

# Design und Auswertung einer Medizinproduktstudie – nur die Variation einer Arzneimittelstudie?

Mit überarbeiteten Richtlinien und Verordnungen für Medizinprodukte werden die Standards der klinischen Forschung in diesem Bereich immer mehr denen für Arzneimittel angeglichen. Im Detail zeigen sich jedoch Unterschiede, die sich grundlegend auf Design und Auswertung einer Medizinproduktstudie auswirken können.



## Der allgemeine Rahmen – Medizinprodukte und Arzneimittel

Arzneimittel sind vor allem durch eine vorwiegend pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung charakterisiert. Vor der Markteinführung eines Arzneimittels muss gemäß § 25 Absatz 2 AMG ein Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit und eines günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses anhand von klinischen Studien erfolgen. Ein solcher Nachweis bezieht sich dabei immer auf ein bestimmtes therapeutisches Anwendungsgebiet, Patientenkollektiv und Dosierungsschema.

Die hierfür benötigten klinischen Studien folgen in der Regel einem fest definierten Ablauf, beginnend mit Phase-1-Studien zur Verträglichkeit und Pharmakokinetik über Phase-2-Studien zur Dosisfindung hin zu den konfirmatorischen Phase-3-Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit in der angestrebten Indikation. Neben den ICH-Richtlinien existieren weitere, teilweise sehr detaillierte regulatorische Empfehlungen, welche zusammen genommen die Erwartungen der Zulassungsbehörden an Design und Auswertung einer klinischen Studie klarstellen. Als Konsequenz kann ein va-

lides Studiendesign in vielen Indikationen fast schon aus dem Baukasten einschlägiger Empfehlungen und Regularien zusammengesetzt werden.

Anders verhält es sich bei Medizinprodukten, deren Hauptwirkung vorwiegend auf physikalischen Mechanismen beruht. Sie umfassen ein extrem breites Produktspektrum von Pflaster, Spritzen, Implantate, Dialysegeräte, Beatmungsgeräte über in-vitro-Diagnostika bis hin zu Software, welche zum Zwecke des einwandfreien Funktionierens eines Medizinprodukts eingesetzt wird.

Bevor ein Medizinprodukt in den Verkehr gebracht werden darf, muss es seine Eignung für den vorgesehenen Verwendungszweck im Rahmen eines Konformitätsbewertungsverfahrens gemäß § 6 Absatz 2 MPG nachweisen (CE-Zertifizierung). Dieser Nachweis erfolgt gemäß § 19 Absatz 1 MPG durch eine klinische Bewertung auf der Basis von klinischen Daten. Klinische Daten stammen dabei aus

- klinischen Studien mit dem betreffenden Medizinprodukt,
- Studien aus der Fachliteratur über ein dem betreffenden Medizinprodukt nachweislich gleichartiges Produkt oder

- Berichten über sonstige klinische Erfahrungen mit dem betreffenden oder einem nachweislich gleichartigen Medizinprodukt (§ 3 Nr. 25 MPG).

Vor diesem Hintergrund ist die Notwendigkeit einer klinischen Studie zur CE-Zertifizierung nicht unmittelbar gegeben, sondern erschließt sich meist erst durch eine klinische Bewertung.

### Der Kern – die Studienfragestellung

Ausgangspunkt einer jeden Studie ist die zu untersuchende wissenschaftliche Fragestellung. Diese ergibt sich bei Medizinprodukten häufig aus einer klinischen Bewertung.

Wie eine klinische Bewertung korrekt durchgeführt werden sollte, wird in der EU-Richtlinie MEDDEV 2.7.1 Rev. 3 von 2009 beschrieben. Autoren einer klinischen Bewertung benötigen grundsätzlich nachweisbare Kenntnisse der Gerätetechnologie und deren Anwendung, der Forschungsmethodik (Studiendesign und Biostatistik) sowie der Diagnostik und Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung. Gegenstand einer klinischen Bewertung ist die Sicherheit und Leistungsfähigkeit (performance) des Medizinprodukts. Sie umfasst die Erhebung und Analyse von klinischen Daten. Die Sicherheit und Leistungsfähigkeit wiederum bestimmt sich entscheidend aus den in Richtlinien vorgeschriebenen grundlegenden Anforderungen an das Produkt, dessen Zweckbestimmung und Risikobewertung.

