

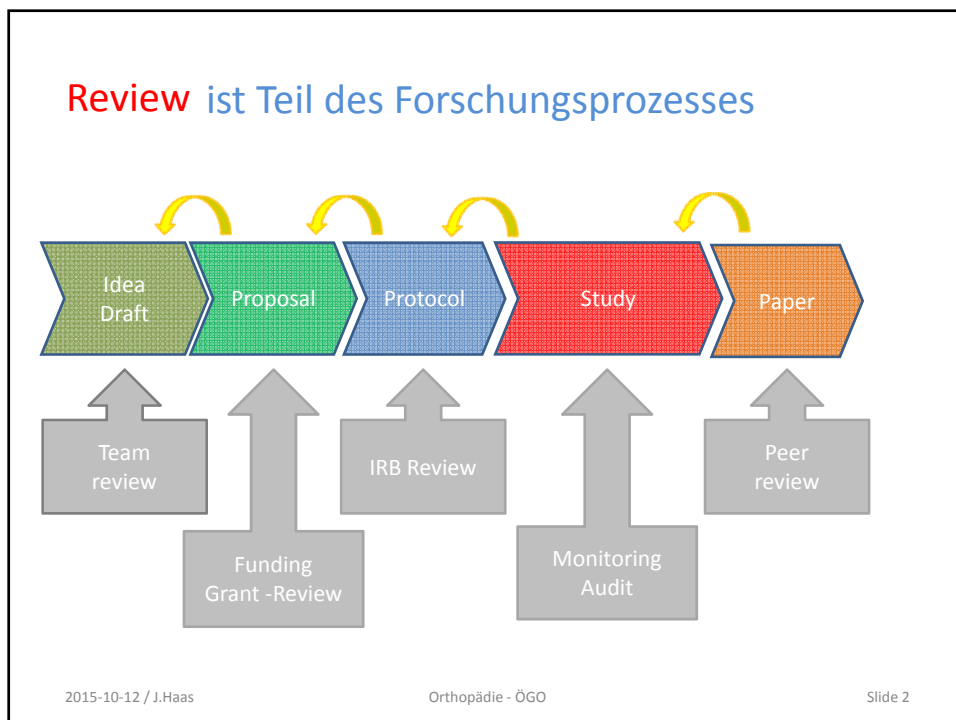


Medizinische Universität Graz

## Studiendesign und Datenanalyse

Forschung am Menschen  
Klinische Forschung  
Ao.Prof.DI.Dr. Josef Haas  
Medizinische Universität Graz  
Ethikkommission  
Forum Österreichischer Ethikkommissionen  
[josef.haas@medunigraz.at](mailto:josef.haas@medunigraz.at)

2015-10-12 / J.Haas Orthopädie - ÖGO Slide 1



## Def. Was ist eine klinische Studie?

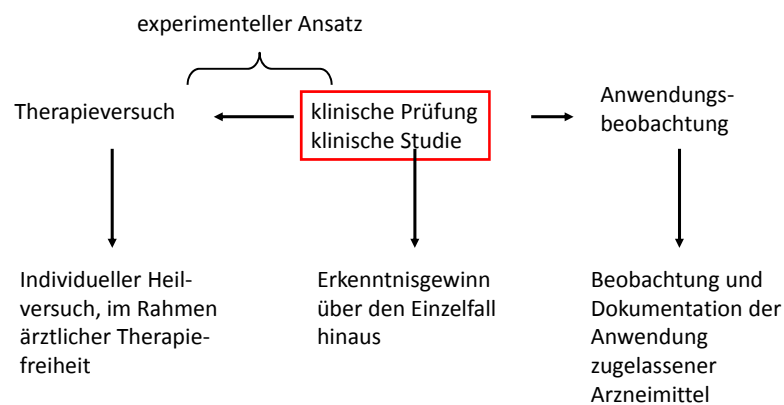
Jede beim Menschen durchgeführte Untersuchung, um

- klinische und/oder sonstige Wirkungen von Prüfbehandlungen zu erforschen oder nachzuweisen
- und/oder jede Nebenwirkung der Prüfbehandlung festzuhalten
- und/oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen,

mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit der Prüfbehandlung zu überzeugen.

