



# Durchführung klinischer Studien — Biometrische Planung klinischer Studien

Marcus Vollmer

Institut für Bioinformatik, Universitätsmedizin Greifswald  
Koordinierungszentrum Klinische Studien, Universitätsmedizin Greifswald

// 20. GCP-Schulung //

**04. März 2020, Greifswald**

- 1 Biometrische Planung – Warum?
- 2 Biometrische Grundlagen
- 3 Studiendesigns
- 4 Randomisierung
- 5 Validität von RCTs
- 6 Fallzahlplanung
- 7 Case Report Forms

# 1. Biometrische Planung – Warum?

# Warum sollte es mich beschäftigen?

## Warum sollte es mich beschäftigen?

### Einfachste Antwort

**Weil es im Genehmigungsantrag so vorgesehen ist.**

## Warum sollte es mich beschäftigen?

### Einfachste Antwort

**Weil es im Genehmigungsantrag so vorgesehen ist.**

### Bessere Antwort

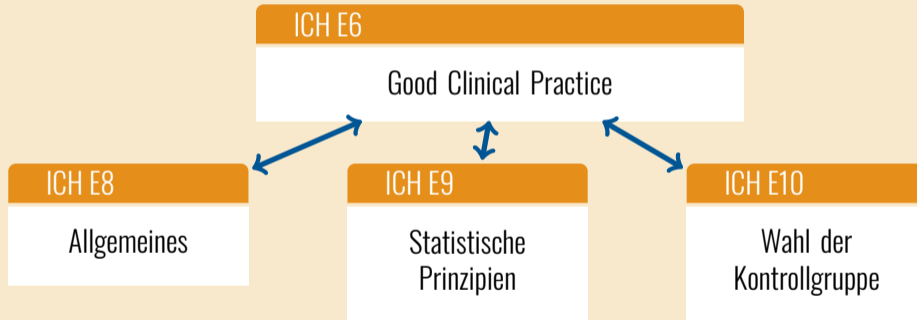
**Weil wir Wissenschaftler uns gegen den Vorwurf des Zufalls absichern wollen.**

# Warum sollte es mich beschäftigen?

## Kernpunkte

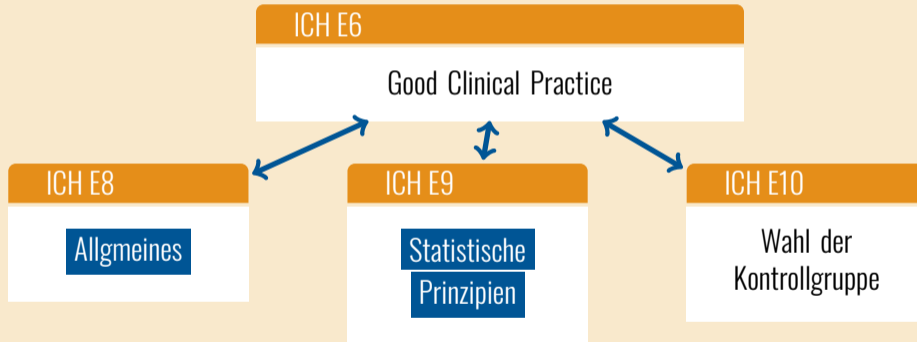
- ▶ Gute wissenschaftliche Praxis
- ▶ Bestimmung der notwendigen Fallzahl
- ▶ Erhöhung der Erfolgsaussichten

## International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)[4]





## International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)[4]





September 1998  
CPMP/ICH/363/96

**ICH Topic E 9  
Statistical Principles for Clinical Trials**

**Step 5**

**NOTE FOR GUIDANCE ON  
STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS  
(CPMP/ICH/363/96)**

TRANSMISSION TO CPMP	February 1997
RELEASE FOR CONSULTATION	February 1997
COMMENTS REQUESTED BEFORE	June 1997
FINAL APPROVAL BY CPMP	March 1998
DATE FOR COMING INTO OPERATION	September 1998

► European Medicines Agency[1]

<b>I</b>	<b>INTRODUCTION</b>	4
1.1	Background and Purpose	4
1.2	Scope and Direction	5
<b>II</b>	<b>CONSIDERATIONS FOR OVERALL CLINICAL DEVELOPMENT</b>	6
2.1	Trial Context	6
2.1.1	Development Plan	6
2.1.2	Confirmatory Trial	6
2.1.3	Exploratory Trial	7
2.2	Scope of Trials	7
2.2.1	Population	7
2.2.2	Primary and Secondary Variables	7
2.2.3	Composite Variables	8
2.2.4	Global Assessment Variables	9
2.2.5	Multiple Primary Variables	9
2.2.6	Surrogate Variables	10
2.2.7	Categorised Variables	10
2.3	Design Techniques to Avoid Bias	10
2.3.1	Blinding	11
2.3.2	Randomisation	12
<b>III</b>	<b>TRIAL DESIGN CONSIDERATIONS</b>	13
3.1	Design Configuration	13
3.1.1	Parallel Group Design	13
3.1.2	Crossover Design	13
3.1.3	Factorial Designs	14
3.2	Multicentre Trials	15
3.3	Type of Comparison	17
3.3.1	Trials to Show Superiority	17
3.3.2	Trials to Show Equivalence or Non-inferiority	17
3.3.3	Trials to Show Dose-response Relationship	18
3.4	Group Sequential Designs	19
3.5	Sample Size	19
3.6	Data Capture and Processing	20
<b>IV</b>	<b>TRIAL CONDUCT CONSIDERATIONS</b>	20
4.1	Trial Monitoring and Interim Analysis	20

© EMEA 2008

2

<b>I</b>	<b>INTRODUCTION</b>	4
1.1	Background and Purpose	4
1.2	Scope and Direction	5
<b>II</b>	<b>CONSIDERATIONS FOR OVERALL CLINICAL DEVELOPMENT</b>	6
2.1	Trial Context	6
2.1.1	Development Plan	6
2.1.2	Confirmatory Trial	6
2.1.3	Exploratory Trial	7
2.2	Scope of Trials	7
2.2.1	Population	7
2.2.2	Primary and Secondary Variables	7
2.2.3	Composite Variables	8
2.2.4	Global Assessment Variables	9
2.2.5	Multiple Primary Variables	9
2.2.6	Surrogate Variables	10
2.2.7	Categorised Variables	10
2.3	Design Techniques to Avoid Bias	10
2.3.1	Blinding	11
2.3.2	Randomisation	12
<b>III</b>	<b>TRIAL DESIGN CONSIDERATIONS</b>	13
3.1	Design Configuration	13
3.1.1	Parallel Group Design	13
3.1.2	Crossover Design	13
3.1.3	Factorial Designs	14
3.2	Multicentre Trials	15
3.3	Type of Comparison	17
3.3.1	Trials to Show Superiority	17
3.3.2	Trials to Show Equivalence or Non-inferiority	17
3.3.3	Trials to Show Dose-response Relationship	18
3.4	Group Sequential Designs	19
3.5	Sample Size	19
3.6	Data Capture and Processing	20
<b>IV</b>	<b>TRIAL CONDUCT CONSIDERATIONS</b>	20
4.1	Trial Monitoring and Interim Analysis	20

© EMEA 2008

2

▶ Otte et al.[7]

Nuremberg Code19471906Pure Food and Drugs Act1930FDA created1938Food Drugs and Cosmetic ActDeclaration of Helsinki (revised in 2000)19641962Kefauver–Harris amendmentsDirective 65/65/EEC19651974National Research ActDirective 75/319/EEC (CPMP is established)19751979Belmont Report

► Otte et al.[7]

WHO/CIOMS *Proposed International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects* (Revised in 1992)

1982

1981

FDA develops regulations on Informed Consent, IRB review/approval

Guidelines for the Monitoring of Clinical Investigations

1988

ICH process begun

1991

WHO GCP Guidelines

1995

*ICH Harmonised Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice*

1996

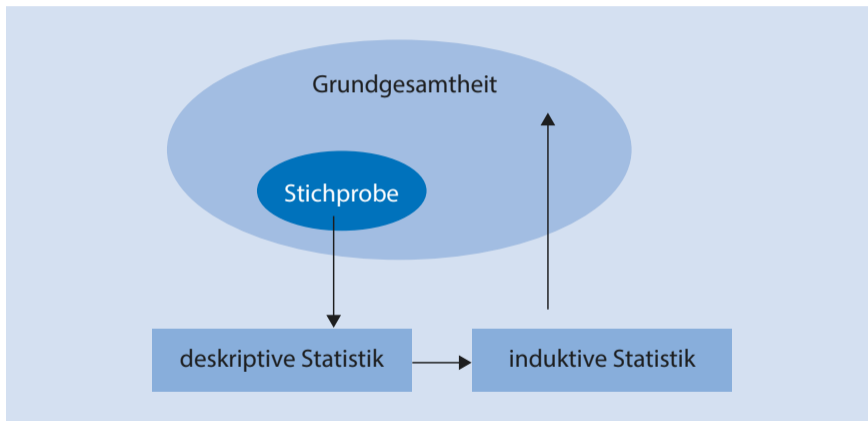
Global Implementation of ICH Guidelines begins

1997

## 2. Biometrische Grundlagen

## Kernfragen der Versuchsplanung

- ▶ Was wollen wir herausfinden (Hauptfragestellungen und Nebenfragestellungen)?
- ▶ Welches sind Ziel, Einfluss und Störgrößen?
- ▶ Auf welches Kollektiv beziehen wir uns?
- ▶ Können wir von der untersuchten Stichprobe auf die interessierende Grundgesamtheit schließen?
- ▶ Rechtfertigt das zu erwartende Ergebnis die Studie?