Die Leistungsfähigkeit eines Medizinproduktes bezieht sich dabei primär auf eine adäquate Funktionsweise, welche im Gegensatz zu Arzneimitteln nicht notwendigerweise mit einem direkten positiven Nutzen für den Patienten assoziiert ist. Ein einfaches Beispiel hierfür sind Spritzen, deren Nutzen für den Patienten sich erst durch die applizierten Wirkstoffe ergibt. Ein anderes Beispiel sind Dialysegeräte, deren therapeutischer Nutzen in erster Linie durch eine vom Therapeuten festgelegte Kombination aus Art, Dosis und Häufigkeit der Dialyse erzielt wird.

Häufig unterliegt der physikalische Wirkmechanismus eines Medizinprodukts keinem relevanten Einfluss durch den Patienten. In diesem Fall kann die klinische Bewertung der Leistungsfähigkeit sogar ausschließlich auf der Basis von nicht-klinischen Versuchen und Simulationen erfolgen (z.B. Biokompatibilitätsuntersuchungen).

Folglich liegt für Medizinprodukte der Fokus konfirmatorischer klinischer Studien vor CE-Zertifizierung häufig auf Aspekten der Sicherheit, während der therapeutische Nutzen meist erst nach CE-Zertifizierung auf einer breiteren Datenbasis untersucht wird. Dies steht in einem deutlichen Gegensatz zu Arzneimitteln. Bei diesen haben Zulassungsstudien in der Regel einen konfirmatorischen Nachweis der Wirksamkeit zum Ziel.

### Das Prinzip – das Studiendesign

Grundsätzlich soll ein Studiendesign die Studienfragestellung mit minimaler Verzerrung (Bias) und maxima-

ler Präzision beantworten. Die Formulierung einer Studienfragestellung sollte deshalb immer präzise genug sein, um die Eignung des gewählten Studiendesigns beurteilen zu können. Beides gilt unabhängig von der Art des untersuchten Produktes und der Fragestellung.

Tabelle 1 fasst Unterschiede zwischen Arzneimitteln und Medizinprodukten zusammen, welche sich auf das Design einer klinischen Studie auswirken können.

Wie bereits dargestellt, geht es bei der Mehrzahl der Arzneimittelstudien um den Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung („efficacy“), wohingegen der Fokus bei Medizinproduktstudien auf einer sicheren Anwendung und der Leistungsfähigkeit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch liegt („effectiveness“). Dadurch ist das für Arzneimittel die höchstmögliche Evidenz liefernde Design einer kontrollierten, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie nicht immer der Fragestellung einer Medizinproduktstudie angemessen.

Studiendesigns anderer Forschungsdisziplinen wie z.B. der Epidemiologie können hier ein adäquateres Instrumentarium zur Erlangung von klinischer Evidenz zur Verfügung stellen. Konsequenterweise benennt die MEDDEV 2.7/4 Richtlinie von 2010 neben randomisierten kontrollierten Studien auch Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien und Fallserien als mögliche Studiendesigns.

Bei der Planung einer Medizinproduktstudie bedarf die Spezifikation der betrachteten Untersuchungseinheiten besonderer Beachtung. In Studien mit Mehrfachanwendungen eines Medizinprodukts kann es angezeigt sein, anstelle von Patienten Behandlungen zu betrachten. Für Studien mit Implantaten, welche mehrfach in einen Patienten implantiert werden können (z.B. Zahnimplantate), ist festzulegen, ob das einzelne Implantat oder der behandelte Patient die interessierende Untersuchungseinheit darstellt. In solchen Fällen muss das Verzerrungspotential des Patienten auf die Studienergebnisse evaluiert und entsprechend im Design berücksichtigt werden (z.B. als Stratifizierungsvariable).

Sind in einer Studie konkrete quantitative Aussagen der Zweckbestimmung zu überprüfen, ist meistens keine Vergleichsgruppe notwendig. Beispiel hierfür wäre eine Zahnimplantat-Studie zum Nachweis einer durchschnittlichen Einheilungszeit von 8 Wochen. In einem solchen Fall gewinnt die Repräsentativität der erhobenen Daten für die angestrebte Zielgruppe des Produkts an Relevanz. Das Auswahlverfahren zur Selektion von Prüfarzten und Patienten gerät hier zum essentiellen Teil des Studiendesigns und bedarf besonderer Beschreibung im Prüfplan. Adäquate Methoden hierfür sind am ehesten in der Epidemiologie und statistischen Versuchsplanung zu finden.

