

# Fallzahlplanung für klinische Studien bei Medizinprodukten und IVDs

Mit Dr. Thomas Keller, Prof. Dr. Christian Johner

## Transkript

00:00:05 Sprecher 1

Medical Device Insights, ein Podcast des Jona Instituts für Medizinproduktehersteller, Behörden und benannte Stellen.

00:00:17 Sprecher 2

Die Medizinprodukte-Richtlinie und die Richtlinie für die In-vitro-Diagnostika stellen da immer höhere Anforderungen an uns alle und die Wahrscheinlichkeit, dass wir eine

00:00:28 Sprecher 2

klinische Prüfung oder eine Leistungsstudie durchführen müssen.

00:00:32 Sprecher 2

Diese Wahrscheinlichkeit steigt leider auch.

00:00:35 Sprecher 2

Und in diesem Kontext ist es interessant rauszufinden, mit welchen Fallzahlen wir da überhaupt operieren müssen, unter anderem um die Dauer und die Kosten dieser Studien abschätzen zu können.

00:00:47 Sprecher 2

Und genau um diese Fallzahlplanung geht es in der heutigen Episode unseres Podcasts.

00:00:53 Sprecher 2

Weil das Thema so anspruchsvoll ist, habe ich gleich 2 Gäste heute mit dabei,

00:00:58 Sprecher 2

nämlich einmal den Doktor Keller, ein Biostatistiker, und einmal meine Kollegin, die Doktor Katharina Bertram.

00:01:05 Sprecher 2

Schön, dass Sie mit dabei sind.

00:01:06 Sprecher 1

Hallo, ja, schönen guten Tag.

00:01:08 Sprecher 3

Hallo, grüß dich, Christian, vielen Dank.

00:01:11 Sprecher 2

Ja, wie ich gerade eben schon angedeutet hatte, ist die Fallzahlplanung ein wichtiger Punkt.

00:01:17 Sprecher 2

Welche Hersteller sind denn überhaupt von dieser Fallzahlplanung besprochen?

00:01:22 Sprecher 2

Also, er muss hier Fallzahlen planen, betrifft es alle Hersteller?

00:01:27 Sprecher 1

Ja, so würde ich das, so würde ich das sehen und zwar jedesmal, wenn man ein Experiment unternimmt oder in irgendeiner Art und Weise Daten erfasst, sollte man sich mit dem Stichprobenumfang beschäftigen.

00:01:41 Sprecher 1

Das ist unterschiedlich aufwendig.

00:01:43 Sprecher 1

Mal gibt es genaue Vorgaben in Richtlinien und mal muss man aber auch eigene Betrachtungen anstellen.

00:01:50 Sprecher 1

Ja, letztlich geht es darum zu vermeiden, dass man einerseits den Fehler begeht,

00:01:55 Sprecher 1

im Falle zu kleiner Stichprobenumfänge zu falsch negativen oder falsch positiven Ergebnissen der Studien zu kommen und andererseits im Falle zu hoher Fallzahlen Ressourcen zu verschwenden.

00:02:05 Sprecher 2

Und das wollen wir natürlich beides vermeiden.

00:02:08 Sprecher 2

Sie haben jetzt gerade eben schon das Stichpunkt oder das Stichwort der Regularien genannt gehabt.

00:02:14 Sprecher 2

Katharina, du beschäftigst dich auch ganz viel damit, welche regulatorischen Anforderungen haben wir denn im Kontext der Fallzahlplanung?

00:02:22 Sprecher 3

Für In-vitro-Diagnostika gilt die IVDR und für Medizinprodukte müssen wir in die Verordnung für Medizinprodukte, die MDR, schauen.

00:02:34 Sprecher 3

Und ja, tatsächlich gibt es so einen Spannungsbogen in den Verordnungen.

00:02:40 Sprecher 3

Zu Beginn wird in den Definitionen schon über Leistungsstudien und die Planung erläutert, dass man statistische Erwägungen betrachten und definieren muss.

00:02:54 Sprecher 3

Und dann gerade, wenn es um die klinische Prüfung oder bei In-vitro-Diagnostika um die klinischen Leistungsstudien

00:03:04 Sprecher 3

geht, ist dann im Anhang zu beiden Regularien jeweils vorgegeben, dass die Leistungsstudienplanung oder die Planung der klinischen Prüfung gerade das Design der Studie und auch die statistischen Methoden für die Auswertung berücksichtigen muss.