## Schritte [nach Matthias Schmidt[6]]

- 1. Übersetzen der (biolog./medizinischen) Fragestellung in eine für statistische Methoden geeignete Form.**

## Schritte [nach Matthias Schmidt[6]]

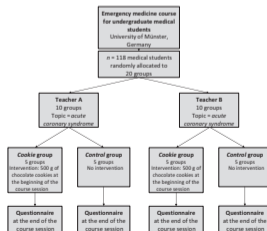
- 1. Übersetzen der (biolog./medizinischen) Fragestellung in eine für statistische Methoden geeignete Form.**

Führt die Verfügbarkeit von Keksen zu einer Veränderung der Lehrevaluationsergebnissen?[2]

## Schritte [nach Matthias Schmidt[6]]

# 1. Übersetzen der (biolog./medizinischen) Fragestellung in eine für statistische Methoden geeignete Form.

Führt die Verfügbarkeit von Keksen zu einer Veränderung der Lehrevaluationsergebnissen?[2]



## Schritte [nach Matthias Schmidt[6]]

# 1. Übersetzen der (biolog./medizinischen) Fragestellung in eine für statistische Methoden geeignete Form.

Führt die Verfügbarkeit von Keksen zu einer Veränderung der Lehrevaluationsergebnissen?[2]

Variable	All students	Group		p-value*
		Cookie group	Control group	
<i>n</i>	112	56	56	
Sex, <i>n</i> (%)				
Male	48 (43%)	24 (43%)	24 (43%)	1.000
Female	64 (57%)	32 (57%)	32 (57%)	1.000
Age, years, mean ± SD	23.0 ± 3.8	22.5 ± 3.9	23.5 ± 3.8	0.173
Body weight, kg, mean ± SD	70.6 ± 12.4	69.6 ± 11.4	71.6 ± 13.4	0.424
Body height, m, mean ± SD	1.8 ± 0.1	1.8 ± 0.1	1.8 ± 0.1	0.963
BMI, kg/m <sup>2</sup> , mean ± SD	22.2 ± 3.6	22.2 ± 0.5	22.3 ± 4.4	0.895

## Schritte [nach Matthias Schmidt[6]]

# 1. Übersetzen der (biolog./medizinischen) Fragestellung in eine für statistische Methoden geeignete Form.

Führt die Verfügbarkeit von Keksen zu einer Veränderung der Lehrevaluationsergebnissen?[2]

	Control group (n = 56)		Cookie group (n = 56)		p-value*	Effect size (Cohen's d)
	Summation score, mean ± SD	Cronbach's $\alpha$	Summation score, mean ± SD	Cronbach's $\alpha$		
All questions	217.2 ± 16.1	0.89	224.5 ± 12.5	0.85	0.008	0.51
Subgroups of questions						
The teacher	109.2 ± 7.3	0.83	113.4 ± 4.9	0.71	0.001	0.68
Teaching content	36.2 ± 3.4	0.50	35.7 ± 3.4	0.44	0.387	0.15
Course material	8.4 ± 2.8	0.93	10.1 ± 2.3	0.90	0.001	0.66
Learning environment	11.6 ± 2.2	0.84	11.7 ± 2.3	0.73	0.900	0.04
Self assessment	52.4 ± 6.0	0.81	53.5 ± 5.2	0.85	0.324	0.20

## Schritte [nach Matthias Schmidt[6]]

# 1. Übersetzen der (biolog./medizinischen) Fragestellung in eine für statistische Methoden geeignete Form.

Führt die Verfügbarkeit von Keksen zu einer Veränderung der Lehrevaluationsergebnissen?[2]

Variable	B	SE <sub>B</sub>	$\beta$	95.0% CI for B	p-Value*
Intercept	257.95	13.29		231.59 284.32	< 0.001
Availability of cookies	6.15	2.76	0.210	0.67 11.62	0.028
Teacher A or B	1.80	2.75	0.06	- 3.66 to 7.27	0.514
Gender	0.961	2.94	0.03	- 4.87 to 6.79	0.744
BMI	- 0.670	0.41	- 0.163	- 1.49 to 0.15	0.107
Age	- 0.460	0.37	- 0.121	- 1.19 to 0.27	0.212

## Schritte [nach Matthias Schmidt[6]]

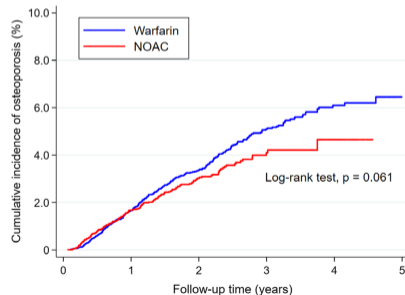
### 1. **Übersetzen der (biolog./medizinischen) Fragestellung in eine für statistische Methoden geeignete Form.**

Ist das Risiko von Osteoporose in Patienten mit Vorhofflimmern mit der Einnahme von NOACs (orale nicht-Vitamin-K-Antagonisten) gegenüber Warfarin geringer?[3]

## Schritte [nach Matthias Schmidt[6]]

### 1. Übersetzen der (biolog./medizinischen) Fragestellung in eine für statistische Methoden geeignete Form.

Ist das Risiko von Osteoporose in Patienten mit Vorhofflimmern mit der Einnahme von NOACs (orale nicht-Vitamin-K-Antagonisten) gegenüber Warfarin geringer?[3]





## Schritte

1. Übersetzen der (biolog./medizinischen) Fragestellung in eine für statistische Methoden geeignete Form.
2. **Wie wird die Wirkung (einer Behandlung, einer Arznei, genetischen Veränderung, ...) bestimmt?**

## Schritte

1. Übersetzen der (biolog./medizinischen) Fragestellung in eine für statistische Methoden geeignete Form.
2. **Wie wird die Wirkung (einer Behandlung, einer Arznei, genetischen Veränderung, ...) bestimmt?**

- Welche Messgröße wird erfasst?
- Welche (mathematischen) Eigenschaften hat die Messgröße (metrisch, ordinal, nominal)?

Dies entscheidet darüber, welche statistische Verfahren angewendet werden können/dürfen.

## Schritte

1. Übersetzen der (biolog./medizinischen) Fragestellung in eine für statistische Methoden geeignete Form.
2. Wie wird die Wirkung (einer Behandlung, einer Arznei, genetischen Veränderung, ...) bestimmt?
3. **Wie groß muss der Unterschied des Messparameters zwischen Kontroll- und Versuchsgruppe sein?**

## Schritte

1. Übersetzen der (biolog./medizinischen) Fragestellung in eine für statistische Methoden geeignete Form.
2. Wie wird die Wirkung (einer Behandlung, einer Arznei, genetischen Veränderung, ...) bestimmt?
3. **Wie groß muss der Unterschied des Messparameters zwischen Kontroll- und Versuchsgruppe sein?**
  - Die Statistik weiß nichts über Biologie oder Medizin.
  - Jeder Unterschied kann auf Signifikanz getestet werden, allerdings nur mit großen Versuchsgruppen.

## Schritte

1. Übersetzen der (biolog./medizinischen) Fragestellung in eine für statistische Methoden geeignete Form.
2. Wie wird die Wirkung (einer Behandlung, einer Arznei, genetischen Veränderung, ...) bestimmt?
3. Wie groß muss der Unterschied des Messparameters zwischen Kontroll- und Versuchsgruppe sein?
4. **Wie groß ist die Streuung der Messgröße (unter Kontroll- und Versuchsbedingungen)?**

## Schritte

1. Übersetzen der (biolog./medizinischen) Fragestellung in eine für statistische Methoden geeignete Form.
2. Wie wird die Wirkung (einer Behandlung, einer Arznei, genetischen Veränderung, ...) bestimmt?
3. Wie groß muss der Unterschied des Messparameters zwischen Kontroll- und Versuchsgruppe sein?
4. **Wie groß ist die Streuung der Messgröße (unter Kontroll- und Versuchsbedingungen)?**
  - Ohne Kenntnis der Streuung der Messgröße ist die biometrische Planung nicht möglich.

