

IQWiG-Berichte – Nr. 569

Analyse klinischer Prüfungen von Medizinprodukten

Arbeitspapier

Auftrag: GA14-05
Version: 1.0
Stand: 15.12.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Analyse klinischer Prüfungen von Medizinprodukten

Auftraggeber:

Bearbeitung im Rahmen des Generalauftrags

Interne Auftragsnummer:

GA14-05

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieses Arbeitspapier wurde im Rahmen einer Kooperation mit der beim Landesamt für Gesundheit und Soziales (LAGeSo) angesiedelten Geschäftsstelle der Ethikkommission des Landes Berlin (EK Berlin) erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Mitarbeiter des IQWiG

- Naomi Fujita-Rohwerder
- Sandra Molnar
- Stefan Sauerland
- Yvonne Zens

Schlagwörter: Geräte und Material, Gerätezulassung, Klinische Studien, Medizinprodukte

Keywords: Equipment and Supplies, Device Approval, Clinical Trials as Topic, Medical Devices

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
Kurzfassung	viii
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung	4
3 Projektverlauf	5
4 Methoden	6
4.1 Informationsbeschaffung	6
4.2 Datenbasis und -extraktion	6
4.3 Qualitätssicherung der Datenextraktion	7
4.4 Auswertung	8
5 Ergebnisse	10
5.1 Charakteristika der Prüfprodukte	12
5.2 Charakteristika der Studienmethodik	16
5.2.1 Studiendesign	16
5.2.2 Studiengröße, Studiendauer und Nachbeobachtungszeitraum	18
5.2.3 Zielsetzung	20
5.2.4 Vergleichsinterventionen.....	22
5.2.5 Endpunkte.....	23
5.3 Studienregistrierung	25
5.4 Einschätzung des Verzerrungspotenzials von RCTs	26
5.5 Einfluss der EK Berlin auf die Zielsetzung und Methodik der beantragten Studien	27
6 Diskussion	31
6.1 Hoher RCT-Anteil	31
6.2 Zeitliche Veränderungen des RCT-Anteils	31
6.3 Zusammenhang Studienziel und -design	32
6.4 Erfassung patientenrelevanter Endpunkte	33
6.5 Registrierung der Studien	34
6.6 Einfluss der Ethik-Kommission	34
6.7 Vergleich zur Arzneimittelforschung	35
6.8 Stärken und Schwächen der vorliegenden Analyse	35

6.9	Ausblick.....	37
7	Fazit.....	38
8	Literatur	39
Anhang A	– Extraktionsbogen	43

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Risikoklasse des Prüfprodukts bei klinischen Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen unter Berücksichtigung des Status der Verkehrsfähigkeit	15
Tabelle 2: Verteilung der Studien (N = 122) auf verschiedene medizinische Fachgebiete	15
Tabelle 3: Anzahl der beantragten Studien je Studiendesign in den Jahren 2010 bis 2013.....	17
Tabelle 4: Studiendesign und Art der Intervention	17
Tabelle 5: Anzahl der beantragten Therapiestudien je Studiendesign in den Jahren 2010–2013	18
Tabelle 6: Studiendesign und Risikoklasse des Prüfprodukts.....	18
Tabelle 7: Studiengröße (Fallzahl), Studiendauer und Dauer der Nachbeobachtung (Follow-up) differenziert nach Studiendesign, Art der Intervention und Risikoklasse sowie Darstellung für die gesamte Stichprobe	19
Tabelle 8: Zielsetzung der Studien in Abhängigkeit von Studiendesign, Art der Intervention, Status der Verkehrsfähigkeit und Risikoklasse	21
Tabelle 9: Patientenrelevanz des primären Endpunkts in Abhängigkeit von Studiendesign und Medizinprodukt	25
Tabelle 10: Studienregistrierung in Abhängigkeit vom Studiendesign und Medizinprodukt..	26
Tabelle 11: Spezifische Aspekte des Verzerrungspotenzials von RCTs.....	27
Tabelle 12: Ausgewählte Charakteristika der Studien, bei denen die EK Berlin die zuständige EK im Antragsverfahren war, und Angaben zu Kritikpunkten, die hinsichtlich der Zielsetzung und / oder Studienmethodik geäußert wurden.....	29

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Anzahl der Studien zu Anträgen, die zwischen dem 21.03.2010 und 31.12.2013 jährlich bei der EK Berlin eingegangen sind	10
Abbildung 2: Status der beantragten Studien zum Zeitpunkt der Datenextraktion.....	11
Abbildung 3: Anzahl der Studien, deren Durchführung nur in Deutschland sowie in Deutschland und der EU / außerhalb der EU vorgesehen war	12
Abbildung 4: Verteilung der Art der Intervention (Therapie, Diagnostik und IVD).....	13
Abbildung 5: Verteilung der Art des Prüfprodukts (aktiv, nicht aktiv, IVD)	13
Abbildung 6: Verteilung der Risikoklassen (aktive und nicht aktive Medizinprodukte)	14
Abbildung 7: Verteilung des Status der Verkehrsfähigkeit der zu prüfenden Medizinprodukte einschließlich IVD	14
Abbildung 8: Verteilung der Studien (N = 122) auf verschiedene medizinische Fachgebiete.....	16
Abbildung 9: Anzahl der RCTs, der Studien mit Vergleichsgruppe (jedoch nicht randomisiert) sowie der Studien ohne Vergleichsgruppe	16
Abbildung 10: Zielsetzungen aller Studien der Stichprobe	20
Abbildung 11: Kontrollinterventionen in Therapiestudien	22
Abbildung 12: Einschätzung der Patientenrelevanz von in den Studien zu erhebenden Endpunkten.....	24
Abbildung 13: Anzahl der Studien, die hinsichtlich der Studienmethodik seitens der EK Berlin kritisiert wurden	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
AZB	andere Zweckbestimmung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BOB	Bundesoberbehörde
CE	Conformité Européenne
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EDMS	European Diagnostics Market Statistics
EK	Ethikkommission
EK Berlin	Ethikkommission des Landes Berlin
EU	Europäische Union
EUDAMED	Europäische Datenbank für Medizinprodukte
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GMDN	Global Medical Device Nomenclature
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVD	In-vitro-Diagnostikum
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
LAGeSo	Landesamt für Gesundheit und Soziales (Berlin)
LKP	Leiter der klinischen Prüfung
MP	Medizinprodukt
MPG	Medizinproduktegesetz
MPKPV	Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UMDNS	Universal Medical Device Nomenclature System
ZIM	Zusätzliche invasive Maßnahme oder andere belastende Untersuchung

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.

1 Hintergrund

Medizinprodukte gewinnen in vielen Bereichen der Gesundheitsversorgung zunehmend an Bedeutung. Insbesondere von innovativen Medizinprodukten verspricht man sich einen entscheidenden Beitrag zur Verbesserung der Patientenversorgung – beispielsweise durch eine bessere Diagnostik oder eine effektivere Therapie von Krankheiten. Meist fehlt jedoch der Nachweis, der die Wirksamkeit oder den patientenrelevanten Nutzen des Produkts in der klinischen Anwendung belegt. Ein Hauptgrund hierfür liegt in den im Vergleich zu Arzneimitteln deutlich niedrigeren Anforderungen für den Marktzugang.

In Europa wird der rechtliche Rahmen zu Medizinprodukten derzeit durch 3 europäische Richtlinien vorgegeben [1-3]. Diese sind von den Mitgliedsländern in nationales Recht umzusetzen. In Deutschland erfolgt dies durch das Medizinproduktegesetz (MPG) und eine Reihe von Verordnungen [4,5].

Medizinprodukte² durchlaufen vor dem Inverkehrbringen kein behördliches Zulassungsverfahren, sondern lediglich ein vom Hersteller durchzuführendes Konformitätsbewertungsverfahren, das die CE(Conformité Européenne)-Kennzeichnung zum Ziel hat. Zum Erlauben dieser den freien Warenverkehr und die Inbetriebnahme im Europäischen Wirtschaftsraum. Zum anderen soll gewährleistet sein, dass Medizinprodukte hinsichtlich ihrer Entwicklung und Herstellung den gemäß den EU-Richtlinien grundlegenden Anforderungen an die Produktsicherheit und (technische) Leistungsfähigkeit innerhalb ihrer vorgesehenen Zweckbestimmung genügen. Der Begriff der Leistungsfähigkeit eines Medizinprodukts umfasst nicht regelhaft die klinisch relevanten Auswirkungen des Medizinprodukts auf Patientinnen und Patienten, sodass Leistungsfähigkeit von Wirksamkeit zu unterscheiden ist. Aus der Anwendungsart und Funktionsweise leitet sich die Risikoklasse eines Medizinprodukts ab. Diese wiederum bestimmt Art und Inhalte der von den Medizinprodukterichtlinien zur Auswahl gestellten Konformitätsbewertungsverfahren. Medizinprodukte mit geringem Gefährdungspotenzial für Patienten, Anwender oder Dritte werden der Klasse I zugeordnet. Für Medizinprodukte der Klasse I kann die Konformität mit den regulatorischen Anforderungen durch den Hersteller in der Regel selbst erklärt werden. Ab der Risikoklasse IIa ist stets eine sogenannte Benannte Stelle hinzuzuziehen, die verschiedene Prüfaufgaben übernimmt.

Im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens prüft die Benannte Stelle, ob der Hersteller für sein Produkt die Konformität mit den grundlegenden Anforderungen der Medizinprodukterichtlinien nachweisen kann – Art und Umfang der Prüfung hängen dabei von der Risikoklasse des Produkts beziehungsweise den vom Hersteller gewählten Verfahrensalternativen ab [6]. Die Bewertung der Konformität eines Medizinproduktes mit den grundlegenden Anforderungen umfasst unter anderem auch eine klinische Bewertung. Ziel der klinischen Bewertung ist es, anhand klinischer Daten die Eignung des

² Es wird im Folgenden begrifflich nicht mehr zwischen Medizinprodukten gem. 93/42/EWG beziehungsweise 90/385/EWG und In-vitro-Diagnostika (IVD) gem. 98/79/EG unterschieden.

Medizinprodukts für den vorgesehenen Verwendungszweck zu belegen. Dies schließt auch die Bewertung unerwünschter Wirkungen und das Abwägen von Nutzen gegenüber Risiken in der Verwendung des Medizinprodukts mit ein. Allerdings sind gemäß aktuellem Rechtsrahmen für den Nachweis der Konformität mit den grundlegenden Anforderungen keine klinischen Daten zum Nachweis des patientenrelevanten Nutzens (oder zumindest der Wirksamkeit), sondern lediglich zum Nachweis von Sicherheit und Leistungsfähigkeit eines Produkts erforderlich. Außerdem ist es in der Praxis meist ausreichend, die klinische Bewertung auf dem sogenannten Literaturweg durchzuführen, d. h. auf der Basis von wissenschaftlicher Literatur, klinischen Erfahrungsberichten und / oder Ergebnissen aus klinischen Prüfungen mit den betreffenden oder nachweislich gleichartigen Produkten. Ob der Literaturweg ausreicht oder neue klinische Daten vorzulegen sind, entscheidet bei den Produkten höherer Risikoklasse die jeweilige Benannte Stelle. Klinische Daten zu dem eigentlich zu bewertenden Medizinprodukt – insbesondere auch aus klinischen Prüfungen – sind somit nicht stets erforderlich. Durch die im April 2017 vom Europäischen Parlament verabschiedete neue EU-Medizinprodukte-Verordnung [7,8] wird sich zukünftig der Stellenwert klinischer Daten innerhalb des Konformitätsbewertungsverfahrens erhöhen. Auch vor diesem Hintergrund ist die vorliegende Untersuchung von Relevanz, da sie einen Einblick in die Planung klinischer Prüfungen gemäß MPG gewährt.

Für den Fall, dass für die klinische Bewertung eine klinische Prüfung durchgeführt wird, sind seit der 4. Novellierung des MPG vom 29.07.2009 [9], in Kraft getreten am 21.03.2010, grundsätzlich eine Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde^{3, 4} (BOB) sowie immer eine zustimmende Bewertung der nach Landesrecht für die Leiterin und den Leiter der klinischen Prüfung (LKP), die Hauptprüferin und den Hauptprüfer oder die Prüferin und den Prüfer zuständigen Ethikkommission (EK) erforderlich. Die Antragstellung erfolgt zentral über das elektronische Erfassungssystem des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Die Rolle der zuständigen EK ist in § 22 MPG und im Detail in der Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MPKPV) geregelt [10] und umfasst die Überprüfung der Einhaltung ethischer und rechtlicher Anforderungen an die klinische Prüfung, die sich im Einzelnen aus §§ 20 bis 22 MPG ergeben. Hierbei überprüft die zuständige EK, ob die eingereichten Unterlagen dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen, insbesondere ob die klinische Prüfung geeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit, Leistung oder Wirkungen des zu prüfenden Medizinproduktes zu erbringen.

Im Fall von multizentrischen Studien erfolgt die Bewertung im Benehmen mit der / den beteiligten Ethikkommission(en). Eine beteiligte EK hat gemäß § 5 Abs. 2 Satz 2 MPKPV nur zur Qualifikation der Prüfer und zur Geeignetheit der Prüfstellen, die im Zuständigkeits-

³ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Medizinprodukte und IVD; Paul-Ehrlich-Institut (PEI): Hochrisiko-IVDs

⁴ Ausnahme: Handelt es sich bei dem Prüfprodukt um ein risikoarmes Medizinprodukt, das unter § 7 Abs. 1 MPKPV fällt, so kann die zuständige BOB auf Antrag des Sponsors von der Genehmigungspflicht absehen, vgl. § 20 Abs. 1 Satz 2 MPG. Das Verfahren bei der EK bleibt hiervon unberührt.

bereich der EK liegen, Stellung zu nehmen. Darüber hinausgehende Anmerkungen – beispielsweise zu methodischen Aspekten der Studie – können, müssen aber nicht von der zuständigen EK bei der Bewertung berücksichtigt werden (§ 5 Abs. 2 Satz 4 MPKPV). Die beteiligte(n) EK werden im Zuge des Verfahrens nicht regelhaft über Nachforderungen oder an das Votum geknüpfte Bedingungen informiert. Die Bewertungsentscheidung kann jedoch von der / den beteiligte(n) EK über das DIMDI-Informationssystem für Medizinprodukte eingesehen werden. Die zuständige EK ist damit auch für die methodische Richtigkeit des Designs der durchzuführenden klinischen Prüfung verantwortlich. Einer verpflichtenden internen oder externen Qualitätssicherung unterliegt die unabhängige und damit weisungsfreie zuständige EK jedoch bislang nicht.

Kommt es nach der Genehmigung einer klinischen Prüfung zu einer wesentlichen Änderung nach § 22c Abs. 2 und 3 MPG (beispielsweise aufgrund der Nachmeldung einer Prüfstelle oder Änderungen der Ein- / Ausschlusskriterien), so ist auch diese zustimmungs- und ggf. auch genehmigungspflichtig und erfordert die Einbindung der zuständigen BOB und zuständigen EK analog zum vorherigen Verfahren. Auch hier erfolgt die Antragstellung über das zentrale DIMDI-Informationssystem für Medizinprodukte.

Die Datenbank des DIMDI für Medizinprodukte ist lediglich in dem durch das Informationsfreiheitsgesetz des Bundes gesetzten Rahmen öffentlich zugänglich, sodass die im Sinne des öffentlichen Gesundheitsschutzes notwendige (Daten-)Transparenz in der klinischen Forschung mit Medizinprodukten nur stark eingeschränkt gewährleistet ist. Auch die in Europa etablierte Datenbank für Medizinprodukte (EUDAMED), die unter anderem Daten zu klinischen Prüfungen enthält, ist nicht für die Öffentlichkeit zugänglich. Somit sind außerhalb der publizierten Literatur und öffentlich zugänglicher Studienregister (wie etwa www.clinicaltrials.gov) bis dato keine Informationen verfügbar, die detailliertere Aussagen zu klinischen Prüfungen zulassen. Eine rechtliche Pflicht zur Registrierung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten und / oder zur Publikation ihrer Ergebnisse existiert im Bundesrecht bislang nicht. Eine Publikation des BfArM zum Genehmigungsverfahren klinischer Prüfungen mit Medizinprodukten aus dem Jahr 2012 [11] beinhaltet lediglich eine zahlenmäßige Auswertung der eingegangenen Anträge für den Zeitraum 03/2010 bis 10/2011, ohne jedoch auf Qualitätsmerkmale beziehungsweise inhaltliche Details wie beispielsweise Studiendesign, Fallzahlplanung und zu betrachtende Endpunkte einzugehen.