00:03:26 Sprecher 2

Das heißt, wir haben jetzt noch keine Anzahl offensichtlich, die damit festgelegt wird, aber die

00:03:32 Sprecher 2

die Forderung, wenn ich dich richtig verstanden gehabt, eben genau diese statistischen Überlegungen mit einfließen zu lassen.

00:03:40 Sprecher 2

Das scheint jetzt irgendwie eine größere Sache zu sein.

00:03:43 Sprecher 2

Ich frag mich noch, was ist jetzt so kompliziert und was dauert das so lang?

00:03:48 Sprecher 2

Also, gibt es jetzt nicht irgendwie ein Computerprogramm, wo man diese Parameter einhämert und hat dann irgendwie paar Sekunden später das Ergebnis, das einem sagt, mit wie viel Probanden man hier arbeiten muss?

00:04:00 Sprecher 2

Also, was ist da so kompliziert dran, Herr Keller?

00:04:03 Sprecher 1

Ja, also zum zum einen ist es so, dass die die Vorgaben, die es in den Guidelines gibt, zunächst erstmal nicht so gut verständlich sind.

00:04:13 Sprecher 1

Also, ich habe da jetzt auch diese neue Variante oder neue Version der ISO Norm 14.155 im Blick.

00:04:21 Sprecher 1

Die beschreibt ja im Anhang A7 sehr genau, welche Punkte es bei der Fallzahlberechnung zu bedenken gibt.

00:04:30 Sprecher 1

Aber ich möchte niemanden zu nahe treten, aber ich vermute, dass das nicht jeder versteht.

00:04:35 Sprecher 1

Es gibt also zunächst einmal ein Verständnisproblem bezüglich des statistischen Hintergrundes und der Termini.

00:04:43 Sprecher 1

Aber auch dann, wenn man sich diese Punkte erklären kann, wird es nicht einfacher.

00:04:48 Sprecher 1

Denn die Situation ist folgendermaßen: Man kann sie gewissermaßen als ein Paradoxon zusammenfassen.

00:04:57 Sprecher 1

Wenn ein Kunde auf mich zukommt und eine

00:05:00 Sprecher 1

Fallzahlbestimmung anfordert, dann bekommt er statt einer Antwort eigentlich Gegenfragen gestellt, nämlich was soll aus dem Experiment oder der Studie herauskommen und zwar quantitativ.

00:05:15 Sprecher 1

Also mit anderen Worten, wenn wir eine Fallzahlermittlung durchführen, wollen wir bereits das Ergebnis der Studie kennen, das man ja erst planen will.

00:05:24 Sprecher 1

Ja, es gibt da 6 Hauptpunkte, die vorab geklärt werden müssen und dazu noch weitere technische Fragen.

00:05:30 Sprecher 1

bei komplexeren Designs.

00:05:32 Sprecher 1

Ja, um Ihre Frage da zu beantworten, also wenn das alles geklärt ist, dann hilft tatsächlich oft eine Fallzahl-Software weiter und dieser Schritt lässt sich dann tatsächlich in wenigen Minuten erledigen.

00:05:45 Sprecher 1

Ich möchte noch anfügen, das Ergebnis ist meist nicht eine Fallzahl, sondern das sind Szenarien, in denen die Fallzahl in Abhängigkeit von Faktoren tabelliert sind und diese diskutiert man dann

00:05:57 Sprecher 1

zusammen mit dem Kunden hinsichtlich der Unsicherheit einerseits und der Machbarkeit andererseits.

00:06:03 Sprecher 2

O.

00:06:04 Sprecher 2

K., das ist also gar nicht so einfach, auch eben, dass nicht nur eine Zahl rauskommt, das war ja wahrscheinlich auch zu einfach gewesen.

00:06:10 Sprecher 2

Sie haben jetzt schon geschildert gehabt, dass das verschiedene Dinge sind, die da mit einfließen.

00:06:15 Sprecher 2

Also welche Parameter sind das oder umgekehrt, auf welche Fragen, die Sie dann zurückstellen, wie Sie es gerade geschildert haben,

00:06:24 Sprecher 2

Brauchen Sie die Antwort, um nachher dann Ihre Software auch tatsächlich füttern und zu einem Ergebnis bringen lassen zu können?

00:06:30 Sprecher 1

Ja, das sind, wie eben schon kurz gesagt, 6 Hauptpunkte, die vorher abgeklärt werden müssen und dann abhängig von der Komplexität des Designs, muss man noch weitere technische Fragen sich anschauen.