## Was sind geeignete Analysemethoden?

Analysemethoden sind abhängig von der Zielgröße

### Quantitative Zielgröße (z.B. Blutsenkung in mmHg)

- ▶ Vergleich zweier Therapiegruppen: t-Test für unverbundene Stichproben, Mann-Whitney U-Test
- ▶ Mehr als zwei Gruppen: einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA), Kruskal-Wallis-Test
- ▶ Mit einem multiplen Verfahren (allgemeines lineares Modell) lassen sich mehrere Einflussgrößen simultan analysieren. Dadurch kann die Zielgröße besser erklärt werden und eventuell vorhandene Ungleichheiten der Gruppen (die trotz Randomisierung eintreten können) lassen sich ausgleichen (Adjustierung)

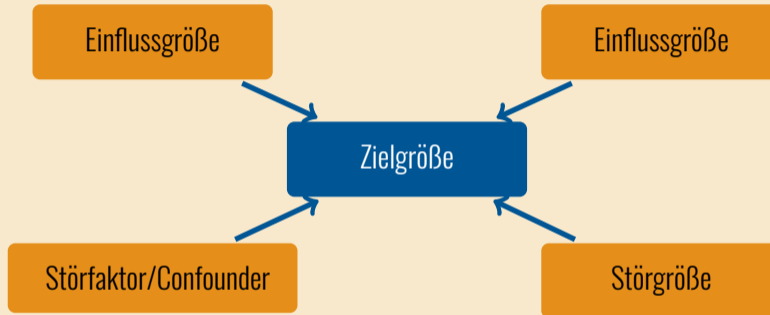
## Binäre Zielgröße (z.B. Erfolg eingetreten: Ja/Nein)

- ▶ Für jede Gruppe lassen sich die Risiken (oder Ereignisraten) ermitteln, dass die jeweilige Therapie nicht erfolgreich ist oder dass ein unerwünschtes Ereignis eintritt.
- ▶ Die Differenz dieser Risiken ergibt die absolute Risikoreduktion; daraus berechnet man die NNT (Number needed to treat). Diese Zahl zeigt, wie viele Patienten mit der neuen Therapie zu behandeln sind, damit durchschnittlich ein Patient profitiert.
- ▶ Vergleich mehrerer Therapiegruppen:  $\chi^2$ -Test oder Fisher-Test
- ▶ Multiples Modell: logistische Regression

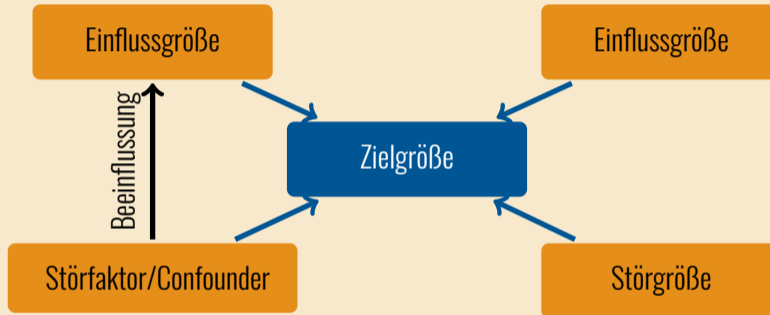


## Zeitdauer als Zielgröße (z.B. Zeit zwischen Therapiebeginn und Tod)

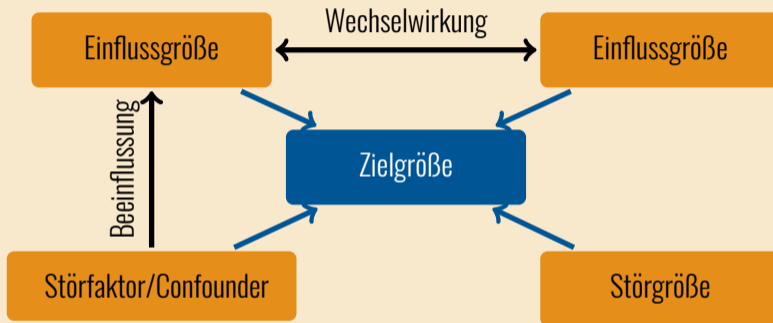
- ▶ Onkologische Studien: häufig die Zeitdauer bis zum Eintreten eines bestimmten Ereignisses (z.B. Progression oder Tod)
- ▶ Time-to-Event-Analysen: Kaplan-Meier-Schätzung, Log-Rang-Test, Cox-Regression



Einflussgrößen sind Variablen, die in einem funktionalem Zusammenhang mit der Zielgröße stehen.

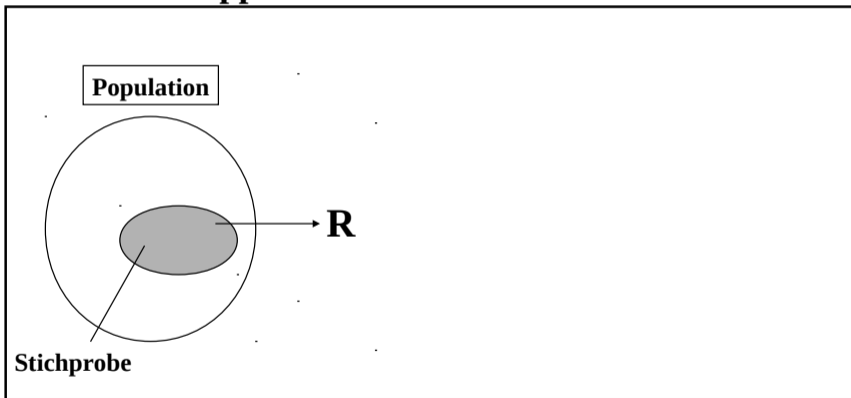


Confounder (lat. confundere: verwechseln, vermischen, zusammengießen) sind Variablen, die mit einer oder mehreren Einflussgrößen und der Zielgröße in Beziehung stehen.