(nach Richtlinie 2001/20/EG, Art. 2a)

## Def. Abgrenzung klinische Studie



## Typen Studiendesign

kontrolliert vs. unkontrolliert  
 prospektiv vs. retrospektiv  
 interventionell vs. nichtinterventionell  
 crossover vs. parallel  
 offen vs. verblindet

Matching, Randomisierung

Stratifizierung = Schichtung

Kontrolliert mit Plazebo, Standard, historische Kontrollen

Superiority-, Äquivalenz-, Non-Inferiority-Studien

2015-10-12 / J.Haas

Orthopädie - ÖGO

Slide 5

## Typen Studientypen

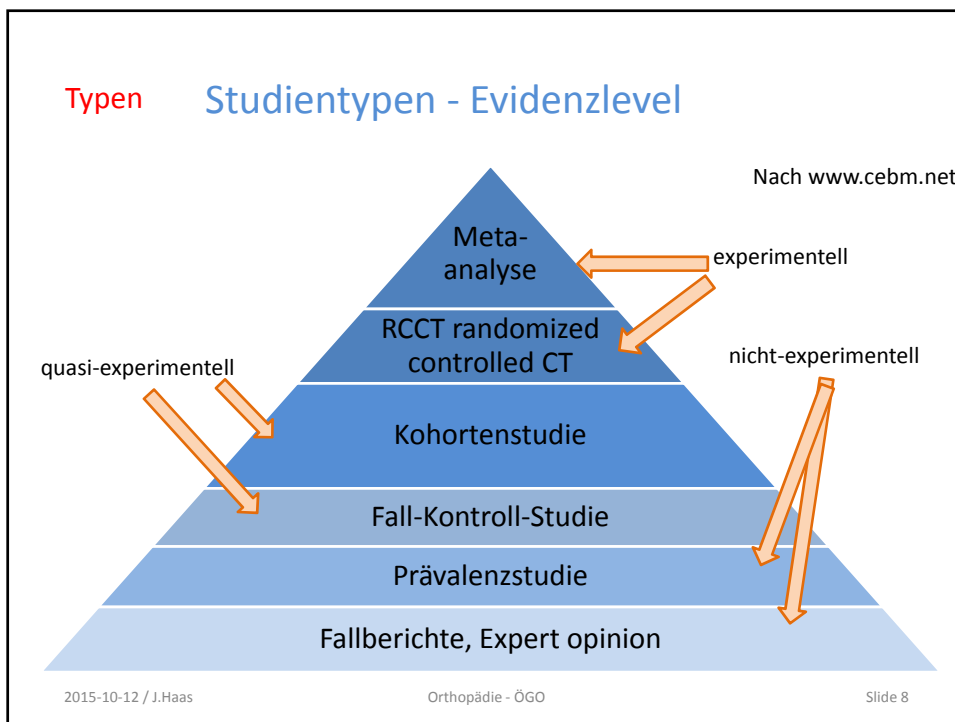
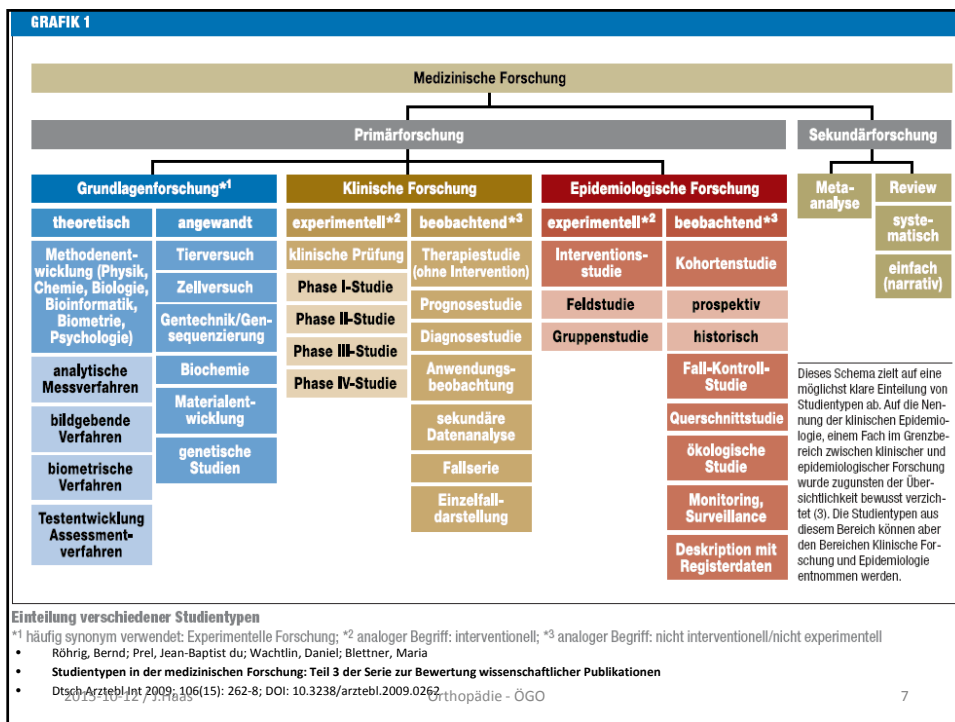
- Arzneimittelstudie AMG Klinische Prüfung
- Medizinproduktstudie MPG Klinische Prüfung
- Neue medizinische Methode (KaKuG)
- Pflegeforschung (KaKuG)
- Anwendungsbeobachtung (NIS, Register)
- Genetische Studien (GTG)
- Retrospektive Studie
- Fragebogenstudie
- Sonstige