00:06:44 Sprecher 1

Also, wir starten als erstes mit dem Endpunkt.

00:06:48 Sprecher 1

Also, das ist die Variable, die wir verwenden, um das Studienziel

00:06:54 Sprecher 1

zu beschreiben oder den Nachweis zu führen entsprechend des Studienziels.

00:06:59 Sprecher 1

Das kann eine quantitative Größe sein, zum Beispiel die Größe einer Wundfläche oder ein Anteil, zum Beispiel der Anteil richtig positiver Testergebnisse, also was die Sensitivität im Bereich IVD ist, oder der Anteil von Patienten mit einer Komplikation.

00:07:15 Sprecher 1

Das wäre ein Sicherheitsnachweis im Bereich Medizinprodukte.

00:07:20 Sprecher 1

Bei der analytischen wie auch klinischen Leistungsbewertung von IVD sind die Endpunkte zu einem gewissen Grad vorgegeben.

00:07:27 Sprecher 1

Also im Bereich analytische Leistungsbewertung, Bias, Präzision, Stabilität, Limits of Detection und Qualifikation beziehungsweise im klinischen Bereich dann die Sensitivität und die Spezifität.

00:07:40 Sprecher 1

Bei Medizinprodukten sind Endpunkte zu wählen, die die Wirksamkeit oder den Nutzen einerseits und die Sicherheit

00:07:48 Sprecher 1

andererseits beschreiben, aber dort ist das Feld weiter.

00:07:52 Sprecher 1

Ja, Frau Bertram, wie wie sieht das aus Ihrer Sicht aus?

00:07:57 Sprecher 3

Ja, die Endpunkte, da sprechen Sie ja einen ganz wichtigen Aspekt an, den die

00:08:04 Sprecher 3

I.

00:08:05 Sprecher 3

V.

00:08:05 Sprecher 3

D.

00:08:05 Sprecher 3

Hersteller auch eigentlich schon direkt während ihrer Produktentwicklung in ihrer Produkthanforderungsspezifikation betrachten und festlegen, spezifizieren sollten.

00:08:18 Sprecher 3

Also, was ist das Akzeptanzkriterium für die Präzision in der analytischen Leistungsbewertung oder eben die diagnostische Sensitivität und Spezifität?

00:08:31 Sprecher 3

und das richtet sich wiederum nach der Zweckbestimmung, die das jeweilige I.V.D.

00:08:39 Sprecher 3

hat und die vom Hersteller beabsichtigt ist.

00:08:44 Sprecher 3

Und ganz essentiell ist der Stand der Technik, da wir ja das Risiko-Nutzen-Verhältnis des Produkts, des I.V.D.s oder des Medizinprodukts, was in Verkehr gebracht werden soll,

00:09:01 Sprecher 3

abschätzen und eben der Nutzen die Risiken überwiegen soll, können wir und wollen wir ja nur Produkte in den Verkehr bringen, die auch nicht schlechter als andere bereits im Markt befindliche in vitro diagnostische Tests sind.

00:09:18 Sprecher 3

Und auch da können wir die Akzeptanzkriterien für solche

00:09:26 Sprecher 3

Parameter, die dann letztlich Endpunkt in der Studie darstellen, herleiten und auch begründen.

00:09:33 Sprecher 2

Wenn ich das ganz kurz zusammenfassen darf, damit Sie kurz bestätigen können, ob ich das auch richtig kapiert hab, also die erste Antwort auf die Frage, welche Parameter fließen damit ein in so ,ne Fallzahlberechnung, war quasi die Abhängigkeit von der von diesen

00:09:49 Sprecher 2

Endpunkten, da haben Sie uns gerade wunderschöne Beispiele gegeben, was solche Endpunkte sein könnten.

00:09:55 Sprecher 2

Also, Sie haben da über Prozentzahlen gesprochen oder auch über absolute Werte, wie diese Größe dieser Wunden.

00:10:01 Sprecher 2

Dann hast du, Katharina, ergänzt, dass man, dass es zwar wichtig ist, diese Endpunkte genau zu bestimmen, dass man aber bei der Wahl derer nicht ganz frei ist, weil wir uns, weil die aus der Zweckbestimmung abgeleitet werden müssen, also sozusagen mit dieser Konsistenz sein müssen.

00:10:17 Sprecher 2

Und zweite Anforderung,

00:10:19 Sprecher 2

diese auch wirklich den Stand der Technik reflektieren müssen.

00:10:23 Sprecher 2

Hab ich das soweit richtig verstanden?