2 Ziel der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die Analyse von Zielsetzung und Methodik klinischer Prüfungen⁵ von Medizinprodukten, die seit der 4. Novelle des MPG einer zustimmenden Bewertung durch die zuständige EK sowie in der Regel einer Genehmigung durch die zuständige BOB bedürfen⁶, und
- die Analyse des Einflusses der zuständigen EK auf die Zielsetzung und Methodik von klinischen Prüfungen⁶ von Medizinprodukten bei Bewertung des Erstantrags sowie möglicherweise nachfolgenden Anträgen auf wesentliche Änderungen.

⁵ Dies umfasst ausschließlich klinische Prüfungen von Medizinprodukten, die nicht unter die Ausnahmegvorschrift des § 23b MPG fallen.

⁶ Neben der zustimmenden Bewertung durch die zuständige EK bedarf es – soweit keine Befreiung von der Genehmigungspflicht erteilt wurde – auch der Genehmigung durch die zuständige BOB.

3 Projektverlauf

Im Rahmen des Generalauftrags sollte das Thema „Analyse von klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten“ bearbeitet werden. Bearbeitungsbeginn war der 15.09.2014.

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). Einzelheiten waren vertraglich in einer Kooperationsvereinbarung zwischen IQWiG und LAGeSo geregelt.

Auf Basis der Projektskizze wurde ein Arbeitspapier erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

Ziel des Projekts war eine Analyse von Anträgen auf klinische Prüfung von Medizinprodukten, die seit dem Inkrafttreten der 4. Novelle des MPG jedenfalls einer zustimmenden Bewertung durch die zuständige EK bedürfen. Hierfür 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, ausgewertet.

4.1 Informationsbeschaffung

Dem IQWiG war es im Rahmen der Kooperation mit der EK Berlin gestattet, Einsicht in die für dieses Projekt relevanten Antragsunterlagen (siehe Abschnitt 4.2) zu nehmen und die für die Beantwortung der Fragestellungen notwendigen Informationen aus den Antragsformularen und den Prüfplänen anonymisiert, d. h. insbesondere ohne Produktbezeichnung (weder von Prüf- noch von Vergleichsprodukten), Herstellername und / oder Namen und Anschriften von Prüferinnen und Prüfern oder Prüfstellen, zu erheben. Aus Gründen der Geheimhaltung und des Datenschutzes erfolgten die Sichtung der Unterlagen und die Datenextraktion nur in den Räumen der Geschäftsstelle der EK Berlin. Die an der Datenextraktion beteiligten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG waren zum Beginn des Projekts zur Geheimhaltung und zum Datenschutz gesondert verpflichtet worden. Informationen zum aktuellen Status der klinischen Prüfung wurden vom Kooperationspartner anhand der Einträge im DIMDI-Informationssystem für Medizinprodukte erhoben.

4.2 Datenbasis und -extraktion

Die Datenbasis für dieses Projekt bildeten ausgewählte Angaben zu klinischen Prüfungen aus dem jeweiligen Prüfplan des Antrags, dem DIMDI-Antragsformular sowie ggf. aus den Bescheiden der EK Berlin als zuständige EK und den hierauf bezogenen Stellungnahmen und Umsetzungen seitens der Sponsoren bzw. aus den Stellungnahmen der EK Berlin als am Verfahren beteiligte EK gegenüber der zuständigen EK. Für die Auswertungen zur Studienmethodik wurde aus den vorhandenen Unterlagen die jeweils aktuellste Version des Prüfplans herangezogen. Diese beinhalteten in der Regel Überarbeitungen, die aufgrund von Einwänden der zuständigen BOB und / oder der zuständigen EK erforderlich gewesen waren.

Für den Fall, dass die EK Berlin die Rolle der zuständigen EK einnahm, und es im Verlauf des Antragsverfahrens zu Änderungen des Prüfplans aufgrund von Nachforderungen oder einer zustimmenden Bewertung mit Bedingungen kam, wurden außerdem die geforderten Änderungen des Prüfplans der EK Berlin hinsichtlich der Studienmethodik sowie deren Umsetzung seitens des Sponsors bis zum Votum der EK beziehungsweise zum Eintritt der Bedingungen erfasst, um den Einfluss der EK Berlin auf die Studienmethodik untersuchen zu können. Zu jedem Datensatz wurde außerdem der aktuelle Status der klinischen Prüfung erhoben.

Für die Datenextraktion wurde in Abstimmung mit der EK Berlin ein Extraktionsbogen entwickelt (siehe Anhang A).

Hinsichtlich der Studienmethodik und des zu prüfenden Medizinprodukts wurden u. a. folgende Daten erhoben:

- Angaben zu Art und Klassifikation des Prüfprodukts,
- Zielsetzung der Studie,
- Studiendesign,
- ggf. Art des Komparators,
- statistische Planung (einschließlich Fallzahlplanung),
- Endpunkte,
- Studiendauer,
- Auswertungsstrategie (z. B. Intention to treat [ITT]),
- Vorhandensein eines Studienregistereintrags.

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.

Bei fehlender Angabe eines Studienregistereintrags in den Unterlagen erfolgte im Zuge der Datenextraktion eine eigene Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov sowie mithilfe der Suchmaschine startpage.com (Schlagwortsuche auf Basis der Angaben in den vorliegenden Unterlagen).

Alle Mitglieder der Projektgruppe waren zur Geheimhaltung und zum Datenschutz seitens des LAGeSo gesondert verpflichtet worden.

4.3 Qualitätssicherung der Datenextraktion

Die Qualitätssicherung der Datenextraktion wurde von Mitgliedern der Projektgruppe durchgeführt. Dabei wurde für die den Prüfplan betreffenden Abschnitte des Extraktionsbogens ein Vieraugenprinzip angewendet. Sofern eine Angabe hierbei von 2 Projektgruppenmitgliedern unterschiedlich extrahiert oder bewertet worden war, wurde diese Diskrepanz im Konsens aufgelöst. Für alle anderen Abschnitte erfolgte eine Plausibilitätsprüfung. Des Weiteren wurde für den gesamten Extraktionsbogen eine Überprüfung der Anonymisierung mit ggf. notwendiger Korrektur durchgeführt.

4.4 Auswertung

Es erfolgte eine Analyse der erhobenen Daten mithilfe von Microsoft Excel 2010 und PASW Statistics 18. Dies umfasste insbesondere die Darstellung von absoluten und relativen Häufigkeiten sowie ggf. Verteilungsparametern von Merkmalen. Außerdem wurden im Zuge der Extraktion aufgetretene Auffälligkeiten in Prüfplänen oder im Antragsverfahren an sich (z. B. Studie eignet sich nicht zur Beantwortung der Fragestellung) ausgewertet.

Anhand der Auswertung sollten folgende Fragen hinsichtlich der Studienmethodik und des Antragsverfahrens für die oben beschriebene Stichprobe beantwortet werden:

- Wie hoch ist der Anteil an nicht vergleichenden Studien, vergleichenden nicht randomisierten Studien und randomisierten kontrollierten Studien (RCTs)?
- In wie vielen Fällen handelt es sich bei dem Prüfprodukt um ein nicht aktives Medizinprodukt, ein aktives Medizinprodukt oder um ein IVD?
- In wie vielen Fällen ist für die untersuchte Zweckbestimmung bereits ein CE-Kennzeichen vorhanden?
- Was ist die durchschnittliche Studiendauer / die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit?
- Wie viele Probandinnen und Probanden / Patientinnen und Patienten sind für die Studie als Studienpopulation geplant (gemäß Fallzahlplanung)?
- Bei einarmigen Studien: Ergibt sich aus dem Prüfplan eine alternative Interventionsmöglichkeit (z. B. Konkurrenzprodukt oder konventionelle Verfahren), sodass eine kontrollierte Studie grundsätzlich möglich gewesen wäre?
- Bei kontrollierten Studien: In wie vielen Fällen beinhaltet die Kontrollintervention ein Vorgänger- / Konkurrenzprodukt oder ein bereits etabliertes Verfahren (einschließlich Arzneimitteltherapie)?
- Wird bei RCTs adäquat auf die Aspekte Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung und Verblindung eingegangen?
- Wie viele Studien haben einen Wirksamkeitsnachweis oder gar den Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens zum Ziel (auch wenn dieser gemäß MPG nicht gefordert wird)?
- Werden Endpunkte erhoben, die patientenrelevant sind und daher für eine spätere Nutzenbewertung relevant sein würden? Wenn ja, wie hoch ist dieser Anteil an Studien?
- Bei Studien, die aufgrund ihrer Konzeption nicht für eine Nutzenbewertung geeignet sind: Wie müssten die Studien geändert beziehungsweise welche Aspekte müssten zusätzlich berücksichtigt werden, um auch für eine Nutzenbewertung geeignet zu sein?
- Wie häufig kommt es aufgrund von Nachforderungen oder Bedingungen der zuständigen EK zu auf die Studienmethodik bezogenen Änderungen des Prüfplans im Rahmen des Antragsverfahrens?

- Welches sind die häufigsten methodischen Mängel bezüglich des Prüfplans, die im Zuge des Antragsverfahrens seitens der EK Berlin angemerkt werden?
- Wie viele Anträge werden von der EK Berlin aufgrund methodischer Mängel im Prüfplan abgelehnt oder aufgrund diesbezüglicher Nachforderungen vom Sponsor zurückgezogen?

Die Projektgruppe behielt sich vor, sich mit weiteren relevanten Fragestellungen zu befassen, die sich auf Basis der erhobenen Daten beantworten ließen. So wurden zusätzlich Auswertungen zu Eintragungen der Studien in Studienregister durchgeführt, und es erfolgte eine Zuordnung der Prüfprodukte auf medizinische Fachgebiete. Weitere Informationen zur Datenextraktion finden sich im Extraktionsbogen (siehe Anhang A).

Die Bearbeitung mancher Fragestellungen erforderte eigene Einschätzungen zu folgenden Punkten:

- Status der Studie: Operationalisierung der Angaben
- Medizinische Fachgebiete: Zuordnung erfolgte auf Basis der Angaben zum Medizinprodukt
- Risikoklassifizierung: Bei 85 Medizinprodukten war den Unterlagen keine Risikoklasse zu entnehmen. Wenn das Prüfprodukt aus mehreren Komponenten bestand, wurde als Risikoklasse des Gesamtsystems die der Komponente mit der höchsten Risikoklasse gewählt (Vorgehen gemäß MEDDEV 2.4.1 rev 9).
- Zielsetzung: Operationalisierung der Angaben
- Patientenrelevanz von Endpunkten: bezogen auf den Kontext der Studie
- Adäquate Beschreibung der Vorgehensweise bei der Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie der Verblindung (gemäß Allgemeinen Methoden des IQWiG, Version 4.2 [12])
- Studienmethodik: Operationalisierung der Kritikpunkte der EK Berlin

5 Ergebnisse

Die Datenextraktion erfolgte im Zeitraum vom 01.10.2014 bis 21.12.2014 in den Räumen der EK Berlin. Zwischen dem 21.03.2010 und dem 31.12.2013 erhielt die EK Berlin über das elektronische Erfassungssystem des DIMDI Anträge zu 122 klinischen Prüfungen von Medizinprodukten. Dabei wurden im Jahr des Inkrafttretens der 4. Novelle des MPG Anträge zu 22 klinischen Prüfungen gestellt. In den 3 Folgejahren waren es jeweils Anträge zu 40, 31 bzw. 29 Studien (Abbildung 1).

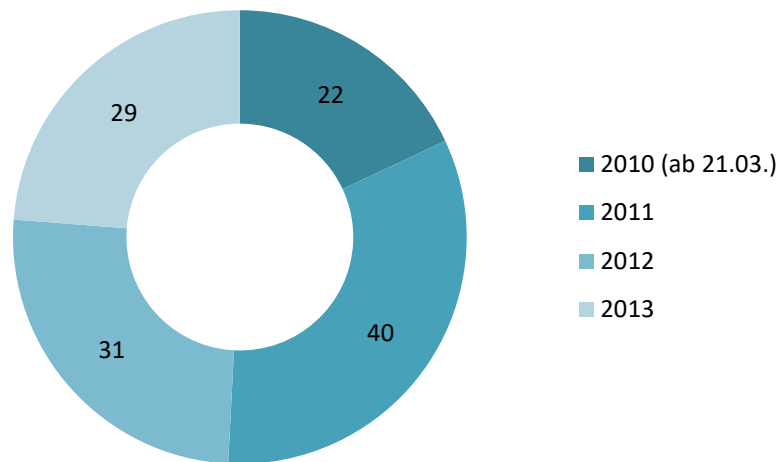


Abbildung 1: Anzahl der Studien zu Anträgen, die zwischen dem 21.03.2010 und 31.12.2013 jährlich bei der EK Berlin eingegangen sind

Bei 41 beantragten Studien der Stichprobe kam der EK Berlin die Rolle als zuständige EK im Antragsverfahren zu. In diesen Fällen konnte die EK Berlin einen größeren Einfluss auch auf fachliche und inhaltliche Aspekte der Studienplanung nehmen. Eine detaillierte Analyse hierzu befindet sich in Abschnitt 5.5. Bei den übrigen 81 Studien war die EK Berlin als beteiligte EK im Verfahren tätig, wobei sie bei 60 Studien im Rahmen des Erstantrags auf Bewertung beteiligt war. Hierbei kam es bei 30 dieser 60 Studien zu Überarbeitungen des Prüfplans im Laufe des Antragsverfahrens. Bei Anträgen zu 21 Studien der Stichprobe wurde die EK Berlin aufgrund von Nachmeldungen Berliner Prüfzentren am Verfahren beteiligt, was in der Regel bereits laufende Studien betraf. Alle 122 klinischen Prüfungen wurden auch vom BfArM als zuständiger BOB geprüft.

Zum Zeitpunkt der Datenextraktion galten 65 Studien der Stichprobe als laufend und 26 Studien als beendet. 13 Studien wurden nach dem Einschluss von mindestens 1 Patientin oder 1 Patienten vorzeitig abgebrochen. Zu den Gründen für einen Studienabbruch zählten beispielsweise Probleme bei der Patientenrekrutierung, Auswertungsergebnisse aus Interimsanalysen oder Anforderungen der FDA (Food and Drug Administration) an das Studiendesign. Anträge zu 9 Studien wurden während des Antragsverfahrens zurückgezogen. In 3 Fällen bedeutete dies, dass die Studien zwar nicht in Deutschland, wohl aber im Ausland durchgeführt wurden. Hierbei handelte es sich um Anträge zu 2 Studien, die aufgrund von Anforderungen der zuständigen BOB oder EK, denen man nicht nachkommen wollte,

zurückgezogen wurden. In einer weiteren Studie konnte das Rekrutierungsziel durch ausländische Prüfzentren vor Genehmigung des Bundesamts für Strahlenschutz erreicht werden. Bei Anträgen zu 2 Studien der Stichprobe kam es zu einem negativen Votum der zuständigen EK, in einem Fall wurde die Genehmigung durch die BOB widerrufen. Auch hier bedeutete dies jedoch nicht, dass die Studien grundsätzlich nicht durchgeführt wurden. Mit 2 Studien der Stichprobe wurden trotz positiver Entscheidungen der zuständigen BOB und EK nicht begonnen, die Gründe hierfür blieben unklar. Auch Gründe für den Studienabbruch oder das Zurückziehen des Antrags waren nicht in allen Fällen aus den vorliegenden Unterlagen ersichtlich.