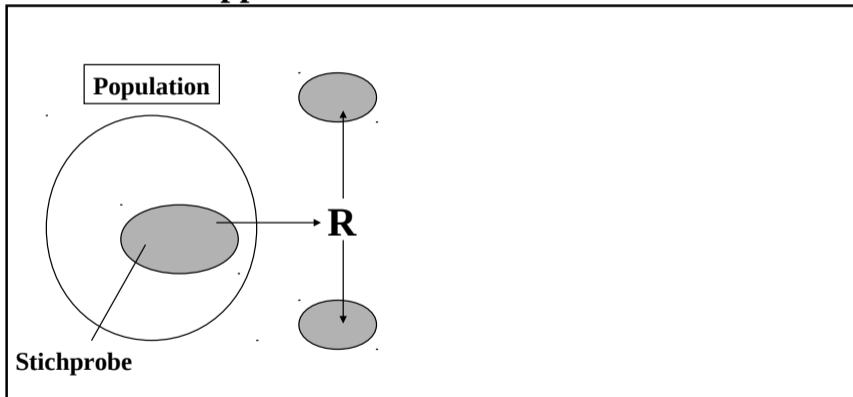


# 3. Studiendesigns

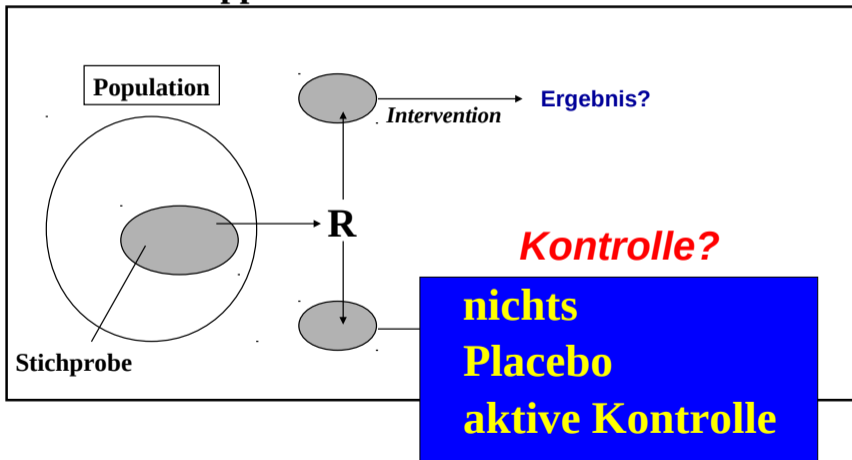
## Parallel-Gruppen-Studie



## Parallel-Gruppen-Studie

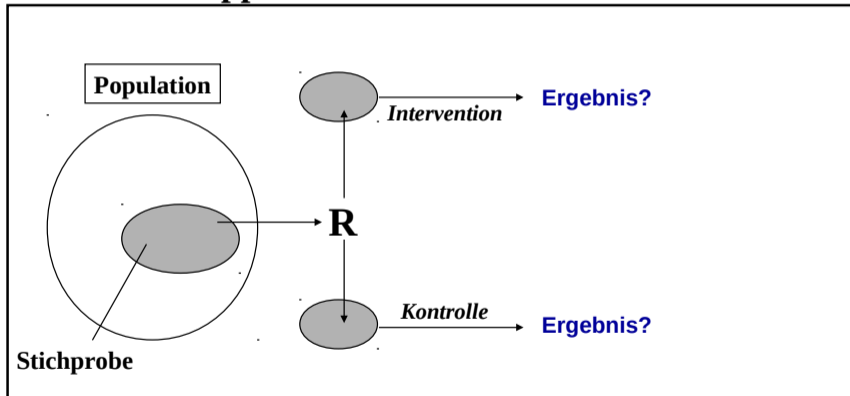


## Parallel-Gruppen-Studie

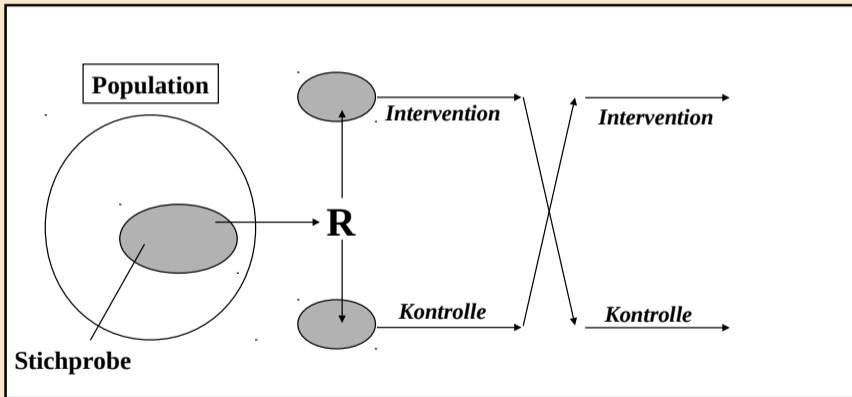




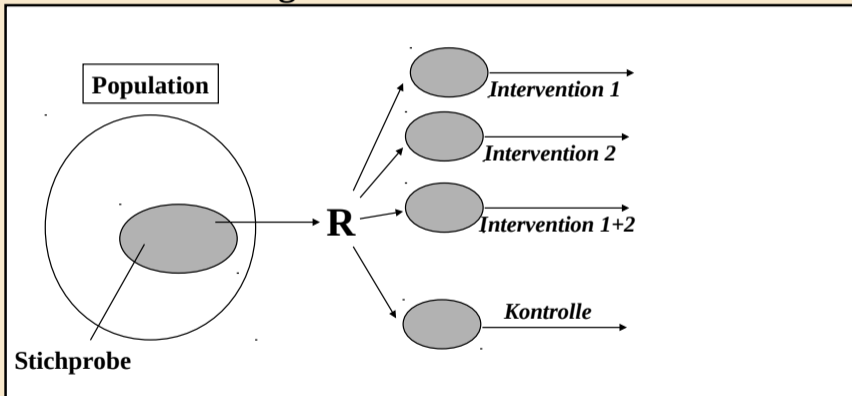
## Parallel-Gruppen-Studie

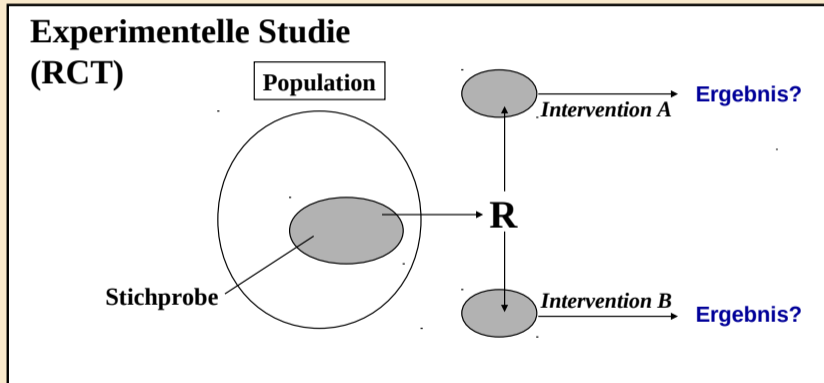


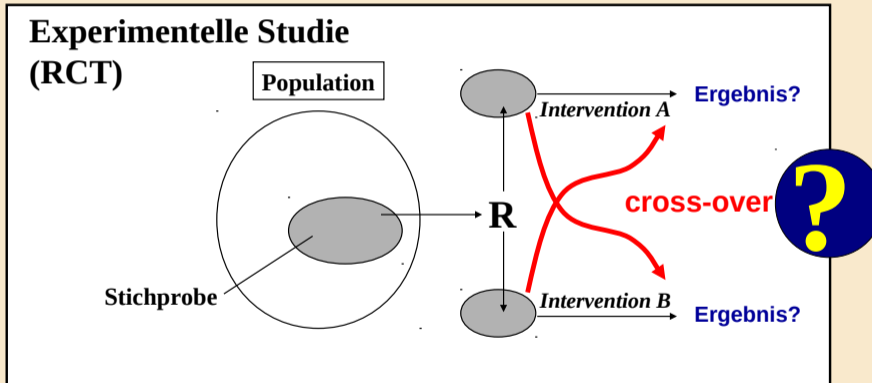
## Cross-Over-Studie

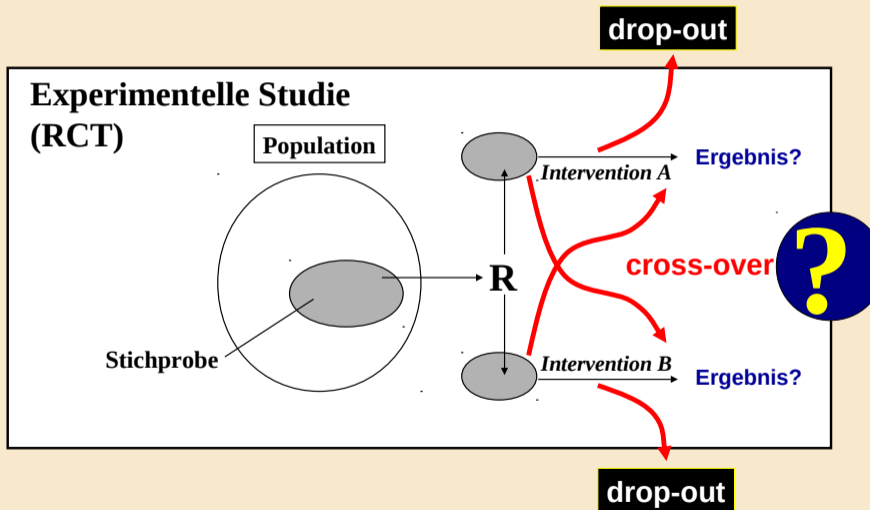


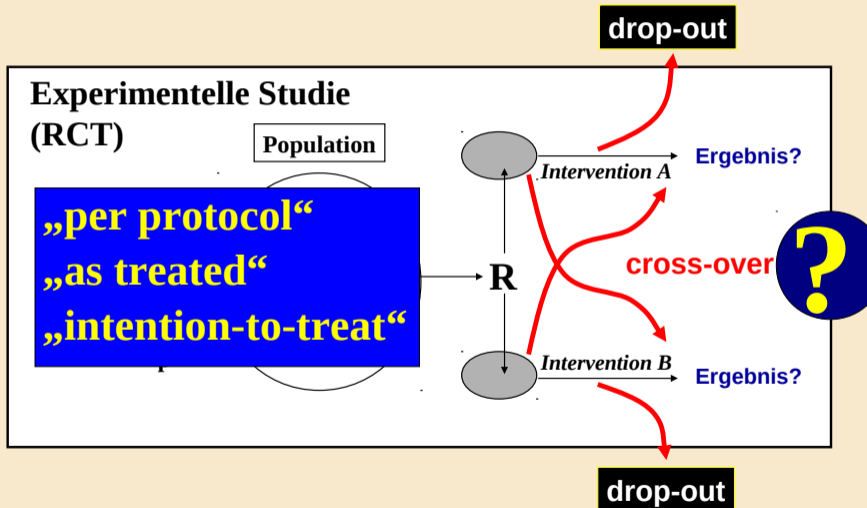
## Faktorielles Design











## Probleme

- ▶ Patienten scheiden aus
- ▶ Wechsel der Therapiegruppe (vermeintliche Wirkungslosigkeit, Nebenwirkungen)



## Lösungen

### ▶ Intention to Treat (ITT)

- Alle Patienten werden in die Analyse einbezogen, und zwar in der Gruppe, zu der sie anfangs randomisiert worden sind. Vorausgesetzt, die Studienabbrucher die Zielgröße ist bekannt (z.B. Todeszeitpunkt).

### ▶ As Treated (AT)

- Dieser Ansatz wertet die Patienten danach aus, welche Therapie sie – eventuell nach einem Wechsel – zuletzt erhalten haben. Studienabbrucher werden dabei nicht berücksichtigt.

### ▶ Per Protocol (PP)

- Dieses Prinzip verlangt, alle nicht protokollgemäß behandelten Patienten (also Abbrecher und Wechsler) von der Analyse auszuschließen.

## Lösungen

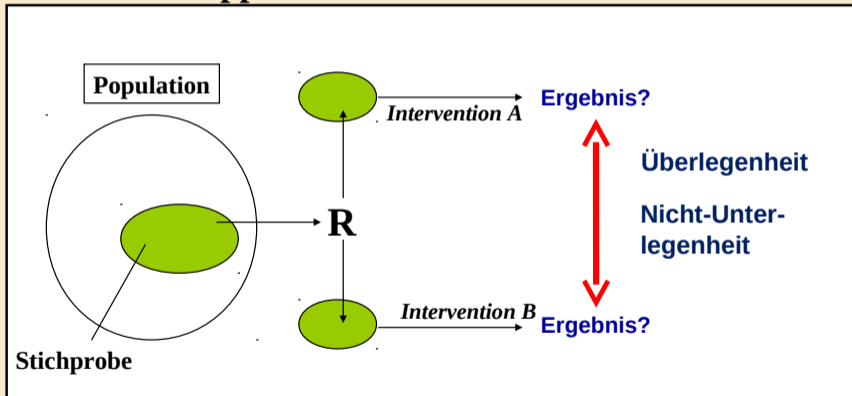
### ▶ Intention to Treat (ITT)

- Vorteil: Strukturgleichheit der Gruppen bleibt gewahrt
- Nachteil: Unterschiede zwischen den Therapien verwässern. Allerdings ist zu bedenken, dass sich unter Alltagsbedingungen normalerweise nicht alle Patienten an die Therapieempfehlungen halten, was die durchschnittliche Wirksamkeit abschwächt. Insofern beschreibt die ITT-Analyse einen Effekt, der in der Praxis zu erwarten ist. (effectiveness of treatment)

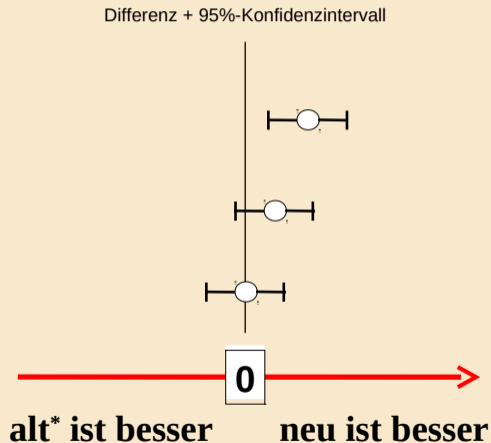
### ▶ As Treated (AT) / Per Protocol (PP)

- Vorteil: Beschreiben eher die biologische Wirksamkeit (clinical efficacy)
- Nachteil: Strukturgleichheit nicht mehr gegeben. Es kann daher keineswegs geschlussfolgert werden, dass ein nachgewiesener Unterschied allein durch die Therapie bedingt ist.