00:10:25 Sprecher 1

Ja, sehr schön.

00:10:27 Sprecher 2

Haben wir jetzt noch neben den Endpunkten weitere Cluster an Parametern, die wir betrachten sollten?

00:10:34 Sprecher 2

Vielleicht jetzt mal nur ganz holzschnittartig die die grobsten noch mal, Herr Keller, weil ich glaub, ich hab sie unterbrochen gehabt oder werden noch nicht alle genannt.

00:10:42 Sprecher 1

Ja, also der der zweite Punkt ist dann

00:10:46 Sprecher 1

der statistische Test oder die statistische Methode, die angewandt wird zum Nachweis oder zur Beschreibung.

00:10:55 Sprecher 1

Denn wenn wir es etwas knapp halten wollen, sind dann die der dritte und der vierte Punkt die schwie-

rigsten Punkte, nämlich wir erwarten quasi

00:11:06 Sprecher 1

Angaben, wie groß der quantitative Effekt ist.

00:11:09 Sprecher 1

Also, wenn wir uns einen Unterschied anschauen an Anteilen, wollen wir eben diesen Unterschied quantifiziert haben, zum Beispiel 20% und wir wollen zusätzlich auch die Variabilität dieses Effektes kennen.

00:11:23 Sprecher 1

Das ist halt ja ein schwieriger Punkt.

00:11:25 Sprecher 1

Hier helfen dann Literaturrecherchen, die Recherche vergleichbarer Studien weiter

00:11:30 Sprecher 1

oder aber auch Anforderungen an die an die Güte des Ergebnisses.

00:11:35 Sprecher 1

Da spricht man von minimal interessierenden Differenzen, die die halt ein ein Produkt aufweisen muss zu gegenüber gewissen Kriterien.

00:11:45 Sprecher 1

Ja, das sind, das sind die, das waren der dritte und der vierte Punkt.

00:11:49 Sprecher 1

Und dann kommen die die beiden Fehler, die ich eingangs genannt hatte.

00:11:55 Sprecher 1

Das wären also quasi 2 Risiken.

00:11:57 Sprecher 1

Nämlich zum einen das Risiko für den Hersteller, dass die Studie einen vorhandenen Effekt nicht aufdeckt und das Risiko für die Allgemeinheit, dass in der Studie ein Effekt nachgewiesen wird, obwohl er in Wahrheit nicht existiert.

00:12:13 Sprecher 1

Das sind die sogenannten Beta und Alpha-Fehler und hierfür gibt es übliche Werte

00:12:18 Sprecher 1

von 10 bis 20% für den Hersteller und 5% für die Allgemeinheit.

00:12:24 Sprecher 1

Ja, und schließlich muss man als sechstes nachschauen, ob in der Studie Verluste auftreten könnten.

00:12:32 Sprecher 1

Also beispielsweise, dass bei bei manchen Patienten ein Testergebnis eines I.V.D.

00:12:38 Sprecher 1

nicht erzielt werden kann.

00:12:41 Sprecher 1

oder ob Patienten in der Verfolgung ausscheiden.

00:12:44 Sprecher 1

Also diese Rate an Dropouts ist dann zusätzlich aufzuschlagen.

00:12:48 Sprecher 1

Ja, und dann hatte ich noch designspezifische Zusatzpunkte genannt, die will ich ganz kurz nennen.

00:12:52 Sprecher 1

Das erste wäre das Allokationsverhältnis, also in welchem Verhältnis die Patienten den Untersuchungsgruppen zugeordnet werden.

00:13:00 Sprecher 1

Das ist üblicherweise 1 zu 1, aber es gibt auch andere Verhältnisse.

00:13:05 Sprecher 1

dann gibt es den Punkt des multiplen Testens.

00:13:09 Sprecher 1

Wenn man also mehrere Endpunkte parallel sich anschaut, so erhöht sich das Fehler dieser dieser Alpha Fehler, also das Risiko für die Allgemeinheit, dass es zu einem falsch positiven Resultat kommt und das muss man mit der Fallzahl entsprechend berücksichtigen.

00:13:26 Sprecher 1

Im Fall der I.

00:13:28 Sprecher 1

V.

00:13:28 Sprecher 1

D.

00:13:28 Sprecher 1

ist es quasi immer der Fall, denn hier untersucht man ja 2

00:13:32 Sprecher 1

Größen, Sensitivität und Spezifität.