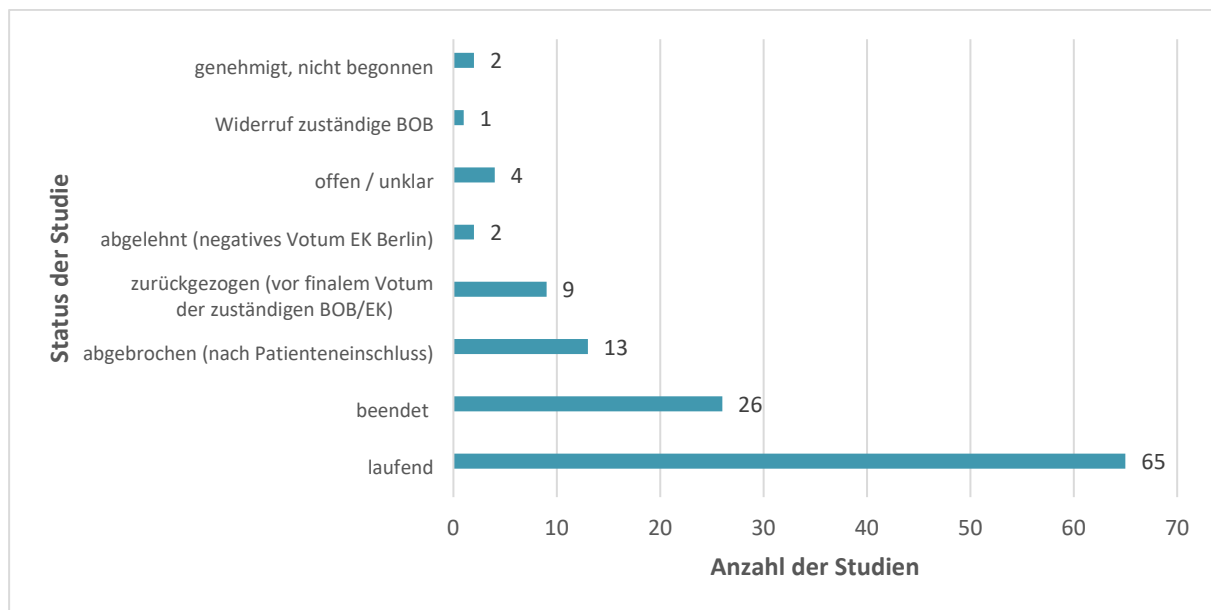


Abbildung 2: Status der beantragten Studien zum Zeitpunkt der Datenextraktion

Von den 122 Studien der Stichprobe waren 108 als multizentrische Studie und 14 als monozentrische Studie geplant. Insgesamt 42 Studien sollten ausschließlich in Deutschland durchgeführt werden, weitere 28 Studien in Deutschland und der EU, 6 in Deutschland und außerhalb der EU sowie 46 in Deutschland, in der EU und außerhalb der EU. Bei 24 dieser 46 Studien war vorgesehen, diese auch in den USA durchzuführen. Für diese Auswertung wurden in 8 Fällen offensichtlich falsche Angaben im DIMDI-Antragsformular korrigiert, beispielsweise, wenn bei einer als „monozentrisch“ deklarierten Studie auch Angaben zur Teilnahme anderer Staaten an der Studie im Formular gemacht wurden oder bei der Aufzählung der Staaten EU-Mitgliedsländer genannt wurden, obwohl die Studie als „in Deutschland und außerhalb der EU“ geplante Studie deklariert war.

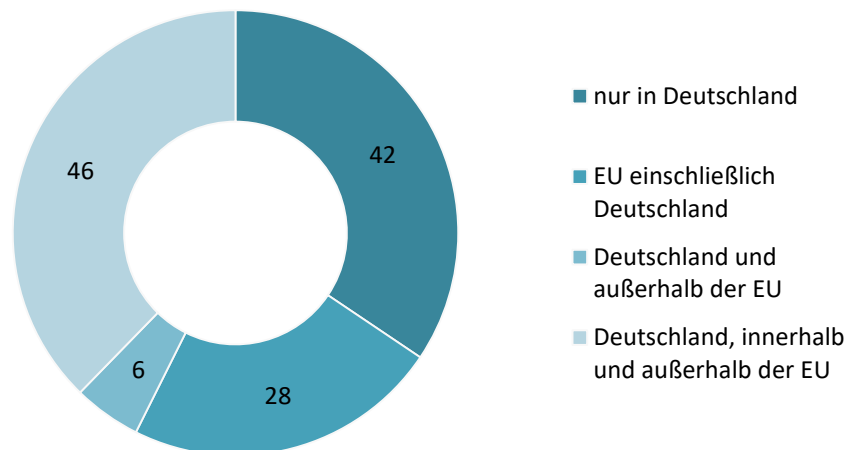


Abbildung 3: Anzahl der Studien, deren Durchführung nur in Deutschland sowie in Deutschland und der EU / außerhalb der EU vorgesehen war

Die Anzahl der gemäß DIMDI-Antragsformular vorgesehenen Prüfzentren in Deutschland variierte zwischen 1 und 19 (Mittelwert: 4,6; Median: 4; IQR: 5). Hierbei ist zu beachten, dass mögliche Nachmeldungen von Prüfzentren im Rahmen der Datenerhebung regelhaft nicht berücksichtigt wurden.

Für 75 der insgesamt 122 Studien (61,5 %) der Stichprobe konnte ein Eintrag in einem Studienregister identifiziert werden, wobei 71 der Studien bei clinicaltrials.gov registriert waren und 4 Studien beim DRKS (Deutsches Register Klinischer Studien). Eine detailliertere Auswertung hinsichtlich der Charakteristika registrierter und nicht registrierter Studien erfolgt in Abschnitt 5.3.

5.1 Charakteristika der Prüfprodukte

Die Stichprobe umfasste 98 klinische Prüfungen zu therapeutischen Interventionen sowie 14 klinische Prüfungen zu diagnostischen Interventionen. Dabei handelte es sich bei der Prüfintervention in 47 Studien um ein aktives Medizinprodukt und in 65 Studien um ein nicht aktives Medizinprodukt. Außerdem beinhaltete die Stichprobe 10 Leistungsbewertungsprüfungen von IVDs (siehe auch Abbildung 4 und Abbildung 5). Im Rahmen dieser Auswertung wurden offensichtlich falsche Angaben zur Art des Medizinprodukts im DIMDI-Antragsformular bei 4 Prüfprodukten korrigiert.

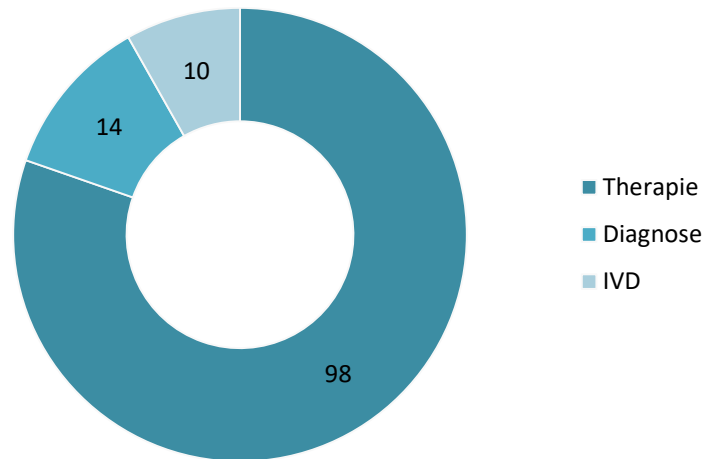


Abbildung 4: Verteilung der Art der Intervention (Therapie, Diagnostik und IVD)

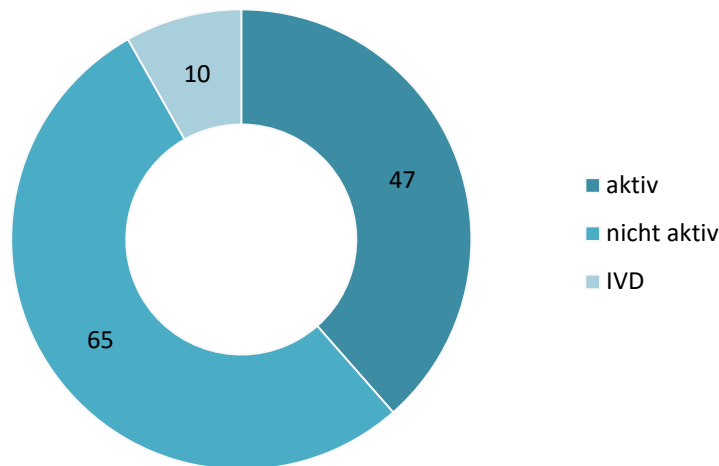


Abbildung 5: Verteilung der Art des Prüfprodukts (aktiv, nicht aktiv, IVD)

Hinsichtlich der Risikoklasse der in der klinischen Prüfung zum Einsatz kommenden Prüfprodukte entfiel mit 39,3 % der größte Anteil auf Medizinprodukte der Risikoklasse III (siehe Abbildung 6). Diese Auswertung beinhaltet lediglich aktive und nicht aktive Medizinprodukte, da IVDs einer anderen Klassifizierungssystematik unterliegen, die für die hier geplanten Analysen jedoch keine Rolle spielte, sodass auf eine Darstellung verzichtet wurde. Außerdem ist zu beachten, dass bei 85 Studien die Risikoklasse des Prüfprodukts nicht angegeben war, sodass für diese die Risikoklassifizierung im Rahmen der Auswertung selbst vorgenommen wurde. Bei Systemen mit mehreren Medizinprodukten unterschiedlicher Risikoklasse wurde die jeweils höchste Risikoklasse gewählt.

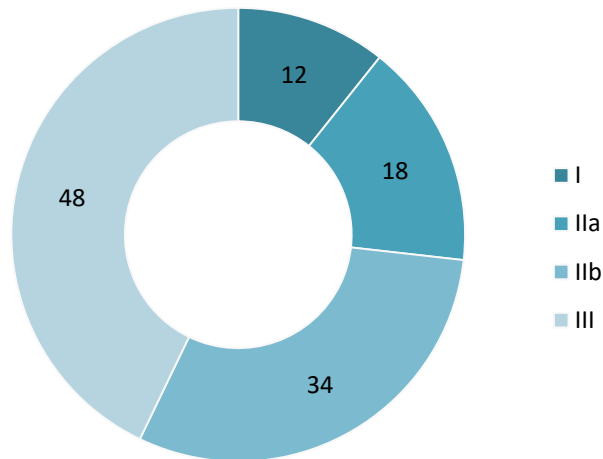
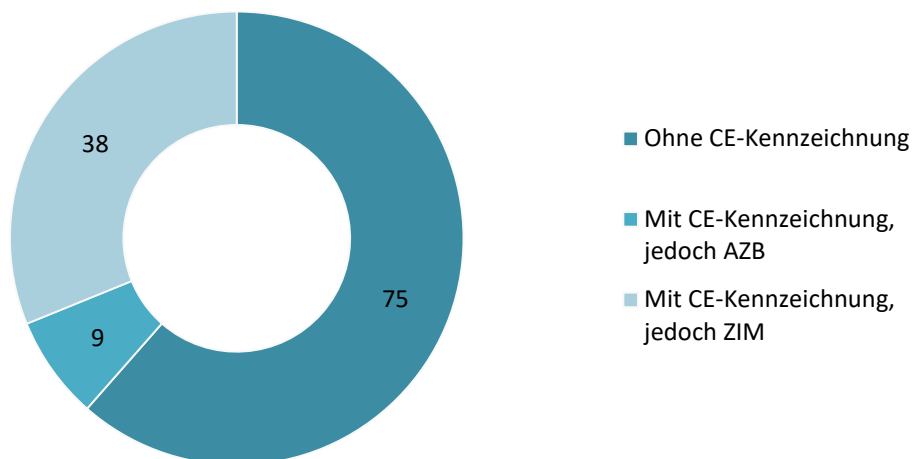


Abbildung 6: Verteilung der Risikoklassen (aktive und nicht aktive Medizinprodukte)

Mit Blick auf den Status der Verkehrsfähigkeit ergab sich, dass 75 Medizinprodukte zum Zeitpunkt der Antragstellung noch keine CE-Kennzeichnung besaßen. In den Studien, in denen das jeweilige Prüfprodukt bereits eine CE-Kennzeichnung aufweisen konnte, handelte es sich gemäß der Einschätzung des Antragstellers um nach §§ 20 bis 23a MPG genehmigungspflichtige Studien, da in 9 Fällen das Medizinprodukt entweder in einer anderen Zweckbestimmung (AZB) eingesetzt werden sollte oder in 38 Fällen zusätzlich invasive Maßnahmen oder andere belastende Untersuchungen (ZIM) im Rahmen der klinischen Prüfung vorgesehen waren. In Tabelle 1 erfolgt eine differenzierte Darstellung unter Berücksichtigung der Risikoklasse bzw. Art des Prüfprodukts.



AZB: andere Zweckbestimmung; ZIM: zusätzliche invasive Maßnahme oder andere belastende Untersuchung

Abbildung 7: Verteilung des Status der Verkehrsfähigkeit der zu prüfenden Medizinprodukte einschließlich IVD

Tabelle 1: Risikoklasse des Prüfprodukts bei klinischen Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen unter Berücksichtigung des Status der Verkehrsfähigkeit

Status Verkehrsfähigkeit	Anzahl der Prüfprodukte mit Risikoklasse n (%)				IVD n (%)	Gesamt n (%)
	I	IIa	IIb	III		
	N = 12	N = 18	N = 34	N = 48		
ohne CE-Kennzeichnung	10 (83,3)	14 (77,8)	19 (55,9)	25 (52,1)	7 (70,0)	75 (61,5)
mit CE-Kennzeichnung, jedoch						
ZIM	2 (16,7)	3 (16,7)	10 (29,4)	21 (43,8)	2 (20,0)	38 (31,1)
AZB	0	1 (5,6)	5 (14,7)	2 (4,2)	1 (10,0)	9 (7,4)
AZB: andere Zweckbestimmung; CE: Conformité Européenne; IVD: In-vitro-Diagnostikum; ZIM: zusätzliche invasive Maßnahme oder andere belastende Untersuchung						

In den Angaben zur Nomenklaturbezeichnung im DIMDI-Antragsformular wurden 48 verschiedene Universal Medical Device Nomenclature System (UMDNS) Codes, 6 verschiedene European Diagnostics Market Statistics (EDMS) Codes sowie ein Global Medical Device Nomenclature (GMDN) Code identifiziert. Für 43 Produkte fehlte die Nomenklaturbezeichnung, sodass mangels Aussagekraft auf eine detailliertere Darstellung verzichtet wurde. Stattdessen erfolgte eine eigene Auswertung zu den medizinischen Fachgebieten auf Basis einer entsprechenden Zuordnung des Prüfprodukts der jeweiligen Studie. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Etwa die Hälfte der Studien aus der Stichprobe verteilte sich auf die Fachgebiete Kardiologie (24,6 %), Angiologie (14,8 %), und Dermatologie (9,8 %). 13 Fachgebiete, denen sich jeweils bis zu 5 Studien zuordnen ließen und die einen Gesamtanteil von 26,2 % bildeten, wurden in Abbildung 8 in der Kategorie „Sonstige“ zusammengefasst.

