



Klinische Prüfung – Planung und Durchführung

Klinische Prüfungen sind zunehmend erforderlich für die Leistungsbewertung und Marktakzeptanz eines Medizinprodukts. Die Entscheidung, eine solche Studie durchzuführen, bedeutet ein nicht unerhebliches zeitliches und wirtschaftliches Engagement. Um den Aufwand nicht unnötig zu erhöhen, bedarf es eines von vorne herein korrekten und zielgerichteten Vorgehens und einer sorgfältigen Planung in einem interdisziplinären Team. Auch die Durchführung unter Einbeziehung von Kliniken oder Praxen und deren Patienten stellt eine Herausforderung dar. Der nachfolgende Artikel beschreibt die nötigen

Planungsschritte, benennt die relevanten Dokumente und weist auf Chancen und Risiken hin.

Arbeitshilfe:

- Vorlage Studiensynopse/Kurzprotokoll

Autoren: Steffen P. Luntz

Britta Schröder

E-Mail: Steffen.luntz↔

@med.uni-heidelberg.de

Britta.schroeder↔

@med.uni-heidelberg.de

1 Einleitung

Klinische Studien sind eine wesentliche Grundlage für den medizinischen Fortschritt. Ohne sie ist evidenzbasierte Medizin nicht denkbar. Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) liefern dabei nach den Metaanalysen die verlässlichsten Erkenntnisse [1], [2]. An Studienprojekte mit Medizinprodukten werden zunehmend höhere Ansprüche gestellt, da sie die Grundlage der Bewertung von Sicherheit und Wirksamkeit, bzw. Wirtschaftlichkeit neuer Behandlungsoptionen und Diagnoseverfahren darstellen. Sofern die Daten einer klinischen Studie zur klinischen Bewertung eines Medizinproduktes verwendet werden sollen, spricht man von einer klinischen Prüfung. Bei einer solchen Prüfung muss sicher gestellt sein, dass die geplanten Untersuchungen geeignet sind, die offenen und für die ausstehende Konformitätsbewertung relevanten Fragen zu dem Medizinprodukt zu



klären. Die Fragestellung soll zudem eine hohe klinische Bedeutung haben und die erhobenen Daten müssen korrekt und nachvollziehbar sein. Nur wenn diese Bedingungen erfüllt sind, können die Ergebnisse dazu beitragen, Sicherheit und/oder Leistungsfähigkeit des Medizinproduktes zu beurteilen und Therapieempfehlungen zu beeinflussen. Studien- daten werden gebraucht, um neue diagnostische Verfahren in der Klinik einführen zu können, innovative Produkte zur CE- Kennzeichnung zu bringen bzw. Marktakzeptanz zu erreichen.

Klinische Prüfungen werden in der Regel am Patienten durchgeführt, je nach Fragestellung aber auch am gesunden Probanden. Da in jeder Prüfung die (Persönlichkeits-)Rechte der Studienteilnehmer und ihre Sicherheit in besonderer Form geschützt werden müssen, sind hohe ethisch-rechtliche, methodische und wissenschaftliche Anforderungen bei der Planung, Durchführung und Auswertung zu erfüllen. Dies ist weitestgehend unabhängig davon, ob eine klinische Studie oder eine klinische Prüfung als Baustein der klinischen Bewertung vorgesehen ist. Viele Grundsätze sind in der Deklaration von Helsinki [3] sowie den Empfehlungen zur Guten Klinischen Praxis (ICH-GCP) [4] formuliert. Diese Texte haben zwar keinen Gesetzescharakter, bilden aber die allgemeine akzeptierten und erwarteten Standards ab, deren Einhaltung grundsätzlich bei klinischen Studien bzw. Prüfungen anzustreben ist. Für klinische Prüfungen mit Medizinprodukten finden sich in Deutschland rechtlich verbindliche Regelungen im Medizinproduktegesetz [5], den diversen nachfolgenden Verordnungen [6], [7], [8], sowie den europäischen Direktiven zu Medizinprodukten [9], [10]. Darüber hinaus definiert die ISO Norm 14155 [11], [12] mit sehr konkreten und detaillierten Vorgaben den europäischen Standard und lehnt sich hierbei stark an ICH-GCP an. Die



genauen Inhalte der Gesetze und Verordnungen sind an anderer Stelle dargestellt und nicht Thema dieses Artikels.

Um in jeder Phase einer klinischen Prüfung alle Aspekte richtig berücksichtigt zu wissen, bedarf es von Beginn an professioneller Strukturen mit hoch qualifizierten Mitarbeitern unterschiedlicher Fachdisziplinen.

2 Planung einer klinischen Prüfung

Die Planungsphase einer klinischen Studie dauert wegen der vielen zu berücksichtigenden Punkte oft mehrere Monate, die konkrete klinische Durchführung nochmals bis zu einigen Jahren. Für Medizinprodukte außerhalb der Klasse III sowie nicht implantierbare Medizinprodukte ist es oft zur Erlangung der CE-Kennzeichnung nicht zwingend erforderlich, klinische Prüfungen durchzuführen. In vielen Fällen reicht die vergleichende Bewertung hinsichtlich möglicher Risiken und der Leistungsfähigkeit anhand von Literaturdaten bereits bekannter, ähnlicher Produkte. Dennoch werden mit Medizinprodukten immer häufiger Prüfungen geplant, z. B. um neue Funktionen zu überprüfen, den klinischen Nutzen zu bewerten oder die Akzeptanz am Markt gegenüber einem kompetitiven Produkt zu erhöhen. Die Entscheidung, ob für eine CE-Zertifizierung Daten aus einer klinischen Prüfung neu generiert werden müssen, will in jedem Fall vom Hersteller sorgfältig abgewogen sein und ist ggf. in Abstimmung mit seiner Benannten Stelle zu treffen. Dementsprechend muss der Hersteller als **Sponsor**, also Initiator und Verantwortlicher für die Prüfung, frühzeitig eine Vorstellung von den Inhalten, dem Umfang, dem personellen und finanziellen Aufwand sowie dem zeitlichen Verlauf der Prüfung erlangen. Dies erfolgt in der Regel durch die Erstellung einer **Studiensynapse**, die auf 3–6 Seiten Umfang nur grob, aber doch ausreichend

Erstellung einer Studiensynapse



konkret, um die o. g. Punkte abschätzen zu können, die Prüfung beschreibt. Eine Dokumentationsvorlage hierfür finden Sie als Arbeitshilfe im Word-Format. Ein orientierender Finanzplan sollte darauf basierend darstellbar sein.

