und eine verblindete Erhebung mindestens eines Endpunkts wurden in 33 (47,1 %), 50 (71,4 %) bzw. 37 (52,9 %) der Studienanträge zu RCTs beschrieben.

Die EK Berlin, die 40 der 122 Studien als zuständige EK zu prüfen hatte, sah bei 22 Studien (55 %) Mängel in Bezug auf Zielsetzung und Methodik der Studie (insbesondere bei der Fallzahlplanung). In fast allen Fällen konnte ein nachgebesserter Studienantrag genehmigt werden.

¹ Der Begriff „klinische Studie“ bezieht sich im Kontext dieses Arbeitspapiers auf klinische Prüfungen mit Medizinprodukten sowie Leistungsbewertungsprüfungen mit IVDs.

Fazit

Ein hoher Anteil der MPG-Studien wird als RCT geplant und betrachtet außerdem Fragestellungen zur Wirksamkeit, was die regulatorischen Anforderungen an den Marktzugang in Europa übersteigt. Die auf Herstellerseite oft geäußerte Sorge, RCTs mit Medizinprodukten seien häufig nicht durchführbar, kann nicht bestätigt werden.

Die im Rahmen des Antragsverfahrens zuständige EK kann wie mit der vorliegenden Untersuchung bestätigt auf die Zielsetzung und Methodik von klinischen Prüfungen von Medizinprodukten positiv Einfluss nehmen und damit zu einer Erhöhung der Studienqualität beitragen.