Tabelle 2: Verteilung der Studien (N = 122) auf verschiedene medizinische Fachgebiete

Fachgebiet	Anzahl Studien n (%)	Fachgebiet	Anzahl Studien n (%)
Kardiologie	30 (24,6 %)	Gastroenterologie	3 (2,5 %)
Angiologie	18 (14,8 %)	Gynäkologie	3 (2,5 %)
Dermatologie	12 (9,8 %)	Urologie	2 (1,6 %)
Neurologie	9 (7,4 %)	Diabetologie	2 (1,6 %)
Orthopädie / Unfallchirurgie	8 (6,6 %)	Zahnheilkunde	2 (1,6 %)
Allergologie / Pulmologie	7 (5,7 %)	Allgemeinmedizin / Geriatrie	2 (1,6 %)
Chirurgie	6 (4,9 %)	Infektiologie	2 (1,6 %)
Ophthalmologie	5 (4,1 %)	Onkologie	2 (1,6 %)
Hämatologie	4 (3,3 %)	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde	1 (0,8 %)
Nephrologie	3 (2,5 %)	Radiologie	1 (0,8 %)

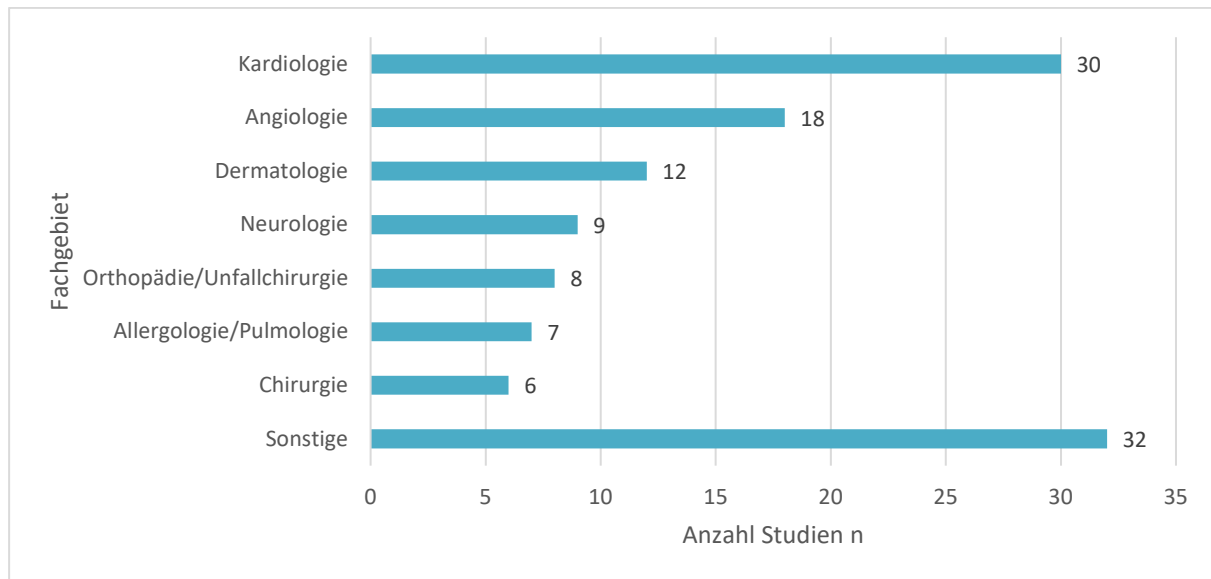


Abbildung 8: Verteilung der Studien (N = 122) auf verschiedene medizinische Fachgebiete

5.2 Charakteristika der Studienmethodik

5.2.1 Studiendesign

Von den insgesamt 122 Studien der Stichprobe waren 70 Studien (57,4 %) als RCT geplant, 23 (18,9 %) als vergleichende, jedoch nicht randomisierte Studien und 29 (23,8 %) als nicht vergleichende Studien (siehe auch Abbildung 9). Als nicht vergleichende Studien galten alle Studien ohne zeitlich parallele Vergleichsgruppe.

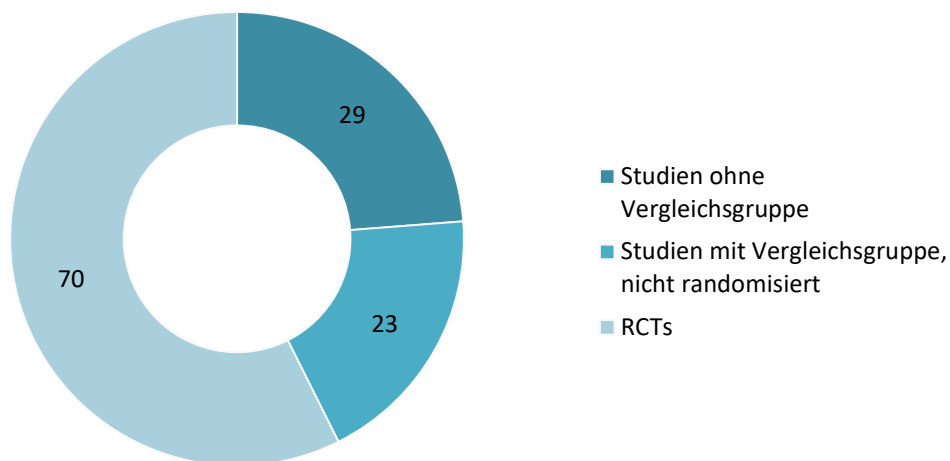


Abbildung 9: Anzahl der RCTs, der Studien mit Vergleichsgruppe (jedoch nicht randomisiert) sowie der Studien ohne Vergleichsgruppe

Eine Betrachtung der zeitlichen Verteilung der beantragten Studien, differenziert nach Studiendesign, zeigt, dass der Anteil von RCTs an den jährlich beantragten Studien von 45,5 % im Jahr 2010 in den Folgejahren kontinuierlich gestiegen ist und 65,5 % im Jahr 2013 erreichte (Tabelle 3).

Tabelle 3: Anzahl der beantragten Studien je Studiendesign in den Jahren 2010 bis 2013

Studiendesign	Anzahl Studien im Antragsjahr n (%)			
	2010	2011	2012	2013
	N = 22	N = 40	N = 31	N = 29
RCT	10 (45,5)	22 (55,0)	19 (61,3)	19 (65,5)
vergleichend, nicht randomisiert	6 (27,3)	6 (15,0)	5 (16,1)	6 (20,7)
nicht vergleichend	6 (27,3)	12 (30,0)	7 (22,6)	4 (13,8)
RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

In Tabelle 4 ist dargestellt, wie sich die Art der Intervention auf die verschiedenen Studiendesigns verteilt. Bei 69 von 70 beantragten RCTs (98,6 %) handelte es sich um Therapiestudien. Lediglich 1 RCT wurde zu einer diagnostischen Intervention geplant. 22 von 23 vergleichenden, nicht randomisierten Studien (95,7 %) wurden zu diagnostischen Verfahren (einschließlich IVD) konzipiert. Bei den nicht vergleichenden Studien handelte es sich bei 28 von 29 Studien um Therapiestudien (96,6 %).

Tabelle 4: Studiendesign und Art der Intervention

Studiendesign	Therapie	Diagnose (einschl. IVD)	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
	N = 98	N = 24	N = 122
RCT	69 (70,4)	1 (4,2)	70 (57,4)
vergleichend, nicht randomisiert	1 (1,0)	22 (91,7)	23 (18,9)
nicht vergleichend	28 (28,6)	1 (4,2)	29 (23,8)
IVD: In-vitro-Diagnostikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Da im Rahmen der Diagnosestudien dieser Stichprobe in den meisten Fällen Fragestellungen untersucht werden sollten (siehe Abschnitt 5.2.3), die kein randomisiertes Studiendesign erforderten, erfolgt in Tabelle 5 nur eine gesonderte Auswertung der zeitlichen Verteilung der 98 beantragten Therapiestudien differenziert nach Studiendesign. Die Eingrenzung auf Therapiestudien zeigt, dass der Anteil von RCTs an den jährlich beantragten Therapiestudien von 21 von 34 (61,8 %) im Jahr 2011 auf 19 von 22 (86,4 %) im Jahr 2013 gestiegen ist. Der Anteil an geplanten Studien ohne Vergleichsgruppe sank von 6 von 16 (37,5 %) in 2010 auf 3 von 22 (13,6 %) in 2013.

Tabelle 5: Anzahl der beantragten Therapiestudien je Studiendesign in den Jahren 2010–2013

Studiendesign	Anzahl Studien im Antragsjahr n (%)			
	2010	2011	2012	2013
	N = 16	N = 34	N = 26	N = 22
RCT	10 (62,5)	21 (61,8)	19 (73,1)	19 (86,4)
vergleichend, nicht randomisiert	0	1 (2,9)	0	0
nicht vergleichend	6 (37,5)	12 (35,3)	7 (26,9)	3 (13,6)
RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Es wurde außerdem analysiert, welches Studiendesign zur Untersuchung von Medizinprodukten unterschiedlicher Risikoklasse bzw. IVD gewählt wurde (siehe Tabelle 6). In 53 der 70 RCTs (75,7 %) sollten Medizinprodukte der Klassen IIb oder III untersucht werden.

Tabelle 6: Studiendesign und Risikoklasse des Prüfprodukts

Studiendesign	Risikoklasse Prüfprodukt bzw. IVD n (%)				
	I	IIa	IIb	III	IVD
	N = 12	N = 18	N = 34	N = 48	N = 10
RCT	9 (75,0)	7 (38,9)	23 (67,6)	30 (62,5)	1 (10,0)
vergleichend, nicht randomisiert	3 (25,0)	4 (22,2)	2 (5,9)	5 (10,4)	9 (90,0)
nicht vergleichend	0	7 (38,9)	9 (26,5)	13 (27,1)	0
IVD: In-vitro-Diagnostikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Es ergibt sich kein Zusammenhang zwischen Risikoklasse und Studiendesign.

5.2.2 Studiengröße, Studiendauer und Nachbeobachtungszeitraum

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse zur Auswertung der Studien hinsichtlich der Studiengröße, Studiendauer und Dauer der Nachbeobachtung (Follow-up) dargestellt. Außerdem erfolgte eine differenzierte Betrachtung nach Studiendesign, Art der Intervention und Risikoklasse der Prüfintervention.

Erkennbar ist, dass eine höhere Zahl von Patienten (oder Proben) eher bei Klasse-III-Produkten und auch IVD geplant war. Bei der Dauer der Studie und auch der Nachbeobachtungszeit war ein Zusammenhang mit der MP-Risikoklasse sichtbar. Ansonsten zeigen die in Tabelle 7 dargestellten Daten keine weiteren deutlich erkennbaren Zusammenhänge oder konsistente Muster.

Tabelle 7: Studiengröße (Fallzahl), Studiendauer und Dauer der Nachbeobachtung (Follow-up) differenziert nach Studiendesign, Art der Intervention und Risikoklasse sowie Darstellung für die gesamte Stichprobe

	Studiendesign			Art der Intervention		Risikoklasse Prüfprodukt bzw. IVD					Gesamt
	RCT	Vergl., nicht randomisiert	Nicht vergleichend	Therapie	Diagnose (inkl. IVD)	I	IIa	IIb	III	IVD	
	N = 70	N = 23	N = 29	N = 98	N = 24	N = 12	N = 18	N = 34	N = 48	N = 10	
Fallzahl^a [Anzahl]											
Mittelwert	266,1	270,0	73,5	208,0	264,1	110,4	89,3	167,2	282,3	482,1	219,1
Median	140,0	120,0	40,0	120,0	131,5	115,0	65,0	120,0	122,0	180,0	120,0
Q1–Q3	80–281	60–300	20–74	50–229	64–275	64–124	24–145	49–230	60–296	137–700	53–229
Range	20–2456	10–2000	5–590	5–2456	10–2000	40–300	10–300	12–1000	5–2456	90–2000	5–2456
Studiendauer [Monate]											
Mittelwert	33,6	17,7	29,4	31,7	20,5	10,9	18,8	32,0	40,0	12,4	29,5
Median	30,0	16,0	24,0	25,5	16,0	10,0	18,0	26,0	36,0	9,0	24,0
Q1–Q3	15,0–46,5	12,0–24,0	16,5–33,0	15,0–43,0	12,0–26,3	5,0–14,3	8,8–24,0	19,5–40,8	24,3–52,8	3,8–19,3	13,8–37,5
Range	3,5–84,0	3,0–49,0	3,0–85,0	3,0–84,0	3,0–85,0	3,5–29,0	3,0–76,0	5,0–84,0	12,0–85,0	3,0–37,0	3,0–85,0
Follow-up [Monate]											
Mittelwert	18,5	6,7	16,8	18,4	5,7	3,4	7,1	16,6	25,0	0,6	15,9
Median	12,0	0,0	12,0	12,0	0,0	0,1	1,3	12,0	21,0	0,0	12,0
Q1–Q3	2,8–24,0	0–12,0	4,5–24,0	3,0–24,0	0–11,3	0–2,6	0–12,0	3,0–24,0	12,0–36,0	0–0	1,0–24,0
Range	0,0–60,0	0,0–48,0	0,0–60,0	0,0–60,0	0,0–48,0	0,0–24,0	0,0–60,0	0,0–60,0	1,0–60,0	0,0–6,0	0,0–60,0
kein FU vorgesehen, n (%)	7 (10,0)	14 (60,9)	2 (6,9)	9 (9,2)	14 (58,3)	6 (50,0)	6 (33,3)	2 (5,9)	0	9 (90,0)	23 (18,9)
a: Entspricht bei RCT der Anzahl der randomisierten Patienten, bei vergleichenden, nicht randomisierten sowie nicht vergleichenden Studien der Anzahl der eingeschlossenen Patienten und bei Studien mit IVD der Anzahl der Proben.											
FU: Follow-up; IVD: In-vitro-Diagnostikum; Q1–Q3: erstes und drittes Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie											

5.2.3 Zielsetzung

Für die Auswertung hinsichtlich der Zielsetzung der Studien erfolgte zunächst eine entsprechende Operationalisierung. Zu jeder Studie wurde gemäß den Angaben im Studienprotokoll die hierarchisch gesehen höchste Zielsetzung bestimmt. Dabei steht der Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens an oberster Stelle, gefolgt von Wirksamkeit, Sicherheit, (technische) Leistungsfähigkeit und Sonstiges (einschließlich Machbarkeit).

Insgesamt hatten 62 der beantragten 122 Studien (50,8 %) der Stichprobe zum Ziel, die Wirksamkeit der Prüflintervention zu demonstrieren. In 1 Studie (0,8 %) sollte ein Nachweis des patientenrelevanten Nutzens erbracht werden. Die Sicherheit der Prüflintervention sollte innerhalb von 22 Studien (18,0 %), die Leistungsfähigkeit innerhalb von 15 Studien (12,3 %) gezeigt werden. Die restlichen 22 Studien (18,0 %) verfolgten andere Zielsetzungen wie beispielsweise die Untersuchung der Machbarkeit, Patientenzufriedenheit und Nutzerfreundlichkeit oder sie dienten der Sammlung von Daten (technische Parameter) für die Weiterentwicklung von Medizinprodukten. Diese 22 Studien wurden im Rahmen der Auswertungen in der Kategorie Sonstiges zusammengefasst (Abbildung 10).

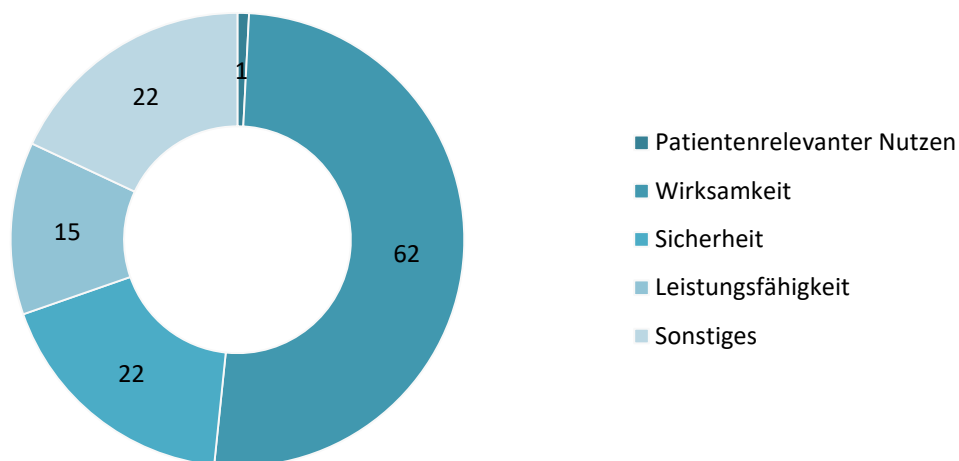


Abbildung 10: Zielsetzungen aller Studien der Stichprobe

Eine differenziertere Betrachtung der Zielsetzungen unter Berücksichtigung des Studiendesigns, der Art der Intervention, des Status der Verkehrsfähigkeit und der Risikoklasse erfolgt in Tabelle 8. Auch wenn gemäß MPG im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens lediglich der Nachweis der Sicherheit und Leistungsfähigkeit erbracht werden muss, zielten 62 Studien darauf, einen Wirksamkeitsnachweis zu erbringen. Hierbei handelte es sich jedoch nicht ausschließlich um RCTs, sondern in 11 Fällen um Studien ohne Vergleichsgruppe.