Erst wenn die Entscheidung getroffen wurde, dass die klinische Prüfung durchzuführen ist, und Zeit- sowie Budgetplan verbindlich freigegeben wurden, beginnt man mit der detaillierten Planung, die vor allem im Schreiben des Studienprotokolls mündet. Die Inhalte, die für die Synopse bzw. das Studienprotokoll abzustimmen sind, werden nachfolgend dargestellt. Nach und nach entstehen so in einem interdisziplinären Projektteam die essentiellen Dokumente, die für die Genehmigung durch Ethikkommission und Bundesoberbehörde sowie die reibungslose Durchführung der Prüfung im klinischen Umfeld unabdingbar sind.

2.1 Planungsteam

Die Planung einer klinischen Prüfung, insbesondere die Entscheidung über das Studienkonzept und die konkreten Ausführungen zur klinischen Durchführung, verlangt die frühzeitige Einbeziehung verschiedener Experten.

Detailkenntnis der Entwickler

Für das zu untersuchende Medizinprodukt müssen Detailkenntnisse seitens der Ingenieure und **Entwickler** eingebracht werden, die den aktuellen Produktstand und noch bestehende Einschränkungen hinsichtlich Verfügbarkeit und Anwendbarkeit berücksichtigen. Zusätzlich beteiligen sich häufig Produktmanager des Herstellers, die die firmenstrategischen Belange, auch hinsichtlich des späteren Marketings, mit in die Diskussionen einbringen.

Einbindung eines Biometrikers

Für die exakte Formulierung der Fragestellung (Hypothese), der Behandlungs- und Nachbeobachtungsstrategie, die Fest-

legung des vorrangigen, primären und der nachgeordneten, sekundären Zielparameter sowie die Berechnung der nötigen Fallzahl ist die Einbindung eines Methodikers, in der Regel eines **Biometrikers** von Beginn an zwingend erforderlich. Dies wird besonders deutlich, wenn man beachtet, dass schon die Erstellung der kurzen Studiensynopse die Angabe einer Fallzahl verlangt. Diese Fallzahl muss präzise berechnet werden und hat unmittelbar Auswirkungen auf Studienumfang, -logistik und -budget. Zudem legt der Biometriker frühzeitig fest, mit welchen statistischen Methoden die Daten später ausgewertet werden.

Klinische Experten sichern Umsetzbarkeit des Konzepts

Viele klinische Prüfungen krankten daran, dass ein eher theoretisches, d. h. fern des klinischen Alltags entwickeltes Konzept in der patientenbezogenen Anwendung nicht umsetzbar ist. Bestenfalls kommt es in der klinischen Umsetzung nur zu zeitlichen Verzögerungen, häufig aber auch zum Scheitern der gesamten Prüfung. Zum Beispiel können durch zu wenig geplante Nachbeobachtungen fehlende Daten oder auch vollständige Abbrüche der Teilnehmer provoziert werden. Zu umfassend festgelegte Ein- und Ausschlusskriterien verringern die Zahl rekrutierbarer Patienten oft in einem Maß, das den erfolgreichen Studienabschluss um mehrere Jahre verzögert. Daher ist es wichtig, schon ganz früh **klinische Experten** in die Planung des Vorhabens zu involvieren. Nur in die tägliche Patientenversorgung eingebundene Ärzte, Zahnärzte oder anderes medizinisches Fachpersonal können die Umsetzbarkeit und das Rekrutierungspotenzial geeigneter Patienten realistisch abschätzen. In den Diskussionen kann außerdem geklärt werden, welche der Studiendaten in der Routineversorgung der Patienten regelhaft anfallen werden, welche zusätzlichen Untersuchungen geplant – und somit auch finanziert – werden müssten und wie die Reproduzierbarkeit und auch Aussagekraft dieser Methoden einzuschätzen ist. Schließlich ist das Wissen der klinischen Experten





entscheidend für die Festlegung der Endpunkte, die klinisch relevant und valide messbar sein müssen.

Während der fortgeschrittenen Planungsphase werden weitere Fachleute involviert, die sich vor allem um die administrativen und formalen Voraussetzungen zum Studienstart kümmern. Dazu zählen speziell in Studien mit Medizinprodukten erfahrene **Projektmanager**. Diese übernehmen z. B. die Erstellung und Überwachung des Budgetplans, die Ansprache und Auswahl geeigneter Studienzentren, die Einholung der Genehmigungen durch die zuständigen Ethikkommissionen und die Bundesoberbehörde sowie die regelmäßigen Berichtspflichten an diese beiden Institutionen. **Datenmanager** erstellen u. a. Erhebungsbögen zur pseudonymisierten Erfassung der Studiendaten und legen das Datenbankkonzept fest. **Klinische Monitore** definieren Prozesse und erstellen Unterlagen, um Studienzentren zu schulen, anleiten und auch überwachen zu können. Solche Aufgaben werden häufig nur zum Teil oder gar nicht von den Entwicklerfirmen des Medizinproduktes selbst wahrgenommen, sondern an so genannte Auftragsforschungsunternehmen (Clinical Research Organisation, CRO) bzw. direkt an den Universitätskliniken ansässige Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS) delegiert. Letztere haben direkten Zugang zu den Patienten versorgenden Kliniken.