Die Bestimmung einer geeigneten Kontrollgruppe oder Vergleichstherapie kann in einer vergleichenden Medizinproduktstudie eine besondere Herausforderung sein. So existiert häufig kein geeigneter Therapiestandard für aktive Kontrollen und/oder die Etablierung einer Placebo-Gruppe ist aus ethischen Gründen nicht möglich. Der behandelte Patient kann zudem nur dann als eigene Kontrolle dienen, wenn die Pathogenese der zugrundeliegenden

Arzneimittel	Medizinprodukt	Konsequenzen für Medizinproduktstudien
Neue Arzneimittel werden in der Regel von/mit großen Pharmafirmen entwickelt	Medizinprodukte werden häufig von kleinen Firmen und/oder Ärzten entwickelt	- Vorhandene Ressourcen (Zeit, Geld) erlauben keine umfangreichen Studienprogramme und große Fallzahlen
Wirkstoffe bleiben in der Regel im Laufe ihres Lebenszyklus unverändert	Medizinprodukte werden häufig schrittweise weiterentwickelt und verbessert; Lebenszyklus eines Medizinproduktes ist in der Regel deutlich kürzer als der eines Arzneimittels	- Zur CE-Zertifizierung reichen bei kleineren Veränderungen am Produktdesign oft Laborversuche und Tiermodelle aus - Ergebnisse von Langzeitstudien zum Zeitpunkt der Auswertung nur noch von geringer Relevanz
Einnahme erfolgt meistens durch Patienten gemäß Dosierungsempfehlung aus der Fachinformation	Anwendung in erster Linie durch Fachpersonal; bei Implantaten individuelle Anpassung des Produktes für den Patienten manchmal Bestandteil des bestimmungsgemäßen Gebrauchs	- Leistungsfähigkeit des Produktes ist maßgeblich durch Anwender beeinflusst. - Der Anwender kann nicht bezüglich der untersuchten Intervention verblindet werden - Festlegung einer allgemeingültigen, therapeutisch wirksamen „Dosis“ oft weder möglich noch sinnvoll
Arzneimittelwirkung verschwindet nach Absetzen des Medikaments	Effekt des Medizinproduktes nicht immer reversibel. Beispiel: Implantation und Entfernen von Implantaten benötigen häufig operativen Eingriff mit ggfs. irreversiblen Schäden am Patienten	- Einführung einer Kontrollgruppe ethisch nicht immer vertretbar (z.B. Scheinoperationen) - Fehlende Alternativtherapien zur Verwendung als Kontrollgruppe - Untersuchung der Langzeitperformance erfolgt häufig über Fehleranalysen und Kontrollen des Produktdesigns
Medikamente können nicht mehrfach angewendet werden	Manche Medizinprodukte können mehrfach verwendet werden (z.B. Dialysegeräte, Blutdruckmessgeräte)	- Gegenseitige Beeinflussung einzelner Anwendungen z.B. durch Produktverschleiß oder Übertragung von Keimen. - Anwendung anstelle von Patient als sinnvolle Untersuchungseinheit für Fallzahlschätzung, Auswertung und Interpretation
Anwendung des Medikaments benötigt kein aufwändiges Training	Ordnungsgerechte Produkthanwendung von Qualifikation und Erfahrung des Anwenders abhängig	- Vorerfahrungen und studienspezifische Trainingseffekte können externe Validität des Sicherheitsprofils einer Studie in Frage stellen

Tabelle 1 Vergleich Arzneimittel versus Medizinprodukte (basierend auf Becker, 2006)

Erkrankung ausreichend bekannt ist und der Patientenstatus vor Beginn einer weiteren Studienintervention in den Zustand bei Studienbeginn „zurückgesetzt“ werden kann. Auch hier können Fall-Kontroll-Studien eine methodische Alternative sein.