Tabelle 8: Zielsetzung der Studien in Abhängigkeit von Studiendesign, Art der Intervention, Status der Verkehrsfähigkeit und Risikoklasse

Zielsetzung	Studiendesign n (%)			Art der Intervention n (%)		CE n (%)			Risikoklasse n (%)			
	RCT	Vergl., nicht rand.	Nicht ver- gleichend	Therapie	Diagnose (inkl. IVD)	Nein	Ja, aber AZB	Ja, aber ZIM	I	IIa	IIb	III
	N = 70	N = 23	N = 29	N = 98	N = 24	N = 75	N = 9	N = 38	N = 12	N = 18	N = 34	N = 48
patientenrelevanter Nutzen	1 (1,4)	0	0	1 (1,0)	0	1 (1,3)	0	0	0	1 (5,6)	0	0
Wirksamkeit	51 (72,9)	0	11 (37,9)	61 (62,2)	1 (4,2)	32 (42,7)	6 (66,7)	24 (63,2)	3 (25,0)	5 (27,8)	26 (76,5)	27 (56,3)
Sicherheit	7 (10,0)	3 (13,0)	12 (41,4)	19 (19,4)	3 (12,5)	17 (22,7)	0	5 (13,2)	0	7 (38,9)	4 (11,8)	11 (22,9)
Leistungsfähigkeit	3 (4,3)	11 (47,8)	1 (3,4)	4 (4,1)	11 (45,8)	10 (13,3)	0	5 (13,2)	2 (16,7)	2 (11,1)	3 (8,8)	3 (6,3)
Sonstiges	8 (11,4)	9 (39,1)	5 (17,2)	13 (13,3)	9 (37,5)	15 (20,0)	3 (33,3)	4 (10,5)	7 (58,3)	3 (16,7)	1 (2,9)	7 (14,6)
AZB: andere Zweckbestimmung; CE: Conformité Européenne; IVD: In-vitro-Diagnostikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZIM: zusätzliche invasive Maßnahme oder andere belastende Untersuchung												

5.2.4 Vergleichsinterventionen

23 von 24 diagnostischen Studien (einschließlich IVD) wurden mit Vergleichsgruppe durchgeführt. Dabei wurde das Prüfprodukt in 22 Fällen gegen mindestens einen Referenzstandard (Vergleichsprodukt oder anderes diagnostisches Verfahren) verglichen. In 1 Fall erfolgte die Anwendung des Prüfprodukts (IVD) bei Kranken im Vergleich zur Anwendung bei Gesunden.

28 der 98 Therapiestudien wurden ohne Kontrollgruppe geplant. Die 70 vergleichenden Studien sollten mit insgesamt 73 Kontrollgruppen durchgeführt werden. 2 dreiarmlige Studien untersuchten den Vergleich zwischen 1. alleiniger Prüfintervention, 2. alleiniger medikamentöser Standardtherapie und 3. der kombinierten Therapie (Prüfintervention + Standardtherapie). In 1 Studie sollte in 3 Behandlungsarmen das Prüfprodukt gegen 2 verschiedene Vergleichsprodukte getestet werden.

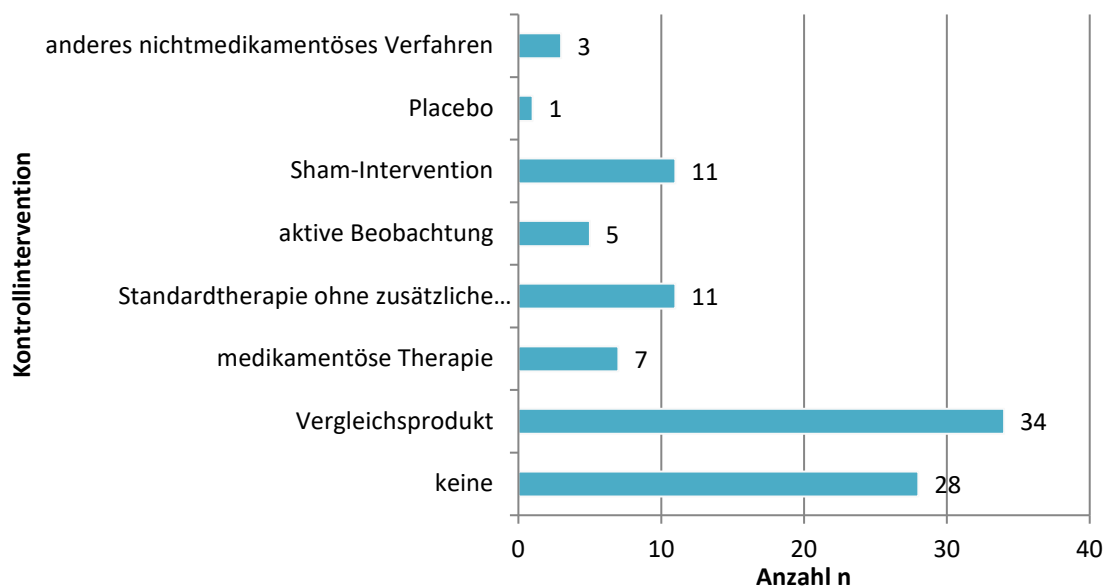


Abbildung 11: Kontrollinterventionen in Therapiestudien

Abbildung 11 fasst die verschiedenen geplanten Kontrollinterventionen der Therapiestudien zusammen. Bei den Therapiestudien kamen insgesamt innerhalb von 34 Kontrollgruppen Vergleichsprodukte (z. B. Vorgänger- / Konkurrenzprodukte oder Produkte mit anderen Materialeigenschaften) zum Einsatz. In 7 Kontrollgruppen sollte gegen eine medikamentöse Therapie und in 3 Kontrollgruppen gegen ein anderes nicht medikamentöses Verfahren verglichen werden. In 11 Studien sollte die Standardtherapie in der Kontrollgruppe ohne zusätzliche Prüfintervention erfolgen, d. h., in diesen Studien sollte die Prüfintervention nicht die Standardtherapie ersetzen, sondern war zusätzlich zu ihr vorgesehen. Eine Sham-Intervention wurde in 11 Studien (alle randomisiert) als Kontrolle durchgeführt. In 1 Studie (randomisiert) mit einem stofflichen Medizinprodukt als Prüfprodukt wurde gegen Placebo

kontrolliert. Bei den Kontrollgruppen zu 5 Studien handelte es sich um eine aktive Beobachtung (keine Behandlung).

Im Rahmen dieses Projekts sollte außerdem untersucht werden, in wie vielen Fällen bei nicht vergleichenden Studien das Mitführen einer Kontrollgruppe – gemäß den Angaben im Prüfplan zu alternativen Behandlungsmethoden – grundsätzlich möglich gewesen wäre.

Bei den diagnostischen Studien der Stichprobe wurde lediglich eine nicht vergleichende Studie geplant. In diesem Fall entfällt die Beantwortung dieser Fragestellung jedoch aufgrund der Zielsetzung der Studie (Datensammlung zur Unterstützung zukünftiger Produktentwicklungen).

Bei den 29 nicht vergleichenden Studien zu therapeutischen Interventionen wurden in den Prüfprotokollen zu 26 Studien Angaben zu Behandlungsalternativen identifiziert, sodass die Durchführung einer kontrollierten Studie grundsätzlich möglich gewesen wäre, wobei sich in einigen Fällen auch eine Sham-Kontrolle als mögliche Vergleichsintervention angeboten hätte. Dies betrifft 21 Studien, in denen gemäß Zielsetzung mindestens die Sicherheit der Prüfindervention untersucht werden sollte. Bei 2 Studien, bei denen keine Angaben hinsichtlich Behandlungsalternativen identifiziert werden konnten, handelte es sich um eine Studie, bei der die Beantwortung dieser Fragestellung aufgrund der Zielsetzung der Studie (Produktkompatibilität) entfällt. In der anderen Studie handelt es sich um eine Machbarkeitsstudie zu einem Klasse-III-Produkt mit CE-Kennzeichnung. Aufgrund von Bedenken der zuständigen BOB hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, die im Zuge des Antragsverfahrens nicht ausgeräumt werden konnten, wurde die Studie jedoch laut Antragsteller zurückgezogen.

5.2.5 Endpunkte

Im Rahmen der Auswertung sollte eine Einschätzung der zu erhebenden Endpunkte hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz erfolgen. Hierfür wurde zum einen geprüft, ob überhaupt patientenrelevante Endpunkte erhoben wurden (außerhalb von unerwünschten Ereignissen, deren Untersuchung regelhaft erfolgt), und zum anderen, ob der primäre Endpunkt patientenrelevant war. Patientenrelevanz meint Parameter zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität und schließt Surrogatendpunkte (insbesondere Labor- und Bildbefunde) aus.

In 87 der 122 geplanten Studien (71,3 %) war vorgesehen, mindestens 1 patientenrelevanten Endpunkt zu erheben (Abbildung 12). Hierbei ist zu beachten, dass sich die Einschätzung der Patientenrelevanz auf den Kontext der Studie bezog, was nicht gleichbedeutend ist mit einer Patientenrelevanz im Kontext einer Nutzenbewertung nach Sozialgesetzbuch (SGB) V, da in einigen Studien Fragestellungen betrachtet wurden, die keine Relevanz für eine Nutzenbewertung gehabt hätten. So wurde beispielsweise in einer Studie die Wirksamkeit eines Medizinprodukts aus dem Anwendungsbereich der ästhetischen Medizin untersucht. In einer anderen Studie wurde die Patientenpräferenz hinsichtlich der Handhabung von 2

Medizinprodukten zur Verabreichung eines Arzneimittels untersucht, wobei im Rahmen der Studie das Arzneimittel durch ein Placebo ersetzt wurde. In 10 Studien (8,2 %) sollten keine Endpunkte mit Patientenrelevanz untersucht werden. In 25 Studien (20,5 %) entfiel die Einschätzung aufgrund der Zielsetzungen (z. B. Testgüte).

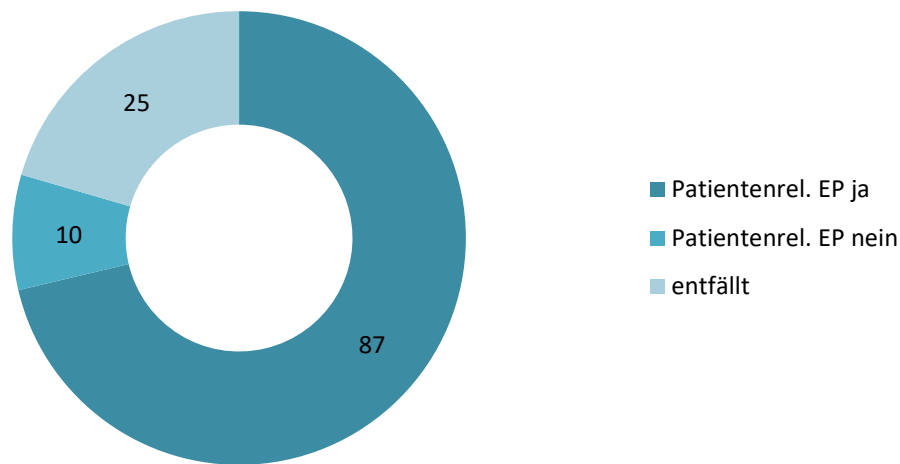


Abbildung 12: Einschätzung der Patientenrelevanz von in den Studien zu erhebenden Endpunkten

Bei den 87 Studien, in denen mindestens 1 patientenrelevanter Endpunkt erhoben werden sollte, handelte es sich bei 63 Studien um RCTs, bei 1 Studie um eine vergleichende, nicht randomisierte Studie und bei 23 Studien um nicht vergleichende Studien.

Im Rahmen der Auswertung zur Einschätzung der Patientenrelevanz des primären Endpunkts reichte es bei mehreren primären Endpunkten aus, dass zumindest einer patientenrelevant war. Bei kombinierten Endpunkten dagegen mussten alle Endpunktkomponenten patientenrelevant sein, um insgesamt von einer Patientenrelevanz des primären Endpunkts ausgehen zu können. Sofern kein primärer Endpunkt festgelegt wurde (in 8 Studien der Fall, darunter 2 RCTs), wurde dies zugleich als Fehlen eines patientenrelevanten Endpunktes eingestuft.

Insgesamt war in 44 der 122 Studien (36,1 %) geplant, einen primären Endpunkt zu untersuchen, der im Kontext der Studie als patientenrelevant gelten kann.

Tabelle 9: Patientenrelevanz des primären Endpunkts in Abhängigkeit von Studiendesign und Medizinprodukt

	Patientenrelevanz des (oder mindestens eines) primären Endpunkts n (%)		Gesamt n (%)
	Ja	Nein	
Studiendesign			
RCT	31 (44,3)	39 (55,7)	70 (100)
vergleichend, nicht randomisiert	1 (4,3)	22 (95,7)	23 (100)
nicht vergleichend	12 (41,4)	17 (58,6)	29 (100)
Art der Intervention			
Therapie	44 (44,9)	54 (55,1)	98 (100)
Diagnostik	0	24 (100)	24 (100)
Risikoklasse des Medizinprodukts			
III	20 (41,7)	28 (58,3)	48 (100)
IIb	14 (41,2)	20 (58,8)	34 (100)
IIa	7 (38,9)	11 (61,1)	18 (100)
I	3 (25,0)	9 (75,0)	12 (100)
keine Angabe	0	10 (100)	10 (100)
CE-Kennzeichnung des Medizinprodukts			
nein	24 (32,0)	51 (68,0)	75 (100)
ja, aber AZB	4 (44,4)	5 (55,6)	9 (100)
ja, aber ZIM	16 (42,1)	22 (57,9)	38 (100)
AZB: andere Zweckbestimmung; CE: Conformité Européenne; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZIM: zusätzliche invasive Maßnahme oder andere belastende Untersuchung			

In der Gruppe der vergleichenden, nicht randomisierten Studien untersuchte nur eine einzige Studie einen patientenrelevanten Endpunkt, was sich dadurch erklärt, dass in dieser Gruppe primär Studien zur diagnostischen Leistungsfähigkeit enthalten sind, wo Testgüteparameter im Vordergrund stehen. Dass die Patientenrelevanz des primären Endpunkts von der Risikoklasse oder dem Zertifizierungsstatus des Medizinproduktes abhängt, ließ sich nicht erkennen.

5.3 Studienregistrierung

Insgesamt verfügten 75 (61,5 %) der Studien über eine öffentlich zugängliche Registrierung in einem WHO-anerkannten Studienregister. 71 dieser 75 Studien sind bei clinicaltrials.gov registriert, die restlichen 4 Studien beim DRKS.

Die nachfolgende Tabelle 10 zeigt, dass RCTs und Studien zu therapeutisch eingesetzten Medizinprodukten häufiger als nicht randomisierte Studiendesigns oder Studien zu diagnostischen Tests registriert wurden. Der Anteil registrierter Studien war auch umso höher, je höher die Risikoklasse des untersuchten Medizinprodukts war.