2.2 Studiendesign

Eine klinische Prüfung ermöglicht einen systematischen Erkenntnisgewinn, der über die Erfahrungen der Behandlung einzelner Patienten hinaus geht. Sie ist in der Regel **prospektiv** angelegt, das heißt, es wird nicht auf bereits vorhandene Daten zurückgegriffen, sondern es sollen Daten ausgewertet werden, die erst im Zuge der vorab geplanten Prüfung entstehen werden.



Da für die sehr verschiedenartigen Medizinprodukte am Markt je nach Zweckbestimmung vollkommen unterschiedliche Studienansätze möglich sind, wird im Folgenden beispielhaft der Vergleich zweier in der Klinik konkurrierender, therapeutisch eingesetzter Produkte angenommen. Dies können zum Beispiel zwei unterschiedliche Verbandsmaterialien sein, verschiedene Werkstoffe für den Zahnersatz oder auch implantierbare Gelenkprothesen. Eine solche Prüfung wird **kontrolliert** durchgeführt, d. h. nur ein Teil der Probanden bzw. Patienten erhält die innovative Therapie während die Kontrollgruppe herkömmlich behandelt wird. Im Team von Produktentwickler, Kliniker und Methodiker gilt es, die Beginn meist eher vage Fragestellung zu präzisieren und abhängige Zielparameter zu diskutieren. Es wird möglichst ein einziger Endpunkt festgelegt, an dem der Erfolg der Therapie gemessen werden soll. Dabei ist besonders darauf zu achten, dass sowohl der primäre als auch mögliche sekundäre Endpunkte der Prüfung auch relevant hinsichtlich Sicherheit, Anwendbarkeit und/oder klinischem Nutzen des Medizinproduktes sind. Die weiteren Abstimmungen betreffen den detaillierten Ablauf der Prüfung hinsichtlich Interventions- und Kontrollgruppe, der Art und Dauer der Anwendung des Medizinproduktes, sowie der weiteren Nachverfolgung des Patienten. Alle Überlegungen sollten auch das Ziel verfolgen, während der späteren klinischen Durchführung der Prüfung folgende Grundprinzipien sicherstellen zu können:

- Strukturgleichheit der Vergleichsgruppen;
- Behandlungs- und Beobachtungsgleichheit;
- ausreichende Patienten-/Probandenzahl;
- Übertragbarkeit der Ergebnisse.



2.2.1 Strukturgleichheit der Vergleichsgruppen

Die den beiden Behandlungsarmen jeweils zugeordneten Patienten sollten sich nur bzgl. der alternativen Anwendung der Medizinprodukte voneinander unterscheiden. Andere Merkmale, wie Alter, Geschlecht, Grunderkrankungen und Schweregrad der Erkrankung sollen in den Gruppen jedoch in etwa gleich verteilt sein. Dies wird am einfachsten erreicht, indem die Zuordnung auf die beiden Studienarme zufällig, d. h. **randomisiert** erfolgt und nicht von dem Behandelnden (Arzt, Therapeut) oder Patienten aktiv beeinflusst werden kann. Um diese Einflussnahme des Arztes auf die Zuordnung einzelner Patienten zur Studien- oder Kontrollgruppe sicher auszuschließen wird in der Regel ein zentral durchzuführendes Verfahren genutzt. Das bedeutet, dass nach Einschluss eines Studienteilnehmers dieser vom Studienzentrum an eine Randomisierungsstelle außerhalb des Zentrums gemeldet wird und dort die Zuordnung zu einer Therapiegruppe erfolgt. Das Zentrum erhält das Ergebnis unmittelbar mitgeteilt und ist verpflichtet, den Patienten entsprechend zu behandeln. Im Verlauf wird genau kontrolliert, ob ein Studienzentrum möglicherweise das Randomisierungsergebnis bei der Therapieaufteilung missachtet oder Patienten überdurchschnittlich oft von ihrem Rücktrittsrecht nach Randomisierung Gebrauch machen. Beides würde die Studienergebnisse einseitig beeinflussen und müsste ggf. auch durch Ausschluss des Zentrums von der Prüfung unterbunden werden.

2.2.2 Behandlungs- und Beobachtungsgleichheit

Auch die Behandlung und nachfolgende Beobachtung der Studienteilnehmer soll sich nur hinsichtlich der Anwendung der verschiedenen Medizinprodukte unterscheiden. Alle anderen Maßnahmen im Verlauf der Therapie, Befragung bzw. Diagnostik der Patienten sollen jedoch in beiden Studienar-



men vollkommen gleichartig durchgeführt werden. Um dies zu erreichen, ist eine Unkenntnis, sprich **Verblindung** des Patienten (einfachblind) oder besser noch des Patienten und des Untersuchers (doppelblind) hinsichtlich des eingesetzten Medizinproduktes anzustreben. Dies ist allerdings bei vielen Prüfungen mit Medizinprodukten kaum oder nur mit unverhältnismäßig hohem Aufwand zu gewährleisten. Es lohnt sich aber, kreativ über Verbindungsmöglichkeiten nachzudenken, bevor ein solches Qualitätskriterium leichtfertig als nicht umsetzbar verworfen wird. So können zum Beispiel verschiedene Programmierungen von Herzschrittmachern oder Defibrillatoren doppelblind untersucht werden oder für die Nachverfolgung von Implantationstechniken der Beobachter im Follow up verblindet bleiben („Observer blind“). Eine Verblindung setzt jedoch voraus, dass ein Verfahren existiert, welches dem behandelnden Arzt jederzeit die Entblindung, d. h. die Aufdeckung der stattgefundenen Therapie, ermöglicht. Dabei darf nur die Gruppenzugehörigkeit des einzelnen Patienten offengelegt werden, z. B. um eine von der Studientherapie abhängige Notfallmaßnahme durchzuführen. Dies wird oft durch versiegelte Entblindungsumschläge am Zentrum realisiert, in denen jeweils der Therapiearm für einen einzelnen Patienten vermerkt ist. In der Regel gehen die Umschläge nach Abschluss der Studie ungeöffnet an den Auftraggeber zurück. Sollte jedoch ein Zentrum auffällig oft und ggf. ohne medizinische Notwendigkeit, Patienten entblindet haben, so kann für dieses Zentrum nicht mehr von einer neutralen Therapiebewertung und Dokumentation ausgegangen werden.