00:13:35 Sprecher 1

In dem Fall muss man den den Beta-Fehler korrigieren und das wirkt sich dann falserhöhend aus.

00:13:42 Sprecher 1

Das multiple Testen trifft man aber auch noch in einem anderen Zusammenhang sehr häufig an, nämlich bei den Zwischenanalysen.

00:13:49 Sprecher 1

Sehr oft wollen Unternehmen während der Studie wissen, als die Sponsoren, während der Studie wissen, wo sie denn nun stehen in der Studie.

00:13:57 Sprecher 1

Und in der reinen Statistiklehre wirkt sich das falserhöhend aus.

00:14:02 Sprecher 1

weil wir nämlich dann auch in solche multiple Testsituationen geraten.

00:14:07 Sprecher 1

Und die Frage, die ich dann immer stelle, ist, welche Konsequenzen diese sogenannten Interimsanalysen haben sollen.

00:14:14 Sprecher 1

Soll die Studie abgebrochen werden oder sollen Anpassungen vorgenommen werden?

00:14:18 Sprecher 1

Und das muss man dann sehr ausführlich diskutieren.

00:14:21 Sprecher 1

Hier gibt es auch Richtlinien, zum Beispiel für adaptive Designs von der F.D.A., aber das wird dann sehr kompliziert und ich habe es selbst in der Praxis noch nicht erlebt.

00:14:32 Sprecher 1

Was diese Interimsanalysen angeht, findet man meist einen praktikablen Weg, aber streng genommen sind sie nicht zulässig ohne entsprechende Fallserhöhung.

00:14:45 Sprecher 1

Ja, und ein letzter Punkt, den hat Frau Bertram schon angesprochen, das ist die Festlegung der der Akzeptanzlimits und das ist auch ein ein weites Feld, sowohl in der analytischen Performancevalidierung, wenn es um die zulässigen Grenzen geht.

00:15:02 Sprecher 1

als auch im Bereich der diagnostischen Güte.

00:15:04 Sprecher 1

Da gibt es ein Beispiel, nämlich den idiologischen Test für Blut im Stuhl.

00:15:09 Sprecher 1

Das ist ein Vorsorgetest für das Kolonkarzinom.

00:15:12 Sprecher 1

Da gibt es tatsächlich eine Vorgabe der G.

00:15:14 Sprecher 1

B.

00:15:14 Sprecher 1

A., dass die Sensitivität 25% und die Spezifität 90% sein soll.

00:15:19 Sprecher 1

Aber in dieser komfortablen Situation ist man halt nicht nicht immer.

00:15:24 Sprecher 2

Auch hier wage ich wieder ,ne Zusammenfassung, damit sie wieder

00:15:28 Sprecher 2

prüfen können, ob ich es richtig verstanden hab.

00:15:30 Sprecher 2

Also ich glaub, wir haben alle schon verstanden, dass es eine kompliziertere Sache ist und dass verschiedene Parameter reinfließen.

00:15:37 Sprecher 2

Eine Parametergruppe vielleicht so aus dem Kontext, was haben wir denn an Signal-Noise-Ratio, weil wahrscheinlich je schlechter dieses Verhältnis ist, umso mehr höhere Fallzahlen braucht man.

00:15:49 Sprecher 2

Das war, glaub ich, so eine Gruppe.

00:15:51 Sprecher 2

Das nächste war, wenn ich Sie richtig verstanden habe, die Verlässlichkeit der Aussage, die man erzielen will.

00:15:57 Sprecher 2

Sie sprachen da von Alpha und Beta-Fehlern und dann war auch noch ein weiterer Parameter der Einfluss, die Anzahl und diese Verknüpfung der Endpunkte und auch der Wunsch oder ob man den Wunsch erfüllen will, dass man Zwischenergebnisse bereits verwerten kann, um über ein Redesign oder schlimmsten Fall über einen Abbruch der Studie entscheiden zu können.

00:16:19 Sprecher 2

hab ich da die wichtigsten Punkte richtig verstanden und erwähnt?

00:16:23 Sprecher 1

Ja, danke, wunderbar.

00:16:25 Sprecher 2

Ja, es heißt jetzt kapiert, glaub ich, jeder, wie wie aufwendig sowas auch sein kann und dass es jetzt eben mehr ist als nur, ich geb mal paar Werte in den Computer mit ein, sondern dass hier viel strategische

00:16:39 Sprecher 2

Entscheidung mit reinfließen.