Tabelle 10: Studienregistrierung in Abhängigkeit vom Studiendesign und Medizinprodukt

	Registrierung der Studie in einem öffentlichen Studienregister n (%)		Gesamt n (%)
	Ja	Nein	
Studiendesign			
RCT	51 (72,9)	19 (27,1)	70 (100)
vergleichend, nicht randomisiert	6 (30,4)	16 (69,6)	23 (100)
nicht vergleichend	17 (58,6)	12 (41,4)	29 (100)
Art der Intervention			
Therapie	68 (69,4)	30 (30,6)	98 (100)
Diagnostik	7 (29,2)	17 (70,8)	24 (100)
Risikoklasse des Medizinprodukts			
III	39 (81,3)	9 (18,8)	48 (100)
IIb	21 (61,8)	13 (38,2)	34 (100)
IIa	8 (44,4)	10 (55,6)	18 (100)
I	5 (41,7)	7 (58,3)	12 (100)
keine Angabe	2 (20,0)	8 (80,0)	10 (100)
CE-Kennzeichnung des Medizinprodukts			
nein	41 (54,7)	34 (45,3)	75 (100)
ja, aber AZB	5 (55,6)	4 (44,4)	9 (100)
ja, aber ZIM	29 (76,3)	9 (23,7)	38 (100)

AZB: andere Zweckbestimmung; CE: Conformité Européenne; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZIM: zusätzliche invasive Maßnahme oder andere belastende Untersuchung

5.4 Einschätzung des Verzerrungspotenzials von RCTs

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Nutzenbewertung. Daher werden in diesem Abschnitt verschiedene Qualitätsaspekte der geplanten RCTs in der Studienstichprobe betrachtet.

Im Rahmen der Nutzenbewertung erfolgt regelhaft eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In Tabelle 11 erfolgt eine Auswertung zu den 3 Aspekten Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie Verblindung, zu denen eine Beschreibung im Studienprotokoll gemäß DIN EN ISO 14155 gefordert wird [13].

Tabelle 11: Spezifische Aspekte des Verzerrungspotenzials von RCTs

	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz beschrieben n (%)	Adäquate Verdeckung der Gruppenzuteilung beschrieben n (%)	Verblindete Erhebung mindestens eines Endpunkts beschrieben n (%)
Alle RCTs (n = 70)			
ja	33 (47,1)	50 (71,4)	37 (52,9)
nein ^a oder unklar	37 (52,9)	20 (28,6)	33 (47,1)
a: entweder nicht adäquat oder keine Angabe			

In der Mehrzahl der RCTs enthielten die vorliegenden Unterlagen Angaben, die auf einen adäquaten Umgang mit möglichen Verzerrungen schließen lassen. Insbesondere enthielten 50 (71,4 %) der Studienprotokolle Angaben zur Verdeckung der randomisierten Zuteilung (z. B. in Form von Internet-, Fax- oder Telefonrandomisierung). Nur 13 RCTs (18,6 %) erfüllten jedoch alle 3 Qualitätsaspekte gleichermaßen.

5.5 Einfluss der EK Berlin auf die Zielsetzung und Methodik der beantragten Studien

Ein weiteres Ziel dieses Projekts war die Untersuchung des Einflusses der EK Berlin auf die Zielsetzung der Studien sowie deren Methodik.

Bei 41 der insgesamt 122 Studien der Stichprobe war die EK Berlin die nach Landesrecht zuständige EK. Im Rahmen der Prüfung der Antragsunterlagen durch die EK Berlin wurden bei 22 Studien (53,7 %) Mängel hinsichtlich der Zielsetzung und Studienmethodik geäußert, die eine Überarbeitung des Studienprotokolls durch den Antragsteller erforderlich machten. In 1 Fall wurde der Antrag auf Bewertung vor dem Votum der EK Berlin zurückgezogen, da die im Rahmen der Studie durchzuführenden Maßnahmen ursprünglich als zusätzlich invasiv erachtet wurden. Während des Antragsverfahrens jedoch änderte sich diese Einschätzung, sodass es sich nicht mehr um eine genehmigungspflichtige Studie nach §§ 20 bis 23a MPG handelte. Diese Studie wurde lediglich in Abbildung 13 mit aufgeführt, im Rahmen der in Tabelle 12 dargestellten Auswertungen mangels Relevanz jedoch nicht weiter berücksichtigt.

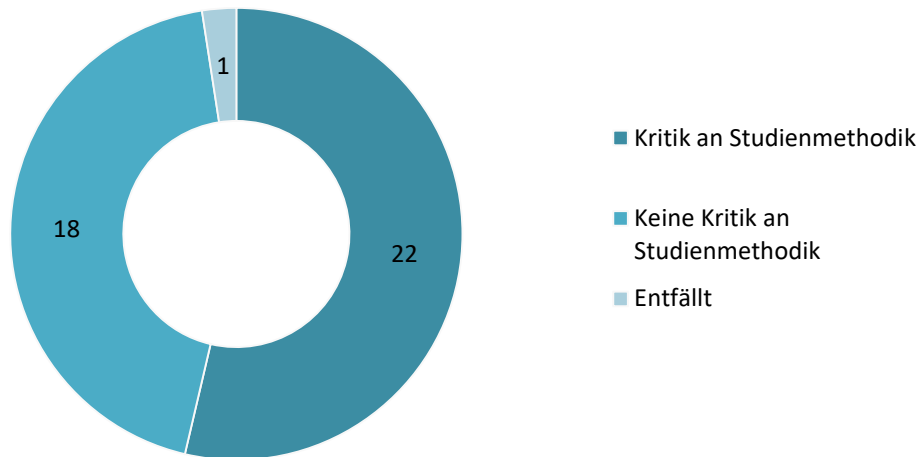


Abbildung 13: Anzahl der Studien, die hinsichtlich der Studienmethodik seitens der EK Berlin kritisiert wurden

Am häufigsten bezogen sich festgestellte Mängel auf die Fallzahlplanung (Tabelle 12). Eine studiendesignspezifische Betrachtung der 40 Studien, bei denen die EK Berlin als zuständige EK tätig war, ergab, dass bei 10 von 18 RCTs, bei 5 von 12 vergleichenden, nicht randomisierten sowie bei 7 von 11 nicht vergleichenden Studien Aspekte der Zielsetzung und Studienmethodik durch die EK Berlin kritisiert wurden (siehe Tabelle 12). Insgesamt lässt sich nicht erkennen, dass bestimmte Studienmerkmale mit einer Mängelfeststellung assoziiert waren.

Tabelle 12: Ausgewählte Charakteristika der Studien, bei denen die EK Berlin die zuständige EK im Antragsverfahren war, und Angaben zu Kritikpunkten, die hinsichtlich der Zielsetzung und / oder Studienmethodik geäußert wurden

	Kritik Zielsetzung / Studienmethodik n (%)	
	Ja	Nein
	N = 22	N = 18
Studiendesign		
RCT	10 (45,5)	7 (38,9)
vergleichend, nicht randomisiert	5 (22,7)	7 (38,9)
nicht vergleichend	7 (31,8)	4 (22,2)
Verkehrsfähigkeit des Prüfprodukts		
ohne CE-Kennzeichnung	14 (63,6)	10 (55,6)
mit CE-Kennzeichnung, jedoch AZB	2 (9,1)	2 (11,1)
mit CE-Kennzeichnung, jedoch ZIM	6 (27,3)	6 (33,3)
Eintrag Studienregister		
ja	11 (50,0)	11 (61,1)
nein	11 (50,0)	7 (38,9)
Kritikpunkte^a		
Ziele und Hypothesen	8 (36,4)	^b
Maßnahmen zur Minimierung des Verzerrungspotenzials	5 (22,7)	^b
Fallzahlplanung	12 (54,5)	^b
statistische Auswertung	8 (36,4)	^b
Sonstiges	5 (22,7)	^b
a: Mehrfachnennung möglich b: entfällt AZB: andere Zweckbestimmung; CE: Conformité Européenne; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZIM: zusätzliche invasive Maßnahme oder andere belastende Untersuchung		

Für eine quantitative Auswertung hinsichtlich der von der EK Berlin identifizierten methodischen Mängel erfolgte eine Operationalisierung der Kritikpunkte in Anlehnung an die Angaben, die gemäß DIN EN ISO 14155 im Prüfplan einer jeden klinischen Prüfung von Medizinprodukten darzulegen sind. Die folgende Aufzählung gibt konkrete Beispiele zur Erläuterung:

- Ziele und Hypothesen: z. B. Fragestellung (Wirksamkeit) kann aufgrund des gewählten Studiendesigns (nicht vergleichende Studie) nicht beantwortet werden; fragwürdig, ob Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen ausreicht, um Sicherheit eines Implantats adäquat beurteilen zu können
- Maßnahmen zur Minimierung des Verzerrungspotenzials: z. B. Angaben zur Generierung der Randomisierungssequenz fehlen; Angaben zur verdeckten Zuteilung zu den Interventionsgruppen fehlen

- Fallzahlplanung: z. B. unklar, worauf die Festlegung der Stichprobengröße beruht; keine statistische Fallzahlplanung
- Statistische Auswertung: z. B. wissenschaftlich nicht adäquate Auswertestrategie (Per-Protocol-Analyse, nur verfügbare Daten); geplantes Vorgehen zur statistischen Auswertung der Endpunkte und Umgang mit fehlenden Daten fehlt
- Sonstiges: z. B. Zwischenauswertung durchführen vor parallelem Einschluss von Patienten (Erstanwendung eines Klasse-IIb-Produkts am Menschen); Endpunkte genauer beschreiben (operationalisieren)

In 15 Fällen erfolgten aufgrund der geäußerten Kritikpunkte eine oder mehrere Überarbeitungen der Studienprotokolle sowie Stellungnahmen der Antragstellerinnen und Antragsteller, die letztendlich dazu beitragen konnten, dass der Antrag durch die EK Berlin zustimmend bewertet wurde.

Anträge zu 2 Studien wurden seitens der jeweiligen Antragstellerinnen und Antragsteller zurückgezogen. Während in einem Fall keine Begründung der Rücknahme des Antrags erfolgte, so wies in dem anderen Fall die Antragstellerin / der Antragsteller explizit darauf hin, dass die Nachforderungen der EK Berlin, die u. a. grundlegende Kritikpunkte hinsichtlich der Studienmethodik beinhaltete, zu diesem Schritt führten. In dem Schreiben, mit dem die Antragstellerin / der Antragsteller seinen Antrag zurückzog, erwähnte er außerdem, dass die Studie bereits laufe (auch international). Während zur 1. Studie im Zuge der Datenerhebung ein Studienregistereintrag identifiziert werden konnte, der darauf hindeutete, dass die Studie im Ausland durchgeführt wurde, konnte zur 2. kein Eintrag in einem Studienregister identifiziert werden.

In 2 Fällen wurde die zustimmende Bewertung nach erfolgter Antwort der Antragstellerin und des Antragstellers und ggf. erneuten Nachforderungen der EK Berlin in letzter Konsequenz versagt, wobei die maßgebenden Gründe für die ablehnende Bewertung in beiden Fällen nicht nur methodische Aspekte beinhalteten. Zu beiden Studien konnten Einträge in Studienregistern identifiziert werden, die darauf hindeuten, dass die Studien an beteiligten Prüfzentren im Ausland trotzdem durchgeführt wurden.

Bei Anträgen zu 3 Studien kam es mangels Umsetzung der geforderten Änderungen seitens der Antragstellerin oder des Antragstellers bis zum Ende der Datenerhebung durch das IQWiG nicht zu einem finalen Votum der EK Berlin.

6 Diskussion

6.1 Hoher RCT-Anteil

Obleich ausschließlich mithilfe von RCTs ein Kausalitätsnachweis erfolgen kann und RCTs aufgrund ihrer Eigenschaften im Kontext der Nutzenbewertung als Goldstandard akzeptiert sind, wird häufig betont, dass RCTs mit Medizinprodukten oft nicht durchführbar seien [14]. Bei Nutzenbewertungen von Medizinprodukten bedürfe es sogar einer speziellen Methodik, um den Besonderheiten von Medizinprodukten (im Vergleich zu Arzneimitteln) besser gerecht werden zu können [15]. Dagegen sind gemäß IQWiG-Methodenpapier RCTs nur dort verzichtbar, wo ein Unterschied so dramatisch groß ist, dass die Existenz eines Effekts unstrittig ist, oder ein diagnostischer Test einen anderen Test bei nachweislich gleicher Testgüte lediglich ersetzen soll [12]. Vor allem der 1. Fall tritt sehr selten ein [16], sodass insbesondere bei therapeutischen Produkten oder Methoden national und international regelhaft RCTs gefordert sind [12,17-25].

Die vorliegende Analyse deutet darauf hin, dass den oben aufgeführten kritischen Aussagen hinsichtlich der Machbarkeit von RCTs mit Medizinprodukten eine eher geringe Relevanz in der Praxis beigemessen werden kann. So waren 57,4 % der Studien der Stichprobe als RCTs geplant. Betrachtet man lediglich die Therapiestudien, da die Diagnosestudien in den meisten Fällen Fragestellungen untersuchten, die kein randomisiertes Studiendesign erforderlich machten, lag der Anteil an RCTs bei 70,4 % (69 von 98). Dieses Ergebnis steht in deutlichem Kontrast zu der bislang allgemein akzeptierten und auch vom IQWiG vertretenen [26], aber unbelegten Vermutung, dass von den „jährlich ca. 300 klinischen Prüfungen zu noch nicht CE-gekennzeichneten Medizinprodukten [...] mehr als 90 % keine Vergleichsgruppe“ besitzen. Auch in den USA hatte eine Analyse im Jahr 2009 gefunden, dass zulassungsrelevante Studien für neue Hochrisikomedinprodukte nur in 27 % randomisiert waren [27]. Zwei neuere US-amerikanische Analysen hatten 2015 und 2017 einen mit 45 % schon deutlich höheren RCT-Anteil festgestellt [28,29].

6.2 Zeitliche Veränderungen des RCT-Anteils

Während der Anteil der beantragten RCTs zu therapeutischen Fragestellungen in 2010 noch bei 62,5 % lag, so betrug er in 2013 86,4 %. Gleichzeitig reduzierte sich der Anteil an Anträgen zu Therapiestudien ohne Vergleichsgruppe von 37,5 % in 2010 auf 13,6 % in 2013.

Über die Gründe für diesen Anstieg der RCTs kann nur spekuliert werden. Zum einen besteht die Möglichkeit, dass dieser positive Trend durch die Novellierung des MPG angestoßen wurde. Zum anderen rückte das Thema Medizinprodukteregulation infolge des PIP-Brustimplantate-Skandals in das allgemeine öffentliche Interesse. Einmal mehr konnten dadurch Schwachstellen des Systems aufgezeigt werden. Als direkte Konsequenz des PIP-Brustimplantate-Skandals verabschiedete die EU in 2012 einen Aktionsplan, der unter anderem strengere Anforderungen an die Qualifikation und Überwachung Benannter Stellen stellte. Des Weiteren zeigt auch der kürzlich verabschiedete neue Rechtsrahmen für Medizin-

produkte und In-vitro-Diagnostika, dass sich das Bewusstsein hinsichtlich der Notwendigkeit klinischer Daten vor Marktzugang erhöht hat [7,8].

Auch im Kontext der Nutzenbewertung wird dem Thema Medizinprodukte in Deutschland zunehmend Beachtung geschenkt. Seit 2012 kann gemäß § 137e SGB V das Potenzial einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode, die maßgeblich auf einem Medizinprodukt basiert, bewertet werden. Dies kann zur Durchführung einer klinischen Studie zur Evidenzgenerierung führen. Im Herbst 2016 erfolgte erstmalig auch die nun regelhafte Bewertung bestimmter invasiver Medizinprodukte der Klassen IIb und III gemäß § 137h SGB V für den Fall, dass ein Antrag auf eine gesonderte, zeitlich befristete Vergütung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB-Entgelt) im Krankenhausbereich gemäß § 6 Abs. 2 KHEntgG gestellt wurde.

6.3 Zusammenhang Studienziel und -design

Die Entscheidung zur Durchführung von RCTs hängt primär von der zu beantwortenden Fragestellung ab. Sobald ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Prüfintervention und einer Veränderung patientenrelevanter Endpunkte gezeigt werden soll, ist eine RCT in der Regel unerlässlich. In der betrachteten Stichprobe zielten 62 Studien explizit auf einen Wirksamkeitsnachweis und waren als RCT geplant. Es wurden auch Studien ohne Kontrollgruppe beantragt, die laut Angaben im Studienprotokoll den Nachweis der Wirksamkeit zum Ziel hatten. Dies war ein Aspekt, der wiederholt durch die EK Berlin als zuständige EK im Antragsverfahren bemängelt wurde.