2.2.3 Patienten-/Probandenzahl

Bei der Planung einer klinischen Prüfung wird festgelegt, wie viele Patienten bzw. gesunde Probanden eingeschlossen werden sollen. Die sogenannte **Fallzahl** wird in der Regel so ge-

Fallzahl



wählt, dass sie ausreicht, mit den Studienergebnissen einen statistisch abgesicherten Nachweis zu erbringen, welches Produkt oder Verfahren besser ist. Die Schwierigkeit bei der Abschätzung der Patientenzahl liegt besonders darin, ohne die Ergebnisse der aktuell zu planenden Prüfung bereits zu kennen, realistische Annahmen über mögliche Unterschiede in den Behandlungsarmen zu treffen. Dabei sind in der Regel sehr große Unterschiede im Therapieeffekt zwischen beiden Behandlungsarmen mit einer geringeren Fallzahl nachzuweisen, nur kleine oder stark streuende Unterschiede in den erwarteten Ergebnissen bedürfen hingegen einer großen Zahl an Studienteilnehmern. Häufig entscheidet die Fallzahl auch darüber, in welchem Umfeld eine klinische Prüfung durchzuführen wäre: Wie viele Kliniken oder Praxen müssen als Studienzentren eingebunden werden? Müssen ggf. andere Länder für die Studienteilnahme berücksichtigt werden? Letzteres hätte ggf. Einfluss auf die Dokumente, die im Rahmen der Studienplanung entstehen, da diese international ausgerichtet werden müssten und daher in aller Regel englischsprachig formuliert sein sollten.

2.2.4 Übertragbarkeit der Ergebnisse

Medizinprodukte sollen später meist in einem wenig selektierten Kollektiv und in mehreren Ländern eingesetzt werden. Daher sollten die Ergebnisse einer klinischen Prüfung allgemeingültig für die untersuchte Zweckbestimmung und alle in Frage kommenden Patienten sein. Im Rahmen einer klinischen Prüfung werden aber meist nur einige zehn bis wenige hundert Patienten behandelt, da aus praktischen (Kosten, Logistik), aber auch ethischen (Zeit, Sicherheit) Überlegungen heraus immer nur so viele Patienten, wie zur Erzielung statistisch abgesicherter Ergebnisse nötig, eingeschlossen werden. Um mögliche störende Einflussfaktoren auf das Ergebnis auszuschließen und noch bestehende Unsicherheiten



bzgl. der Sicherheit des Medizinproduktes zu berücksichtigen, werden regelhaft **Ein- und Ausschlusskriterien** definiert, die viele Patienten von der Möglichkeit zur Studienteilnahme ausschließen. Damit wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die gesamte Population eingeschränkt. Zu strikt gewählte Kriterien, die an sich geeignete Patienten von einer Teilnahme ausschließen, führen zudem im späteren klinischen Verlauf einer Prüfung häufig zu Schwierigkeiten, genügend Patienten zu rekrutieren. Aus diesen Gründen sollte insbesondere bei jedem Ein- und Ausschlusskriterium sehr genau überlegt werden, ob es wirklich auf der Basis der Bilanz zu dem Medizinprodukt erlangten Erkenntnisse notwendig ist.

2.3 Studiendokumente

Eine klinische Prüfung wird häufig an vielen unterschiedlichen Studienzentren gleichzeitig durchgeführt. Dabei sind dann Prüfarzte und medizinisches Assistenzpersonal eingebunden, die über die Planungsphase der Prüfung inklusive der detailreich geführten Diskussionen gar nicht informiert sind. Trotzdem müssen diese Personen alle in der Lage sein, unabhängig voneinander die Studienpatienten gleichartig zu behandeln, nachzubetreuen und alle nötigen Daten vollständig, zeitgerecht und methodisch einwandfrei zu erfassen. Um dies zu gewährleisten werden in der Planungsphase einer klinischen Prüfung so genannte essentielle Dokumente (in Anlehnung an ICH-GCP [4]) erstellt.

Studienprotokoll/Prüfplan

Wichtigstes Dokument ist das **Studienprotokoll** bzw. der **Prüfplan** (Clinical Investigational Plan, CIP), dessen inhaltliche Struktur bereits durch die Norm EN ISO 14155-2 [12] vorgegeben ist. Das Protokoll beschreibt alle Details zur Studienidee, zu dem Patienteneinschluss, der Studienbehandlung und der Durchführung, sowie bestenfalls auch den



Umgang mit möglichen Problemen im Studienverlauf. Ein an der Prüfung teilnehmender Arzt wird sich in seinem Handeln eng an diesen Vorgaben orientieren. Das Protokoll gibt z. B. detailliert Aufschluss darüber, in welcher Phase einer Krankheit Patienten in die Prüfung aufgenommen werden dürfen, welche Begleittherapien zum Ausschluss führen, wie die Patienten der Studien- oder Kontrollgruppe zugeordnet werden, wie eine mögliche Behandlung erfolgen soll, welche weiteren Kontrolluntersuchungen wann stattfinden müssen und was in welchem Umfang wo zu dokumentieren ist. Im Protokoll befinden sich meist ein grafisches Ablaufschema (siehe Abbildung 1) und eine tabellarische Übersicht, die die Behandlungsdetails übersichtlich darstellen und zur raschen Orientierung dienen.