00:16:40 Sprecher 2

Also das hat ja nicht nur was mit Medizinprodukte Recht zu tun, sondern kommen ja auch fast Business-überlegungen noch mit rein, Risikoüberlegungen sozusagen für das Projekt und eben nicht nur für die Patienten.

00:16:51 Sprecher 2

Wie wird man denn sowas jetzt ganz praktisch ausgestalten?

00:16:55 Sprecher 2

Also wenn Hersteller sozusagen an dem Punkt steht, das erkannt hat, mit allein von Literaturdaten, falls es überhaupt erlaubt ist, komme ich nicht weiter.

00:17:04 Sprecher 2

Ich muss in ,ne klinische Prüfung oder ,ne Leistungsstudie mit reingehen,

00:17:08 Sprecher 2

was wäre so dieses Pingpong, das typischerweise stattfindet zwischen dem Herrscher oder dem Sponsor auf der einen Seite und vielleicht Ihnen auf der anderen Seite?

00:17:18 Sprecher 2

Also, wie sieht es aus und wie lang dauert denn sowas?

00:17:21 Sprecher 1

Ja, also in der Regel verläuft die Zusammenarbeit so, dass ich den ersten Aufschlag unternehme.

00:17:28 Sprecher 1

Also der Kunden teilt mir seine Vorstellung mit

00:17:33 Sprecher 1

und dann versuche ich, die oben genannten Punkte in seinem Sinn zu ermitteln.

00:17:37 Sprecher 1

Also, ich gehe nicht so vor, dass ich mich gewissermaßen zurücklehne und sage, ja, lieber Kunde, jetzt liefere erstmal alles, sondern ich versuche schon da einen ersten Vorschlag zu unterbreiten und dann erhält der Kunde in der Regel derartige Szenarien an Fallzahlen in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren

00:18:01 Sprecher 1

und dann geht es interaktiv weiter, dann ist halt Machbarkeit gegen ja, die Unsicherheit zu verhandeln, gewissermaßen.

00:18:12 Sprecher 1

Und das Ganze dauert in der Regel einige Stunden, die sich aber über ja einige Tage verteilen, je nachdem, wie wie schnell das Feedback funktioniert.

00:18:26 Sprecher 2

Und im Lauf der Studie, sind Sie da auch noch mit involviert, dann oder machen das andere Statistiker, dann die dann Zwischenauswertungen machen und gegebenenfalls über ein Redesign oder ,ne Anpassung der Studie mitentscheiden.

00:18:40 Sprecher 1

Ja, also ich wünsche mir natürlich, dass immer ich von der Partie bin, von Anfang bis Ende.

00:18:46 Sprecher 1

Ja, im Bereich der Pharmaindustrie ist es ja direkt so festgelegt, dass ,n ,n Statistiker Studien von Anfang bis zum Ende begleiten soll.

00:18:55 Sprecher 1

Im

00:18:55 Sprecher 1

diesen Bereichen, die wir heute betrachten, ist es schon ab und zu anzutreffen, dass es punktuell, ich nur punktuell tätig werde, aber im idealen Fall und bei vielen Studien bin ich von von Anfang bis Ende dabei.

00:19:06 Sprecher 1

Es empfiehlt sich tatsächlich, die Statistiker vom Konzept an mit einzubeziehen.

00:19:15 Sprecher 1

Der einzige Punkt, wo man tatsächlich gezwungen ist, fremde Statistiker einzuschließen, das ist, wenn es um solche

00:19:25 Sprecher 1

adaptiven Designs geht, weil dann die Studie entblindet wird und da darf ich dann als Hauptstatistiker quasi kein keinen Einblick erhalten.

00:19:36 Sprecher 1

Ja, aber das sind, das sind sehr spezielle, sehr spezielle Punkte, die ich jetzt in dem Bereich, über den wir heute diskutieren, auch noch nicht kennengelernt habe.

00:19:44 Sprecher 2

Ja, weil wir diskutieren natürlich jetzt hauptsächlich auch über den Bereich Medizinprodukte, in vitro

00:19:50 Sprecher 2

Diagnostika, jetzt weniger den Pharmabereich, Arzneimittelbereich, kann man große Unterschiede beispielsweise bei den Fallzahlen oder bei dem Aufwand der Berechnungen ziehen zwischen I.

00:20:04 Sprecher 2

V.

00:20:04 Sprecher 2

D.

00:20:04 Sprecher 2

s und klassischen Medizinprodukten?

00:20:06 Sprecher 1

Ja, also im I.