Die Durchführung von RCTs beschränkte sich nicht auf die Untersuchung von Medizinprodukten hoher Risikoklasse. So wurden auch 9 RCTs zu Klasse-I-Produkten geplant. Vor dem Hintergrund, dass für die klinische Bewertung im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens lediglich klinische Daten im Sinne von „Sicherheits- oder Leistungsangaben, die aus der Verwendung eines Medizinprodukts hervorgehen“ erforderlich sind (siehe MPG § 3 Nr. 25 in Verbindung mit § 19 Abs. 1 Satz 1 [4]), ist überraschend, dass ein so großer Anteil an Studien einen Wirksamkeitsnachweis zum Ziel hatte. Auch hierbei konnte nicht festgestellt werden, dass sich die Durchführung solcher Studien auf eine bestimmte Art von Medizinprodukten beschränkte.

Während es bei reinen Machbarkeitsstudien nicht immer sinnvoll oder erforderlich ist, die Studie als vergleichende Studie durchzuführen, so zeigen die vorliegenden Auswertungen, dass es sich bei einem Großteil der Studien, die ohne Kontrollgruppe geplant wurden, um Studien handelte, mit denen man beabsichtigte, Fragestellungen hinsichtlich der Sicherheit oder gar Wirksamkeit der Prüfintervention zu adressieren. In allen Studien, die Zielsetzungen verfolgten, bei denen eine Kontrollgruppe sinnvoll bzw. notwendig gewesen wäre, finden sich in den Prüfplänen Angaben zu als Kontrollintervention geeigneten Behandlungsalternativen und/oder Vergleichsprodukten. In jedem Fall wäre auch die Durchführung einer der Zielsetzung angemessenen vergleichenden (randomisierten) Studie praktikabel gewesen.

6.4 Erfassung patientenrelevanter Endpunkte

Etwa 36 % der 122 betrachteten Studien untersuchten einen primären Endpunkt, der patientenrelevant war. Hierbei ist zu beachten, dass sich die Einschätzung der Patientenrelevanz auf den Kontext der Studie bezog und nicht auf die Nutzung der Studie im Rahmen einer möglichen Nutzenbewertung nach SGB V. Letzteres konnte in vielen Fällen aufgrund der Zielsetzung der Studien auch nicht erwartet werden (z. B. bei Implantaten mit plastisch-ästhetischem Zweck). Nichtsdestotrotz zeigte sich, dass in vielen Studien Aspekte adressiert werden sollten, die über das hinausgehen, was für die klinische Bewertung im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens erforderlich ist. In einem Studienprotokoll wurde explizit auf die Allgemeinen Methoden des IQWiG referenziert – ein weiteres Indiz dafür, dass man mit MPG-Studien bereits mehr als nur den Marktzugang mit seinen im Vergleich zum Inverkehrbringen von Arzneimitteln jedenfalls zurzeit noch geringeren regulatorischen Anforderungen im Blick hat.

Auch wenn es sich bei einem primären Endpunkt um einen Endpunkt mit Patientenrelevanz handelte, so war nicht immer eine adäquate Auswertung geplant. In 1 Studie sollte beispielsweise die Wirksamkeit und Sicherheit eines Implantats (Klasse-III-Produkt) untersucht werden. Während für die Wirksamkeit lediglich ein nicht patientenrelevanter Endpunkt (physiologischer Parameter) gewählt wurde, sollte die Sicherheit anhand des patientenrelevanten Endpunkts Mortalität untersucht werden. Die Prüfintervention umfasste die Implantation des Prüfprodukts, die eine risikoreiche offene Operation erforderte. Als Vergleichsintervention wurde der Behandlungsstandard (medikamentöse Therapie) gewählt. Gemäß den Angaben im Studienprotokoll sollte für den Endpunkt Mortalität jedoch nicht mit der Kontrollgruppe verglichen werden, sondern gegen Mortalitätsraten aus publizierten klinischen Studien mit ähnlicher Patientenpopulation und ähnlich risikoreicher offener Operation. Eigene Recherchen während der Datenerhebung ergaben, dass die klinische Studie durchgeführt wurde und Studienergebnisse – auch zur Sicherheit anhand des Endpunkts Mortalität – im Internet veröffentlicht wurden. Es bleibt jedoch unklar, auf welchen Vergleich sich die Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität beziehen. Das Prüfprodukt hat das Konformitätsverfahren erfolgreich durchlaufen und war bereits zum Zeitpunkt der Datenerhebung auf dem europäischen Markt verfügbar.

Deutlich erkennbar war, dass Studien zu diagnostischen Tests sich in fast allen Fällen auf eine Messung der Testgüteeigenschaften beschränken und keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben werden. Dies entspricht anderen Analysen, in denen die bislang nur geringe Anzahl von RCTs zu diagnostischen Fragestellungen beklagt wird [30,31]. Dass bestimmte Eigenschaften des Studiendesigns oder des Medizinprodukts häufiger mit der Prüfung patientenrelevanter primärer Endpunkte assoziiert waren, ließ sich nicht erkennen, auch wenn bei RCTs patientenrelevante Endpunkte etwas häufiger geprüft wurden.

In der Analyse von Dhruva et al. 2009 aus den USA ergab sich, dass in zulassungsrelevanten Medizinproduktstudien nur 12 % der primären Endpunkte patientenrelevant waren [27]. Im

Gegensatz hierzu fand eine aktuelle Analyse von 350 RCTs zu chirurgischen Fragestellungen, dass 66 % der Studien einen primären Endpunkt untersuchten, der patientenrelevant war [32]. In der hier vorliegenden Analyse fand sich mit 36 % ein vergleichsweise niedriger Anteil patienten-relevanter primärer Endpunkte. Die große Spannweite dieser Ergebnisse erklärt sich vermutlich dadurch, dass die von Dhruva et al. 2009 und die in der vorliegenden Analyse erfassten Interventionen sich in früheren Phasen der klinischen Entwicklung befanden, wo ein Nutznachweis eine noch geringere Rolle spielt. Insgesamt hängt die Patientenrelevanz von primären Endpunkten auch stark von dem medizinischen Themenfeld ab, das untersucht wird. So ist bekannt, dass nur knapp 20 % der RCTs zu Diabetes mellitus einen patientenrelevanten primären Endpunkt untersuchen [33]. In der hier untersuchten Stichprobe ließ sich vor allem bei vaskulären Medizinprodukten in Kardiologie und Gefäßmedizin erkennen, dass häufig allein Parameter zur Messung einer Gefäßverengung erfasst wurden.

6.5 Registrierung der Studien

Eine Studienregistrierung konnte für etwa 70 % der Therapiestudien bzw. der RCTs festgestellt werden. Dass etwa 30 % der Studien nicht registriert waren, entspricht anderen Analysen, die sich mit chirurgischen RCTs beschäftigten [34,35]. Insgesamt jedoch liegt der Anteil unregistrierter RCTs in der medizinischen Fachliteratur teilweise schon bei unter 5 % [36]. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass viele Studien immer noch erst retrospektiv – also nach Beginn der Patientenrekrutierung – registriert werden. Inwieweit auch in der vorliegenden Analyse retrospektive Studienregistrierungen vorlagen (oder später noch hinzugekommen wären), wurde nicht geprüft.

Dass von den 75 registrierten Studien 71 bei clinicaltrials.gov und nur 4 beim DRKS registriert waren, überrascht etwas, weil bei der EK Berlin auch viele Studien beantragt werden, die ohne Beteiligung ausländischer Studienzentren geplant sind. Offenbar besitzt das clinicaltrials.gov-Register auch in Deutschland einen hohen Bekanntheitsgrad und wird aufgrund seiner Reputation und / oder Bedienerfreundlichkeit bevorzugt. Die Gesamtzahl registrierter Studien in diesen Registern (im April 2017 etwa 250 000 bei clinicaltrials.gov und 6000 im DRKS) deutet in diese Richtung.

6.6 Einfluss der Ethik-Kommission

Die Auswertungen zeigen, dass die am Verfahren beteiligte zuständige EK einen positiven Einfluss auf die Studienmethodik nehmen kann und damit dazu beiträgt, die Qualität von klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten zu verbessern. Allerdings setzt dies eine entsprechend fachlich qualifizierte Besetzung der EKs – insbesondere Biometriker als Mitglieder der EK – voraus, was in Deutschland nicht regelhaft der Fall ist. Im Rahmen der europäischen Medizinprodukteverordnung und der IVD-Verordnung soll das Antragsverfahren für klinische Prüfungen in den Mitgliedstaaten zentralisiert werden. Die zukünftige Rolle und Einbindung von EKs am Antragsverfahren ist derzeit noch offen und obliegt den Mitgliedstaaten. Auf Basis der Ergebnisse dieses Projekts sollte jedoch auch

zukünftig im Interesse der Patienten eine Einbindung fachlich entsprechend qualifizierter EKs – auch zu Aspekten hinsichtlich der inhaltlichen Studienplanung – erfolgen.

Die gesetzlichen Regelungen bieten einer Ethikkommission jedoch bei MPG-Studien weniger inhaltliche Einflussmöglichkeiten als dies bei AMG-Studien möglich ist. Gemäß § 22 Abs. 3 MPG darf die zustimmende Bewertung nur versagt werden, wenn „insbesondere die klinische Prüfung ungeeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit, Leistung oder Wirkung des Medizinproduktes zu erbringen“. Die entsprechende Regelung in § 42 Abs. 1 AMG ist dagegen strenger, weil die zustimmende Bewertung nur versagt werden darf, wenn insbesondere „die klinische Prüfung ungeeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels zu erbringen“. Der Unterschied in den regulatorischen Anforderungen (Leistung versus Wirksamkeit) führt dazu, dass Ethikkommissionen in der Beratung zu MPG-Studien niedrigere methodische Standards in Hinblick auf Studiendesign und Endpunkte als bei AMG-Studien akzeptieren.

6.7 Vergleich zur Arzneimittelforschung

Eine in Analogie zu der hier durchgeführten Analyse zu Studien mit Medizinprodukten erstellte Untersuchung fehlt für den Arzneimittelbereich, sodass in diesem Kontext ein Vergleich zwischen Medizinprodukt- und Arzneimittelstudien schwerfällt. Zwar ist bekannt, dass Arzneimittelzulassungen international zu etwa 90 % bis 95 % auf der Basis von RCTs erfolgen [37,38], diese Zahl lässt jedoch die meist nicht randomisierten Studien in der frühen Arzneimitteltestung (Phase I und II) unbeachtet. Für einen sinnvollen Vergleich der Studiendesigns zwischen Medizinprodukte- und Arzneimittelbereich müsste entweder die vorliegende Analyse auf MPG-Studien einer (nicht definierten) pivotalen Phase III eingeschränkt werden, oder die vorhandenen Analysen von Arzneimittelstudien müssten auf die Phasen I und II erweitert werden. Da beides nicht vorliegt, bleibt offen, ob der RCT-Anteil von 43 aus 65 (66 %) bei Studien zu therapeutischen Medizinprodukten ohne CE-Kennzeichnung oder in anderer Zweckbestimmung als niedrig zu werten ist.

Erkennbar ist jedoch, dass die im Medizinproduktebereich üblichen Patientenzahlen (hier im Median je Studie 120 Patientinnen und Patienten; 140 bei RCTs) deutlich geringer sind als im Arzneimittelbereich, wo im Median 760 Patientinnen und Patienten für eine Zulassungsstudie eingeschlossen werden [38]. Auch der Anteil der MPG-Studien mit Verblindung (hier gut 50 % bei RCTs) weicht klar vom Arzneimittelbereich ab, wo etwa 80 % der Zulassungsstudien doppelblind durchgeführt werden [38].

6.8 Stärken und Schwächen der vorliegenden Analyse

Bislang gab es in Europa keine systematische Analyse derjenigen klinischen Studien, die entweder mit Medizinprodukten vor CE-Kennzeichnung durchgeführt werden oder aus anderen Gründen grundsätzlich einer behördlichen Genehmigung bedürfen. Allein publizierte Studien zu analysieren hätte vermutlich einen verzerrten Eindruck ergeben, weil bislang etwa die Hälfte der Studien zu Medizinprodukten unveröffentlicht bleiben [39]. Es ist daher eine

große Stärke der vorliegenden Untersuchung, dass es erstmals gelungen ist, eine systematische und detaillierte Analyse klinischer Studien in dem insgesamt kaum transparenten Forschungsfeld der Medizinprodukte ermöglicht zu haben.

Es fanden sich teilweise diskrepante Angaben zwischen DIMDI-Formular und Studienprotokoll. Im Rahmen der vorliegenden Analyse wurden bei unterschiedlichen Angaben zu inhaltlichen Details der Studie (beispielsweise zur Zielsetzung) die Angaben im Studienprotokoll für verlässlicher erachtet. Eine Auswertung der Prüfprodukte über die Nomenklaturbezeichnung im DIMDI-Formular konnte mangels unvollständiger Angaben nicht erfolgen, sodass eine Auswertung hinsichtlich der zugehörigen Fachgebiete erfolgte. Im Zuge der Datenerhebung zeigte sich außerdem, dass das DIMDI-Formular stellenweise offensichtlich nicht ausreichend selbsterklärend war und auch Ausfüllhinweise nicht verhindern konnten, dass Felder falsch ausgefüllt wurden.

Als mögliche Schwächen der vorliegenden Analyse sind die Repräsentativität und Größe der Stichprobe zu diskutieren. Nach Auskunft des BfArM vom 03.07.2017 gingen innerhalb des in dieser Analyse betrachteten Zeitraums insgesamt 885 Erstanträge zu MPG-Studien beim BfArM ein. Dabei handelte es sich um 496 Anträge auf Genehmigung und 389 Anträge auf Befreiung von der Genehmigungspflicht⁷. Mit 122 klinischen Studien entspricht die Stichprobe damit knapp 15 % der beim BfArM eingegangenen Erstanträge. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Zahl der Erstanträge größer als die tatsächliche Zahl der Studien ist. So zeigte das BfArM beispielsweise in einer ersten Praxisanalyse aus dem Jahr 2012 [11], dass 14,1 % aller gestellten Erstanträge auf Empfehlung des BfArM zurückgezogen wurden und dies häufig auf eine Neueinreichung derselben Studie nach Überarbeitung der Antragsunterlagen zielte, wodurch diese Studien dann mehrfach in die Antragsstatistik einfließen. Die EK Berlin ist gesetzlich zuständig für alle klinischen Prüfungen im Land Berlin, sodass sowohl Universitätskliniken als auch nicht universitäre oder ambulante Einrichtungen umfasst sind. Auch wenn durch die hohe Dichte universitärer Kliniken und die Hauptstadtposition Berlins möglicherweise eine Positivselektion klinischer Studien stattgefunden hat (im Sinne von besonders hochwertigen Studien), erscheint es schwer vorstellbar, dass bei einer anderen oder deutschlandweiten Stichprobe deutlich andere Ergebnisse erzielt worden wären. Umgekehrt könnten die Ergebnisse für Europa insgesamt eine Aussagekraft besitzen, weil in Deutschland ein überproportional großer Anteil klinischer Prüfungen zu noch nicht CE-gekennzeichneten Produkten durchgeführt wird [11]. Während die Zahl von 122 Studien hinreichend groß erscheint, um die Kernfragen des vorliegenden Berichts beantworten zu können, wäre es jedoch wünschenswert, eine gleichartige Analyse an einer größeren Stichprobe später wiederholen zu können, auch um eventuelle zeitliche Veränderungen genauer beobachten zu können.

⁷ In bestimmten Fällen kann der Hersteller bei der BOB eine Befreiung von der Genehmigungspflicht beantragen, unabhängig davon ist jedoch eine zustimmende Bewertung der zuständigen EK notwendig – siehe § 20 Abs. 1 Satz 2 und 3 MPG i. V. m. § 7 MPKPV.