Patienten- information und Einwilligungs- erklärung

Zwei weitere essentielle Dokumente sind die schriftlich verfasste **Patienteninformation** und die dazugehörige **Einwilligungserklärung**. Für die Inhalte der Informationsschrift existieren sehr genaue Vorgaben, deren vollständige Umsetzung ein oft viele Seiten umfassendes Dokument entstehen lässt. Der potenzielle Studienteilnehmer muss sich über die Studienidee, den möglichen persönlichen Nutzen aber auch alle Unsicherheiten und Risiken, sowie den Aufwand selbst informieren können. Darüber hinaus müssen Hinweise zur (zufälligen) Zuweisung der Therapieverfahren (Randomisierung), über die Versicherungspflicht und den Datenschutz gegeben werden. Die Patienteninformation und -einwilligung wird besonders aufmerksam von den Ethikkommissionen geprüft. Häufig wird angemerkt, dass die Dokumente nicht vollständig informieren, insbesondere hinsichtlich der Nutzen- und Risikobewertung, oder für einen medizinischen Laien unverständlich geschrieben sind.

Die Dokumentation der patientenbezogenen Studiendaten erfolgt in der Regel an zwei Stellen. Die unmittelbare Be-

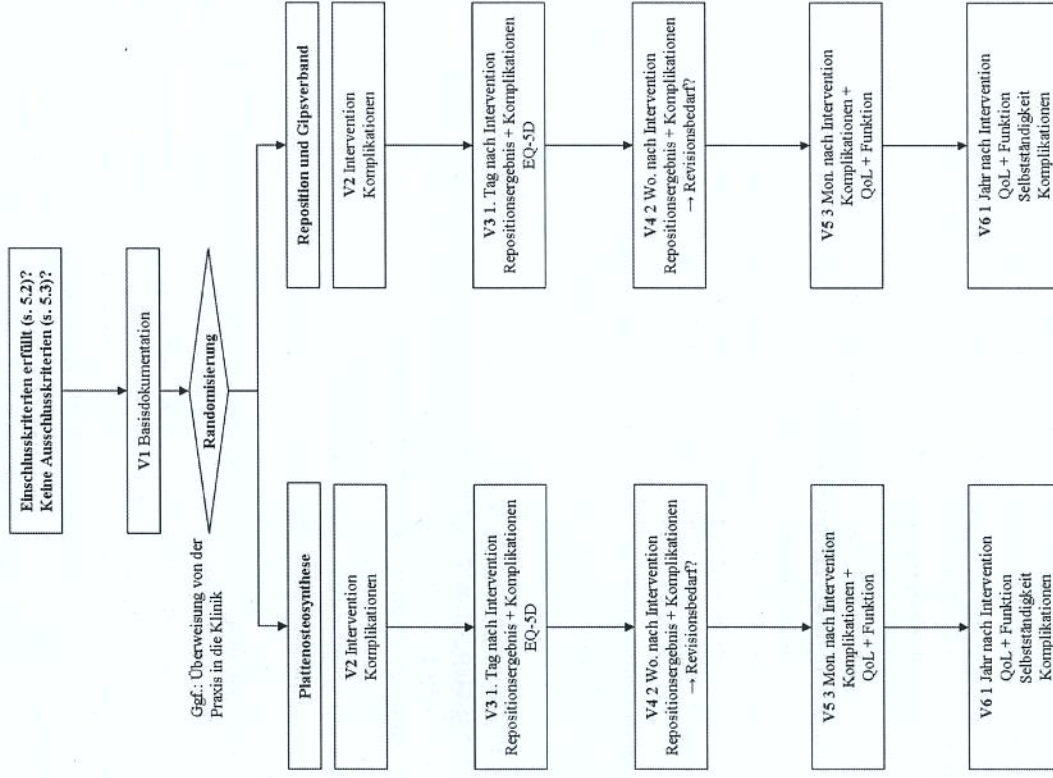


Abb. 1: Grafisches Ablaufschema zur Darstellung der Untersuchungszeitpunkte und -inhalte für den einzelnen Studienteilnehmer



rechtlichen Anforderungen an die klinische Prüfung eingehalten werden und ob die Qualität der Prüfung dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht. Zudem vergewissert sie sich, ob der Schutz der Studienteilnehmer gewährleistet ist. Zentrale Fragen sind entsprechend, ob potenzieller Nutzen und mögliches Risiko für die Teilnehmer in einem angemessenen Verhältnis stehen, die Patienten bzw. Probanden umfänglich informiert werden, ob die Patientenrechte umfassend berücksichtigt und die Studienbeteiligten ausreichend qualifiziert sind. Die Bewertung stützt sich dabei hauptsächlich auf die Informationen aus dem Studienprotokoll, der Patienteninformation und -einwilligungserklärung sowie dem Handbuch des klinischen Prüfers. Häufig erwarten einzelne Ethikkommissionen noch zusätzliche Informationen, so dass es ratsam ist, sich darüber frühzeitig, d. h. vor der Antragstellung, am einfachsten über die Homepage der jeweiligen Ethikkommission, zu informieren. Das Ergebnis der Beratung wird in Form eines Ethikvotums schriftlich mitgeteilt. Erst wenn dieses uneingeschränkt zustimmend ausfällt, kann die klinische Prüfung tatsächlich begonnen werden.

Genehmigung der Bundesoberbehörde für Konformitätsbewertung

Für klinische Prüfungen, deren Daten für die Konformitätsbewertung verwendet werden sollen, muss neben der Ethikkommission auch die **Bundesoberbehörde (BOB)** die klinische Prüfung genehmigen. Die BOB prüft dafür anhand vorzulegender Unterlagen, ob das Medizinprodukt nach aktuellem Sachstand für die Anwendung am Menschen ausreichend sicher ist und die klinische Prüfung so gestaltet ist, dass etwaige Restrisiken vertretbar kontrolliert werden. Die Genehmigung der BOB ist ebenfalls eine Voraussetzung für den Beginn der klinischen Prüfung.