00:20:07 Sprecher 1

V.

00:20:08 Sprecher 1

D.

00:20:08 Sprecher 1

Bereich hat man es etwas einfacher, die die Fallzahlen für die analytische Performance, die sind zum Beispiel in den C.

00:20:17 Sprecher 1

S.

00:20:18 Sprecher 1

I.

00:20:19 Sprecher 1

Guidelines

00:20:19 Sprecher 1

festgelegt beziehungsweise dort, dort gibt es Anleitungen und dort ist mein Job meistens Adaptionen vorzunehmen, wenn das die Experimente, die in den Guidelines vorgeschlagen werden, nicht 1 zu 1 zu dem Produkt passen und man da ja dann Anpassungen vornehmen muss.

00:20:38 Sprecher 1

Die Fallzahlberechnung im Bereich der der klinischen Daten bei I.

00:20:45 Sprecher 1

V.

00:20:45 Sprecher 1

D., die ist auch

00:20:47 Sprecher 1

die ist jetzt nicht trivial, weil es da halt verschiedene Endpunkte geben kann.

00:20:51 Sprecher 1

Man kann Sensitivität und Spezifität schätzen, also das heißt mit mit Konfidenz bestimmen und letztendlich einfach messen oder man kann Nachweise führen gegen Grenzen oder man kann Vergleiche gegen

andere In-vitro-Diagnostika durchführen.

00:21:04 Sprecher 1

Also da unterscheidet sich das schon, aber letztendlich ist das ein begrenzter Bereich.

00:21:09 Sprecher 1

Während beim Bereich Medizinprodukte ist das halt vielfältiger, insbesondere auf der Schiene,

00:21:16 Sprecher 1

Wirksamkeit nutzen.

00:21:19 Sprecher 1

Ne, also man kann sich, ich hatte vorhin kurz das Beispiel einer eine Wunde genommen und stellen wir uns vor, wir haben irgendein Mittel, um eine Wunde, die Wundheilung zu verbessern, also irgendein spezielles Pflaster, dann kann man sich verschiedenste Endpunkte ausdenken, also die Größe der Wunde zu einem bestimmten Zeitpunkt oder die Dauer bis zur Abheilung.

00:21:36 Sprecher 1

Oder patientenberichtetes Outcome, wo der Patient die seine Schmerzen und die das kosmetische Ergebnis

00:21:45 Sprecher 1

bewertet.

00:21:46 Sprecher 1

Also da gibt es ,n großes Panel an an Möglichkeiten.

00:21:49 Sprecher 1

Ja, und dann zum Thema Sicherheit, also Medizinprodukte und Sicherheit, das ist eigentlich der kritischste Punkt, wenn es um Fallzahlen geht, denn dort geht es ja häufig darum, dass man zeigt, dass bestimmte, also Raten an Komplikationen oder unerwünschten Ereignissen unterhalb gewisser Grenzen

00:22:12 Sprecher 1

liegen und das sind kleine Grenzen.

00:22:13 Sprecher 1

So, wenn man zum Beispiel jetzt eine Rate von 2% hat und man will nachweisen, dass sie kleiner ist als 5% dieser Rate, dann benötigt man über 300 Patienten.

00:22:25 Sprecher 1

Und wenn die die wahre Rate 3% beträgt und man will wiederum zeigen, dass sie kleiner ist als 5%, dann braucht man 800 Patienten.

00:22:32 Sprecher 1

Also hier geht es wirklich in in große Fallzahlen hinein.

00:22:37 Sprecher 1

Ja, und das das stellt dann in der

00:22:41 Sprecher 1

ja in der in der Situation, dass Medizinproduktehersteller jetzt plötzlich Studien durchführen müssen, sind das große Hindernisse.

00:22:49 Sprecher 2

Die nächste Frage, ja, führt jetzt vielleicht ein bisschen in die Versuchung zu sehr pro Patriot zu sprechen, aber ich stell sie trotzdem.

00:22:58 Sprecher 2

Gibt es Situationen, wo Sie sagen würden, ein Hersteller kann so eine Planung auch mal alleine wagen?

00:23:05 Sprecher 1

Ja, also ein Hersteller kann

00:23:09 Sprecher 1

kann schon alleine handeln, wenn er, also wenn es wenn es Richtlinien gibt, die ja klare Hinweise geben, also die CSI Guidelines im Bereich IVD sind auf jeden Fall sehr hilfreich.