## Parallel-Gruppen-Studie

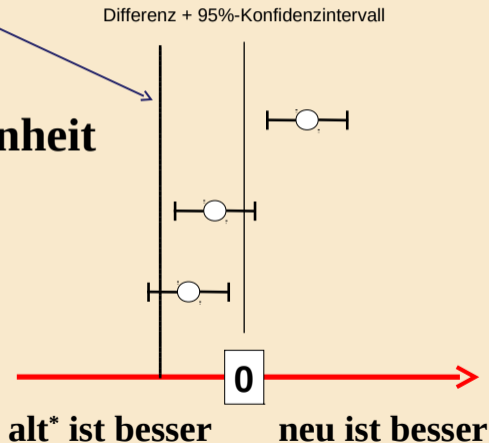


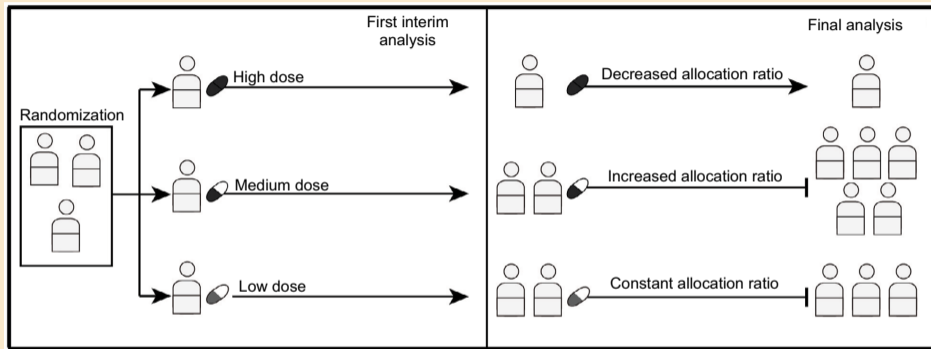
## Überlegenheit



Nicht-Unterlegenheitsgrenze !!  
(Non-inferiority margin)

## Nicht-Unterlegenheit

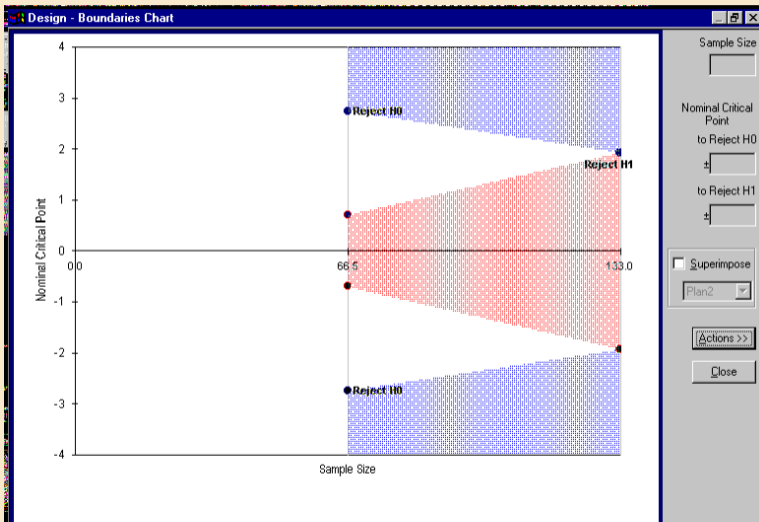


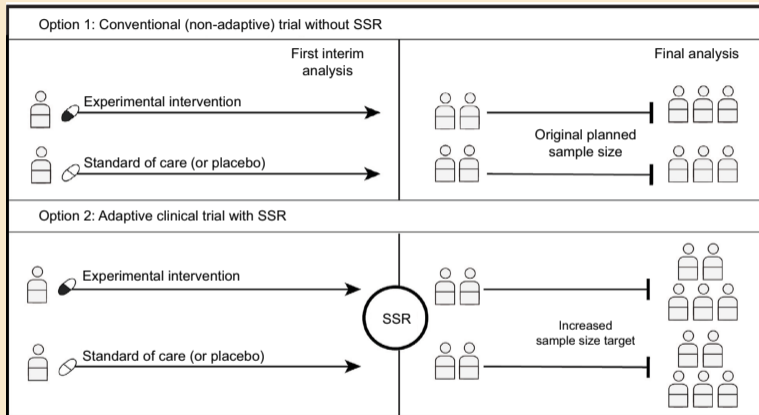


**Figure 1** Response adaptive randomization.

**Notes:** The first interim analysis shows serious toxicity for the high-dose arm and promising results for the medium dose. The RAR design allows the allocation ratio to be changed to zero for the high-dose arm after the first interim analysis, so that patients will no longer be enrolled to this treatment. The allocation ratio for the medium dose, on the other hand, can be increased allowing more patients to be enrolled to this arm. Then, the trial stops after the medium dose demonstrates superiority over the low-dose arm. This example shows how an RAR design can potentially allow for a larger number of patients to be allocated to the superior treatment.

**Abbreviation:** RAR, response adaptive randomization.



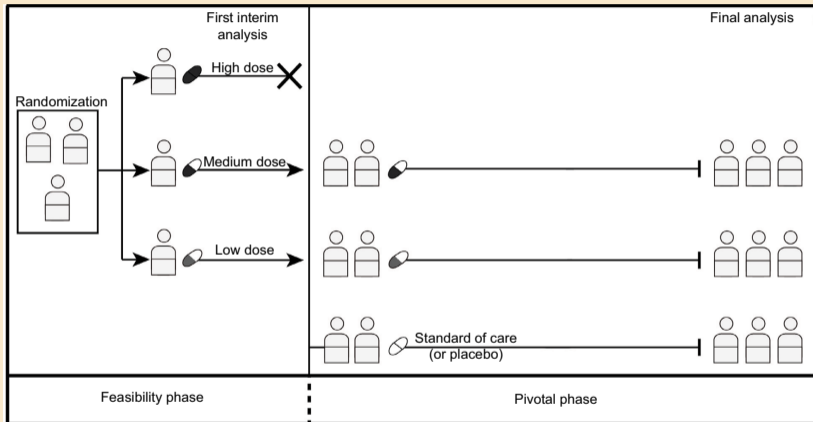


**Figure 2** Sample size reassessment.

**Notes:** If the first interim analysis shows worse results than expected, an SSR can be performed using the interim results. SSR is not permitted in a traditional nonadaptive trial, so even when the original planned sample size is reached, the trial may be underpowered (Option 1). If SSR is permitted, the enrolment target could be increased to ensure that the trial is adequately powered (Option 2).

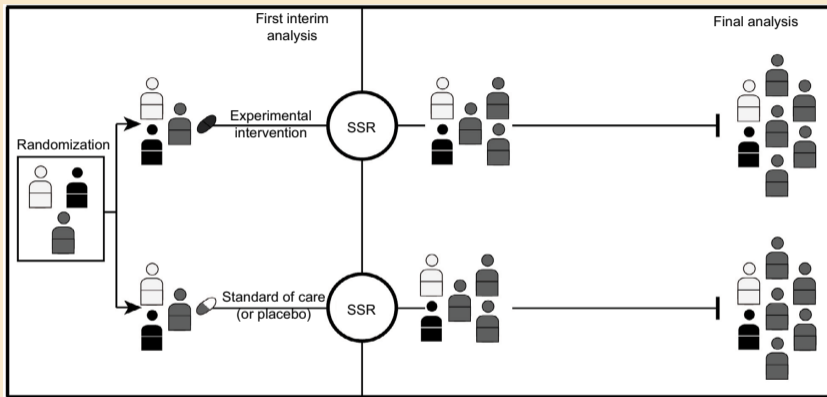
**Abbreviation:** SSR, sample size reassessment.





**Figure 3** Seamless trials.

**Notes:** After first interim analysis, the high-dose arm showing serious toxicity could be discontinued from the trial. Thereafter, the trial transitions seamlessly from the feasibility into the pivotal phase with standard therapy arm being introduced into the trial.



**Figure 4** Trial with adaptive enrichment design with SSR.

**Notes:** In this example, the first interim analysis shows the experimental intervention has more promising results on one subgroup of patients (illustrated in gray), but it is not shown to be effective for other patients. The study eligibility criteria could then be modified to investigate the efficacy of the intervention in the gray subgroup (i.e., an adaptive enrichment design) with an SSR ensuring a sufficient sample size for this subgroup.

**Abbreviation:** SSR, sample size reassessment.

# 4. Randomisierung

## Vorteile der Randomisierung

- ▶ **Vermeidung eines Selektionsbias:** Dieser könnte entstehen, wenn der behandelnde Arzt Patienten bewusst oder unbewusst (etwa aufgrund der Prognose oder dem Wunsch des Studienteilnehmers entsprechend) einer bestimmten Therapiegruppe zuordnet.
- ▶ **Gewährleistung einer hohen internen Validität:** Bei strukturgleichen Gruppen sind die Unterschiede zwischen den Gruppen nur durch die unterschiedlichen Therapien bedingt. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch Confounder ist weitgehend ausgeschlossen.