Für die Antragstellung an Ethikkommission und Bundesoberbehörde und den Genehmigungsprozess sind einige Wochen bis Monate Vorbereitung und Wartezeit einzuplanen.



Zudem sollte man während des laufenden Antragsverfahrens in der Lage sein, kurzfristig auf Rückfragen reagieren zu können. Den zeitlichen Ablauf des Genehmigungsverfahrens bei der Bundesoberbehörde veranschaulicht Abbildung 3.

BOB: Antrag auf Genehmigung

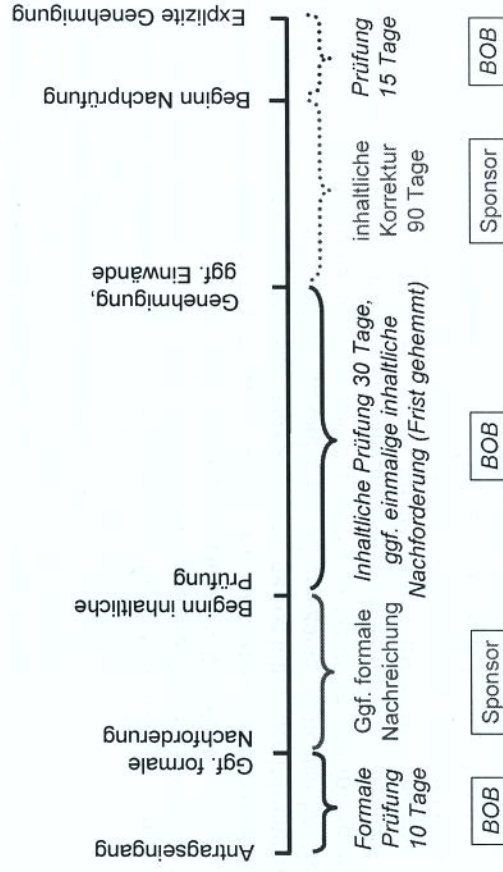


Abb. 3: Ablauf des Genehmigungsverfahrens bei der Bundesoberbehörde (BOB)

Projektverträge, Neben den dargestellten essentiellen Dokumenten gibt es noch viele weitere, die je nach Studienvorhaben entstehen.

Finanzplan, Dazu gehören z. B. Verträge zwischen den Projektbeteiligten mit klaren Abgrenzungen von Aufgaben und Verantwortlichkeiten, ein Finanzplan und die Police einer Patientenversicherung

Patientenversicherung sicherung, die aufgrund gesetzlicher Vorschriften zur Absicherung, die aufgrund gesetzlicher Vorschriften zur Absicherung,



ckung der Risiken für die Teilnahme an der Studie gesondert abzuschließen ist.

3 Studiendurchführung

Nachdem die gesamte Planung der Prüfung häufig zentral abgewickelt werden kann, weiten sich mit Beginn der klinischen Durchführung der Kreis der Beteiligten und die Aufgaben oft deutlich aus.

3.1 Prüfzentrum

Für die eigentliche Durchführung der klinischen Prüfung kommt dem Prüfzentrum, als beteiligte Praxis oder Klinik, eine besondere Bedeutung zu. Dieses soll konkret in der Patientenversorgung umsetzen, was durch das Studienprotokoll vorgegeben wird. Da die Betreuung von klinischen Prüfungen immer aufwendig und die Zahl geeigneter Patienten häufig sehr begrenzt ist, sollte jedes Studienzentrum sich frühzeitig und vor der Entscheidung über die Beteiligung an der klinischen Prüfung mit der Studienidee kritisch auseinandersetzen. Es muss offen reflektiert werden, ob der Behandlungsplan und der nötige Aufwand in das Klinik- oder Praxiskonzept passen und umsetzbar sind. Zentrale Frage ist auch, ob gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien geeignete Patienten wirklich vorhanden sind. Das erste „Bauchgefühl“ zu einer möglichen Rekrutierungsleistung liegt oft um ein vielfaches über der später tatsächlich eingeschlossenen Patientenzahl.

Da Prüfungen häufig an mehreren Stellen gleichzeitig, d. h. multizentrisch durchgeführt werden, muss es an jedem Prüfzentrum einen lokal verantwortlichen Studienleiter geben, in der Regel einen Arzt oder Zahnarzt, der als **Prüfer** bzw. bei mehreren an der Studie mitwirkenden Ärzten als Hauptprüfer



bezeichnet wird. Zusätzlich ist es sinnvoll, nicht-ärztliche Tätigkeiten an nachgeordnetes Personal zu delegieren. Hierfür beschäftigten erfahrene und sehr aktive Studienzentren häufig speziell geschultes Pflegepersonal als Studienassistenten bzw. sogenannte **Study Nurses**.

Ist die Entscheidung zur Teilnahme getroffen, wird das Studienzentrum in der Regel durch einen **klinischen Monitor** in die essentiellen Dokumente, die Durchführung und Dokumentation sowie mögliche Berichtspflichten an Ethikkommission und Auftraggeber eingewiesen. Während dieses Initiierungsbesuches werden die Handhabung des Medizinproduktes und die nur im Rahmen der klinischen Prüfung erlaubte Verwendung besprochen. Außerdem wird auf die besondere Verantwortung des Prüfzentrums gegenüber den Studienteilnehmern, d. h. den Patienten oder Probanden hingewiesen. Die Initiierung geschieht üblicherweise vor Ort in der Klinik oder Praxis, so dass alle an der Prüfung beteiligten Personen teilnehmen können und der Monitor dem Auftraggeber der Prüfung auch einen Eindruck über die räumlichen Gegebenheiten und die Motivation des Teams rückmelden kann.