Damit Studienergebnisse verallgemeinerbar sind, dürfen die untersuchten Vergleichsgruppen keine relevanten Verzerrungen bezüglich der Auswahl Ihrer Untersuchungseinheiten (Produkt, Patient, Anwendung) aufweisen. Für vergleichende klinische Studien gilt dies durch eine verblindete und zufällige Zuordnung der Untersuchungseinheiten (ggfs. stratifiziert nach wichtigen Störvariablen) auf die entsprechenden Studieninterventionen als gewährleistet. Ist eine Randomisierung nicht möglich, bietet sich wiederum das Design einer Fall-Kontroll-Studie als Alternative an.

Eine Besonderheit von Medizinprodukten ist, dass ihre Sicherheit und Leistungsfähigkeit vom Anwender abhängt. Als Folge können Studienergebnisse maßgeblich durch den Anwender (Prüfärztl, study nurse) beeinflusst werden. Verursacht wird dies insbesondere durch Vorerfahrungen mit Studien- und Kontrollinterventionen und der Lernkurve im Studienverlauf; letztere resultiert aus Erfahrungsgewinn, studienspezifischen Schulungen sowie ausführlichen Studiendokumenten. So kann es zur Vermeidung von verzerrten Studienergebnissen sinnvoll sein, bei der Auswahl von Prüfärzten sowie bei der Zuordnung von Patienten zu Prüfärzten methodische Aspekte mit einfließen zu lassen.

Bei Medizinproduktstudien ist die Verblindung der Intervention für Anwender und Patienten oft nicht möglich. Die Kenntnis der angewandten Intervention kann

die Erhebung der Studienendpunkte unbeabsichtigt verzerren. Um dies zu vermeiden, können wichtige Studienendpunkte von einer dritten Person erhoben werden, welche in Unkenntnis über die angewandte Intervention verbleibt. Auch die Verwendung objektiv messbarer Endpunkte („harte“ Endpunkte) ist eine geeignete Maßnahme zur Reduzierung solcher Verzerrungen.

Analog zu Arzneimittelstudien können Begleittherapien einen substantiellen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit des untersuchten Medizinproduktes haben. Dies gilt in besonderem Maße für Implantats-Studien, bei welchen unterschiedliche Operationstechniken zu Verzerrungen der Studienergebnisse führen können. Ein wichtiger Aspekt des Studiendesigns kann es dann sein, einheitliche und realisierbare Behandlungsprotokolle festzulegen.

Das Budget einer Medizinproduktstudie ist in der Regel deutlich geringer als das einer Arzneimittelstudie. Aus diesem Grund müssen klinische Medizinproduktstudien im Allgemeinen mit deutlich kleineren Fallzahlen auskommen. Eine Möglichkeit, dieser Herausforderung zu begegnen, ist es, offene Fragen in der klinischen Bewertung durch eine geschickte Kombination von klinischen und nicht-klinischen Studien zu beantworten.

**Die Darstellung – die statistische Auswertung**

Das statistische Modell zu einer klinischen Studie und die damit verbundenen induktiven Analysen sind eng an das gewählte Studiendesign geknüpft. Bei der statistischen Auswertung einer Medizinproduktstudie ist jedoch die jeweils relevante Untersuchungseinheit (Produkt, Patient, Anwendung) besonders im Auge zu behalten.

Dies gilt insbesondere bei der Auswertung unerwünschter Ereignisse. Die Definition eines unerwünschten Ereignisses beinhaltet sowohl für Medizinprodukte als auch für Arzneimittel eine unerwünschte Verschlechterung eines Gesundheitszustandes. Auch die Kriterien bezüglich des Schweregrades eines unerwünschten Ereignisses sind vergleichbar. Allerdings können unerwünschte Ereignisse, für die ein Zusammenhang mit dem untersuchten Produkt vermutet wird, bei Medizinprodukten nicht nur beim Patienten, sondern auch beim Anwender oder anderen mit dem Produkt in Verbindung kommenden Personen auftreten.

Dies hat Konsequenzen für die deskriptive Darstellung unerwünschter Ereignisse. Wird bei Arzneimittelstudien standardmäßig die relative Häufigkeit der betroffenen Patienten auf Basis aller in die Studie eingeschlossenen Patienten berechnet, ist bei Medizinproduktstudien eine Bestimmung des Nenners zur Berechnung von relativen Häufigkeiten nicht mehr trivial. Zwar kann die Anzahl aller Anwender innerhalb einer Studie noch relativ leicht bestimmt werden. Eine quantifizierbare Festlegung des sonstigen Personenkreises mit einer potentiellen Gesundheitsgefährdung durch das Medizinprodukt ist hingegen nahezu unmöglich. Für die Auswertung scheint deshalb eine getrennte Darstellung unerwünschter Ereignisse nach Personenkreis sinnvoll.