Klinische Studien im Sinne  
 des AMG und MPG werden  
 Klinische Prüfungen genannt

2015-10-12 / J.Haas

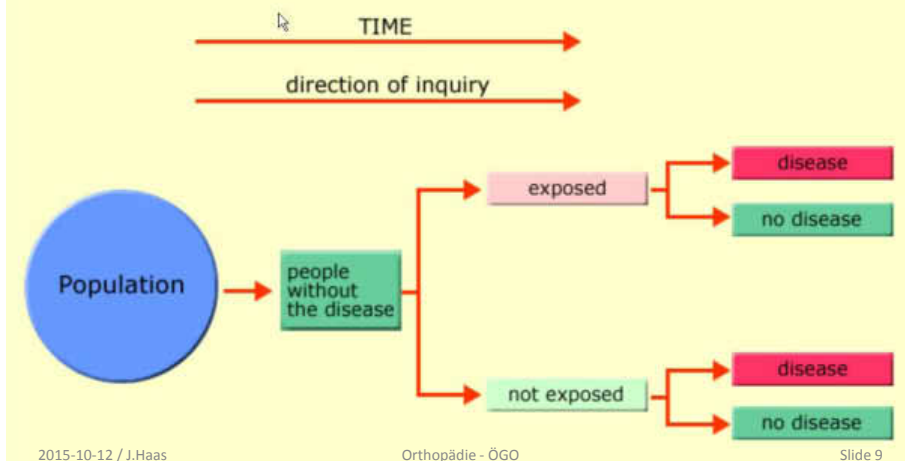
Orthopädie - ÖGO

Slide 6



Typen Cohort study

Design of a cohort study



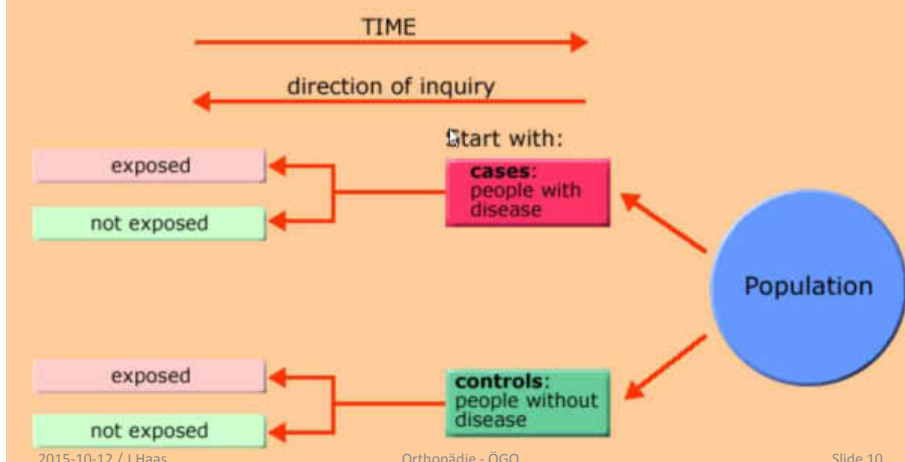
2015-10-12 / J.Haas

Orthopädie - ÖGO

Slide 9

Typen Case-control study

Design of a case-control study



2015-10-12 / J.Haas

Orthopädie - ÖGO

Slide 10

## §§ Klinische Prüfung (AMG)

ist eine systematische Untersuchung eines Arzneimittels an einem Prüfungsteilnehmer, die mit dem Ziel durchgeführt wird,

1. Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen oder nachzuweisen,
2. Nebenwirkungen von Prüfpräparaten festzustellen, oder
3. die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen.

## §§ Klinische Prüfung (MPG)

ist eine systematische Untersuchung eines Medizinproduktes, ausgenommen In-vitro-Diagnostika, an Prüfungsteilnehmern, mit dem Ziel,

1. die Leistungsdaten des MPs zu ermitteln ...,
2. ... Nebenwirkungen nach Art, Schwere und Häufigkeit im Hinblick darauf zu ermitteln, ob diese unter Berücksichtigung der vorgegebenen Leistungen vertretbare Risiken darstellen oder