## Vorteile der Randomisierung

- ▶ **Vermeidung eines Selektionsbias:** Dieser könnte entstehen, wenn der behandelnde Arzt Patienten bewusst oder unbewusst (etwa aufgrund der Prognose oder dem Wunsch des Studienteilnehmers entsprechend) einer bestimmten Therapiegruppe zuordnet.
- ▶ **Gewährleistung einer hohen internen Validität:** Bei strukturgleichen Gruppen sind die Unterschiede zwischen den Gruppen nur durch die unterschiedlichen Therapien bedingt. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch Confounder ist weitgehend ausgeschlossen.

Einfache Randomisierung führt nicht automatisch zu gleich großen Gruppen.

Es ist keineswegs garantiert, dass die zu vergleichenden Gruppen

bezüglich aller Einflussfaktoren strukturgleich sind.

## Blockbildung

Dabei werden die Patienten in kleine Blöcke einer fixen Größe eingeteilt – und zwar so, dass innerhalb jedes Blocks gleich viele Patienten auf die einzelnen Therapiegruppen verteilt sind. Sind etwa die beiden Therapien A und B zu vergleichen, kann man mit 6er-Blöcken arbeiten, in denen jeweils drei Patienten einer der beiden Therapien zugeordnet werden. Jeder Block wird vorab zufällig ausgewählt (z.B. BAABBA).

Durch die Blockbildung erreicht man, dass die beiden Therapiegruppen nach jedem Block und am Ende der Studie den gleichen Umfang haben. Außerdem werden Zwischenauswertungen erleichtert.

## Stratifizierung

Bei der stratifizierten Randomisierung teilt man die Patienten zunächst in homogene Schichten ein (auch Strata genannt).

Eine Stratum besteht aus Patienten, die sich bezüglich wichtiger Einflussfaktoren gleichen oder zumindest ähneln. Bei klinischen Studien ist es oft angebracht, Schichten nach spezieller Diagnose, Alter oder Geschlecht zu bilden (und zwar dann, wenn bekannt ist, dass diese Faktoren den Therapieerfolg entscheidend beeinflussen).

Dann wird innerhalb jeder Schicht blockweise randomisiert. Dadurch erreicht man, dass die Therapiegruppen weitgehend homogen sind bezüglich der Merkmale, nach denen stratifiziert wurde.

Dieses Verfahren wird häufig bei multizentrischen Studien angewandt (Strata: Studienzentren).

## Minimisation

Diese Methode eignet sich für kleine Studien.

Die Zuweisung erfolgt nur beim ersten Patienten rein zufallsbedingt. Jeder nachfolgende Patient wird dann so zugeordnet, dass die Gruppen bestmöglich hinsichtlich vorab festgelegter Merkmale ausbalanciert werden.

Um dem Zufall weiterhin eine Chance zu geben, verwendet man hin und wieder die gewichtete Randomisierung: Dabei ordnet man jeden Patienten mit einer vorab festgelegten Wahrscheinlichkeit (die größer ist als 0,5) der Gruppe mit der größeren Imbalance zu.



# 5. Validität von RCTs

## Güte der Randomisierung?

- ✗ Es wurden keine Details zur Randomisierung berichtet oder die verwendete Methode war ungeeignet.
  - Es wurde eine unsichere Randomisierungsmethode angewendet, woraus das Studienpersonal wahrscheinlich das Behandlungsregime erkennen konnte.
- ✓ Eine sichere Randomisierungsmethode wurde angewendet; die Randomisierungssequenz wurde außerhalb des klinischen Bereichs aufbewahrt und von Personal verwaltet, das nicht direkt in die Versorgung der Patienten involviert war (concealment of allocation).

## Angemessenheit der Nachverfolgung

- × Es gab eine signifikante Anzahl von Dropouts ohne Beurteilung der Outcomes der jeweiligen Studienteilnehmer und die Dropoutstraten unterschieden sich zwischen behandelter und Kontrollgruppe.
- Es gab einige Dropouts ohne Beurteilung der jeweiligen Studienoutcomes und die Dropoutstraten waren zwischen der behandelten und Kontrollgruppe nahezu äquivalent.
- ✓ Die Studienoutcomes wurden bei allen behandelten und Kontrollteilnehmern beurteilt, die sich nicht der Studie entzogen haben.

► Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), HTA Bericht[11]

## Güte der Verblindung

- ✗ Es gab einen unpassenden oder keinen Versuch, die Beobachter (d.h. Studienuntersucher und -teilnehmer) zu verblinden und die Messtechnik war einem Beobachterbias ausgesetzt.
- ✓ Der Beobachter wurde vollkommen zur Studienarmzuordnung verblindet oder die Messung war keinem Beobachterbias ausgesetzt.

## Beurteilung der internen Validität von RCTs

Selektionsbias

Performancebias/Durchführungsbias

Detectionsbias/Erkennungsbias

Attritionsbias

## Selektionsbias

**War das Ergebnis verzerrt, indem Patienten eingeschlossen wurden, die günstige Resultate wahrscheinlicher machten?**

► Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, HTA Bericht[11]

### Selektionsbias

**War das Ergebnis verzerrt, indem Patienten eingeschlossen wurden, die günstige Resultate wahrscheinlicher machten?**

- ▶ Wurden Anforderungen an die Eignung zuvor definiert und waren sie angemessen?

## Selektionsbias

**War das Ergebnis verzerrt, indem Patienten eingeschlossen wurden, die günstige Resultate wahrscheinlicher machten?**

- ▶ Wurden Anforderungen an die Eignung zuvor definiert und waren sie angemessen?
- ▶ Waren die grundlegenden Charakteristika in den Gruppen vergleichbar? Wenn nicht, wurde eine Adjustierung vorgenommen?



## Selektionsbias

**War das Ergebnis verzerrt, indem Patienten eingeschlossen wurden, die günstige Resultate wahrscheinlicher machten?**

- ▶ Wurden Anforderungen an die Eignung zuvor definiert und waren sie angemessen?
- ▶ Waren die grundlegenden Charakteristika in den Gruppen vergleichbar? Wenn nicht, wurde eine Adjustierung vorgenommen?
- ▶ Wurde der Rekrutierungsprozess spezifiziert und war er angemessen?

## Selektionsbias

### **War das Ergebnis verzerrt, indem Patienten eingeschlossen wurden, die günstige Resultate wahrscheinlicher machten?**

- ▶ Wurden Anforderungen an die Eignung zuvor definiert und waren sie angemessen?
- ▶ Waren die grundlegenden Charakteristika in den Gruppen vergleichbar? Wenn nicht, wurde eine Adjustierung vorgenommen?
- ▶ Wurde der Rekrutierungsprozess spezifiziert und war er angemessen?
- ▶ Wurden alle potentiell geeigneten Patienten zur Teilnahme eingeladen oder beeinflusste die Ermessensfreiheit des Untersuchers den Einschluss von Patienten (Anzahl gescrenter versus eingeschlossener)?

### Selektionsbias

**War das Ergebnis verzerrt, indem Patienten eingeschlossen wurden, die günstige Resultate wahrscheinlicher machten?**

- ▶ Berichteten die Autoren über alle geeigneten Patienten, die nicht in die Studie aufgenommen wurden?

## Selektionsbias

### **War das Ergebnis verzerrt, indem Patienten eingeschlossen wurden, die günstige Resultate wahrscheinlicher machten?**

- ▶ Berichteten die Autoren über alle geeigneten Patienten, die nicht in die Studie aufgenommen wurden?
- ▶ Waren die Allokationsstrategien angemessen (Randomisierung und Concealment/verblindete Randomisierung).

Geeignet: zentrale Randomisierung, nummerierte oder kodierte Behälter, Arzneimittel durch die Apotheke vorbereitet, seriell nummerierte, undurchsichtige, verschlossene Umschläge.

Ungeeignet: Alternation, Referenz zu Fallnummer oder Geburtsdatum.

## Performancebias/Durchführungsbias

**Erlaubte die verabreichte Behandlung einschließlich begleitender Behandlungen die unverzerrte Schätzung des Effekts des untersuchten Arzneimittels?**

## Performancebias/Durchführungsbias

**Erlaubte die verabreichte Behandlung einschließlich begleitender Behandlungen die unverzerrte Schätzung des Effekts des untersuchten Arzneimittels?**

- ▶ Waren Begleittherapien in beiden Gruppen äquivalent?

## Performancebias/Durchführungsbias

**Erlaubte die verabreichte Behandlung einschließlich begleitender Behandlungen die unverzerrte Schätzung des Effekts des untersuchten Arzneimittels?**

- ▶ Waren Begleittherapien in beiden Gruppen äquivalent?
- ▶ Wurde das Verfahren für Dosisanpassungen bei den Gruppen vergleichbar gehandhabt? (Verfahren für Dosissteigerung, -senkung und Abbruch)

## Performancebias/Durchführungsbias

### **Erlaubte die verabreichte Behandlung einschließlich begleitender Behandlungen die unverzerrte Schätzung des Effekts des untersuchten Arzneimittels?**

- ▶ Waren Begleittherapien in beiden Gruppen äquivalent?
- ▶ Wurde das Verfahren für Dosisanpassungen bei den Gruppen vergleichbar gehandhabt? (Verfahren für Dosissteigerung, -senkung und Abbruch)
- ▶ War die Anzahl der Patienten, bei denen eine Dosisanpassung oder Begleittherapie erforderlich war, ähnlich groß?