Besteht das Medizinprodukt aus mehreren Komponenten, so wird häufig der Zusammenhang eines unerwünschten Ereignisses mit dem Medizinprodukt komponentenweise bewertet. Die Richtlinie MEDDEV 2.7/4 von 2010 sieht zudem neben der Bewertung des Zusammenhangs mit dem untersuchten Medizinprodukt auch eine Bewertung des Zusammenhangs mit der angewandten Prozedur vor.

Zusätzlich zu unerwünschten Ereignissen müssen in einer Studie auch Produktmängel des Medizinprodukts dokumentiert werden. Produktmängel sind Unzulänglichkeiten eines Medizinprodukts in Bezug auf seine Identität, Qualität, Haltbarkeit, Beständigkeit, Sicherheit oder Leistungsfähigkeit (ISO 14155 deutsche Fassung 2012). Im Normalfall genügt es, dokumentierte Produktmängel im Studienbericht aufzulisten. Im Falle einer aggregierten Darstellung müssen Produktmängel jedoch anhand eines geeigneten Systems klassifiziert werden. Dieses sollte dann nach Möglichkeit bereits vor Studienbeginn festgelegt werden.

### Schlussfolgerungen

Medizinproduktstudien umfassen ein deutlich breiteres Spektrum an Fragestellungen als Arzneimittelstudien. So stehen bei Medizinprodukten Fragen zur Sicherheit und Leistungsfähigkeit („Effectiveness“) im Vordergrund, welche die Verwendung anderer Studiendesigns als das einer randomisierten, doppelblinden Studie notwendig machen können. Bei der Entwicklung eines Studiendesigns müssen Studienfragestellung und Wirkmechanismus des betrachteten Medizinprodukts immer mit

berücksichtigt werden. Dies macht Planung und Bewertung von Studiendesigns für Medizinprodukte deutlich schwerer standardisierbar und erfordert ein breites Spektrum an methodischem Wissen und genaue Kenntnisse über Anwendung und Eigenschaften des untersuchten Produkts.

#### LITERATUR:

- Becker, Karen M. (2006): Clinical trials in development and marketing of medical devices; in: Clinical evaluation of medical devices: principles and case studies, second edition, edited by: K.M. Becker and J. J. Whyte, Humana Press Inc., Totowa, NJ
- MEDDEV 2.7/1 Rev.3. Clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies. Fassung Dezember 2009
- MEDDEV 2.7/3. Clinical investigations: serious adverse event reporting under directives 90/385/EEC and 93/42/EEC. Fassung Dezember 2010
- MEDDEV 2.7/4. Guidelines on clinical investigation: a guide for manufacturers and notified bodies. Fassung Dezember 2010
- DIN EN ISO 14155:2010-01. Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen - Gute klinische Praxis; Deutsche Fassung EN ISO 14155:2011 + AC:2011. Fassung Januar 2012
- Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz – MPG). Fassung 24.07.2010
- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz AMG). Fassung 17.07.2009



#### MONIKA ROST

Senior Biostatistician  
GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH  
Lessingstraße 14, D-80336 München  
E-Mail: m.rost@gkm-therapieforschung.de  
www.gkm-therapieforschung.de

— Anzeige —

GPR

KM

MPB

GCP

Berlin | Bremen | Hamburg | Köln | Leipzig | Mannheim | München | Nürnberg

PHARMAAKADEMIE  
20 JAHRE SEMINARERFAHRUNG

**GCP-Online-Training**

Für Ärzte und CRA.

Erwerben Sie Fortbildungspunkte  
bequem von zu Hause aus.

Besuchen Sie uns unter  
[www.pharmaakademie.com](http://www.pharmaakademie.com)

Pharmaakademie Tom Chilcott e. K.  
Unser Lieben Frauen Kirchhof 20 | 28195 Bremen  
Fon +49 (0)421 3 46 13-0 | Fax +49 (0)421 3 46 13-33  
kontakt@pharmaakademie.com  
[www.pharmaakademie.com](http://www.pharmaakademie.com)