3. Wirkungsmechanismen und geeignete klinische Einsatzgebiete des Medizinproduktes zu ermitteln, um damit die Sicherheit und Wirksamkeit des MPs zu untersuchen.

## Phasen Klinische Prüfungen - Phasenmodell

### Phase I

- Erstanwendung am Menschen (Verträglichkeit)
- Ermittlung verträglicher Dosen (Dosisbereich)
- wird typischerweise an Probanden durchgeführt
- Analyse der Pharmakokinetik, Sicherheit
- Fallzahl: 6-30

### Phase II

- Erprobung an Patienten - Proof of Concept
- Schätzung der Wirksamkeit
- Dosisfindung, Dosierungsschemata
- meist ohne Kontrollgruppe
- Patientenzahl: 30-200

2015-10-12 / J.Haas

Orthopädie - ÖGO

Slide 13

## Phasen Klinische Prüfungen - Phasenmodell

### Phase III

- Zulassungsstudie(n)
- zum Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit
- Vergleich mit Placebo oder Standardtherapie
- häufig multizentrisch, randomisiert, kontrolliert, doppelblind
- große Patientenzahl

### Phase IV

- nach Zulassung
- Vervollständigung des Profils des Arzneimittels
- Langzeitbeobachtung; Pharmakovigilanz
- Vergleich mit weiteren Therapien
- Erfassung seltener Nebenwirkungen
- Post-Marketing-Studien, Kosten/Nutzen – Analyse
- **PASS** – Post Authorization Safety Studies (PRAC Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)