## Performancebias/Durchführungsbias

### **Erlaubte die verabreichte Behandlung einschließlich begleitender Behandlungen die unverzerrte Schätzung des Effekts des untersuchten Arzneimittels?**

- ▶ Waren Begleittherapien in beiden Gruppen äquivalent?
- ▶ Wurde das Verfahren für Dosisanpassungen bei den Gruppen vergleichbar gehandhabt? (Verfahren für Dosissteigerung, -senkung und Abbruch)
- ▶ War die Anzahl der Patienten, bei denen eine Dosisanpassung oder Begleittherapie erforderlich war, ähnlich groß?
- ▶ Wurde die Compliance der Patienten (Therapietreue) berücksichtigt?

## Performancebias/Durchführungsbias

### **Erlaubte die verabreichte Behandlung einschließlich begleitender Behandlungen die unverzerrte Schätzung des Effekts des untersuchten Arzneimittels?**

- ▶ Waren Begleittherapien in beiden Gruppen äquivalent?
- ▶ Wurde das Verfahren für Dosisanpassungen bei den Gruppen vergleichbar gehandhabt? (Verfahren für Dosissteigerung, -senkung und Abbruch)
- ▶ War die Anzahl der Patienten, bei denen eine Dosisanpassung oder Begleittherapie erforderlich war, ähnlich groß?
- ▶ Wurde die Compliance der Patienten (Therapietreue) berücksichtigt?
- ▶ In welchem Umfang hatten Ärzte Ermessensfreiheit, Patienten in andere Studienarme zu verschieben und zusätzliche Arzneimittel anzuwenden?

## Detectionsbias/Erkennungsbias

**Wurden die Outcomes in einer Form beurteilt, die Verzerrungen minimiert? Wurden die Gruppen mit Ausnahme der Studientherapie gleichartig behandelt?**

► Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, HTA Bericht[11]

### Detectionsbias/Erkennungsbias

**Wurden die Outcomes in einer Form beurteilt, die Verzerrungen minimiert? Wurden die Gruppen mit Ausnahme der Studientherapie gleichartig behandelt?**

- ▶ Wurden Patienten, Behandelnde und Beobachter verblindet?

## Detectionsbias/Erkennungsbias

**Wurden die Outcomes in einer Form beurteilt, die Verzerrungen minimiert? Wurden die Gruppen mit Ausnahme der Studientherapie gleichartig behandelt?**

- ▶ Wurden Patienten, Behandelnde und Beobachter verblindet?
- ▶ War die Methode der Doppelverblindung geeignet (Placebo und wirksame Behandlung hatten identische Formen)? Anmerkung: Ein Beispiel für eine ungeeignete Verblindung ist der Vergleich von Tabletten mit Injektionen ohne jeweilige Attrappe)

## Detectionsbias/Erkennungsbias

**Wurden die Outcomes in einer Form beurteilt, die Verzerrungen minimiert? Wurden die Gruppen mit Ausnahme der Studientherapie gleichartig behandelt?**

- ▶ Wurden Patienten, Behandelnde und Beobachter verblindet?
- ▶ War die Methode der Doppelverblindung geeignet (Placebo und wirksame Behandlung hatten identische Formen)? Anmerkung: Ein Beispiel für eine ungeeignete Verblindung ist der Vergleich von Tabletten mit Injektionen ohne jeweilige Attrappe)
- ▶ Könnte das Nebenwirkungsprofil von einem Arzneimittel zur Entblindung geführt haben?

## Attritionsbias

**Waren das Follow-up von Patienten und die Handhabung von Protokollabweichungen geeignet, um Verzerrungen zu vermeiden?**

► Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, HTA Bericht[11]

## Attritionsbias

### **Waren das Follow-up von Patienten und die Handhabung von Protokollabweichungen geeignet, um Verzerrungen zu vermeiden?**

- ▶ Wurde eine Intention-To-Treat-Analyse vorgenommen?  
(Wurden alle Patienten in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden)

▶ Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, HTA Bericht[11]



## Attritionsbias

### **Waren das Follow-up von Patienten und die Handhabung von Protokollabweichungen geeignet, um Verzerrungen zu vermeiden?**

- ▶ Wurde eine Intention-To-Treat-Analyse vorgenommen?  
(Wurden alle Patienten in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden)
- ▶ Wurde über alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, genau berichtet und darauf in den Schlussfolgerungen eingegangen?

## Attritionsbias

### **Waren das Follow-up von Patienten und die Handhabung von Protokollabweichungen geeignet, um Verzerrungen zu vermeiden?**

- ▶ Wurde eine Intention-To-Treat-Analyse vorgenommen?  
(Wurden alle Patienten in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden)
- ▶ Wurde über alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, genau berichtet und darauf in den Schlussfolgerungen eingegangen?
- ▶ Wurde über die Anzahl der Abbrüche und der Drop-Outs mit jeweiliger Begründung berichtet?

## Attritionsbias

### **Waren das Follow-up von Patienten und die Handhabung von Protokollabweichungen geeignet, um Verzerrungen zu vermeiden?**

- ▶ Wurde eine Intention-To-Treat-Analyse vorgenommen?  
(Wurden alle Patienten in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden)
- ▶ Wurde über alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, genau berichtet und darauf in den Schlussfolgerungen eingegangen?
- ▶ Wurde über die Anzahl der Abbrüche und der Drop-Outs mit jeweiliger Begründung berichtet?
- ▶ Beeinträchtigte die Anzahl der Abbrüche und Drop-Outs die Randomisierung?

## Beurteilung der externen Validität von RCTs

### Studienteilnehmer

- ▶ Sind Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Komorbiditäten) repräsentativ für Patienten, die mit dem Arzneimittel im Alltag behandelt werden?
- ▶ Unterscheiden sich die Patienten, mit denen wir zu tun haben, so stark, dass die Ergebnisse nicht zutreffen?

### Stichprobengröße

- ▶ Wurden Powerberechnungen in der Designphase der Studie durchgeführt?
- ▶ War die Anzahl rekrutierter Patienten ausreichend, um die festgelegten Outcomes zu entdecken?

▶ Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, HTA Bericht[11]

## Übliche Versorgungspraxis

- ▶ Entsprechen das Studienprotokoll und das Setting der üblichen Versorgung von Patienten im Alltag?
- ▶ Waren der Grad der Versorgung (primäre bis tertiäre) und die Erfahrung/Spezialisierung der Behandelnden repräsentativ für die übliche Versorgung?
- ▶ Ist die Behandlung praktikabel in unserem Setting (in Deutschland)?

## Standardbehandlungsregime

- ▶ Sind Arzneimitteldosierung, Zeiteinteilung, Applikationsweg, Behandlungsdauer und Begleittherapie geeignet?
- ▶ Begünstigte/behinderte die Dosierung die Arzneimittelintervention/Komparator auf irgendeine Art? (War z.B. die Dosis des Interventionsarzneimittels oder des Komparatorarzneimittels niedriger/höher als die empfohlene Dosierung in Guidelines?)

## Outcome-Maß für Standardbehandlung

- ▶ Waren die Outcome-Maße geeignet?
- ▶ Wurden Outcomes in geeigneter Form erhoben (Methoden der Messung, geeignete Zeitintervalle)?
- ▶ Wurden klinisch relevante Outcomes berichtet?
- ▶ Wie groß war der Effekt? Wurde sowohl die statistische als auch klinische Signifikanz berücksichtigt?

## Beurteilung der externen Validität von RCTs

### Dauer des Follow-up

- ▶ Definiert?
- ▶ Geeignete Dauer?
- ▶ Vollständig (80% ist das absolute Minimum)?
- ▶ Repräsentativ?

### Anderes

- ▶ Wurden Subgruppenanalysen a priori im Studienprotokoll festgelegt?

- ▶ CONSORT 2010 (CONsolidated Standards of Reporting Trials) ▶ [9]
- ▶ Verbesserung der Berichterstattung von RCTs
- ▶ Design, Durchführung, Analyse und Interpretation von klinischer Versuch leichter zu lesen/verstehen
- ▶ Validität der Studie einschätzbar



## CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial\*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	_____
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	_____
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	_____
	2b	Specific objectives or hypotheses	_____
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	_____
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	_____
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	_____
	4b	Settings and locations where the data were collected	_____
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	_____
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	_____
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	_____
Sample size	7a	How sample size was determined	_____
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	_____
<b>Randomisation:</b>			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	_____
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	_____
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	_____
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	_____
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	_____



- ▶ CONSORT 2010  
(CONsolidated Standards of Reporting Trials) ▶ [9]
- ▶ Verbesserung der  
Berichterstattung von RCTs
- ▶ Design, Durchführung,  
Analyse und Interpretation  
von klinischer Versuch  
leichter zu lesen/verstehen
- ▶ Validität der Studie  
einschätzbar

		assessing outcomes) and how	_____
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	_____
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	_____
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	_____
<b>Results</b>			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	_____
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	_____
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	_____
	14b	Why the trial ended or was stopped	_____
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	_____
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	_____
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	_____
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	_____
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	_____
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	_____
<b>Discussion</b>			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	_____
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	_____
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	_____
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	_____
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	_____
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	_____

\*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org).