00:23:21 Sprecher 1

Er kann auch alleine handeln, wenn es in der Literatur gut beschriebene Studien gibt, die im Prinzip 1 zu 1 seinem Anliegen entsprechen, dann kann er einfach auf diese Studien referenzieren.

00:23:32 Sprecher 1

Also es ist sicherlich kein

00:23:34 Sprecher 1

kein Muss, sich biostatistische Expertise von außen heranzuholen, so wie es im Pharmabereich quasi verbindlich vorgeschrieben ist.

00:23:42 Sprecher 2

Ja, danke für die offene Antwort.

00:23:44 Sprecher 2

Was wären jetzt so typische nächste Schritte, die man vielleicht gehen sollte, Katharina, vielleicht auch für dich?

00:23:51 Sprecher 3

Ja, dadurch, dass wir schon die verschiedenen Schnittstellen auch angesprochen haben, ist es sicherlich ganz wichtig, dass bevor man in die Planung einer Studie, Leistungsstudie oder auch klinische Prüfung geht, definiert hat, welche Zweckbestimmung das Medizinprodukt oder das In-Vitro-Diagnostikum erzielen soll und sich auch Gedanken über die Patientenpopulation macht.

00:24:21 Sprecher 3

Umso breiter die gefasst ist, umso umfangreicher wird in der Regel auch die Studienpopulation, die erforderlich ist, und gerade.

00:24:32 Sprecher 3

wie uns die M.

00:24:33 Sprecher 3

D.

00:24:33 Sprecher 3

R.

00:24:33 Sprecher 3

und auch die I.

00:24:34 Sprecher 3

V.

00:24:34 Sprecher 3

D.

00:24:34 Sprecher 3

R.

00:24:35 Sprecher 3

leiten, eine technische Dokumentation zu erstellen, die Entwicklungsdokumente enthält und besagte Produkthanforderungen, auch da eben schon sich Gedanken zu machen, bevor man dann eben zu einem Experten wie Herrn Keller geht, umso besser ist, ja, ist man vorbereitet und kann auch direkt in den Austausch

00:25:00 Sprecher 3

gehen, um die Fragen, die dann von Herrn Keller gestellt werden, auch direkt beantworten zu können.

00:25:07 Sprecher 2

Und das sind ja Dinge, die dann genau ihr macht, eben als Schnittstelle zu interagieren, sicherzustellen, dass das alles bestmöglich vorbereitet ist und natürlich auch abgestimmt mit dem ganzen Rest der technischen Dokumentation.

00:25:21 Sprecher 2

Hab ich das dich da richtig verstanden?

00:25:24 Sprecher 3

Ja genau, also

00:25:26 Sprecher 3

Wir haben mit Herrn Keller festgestellt, dass wir wirklich ,ne wunderbare Schnittstelle haben.

00:25:32 Sprecher 3

Wir, also ich als Team, also als Teil des Teams, des sich um die Unterstützung von In-vitro-Diagnostik-

herstellern kümmert und eben ja Kunden begleitet bei der Erstellung der technischen Dokumentation Produktakte, Risikomanagementakte und eben auch insbesondere

00:25:52 Sprecher 3

der Strategieplanung, wie dann eine solche Leistungsbewertung analytischer und klinischer Art aussehen kann und dann eben die Synergie nutzt mit Herrn Keller, weil da ist dann meine Kompetenz auch am Ende.

00:26:09 Sprecher 2

Ja, wie immer ist es eben auch Teamwork, nicht nur bei den Herstellern, sondern auch eben bei uns im Team.

00:26:15 Sprecher 2

Ja, vielen, vielen Dank für diese Insights.

00:26:18 Sprecher 2

Natürlich kann man in knapp einer halben Stunde nicht das Thema Fallzahlen umfassend beantworten und schon gar nicht ein Statistikstudium ersetzen.

00:26:27 Sprecher 2

Aber wir haben eh noch weitere Artikel erstellt und unten in der Beschreibung des Podcasts auch mit verlinkt.

00:26:34 Sprecher 2

Genauso auch die Kontaktdaten von allen, die jetzt mit im Call mit dabei waren.

00:26:39 Sprecher 2

Ja, Ihnen, Herr Dr.

00:26:40 Sprecher 2

Keller, liebe Katharina, vielen, vielen herzlichen Dank, dass ihr mit dabei wart.

00:26:45 Sprecher 1

Ja, vielen Dank auch von meiner Seite.

00:26:47 Sprecher 3

Ja, danke für die Gelegenheit, dieses spannende Thema zu besprechen.