6.9 Ausblick

Aus der jüngst verabschiedeten neuen EU-Medizinprodukte-Verordnung [7] sind vor allem 2 Aspekte relevant für die vorliegende Analyse: Zum einen werden in Zukunft regelhaft für neue Klasse-III-Produkte Daten aus klinischen Prüfungen vorzulegen sein (vgl. Artikel 61 Satz 4 in [7]). Weiterhin wird es jedoch keine Pflicht geben, dass solche klinischen Prüfungen ein vergleichendes oder auch randomisiertes Design aufweisen. Dennoch ist davon auszugehen, dass sich die Qualität der klinischen Studien zu Medizinprodukten verbessert. Dies betrifft nicht nur den Studientyp, sondern auch die angemessene Probandenzahl und die Auswahl eines patientenrelevanten primären Endpunkts (vgl. Anhang in XV in [7]). Daher besteht die Hoffnung, dass Nutzenbewertungen neuer Medizinproduktemethoden in Zukunft bessere Evidenz als bislang verwenden können [40]. Neu eingeführt wird über die EU-Medizinprodukte-Verordnung zum 2. die Pflicht, aus einer klinischen Prüfung die zentralen Ergebnisse zu veröffentlichen (vgl. Artikel 77 Satz 7 in [7]). Dies gilt auch für klinische Prüfungen zu bereits CE-gekennzeichneten Produkten. Dies wird es erlauben, Analysen wie die hier vorliegende in Zukunft einfacher zu erstellen, weil die Gesamtheit aller Studien in Deutschland oder Europa öffentlich bekannt und recherchierbar ist.

7 Fazit

Ein hoher Anteil an MPG-Studien wird als RCT geplant und betrachtet außerdem Fragestellungen zur Wirksamkeit, was die regulatorischen Anforderungen an den Marktzugang in Europa übersteigt. Die von Herstellern 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.

8 Literatur

1. Rat der Europäischen Gemeinschaften. Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte [online]. 11.10.2007 [Zugriff: 24.05.2017]. URL: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:01993L0042-20071011>.
2. Rat der Europäischen Gemeinschaften. Richtlinie 90/385/EWG des Rates vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte (90/385/EWG) [online]. 11.10.2007 [Zugriff: 24.05.2017]. URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1990L0385:20071011:de:PDF>.
3. Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union. Richtlinie 98/79/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika [online]. 07.08.2009 [Zugriff: 24.05.2017]. URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1998L0079:20090807:de:PDF>.
4. Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz - MPG) [online]. 23.12.2016 [Zugriff: 25.05.2017]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/mpg/gesamt.pdf>.
5. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Medizinproduktrecht [online]. 02.05.2017 [Zugriff: 25.05.2017]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/mpg/recht>.
6. Bundesverband Medizintechnologie. Konformitätsbewertungsverfahren für Medizinprodukte: auf einen Blick. Berlin: BVMed; 2009.
7. Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union. Verordnung 2017/745 (EU) vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates. Amtsblatt der Europäischen Union 2017; 60(L117): 1-175.
8. Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union. Verordnung 2017/746 (EU) vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika und zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und des Beschlusses 2010/227/EU der Kommission. Amtsblatt der Europäischen Union 2017; 60(L117): 176-332.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur Änderung medizinproduktrechtlicher Vorschriften v. 29.07.2009. Bundesgesetzblatt Teil 1 2009; (48): 2326-2339.
10. Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MPKPV) [online]. 25.07.2014 [Zugriff: 24.11.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/mpkpv/gesamt.pdf>.
11. Fischer T, Renisch B, Broich K. Genehmigungsverfahren von klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten: erste Praxisanalyse des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012; 55(2): 270-276.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
13. Deutsches Institut für Normung. Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen: gute klinische Praxis (ISO 14155:2011 + Cor. 1:2011); deutsche Fassung EN ISO 14155:2011 + AC:2011. Berlin: Beuth; 2012.
14. Neugebauer EAM, Rath A, Antoine SL, Eikermann M, Seidel D, Koenen C et al. Specific barriers to the conduct of randomised clinical trials on medical devices. *Trials* 2017; 18(1): 427.
15. Bundesverband Medizintechnologie. BVMed-Jahresbericht 2016/17. Berlin: BVMed; 2017. URL: <https://www.bvmed.de/download/bvmed-jahresbericht2017>.
16. Pereira TV, Horwitz RI, Ioannidis JP. Empirical evaluation of very large treatment effects of medical interventions. *JAMA* 2012; 308(16): 1676-1684.
17. Faris O, Shuren J. An FDA viewpoint on unique considerations for medical-device clinical trials. *N Engl J Med* 2017; 376(14): 1350-1357.
18. Storz-Pfennig P, Schmedders M, Dettloff M. Trials are needed before new devices are used in routine practice in Europe. *BMJ* 2013; 346: f1646.
19. Zens Y, Fujita-Rohwerder N, Windeler J. Nutzenbewertung von Medizinprodukten. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2015; 58(3): 240-247.
20. Seidel D, Brass P, Sehnke N, Jakob V, Eglmeier W, Neugebauer EAM. Nutzenbewertung von Medizinprodukten in der chirurgischen Praxis: Probleme und Lösungsmöglichkeiten. *Chirurg* 2014; 85(5): 407-415.
21. Schnell-Inderst P, Mayer J, Lauterberg J, Hunger T, Arvandi M, Conrads-Frank A et al. Health technology assessment of medical devices: what is different? An overview of three European projects. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2015; 109(4-5): 309-318.
22. Keltie K, Bousfield DR, Cole H, Sims AJ. Medical Technologies Evaluation Programme: a review of NICE progression decisions, 2010-2013. *Health Policy Technol* 2016; 5(3): 243-250.
23. Food and Drug Administration. Design considerations for pivotal clinical investigations for medical devices: guidance for industry, clinical investigators, institutional review boards and Food and Drug Administration staff [online]. 07.11.2013 [Zugriff: 15.05.2017]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM373766.pdf>.
24. Sedrakyan A, Campbell B, Merino JG, Kuntz R, Hirst A, McCulloch P. IDEAL-D: a rational framework for evaluating and regulating the use of medical devices. *BMJ* 2016; 353: i2372.

25. Tarricone R, Torbica A, Drummond M. Key recommendations from the MedtecHTA project. *Health Econ* 2017; 26(Suppl 1): 145-152.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Stellungnahme des IQWiG zur öffentlichen Anhörung des Gesundheitsausschusses des Bundestags „Sicherheit, Wirksamkeit und gesundheitlichen Nutzen von Medizinprodukten besser gewährleisten“ BT-Drs. 17/8920 und „Mehr Sicherheit bei Medizinprodukten“ BT-Drs. 17/9932 am 27. Juni 2012 in Berlin [online]. 26.06.2012 [Zugriff: 24.05.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/12_06_26_IQWiG_Stellungnahme_Medinprodukte.pdf.
27. Dhruva SS, Bero LA, Redberg RF. Strength of study evidence examined by the FDA in premarket approval of cardiovascular devices. *JAMA* 2009; 302(24): 2679-2685.
28. Rathi VK, Krumholz HM, Masoudi FA, Ross JS. Characteristics of clinical studies conducted over the total product life cycle of high-risk therapeutic medical devices receiving FDA premarket approval in 2010 and 2011. *JAMA* 2015; 314(6): 604-612.
29. Zheng SY, Dhruva SS, Redberg RF. Characteristics of clinical studies used for US Food and Drug Administration approval of high-risk medical device supplements. *JAMA* 2017; 318(7): 619-625.
30. El Dib R, Tikkinen KAO, Akl EA, Gomaa HA, Mustafa RA, Agarwal A et al. Systematic survey of randomized trials evaluating the impact of alternative diagnostic strategies on patient-important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2017; 84: 61-69.
31. Ferrante di Ruffano L, Davenport C, Eisinga A, Hyde C, Deeks JJ. A capture-recapture analysis demonstrated that randomized controlled trials evaluating the impact of diagnostic tests on patient outcomes are rare. *J Clin Epidemiol* 2012; 65(3): 282-287.
32. Adie S, Harris IA, Naylor JM, Mittal R. Are outcomes reported in surgical randomized trials patient-important? A systematic review and meta-analysis. *Can J Surg* 2017; 60(2): 86-93.
33. Gandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A, Mullan RJ, Flynn DN, Elamin MB et al. Patient-important outcomes in registered diabetes trials. *JAMA* 2008; 299(21): 2543-2549.
34. Killeen S, Sourallous P, Hunter IA, Hartley JE, Grady HL. Registration rates, adequacy of registration, and a comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials published in surgery journals. *Ann Surg* 2014; 259(1): 193-196.
35. Hannink G, Gooszen HG, Rovers MM. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized clinical trials of surgical interventions. *Ann Surg* 2013; 257(5): 818-823.
36. Huser V, Cimino JJ. Evaluating adherence to the International Committee of Medical Journal Editors' policy of mandatory, timely clinical trial registration. *J Am Med Inform Assoc* 2013; 20(e1): e169-e174.

37. Hatswell AJ, Baio G, Berlin JA, Irs A, Freemantle N. Regulatory approval of pharmaceuticals without a randomised controlled study: analysis of EMA and FDA approvals 1999-2014. *BMJ Open* 2016; 6(6): e011666.
38. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Krumholz HM, Ross JS. Clinical trial evidence supporting FDA approval of novel therapeutic agents, 2005-2012. *JAMA* 2014; 311(4): 368-377.
39. Chang L, Dhruva SS, Chu J, Bero LA, Redberg RF. Selective reporting in trials of high risk cardiovascular devices: cross sectional comparison between premarket approval summaries and published reports. *BMJ* 2015; 350: h2613.
40. Wild C, Sauerland S, Schnell-Inderst P. Closing the gap between regulatory and HTA requirements for approval and reimbursement of high-risk medical devices in Europe. *J Med Dev Reg* 2017; 14(4): 27-40.

Anhang A – Extraktionsbogen

Für die Extraktion der Daten wurde der im Folgenden dargestellte Extraktionsbogen verwendet.

GA14-05: Extraktionsbogen "MPG-Studien"

LaGeSo-Antragsnummer	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.	Lfd. Nr. IQWiG	Klicken Sie hier, um Text einzugeben. <i>(Mit 001 beginnen)</i>
Basis der Extraktion	<input type="checkbox"/> DIMDI Formular Erstantrag <input type="checkbox"/> Prüfplan Erstantrag <i>Bei überarbeiteten Prüfplänen letzte Seite ausfüllen und hier unter Sonstiges spezifizieren.</i>	<input type="checkbox"/> Sonstiges <i>(Bitte im Freitextfeld detaillieren)</i> Klicken Sie hier, um Text einzugeben.	
Status der Studie	Wählen Sie ein Element aus. Klicken Sie hier, um Text einzugeben.		
EK	EK Berlin zuständig? Wählen Sie ein Element aus. Falls ja, Votum EK Berlin: Wählen Sie ein Element aus. <i>Auswahl 3 bitte hier detaillieren. Auswahl 2 bitte auf letzter Seite (Abschnitt „Amendements“) detaillieren.</i> Klicken Sie hier, um Text einzugeben. Falls nein, siehe letzte Seite (Abschnitt „Stellungnahme als beteiligte EK“).		

Bearbeitungshinweise: Zur Anonymisierung (Produkt-)Eigennamen durch XXX, Modellbezeichnungen durch YYY, Materialzusammensetzung/-beschaffenheit durch MMM, Studienname durch SSS ersetzen. Falls mehrere, dann durchnummerieren (XXX1, XXX2, ...). Ggf. „eigene“ Einträge in doppelt eckige Klammern [[...]] setzen. Jedes Feld bitte ersichtlich bearbeiten / ausfüllen.

Datenextraktion DIMDI Antragsformular (i. d. R. Erstantrag)

Antragstyp	Wählen Sie ein Element aus.
Zuständige BOB	Wählen Sie ein Element aus.
Prüfstellen (ohne LKP)	Anzahl in Deutschland: Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
MP-Art	Wählen Sie ein Element aus.
Produktbezeichnung / -beschreibung	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.

Nomenklatur	Wählen Sie ein Element aus. Nomenklaturbezeichnung: Klicken Sie hier, um Text einzugeben. Nomenklaturcode: Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Kombinations- produkt MP-AM	Wählen Sie ein Element aus. Falls ja, spezifizieren: Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Tierischer Ursprung?	Wählen Sie ein Element aus. Falls ja, spezifizieren: Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Stoff / Derivat aus menschl. Blut?	Wählen Sie ein Element aus. Falls ja, spezifizieren: Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Trägt MP bereits CE-Kennzeichen?	Wählen Sie ein Element aus. Wenn ja, Medizinprodukt mit... Wählen Sie ein Element aus. Risikoklasse: Wählen Sie ein Element aus. Falls neue Zweckbestimmung, welche: Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Falls IVD (s. DIMDIV)	Angaben zum Vergleichsprodukt (<i>sofern vorhanden</i>) Wählen Sie ein Element aus. Ggf. spezifizieren: Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Art der Prüfung	Wählen Sie ein Element aus.
EUDAMED ID	Wählen Sie ein Element aus.
Selbstanwendung? (s. DIMDIV)	Wählen Sie ein Element aus.
Multizentrisch?	Wählen Sie ein Element aus. Falls ja: Wählen Sie ein Element aus.
Andere Staaten	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Geplanter Beginn	Klicken Sie hier, um ein Datum einzugeben. (<i>Monat/Jahr, angeklickter Tag egal</i>)
Geplantes Ende	Klicken Sie hier, um ein Datum einzugeben. (<i>Monat/Jahr, angeklickter Tag egal</i>)

Zahlen...	<p>Geplante Patienten / Probandenzahl gesamt: Klicken Sie hier, um Text einzugeben.</p> <p>Davon in Deutschland: Klicken Sie hier, um Text einzugeben.</p> <p>Geplante Anzahl der eingesetzten Produkte: Klicken Sie hier, um Text einzugeben.</p> <p>Geplante Anzahl der Anwendungen je Proband: Klicken Sie hier, um Text einzugeben.</p> <p>Maximale Zeitdauer Patientennachsorge: Klicken Sie hier, um Text einzugeben.</p>
Primärziel	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.

Datenextraktion Prüfplan (i. d. R. Erstantrag)Medizinprodukt / Indikation

Beschreibung MP	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Zweckbestimmung MP	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Population / Indikation	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Risikoklasse	Wählen Sie ein Element aus.
Präklinische Daten	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Klinische Daten	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Schulungsbedarf / Qualifikation des Anwenders	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Behandlungsalternativen	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Konkurrenz- / Vorgängerprodukte?	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.

Weitere Details zur Studie

Studienregistereintrag vorhanden?	Wählen Sie ein Element aus. Falls ja, welche(s) Register? Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Fragestellung / Zielsetzung	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Studientyp	Klicken Sie hier, um Text einzugeben. Begründung für die Wahl des Studientyps: Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Behandlungszuteilung / Concealment [bei randomisierten Studien]	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Verblindung	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
PICO „I“ (Intervention)	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
PICO „C“ (Vergleichsintervention)	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Primäre Endpunkte	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Sekundäre Endpunkte	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Explorative Endpunkte	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Sicherheitsendpunkte / Adverse Events	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Störgrößen (Confounder) [bei nicht randomisierten Studien]	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Subgruppenanalysen	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Statistische Planung / Methodik	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.

Auswertungsstrategie (ITT / PP / ...)	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Studiendauer	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Sonstiges (z. B. Prüfung AM und MP in einer Studie)	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.

Amendments (in chronologischer Reihenfolge – pro Vorgang bitte eine weitere gelbe Tabelle ausfüllen)

Grund für Änderung des Prüfplans 1	Wählen Sie ein Element aus. Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Resultierende Prüfplanänderungen 1	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
Votum EK 1	Wählen Sie ein Element aus. Ggf. Erläuterung (falls EK Berlin nicht zuständig, sondern lediglich beteiligt): Klicken Sie hier, um Text einzugeben.

Stellungnahme zu Erstantrag als beteiligte EK (d. h. wenn EK Berlin nicht zuständig ist)

Kritikpunkte Prüfplan / Methodik	Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
---	---------------------------------------

Diskrepanzen, die beim Extrahieren aufgefallen sind / Sonstige Anmerkungen

Klicken Sie hier, um Text einzugeben.