# 6. Fallzahlplanung

## Berechnung der Gruppengröße

- ▶ Fehler 1. und 2. Art sind festgelegt:

$$\alpha = 0.05$$

$$\beta = 0.20 \text{ (oder Power = 0.80)}$$

- ▶ Effektstärke ist das Verhältnis von Differenz zu Streuung (relevante Differenz vorgeben, Streuung vermindern)

große Differenz und geringe Streuung = kleine Gruppen

kleine Differenz und große Streuung = große Gruppen

# Statistische Irrtümer: Fehler 1. und 2. Art

- ▶ **Fehler 1. Art:** Die Wahrscheinlichkeit, irrtümlich ein Unterschied zwischen zwei Therapieformen nachzuweisen
- ▶ **Power:** Die Wahrscheinlichkeit, einen Unterschied zwischen den beiden Therapieformen zu entdecken, wenn er tatsächlich vorhanden ist

Wahrscheinlichkeit =  $1 - \alpha$



Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art =  $\alpha$



Wahrscheinlichkeit für Fehler 2. Art =  $\beta$



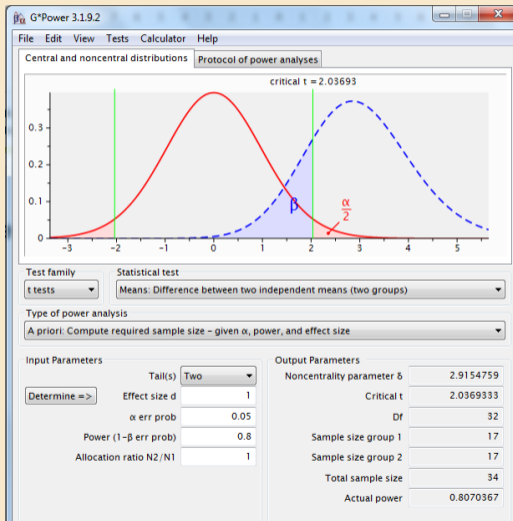
Power =  $1 - \beta$



**Die biometrische Planung muss auf realistischen Zahlen beruhen,  
damit eine statistisch gesicherte Aussage über das Versuchsergebnis getroffen werden kann.**

**Mehr Versuchspersonen werden nicht benötigt, weniger aber auch nicht!**

► Matthias Schmidt, Biometrie im neuen Antragsverfahren[6]



# 7. Case Report Forms

## ICH-GCP (E6), Kap. 1.11

Ein geschriebenes, optisches oder elektronisches Dokument, in dem alle gemäß Prüfplan erforderlichen Informationen dokumentiert werden, die dem Sponsor zu jedem Prüfungsteilnehmer zu berichten sind.



## CRF als Umsetzung des Prüfplans

- ▶ Ausfüllanleitung / Hinweise zum Ausfüllen (kein Bleistift!)
- ▶ Chronologische Abfrage der einzutragenden Werte
  - Blutdruck, Puls, Urinprobe in dieser Reihenfolge
  - Ggf. eindeutige Kennzeichnung, wie oft Messungen durchgeführt werden
- ▶ Genaue Vorgaben bei quantitativen Daten
  - Einheitliche Einheiten (Beispiel: Hb-Wert (mmol/L vs. g/dL))
  - Anzahl der Nachkommastellen bestimmen (Beispiel: BMI vs. pH-Werte)
- ▶ Eindeutige Abfrage von qualitativen Daten
  - Codes vergeben oder Kreuze setzen lassen
  - Antwortmöglichkeiten vorgeben und so formulieren, dass immer eine Antwort zutrifft

## Röntgenbefund der Lunge

	ja (1)	nein (0)	unbekannt (9)
ohne Befund	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
links	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
rechts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
beidseitig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VS.

## Röntgenbefund der Lunge

- (0) ohne Befund
- (1) nur links auffällig
- (2) nur rechts auffällig
- (3) beidseitig auffällig
- (8) Befund unklar
- (9) keine Untersuchung

## Röntgenbefund der Lunge

	ja (1)	nein (0)	unbekannt (9)
ohne Befund	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
links	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
rechts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
beidseitig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VS.

## Röntgenbefund der Lunge

- (0) ohne Befund
- (1) nur links auffällig
- (2) nur rechts auffällig
- (3) beidseitig auffällig
- (8) Befund unklar
- (9) keine Untersuchung

Ein- und Ausschlusskriterien:

- Gesunde Probanden im Alter von 20 bis 35 Jahren
- Herzfrequenz unter 55/Minute
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie
- Klinisch relevante oder instabile Erkrankungen

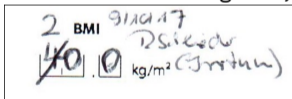
VS.

Ein- und Ausschlusskriterien:

- Gesunde Probanden im Alter von 20 bis 35 Jahren  nein  ja
- Herzfrequenz unter 55/Minute  nein  ja
- Schwangerschaft oder Stillzeit  nein  ja
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie  nein  ja
- Klinisch relevante oder instabile Erkrankungen  nein  ja

## Papier-CRF

- ✓ Bei kleiner Patientenzahl
- ✓ Geringer Schulungsaufwand
- ✗ Größerer Aufwand beim Ausfüllen  
(Korrekturen mit Datum und Signatur)



- ✗ Überprüfung auf Vollständigkeit muss extra erfolgen

## Elektronischer CRF (eCRF)

- ✓ Bei großer Patientenzahl
- ✓ Schnelles Ausfüllen mit automatischer Prüfung auf Plausibilität
- ✗ Design ist aufwändiger und kostenintensiver
- ✗ Validierung der Systeme erforderlich

## Anforderungen an die Datenbank

### Papier-CRF

- ▶ Die Datenbank entspricht der papierbasierten Dokumentenablage
- ▶ Digitale Erfassung kann in nicht-validierten Systemen erfolgen

### eCRF

Anforderungen gemäß GCP müssen erfüllt sein:

- ▶ Validierung der Systeme (Datenbank, Software)
- ▶ Audit-Trail (elektronische Signatur)
- ▶ Nutzerverwaltung (personalisierter Zugriff)
- ▶ Rollenkonzept
- ▶ Versionierung

Querie: **Rückfrage des Monitors oder aus dem Datenmanagement zu unplausiblen, nicht interpretierbaren und/oder fehlenden Daten.**

Erforderlich: Festlegung aller Plausibilitätsprüfungen vor Studienstart (Monitoringplan, Datenvalidierungsplan)

Beispiele:

- ▶ Erste studienbedingte Tätigkeit vor Unterschrift der Patienteneinwilligung
- ▶ Medikamentenpflichtige Begleiterkrankungen dokumentiert, Begleitmedikamente nicht dokumentiert
- ▶ Unplausible Gewichtsveränderung im Studienverlauf

## Papier-CRF

- ▶ Weiterleitung an das Studienzentrum zur Beantwortung
- ▶ Beantwortete Queries sind vom Prüfer vor Rückübermittlung zu autorisieren (datiert, unterschrieben)
- ▶ Ablage einer Kopie des Queries im CRF

## eCRF

- ▶ Automatisierte Plausibilitätschecks (z.B. Wertebereich, Cross-Over-Checks zw. Fragen)
- ▶ Meist komplexere Sachverhalte (Rückfrage im eCRF mit abschließender Autorisierung durch den Prüfer)



**Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!**





European Medicines Agency.

ICH E9 statistical principles for clinical trials.

<https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials>.  
[Online; accessed 2010-03-09].



M. Hessler, D. M. Pöpping, H. Hollstein, H. Ohlenburg, P. H. Arnemann, C. Massoth, L. M. Seidel, A. Zarbock, and M. Wenk.

Availability of cookies during an academic course session affects evaluation of teaching.  
*Medical education*, 52(10):1064–1072, 2018.



H.-K. Huang, P. P.-S. Liu, J.-Y. Hsu, S.-M. Lin, C. C.-H. Peng, J.-H. Wang, J.-I. Yeh, and C.-H. Loh.

Risk of osteoporosis in patients with atrial fibrillation using non-vitamin k antagonist oral anticoagulants or warfarin.

*Journal of the American Heart Association*, 9(2):e013845, 2020.



International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.  
Efficacy Guidelines.

[http:](http://development.ich-public.dev8.penceo.com/page/efficacy-guidelines)

[//development.ich-public.dev8.penceo.com/page/efficacy-guidelines.](http://development.ich-public.dev8.penceo.com/page/efficacy-guidelines)

[Online; accessed 2010-03-09].



M. Kutschmann, R. Bender, U. Grouven, and G. Berg.

Aspekte der fallzahlkalkulation und powerberechnung anhand von beispielen aus der rehabilitationswissenschaftlichen forschung.

*Die Rehabilitation*, 45(06):377–384, 2006.







Matthias Schmidt.

Biometrie im neuen Antragsverfahren.

[https://www.ruhr-uni-bochum.de/tierschutzbeauftragter/](https://www.ruhr-uni-bochum.de/tierschutzbeauftragter/BiometrischePlanung.pdf)

[BiometrischePlanung.pdf.](https://www.ruhr-uni-bochum.de/tierschutzbeauftragter/BiometrischePlanung.pdf)

[Online; accessed 2010-03-09].

-  A. Otte, H. Maier-Lenz, and R. A. Dierckx.  
Good clinical practice: historical background and key aspects.  
*Nuclear medicine communications*, 26(7):563–574, 2005.
-  J. J. Park, K. Thorlund, and E. J. Mills.  
Critical concepts in adaptive clinical trials.  
*Clinical epidemiology*, 10:343, 2018.
-  K. F. Schulz, D. G. Altman, and D. Moher.  
Consort 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.  
*BMC medicine*, 8(1):18, 2010.
-  C. Weiß.  
*Basiswissen Medizinische Statistik*, volume 7.  
Springer, 2019.



A. Zentner, M. Velasco-Garrido, and R. Busse.

Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte.

*HTA Bericht*, 13, 2005.