3.2 Prüfprodukt

Eine besondere Verantwortung besteht für Sponsor und Prüfer bzgl. des Medizinproduktes, das für die klinische Prüfung verwendet werden soll. Dieses ist in der Regel noch nicht CE zertifiziert, oder wird zumindest außerhalb der eigentlichen Zweckbestimmung angewendet. Entsprechend sind Wirkung und/oder Nutzen inkl. Risiken nur eingeschränkt zu beurteilen. Entsprechend darf das innovative Produkt als Prüfware ausschließlich innerhalb der klinischen Prüfung eingesetzt werden. Unter anderem soll eine Kennzeichnung „*Nur zur Klinischen Prüfung*“ dies sicherstellen. Zusätzlich muss ein



lückenloser schriftlicher Nachweis über die Abgabe von Prüfware an das Studienzentrum, den Verbrauch ausschließlich für Studienpatienten, ggf. die Rücknahme des Produktes oder Resten davon und ggf. die Vernichtung oder Rücknahme durch den Sponsor geführt werden. Hier kommt dem Zentrum eine besondere Verantwortung im Umgang und bei der Dokumentation zu, die vergleichbar mit der therapeutischen Anwendung von Betäubungsmitteln ist.

3.3 Aufklärung und Einwilligung

Während des Initiierungsbesuches oder direkt im Anschluss daran wird die klinische Prüfung am Prüfzentrum für den Patienteneinschluss freigegeben. Vom Studienzentrum wird erwartet, kontinuierlich Patienten zu screenen und bei Eignung als Studienteilnehmer zu rekrutieren. Das geht nur, wenn Ärzte und Assistenzpersonal die Prüfung sowie Detailwissen insbesondere über die Ein- und Ausschlusskriterien ständig präsent haben. Vor jeglicher studienspezifischen Handlung an einem Patienten muss dieser jedoch in die Teilnahme einwilligt haben. Ansonsten dürfen auch keine Daten für Studienbelange dokumentiert oder ausgewertet werden, selbst wenn diese auch in der Behandlungsroutine außerhalb einer Studie anfallen würden. Vor der Einwilligung muss ein Arzt oder Zahnarzt den Patienten mündlich und schriftlich aufklären. Sofern nach dieser Aufklärung die uneingeschränkte Bereitschaft zur Teilnahme besteht, wird dies von Patient und Arzt auf der Einwilligungserklärung durch Unterschrift bestätigt und jeweils eigenhändig datiert. Erst danach kann mit der eigentlichen Studiendurchführung begonnen werden. Die umfassende und ehrliche Information ist ein wesentlicher Schritt, um Vertrauen beim Patienten zu schaffen, seine Mitarbeit über die gesamte Studiendauer zu sichern und damit die Qualität der erhobenen Daten zu gewährleisten. Wenn Patienten direkt nach der Randomisierung in Kenntnis des dann



tatsächlich anzuwendenden Therapieverfahrens von ihrem uneingeschränkten Rücktrittsrecht Gebrauch machen, ist dies ein Hinweis auf ein Aufklärungsverfahren, welches falsche Erwartungen geweckt hat.

3.4 Überwachung der Sicherheit, Meldeverpflichtungen

Im Verlauf einer klinischen Prüfung muss besonderes Augenmerk auf der Sicherheit der Studienteilnehmer liegen. Mit der Anwendung des innovativen Medizinproduktes verbundene, zunächst unerwartete Risiken und insbesondere konkrete Zwischenfälle müssen frühzeitig erkannt, dokumentiert und bewertet werden.

Im Verlauf der Prüfung besteht die Verpflichtung, alle schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse (SUE) unverzüglich vom Zentrum an die Bundesoberbehörde zu melden. SUE sind gemäß Medizinprodukte Sicherheitsplanverordnung (MPSV [7]) definiert als „jedes in einer genehmigungspflichtigen klinischen Prüfung ... auftretende ungewollte Ereignis, das unmittelbar oder mittelbar zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands eines Probanden, eines Anwenders oder einer anderen Person geführt hat, geführt haben könnte oder führen könnte, ohne zu berücksichtigen, ob das Ereignis vom Medizinprodukt verursacht wurde.“ Zusätzlich muss der Sponsor als Auftraggeber und Verantwortlicher für die gesamte Prüfung diese SUE ebenfalls der Bundesoberbehörde mitteilen. Dabei ist der Kausalzusammenhang des Ereignisses mit der Studienintervention nach der obigen Definition zunächst vollkommen unerheblich. Die Einhaltung dieser zeitnahen Meldeverpflichtung stellt eine besondere Herausforderung dar. Für den Prüfungsteilnehmer muss am Studienzentrum jederzeit ein Prüfarzt ansprechbar sein, um entsprechende Ereignisse mitteilen und ggf. auch konkrete Verhaltensregeln



im Rahmen der weiteren Studienteilnahme abfragen zu können.

Sobald neue Erkenntnisse die ursprüngliche Nutzen-Risiko Bewertung der Prüfung verändern, sind die Ethikkommissionen und die Bundesoberbehörde unverzüglich zu informieren. Sofern eine Gefährdung zukünftiger Studienteilnehmer nicht unmittelbar ausgeschlossen werden kann, ist die Rekrutierung abzubrechen oder zumindest vorübergehend auszusetzen. In der Zwischenzeit können dann mögliche Vorsichtsmaßnahmen definiert und umgesetzt werden, um das Auftreten ähnlicher Ereignisse zu verhindern. Darüber hinaus müssen alle Änderungen an den vorab genehmigten Dokumenten angezeigt werden. Wesentliche Überarbeitungen, z. B. inhaltlich am Studienprotokoll, die den Ablauf beeinflussen oder eine Neubewertung von Nutzen und Risiko veranlassen, müssen von der Ethikkommission und/oder Bundesoberbehörde vorab autorisiert werden.