2015-10-12 / J.Haas

Orthopädie - ÖGO

Slide 14

## Phasen Klinische Prüfungen - Phasen

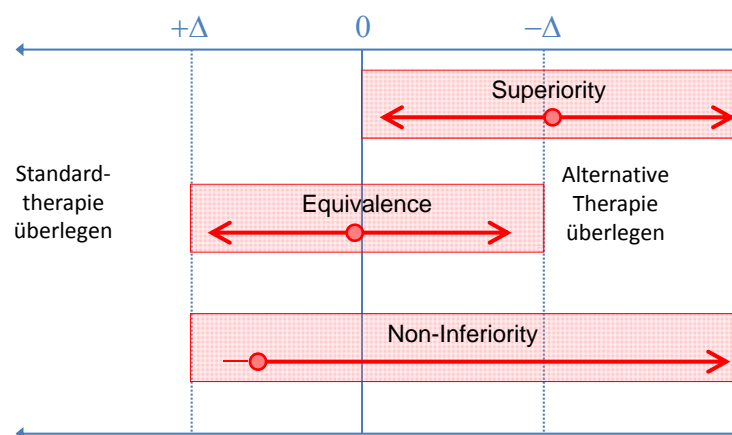
Phase	Dauer	Personen	Zweck
0	Wochen	ca. 10-15	Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Microdosing
I	1-2m	6-25	Verträglichkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik Pharmakodynamik
IIa IIb	1-5m	30-200	ther. Effekt, Proof of Concept, Dosis-Wirkung
III (IIIa, IIIb)	Jahre	200-20000	Therapievergleich Pivotal study, Zulassung
IV	Jahre	500+	Pharmakovigilanz Postmarketing

2015-10-12 / J.Haas

Orthopädie - ÖGO

Slide 15

## Statistics Superiority vs. Non-Inferiority



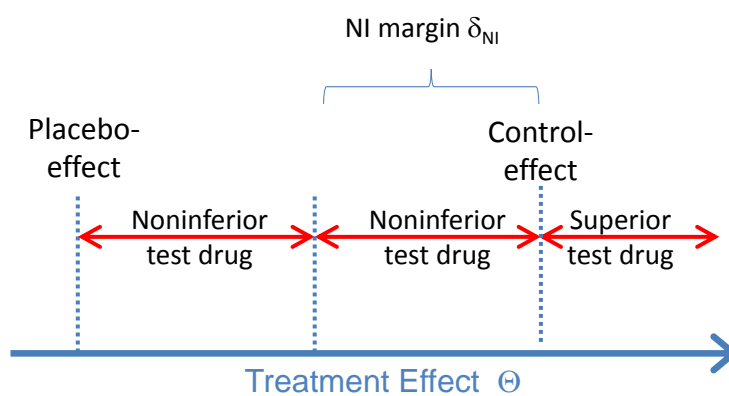
2015-10-12 / J.Haas

Orthopädie - ÖGO

Slide 16



## Statistics Superiority vs. Non-Inferiority



2015-10-12 / J.Haas

Orthopädie - ÖGO

Slide 17

## PICO Planungsgrundlagen

### PICO

**P** - who are the patients or what's the problem?

**I** - what is the intervention or exposure?

**C** - what is the comparison group?

**O** - what is the outcome or endpoint?

2015-10-12 / J.Haas

Orthopädie - ÖGO

Slide 18

## PICO More on PICO

### Patients

- disease or condition
- stage, severity
- demographic characteristics (age, gender, etc.)

### Intervention

- type of intervention or exposure
- dose, duration, timing, route, etc.

### Comparison

- risk or treatment
- placebo or other active treatment

### Outcome

- frequency, risk, benefit, harm
- dichotomous or continuous
- type: mortality, morbidity, quality of life, etc.

## Protocol Prüfplan (1)

synonym: Studienprotokoll, Prüfprotokoll

Der Prüfplan ist die Basis jeder klinischen Studie.  
Darin sind dokumentiert

- Fragestellung(en)
- Ziel der Studie
- Studiendesign, Fallzahl
- Ein- und Ausschlusskriterien
- Methodik
- Auswertungsstrategie.