3.5 Qualitätskontrolle

Grundlegende Anforderungen an eine klinische Prüfung sind die Beachtung der Patientenrechte und -belange, die Behandlung gemäß dem von der Behörde und Ethikkommission genehmigten Prüfplan und die Sicherstellung der Vollständigkeit und Korrektheit der Daten. Um dies laufend zu kontrollieren, wird der klinische Monitor die beteiligten Studienzentren regelmäßig besuchen. Dabei werden u. a. die Einwilligungen der Studienteilnehmer überprüft, die protokollgerechte Behandlung nachvollzogen und die Quelldaten in den Patientenakten mit den Einträgen in den Erhebungsbögen abgeglichen. Weitere wichtige Qualitätskontrollen finden im Datenmanagement statt, wenn die Studiendaten in die Studiendatenbank übertragen werden. Die Eingabe der Daten findet in der Regel zweimal unabhängig voneinander



statt, wobei Diskrepanzen zwischen Erst- und Zweiteingabe aufgeklärt und korrigiert werden. Bei fehlenden, anscheinend unsinnigen oder stark von der Norm abweichenden Daten erfolgen automatisierte Nachfragen beim Prüferzentrum, sogenannte Queries, mit der Bitte um Korrektur oder Bestätigung des Eintrags.

4 Studienabschluss

Analyseplan Auswertung Abschluss- bericht

Nach Abschluss der Behandlung bzw. Nachbeobachtung des letzten in die Studie aufgenommenen Patienten und der Beantwortung aller Rückfragen aus dem Datenmanagement wird die Datenbank geschlossen und steht nun für die **Auswertung** zur Verfügung. Der Biometriker legt in Abstimmung mit dem Auftraggeber der Studie vorab in einem statistischen Analyseplan (SAP) die Auswertestrategie fest. Dazu gehört die Definition der auszuwertenden Patientengruppen, die zu verwendenden statistischen Methoden bezogen auf die Endpunkte und Sicherheitsdaten sowie der Umgang mit fehlenden Werten und Studienabbruchern. All diese Details sind vor dem ersten Blick in die Studiendaten schriftlich zu fixieren, um eine nachträgliche Manipulation der Daten oder eine von den ersten Teilergebnissen beeinflusste Änderung der Auswertestrategie zu verhindern. Die Ergebnisse werden vollständig in einem **Abschlussbericht** zusammengestellt und interpretiert. Dieser Bericht dient als Grundlage für den klinischen Aspekt der CE-Zertifizierung des neuen Medizinproduktes. Eine Zusammenfassung des Berichts muss außerdem an die Ethikkommission und Bundesoberbehörde gesandt werden.

Aufbewah- rungsfristen beachten

Alle relevanten Studienunterlagen müssen sowohl von den Prüfstellen als auch vom Sponsor über definierte Zeiträume archiviert werden. Für die Aufbewahrungspflichten sind verschiedene gesetzliche Regelungen zu beachten. So bestimmt



die MPKPV [6] z. B., dass alle Erhebungsbögen über zehn Jahre für eine mögliche Inspektion zur Verfügung stehen müssen. Der Auftraggeber sollte ausreichend Mühe darauf verwenden, dass die **Archivierung** nach Abschluss der Studie ordnungsgemäß, strukturiert und vollständig erfolgt, damit auch spätere Rückfragen zeitnah und transparent geklärt werden können.

5 Fazit

Studien mit Medizinprodukten unterliegen mittlerweile ähnlich umfangreichen Regelungen wie Arzneimittelstudien. Für die effiziente Planung und Durchführung einer klinischen Prüfung, die allen Ansprüchen gerecht wird, ist interdisziplinäres Expertenwissen praktisch unabdingbar. Neben Entwicklern und Klinikern müssen auch Biometriker und Studienexperten eingebunden werden. Nur durch Berücksichtigung der vielfältigen Anforderungen an Methodik, Qualität und Sicherheitsaspekte kann das Ziel des Herstellers, nämlich belastbare Aussagen zu seinem Produkt zu gewinnen, umweglos erreicht werden.

Quellen

- [1] Harbour R, Miller J: A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334-336; verfügbar unter: <http://bmj.com/cgi/content/full/323/7308/334>
- [2] Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, Dawes M (2001) Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence; verfügbar unter: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp
- [3] World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, adopted by the 18th WMA General As-



sembly, Helsinki, Finland, June 1964, last amended by the 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008

[4] Guideline for Good Clinical Practice, ICH Topic E6 (ICH-GCP). International Conference on Harmonisation of Technical requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1996

[5] Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz – MPG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 07. August 2002 (BGBl. I S. 3146), zuletzt geändert durch Artikel 6 des Gesetzes vom 29. Juli 2009 (BGBl. I S. 2326)

[6] Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MPKPV) vom 10. Mai 2010 (BGBl. I S. 555)

[7] Verordnung über die Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken bei Medizinprodukten (Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung – MPSV) vom 24. Juni 2002 (BGBl. I S. 2131), zuletzt geändert durch Artikel 3 der Verordnung vom 10. Mai 2010 (BGBl. I S. 542)

[8] Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Medizinprodukte des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI-Verordnung – DIMDIV) vom 4. Dezember 2002 (BGBl. I S. 4456), zuletzt geändert durch die Verordnung vom 10. Mai 2010 (BGBl. I S. 542)

[9] Richtlinie 90/385/EWG des Rates vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte, geändert durch Verordnung (EG) Nr. 1882/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 29. September 2003.

[10] Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte, geändert durch Verordnung (EG)



Nr. 1882/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 29. September 2003.

[11] EN ISO 14155-1:2003 Klinische Prüfungen von Medizinprodukten am Menschen, Teil 1: Allgemeine Anforderungen.

[12] EN ISO 14155-2:2003 Klinische Prüfungen von Medizinprodukten am Menschen, Teil 2: Klinische Prüfpläne.