→ ICH-E6 und E9, ISO 14155, SPIRIT-Guideline

## Protocol Prüfplan (2)

Der Prüfplan soll sicherstellen, dass alle an der Studie Beteiligten die klinische Studie

- einheitlich
- systematisch
- für andere reproduzierbar

durchführen und der klinische Monitor danach die Studiendurchführung überprüfen kann.

⇒ **nur so können vergleichbare und auswertbare Ergebnisse erzielt werden**

## Protocol Inhalt des Prüfplans

1. Studientitel, Protokollidentifikation
2. Verantwortung/Rollen: Sponsor, Prüfer, Monitor (CRO, DMSB, ...)
3. Hintergrundinformationen, bisheriger Wissensstand
4. Zielsetzungen und Zweck der klinischen Studie, präzise Fragestellung, Studiendesign, Behandlung
5. Patienten: Selektion – Ein/Ausschlusskriterien
6. Informed Consent
7. Behandlungsgruppen, Schichtung, Randomisierung
8. Zielgrößen: HZG, sekundäre Zielgrößen, Efficacy- safety
9. Störgrößen Confounder
10. Fallzahl, Dauer, Aussagekraft der Studie
11. Datenerhebung, Case Report Forms
12. Geplante Auswertung
13. Qualitätssicherung: Protokollverletzungen, Unerwünschte Ereignisse, Datenschutz, Datensicherheit, Schulungen

## Protocol Zielkriterien

**Efficacy – Wirksamkeit** Behandlungseffekt unter Studienbedingungen

**Safety – Sicherheit** Nebenwirkungen, Verträglichkeit,....

**Effectiveness – Effektivität** Behandlungseffekt unter realen Bedingungen, in routinemäßiger Anwendung (Ko-Morbidität)

**Efficiency – Effizienz** für die Wirksamkeit einer Maßnahme als das Verhältnis von Nutzen und Aufwand

Analyse intent-to-treat vs. per protocol

*efficacy*

*safety*

## Protocol Wissenschaftliche Qualität

Die wissenschaftliche Qualität ist u.a. in der ICH-GCP-Guideline in den »Principles of ICH GCP« angesprochen:

- Klinische Studien haben »scientifically sound« (wissenschaftlich korrekt, folgerichtig) zu sein!

Durch

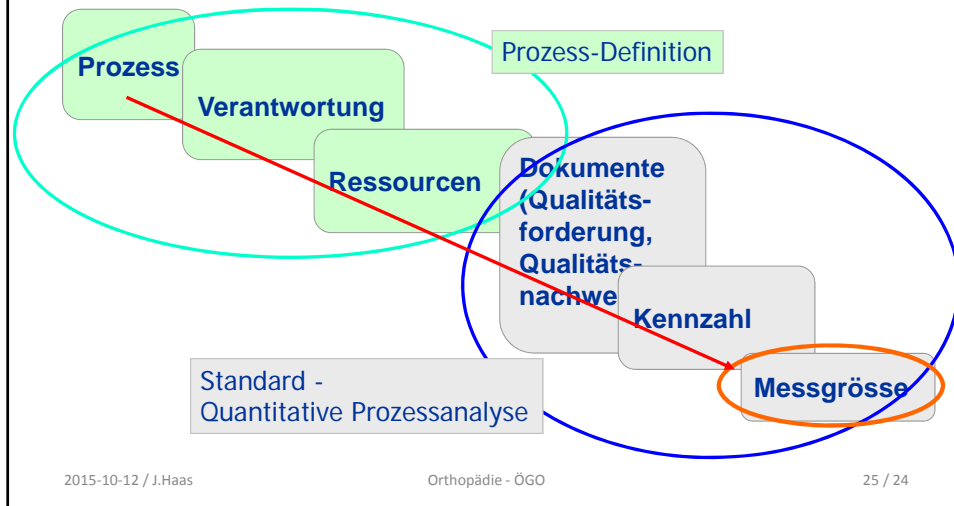
- unzureichende Planung,
- schlechte Durchführung,
- inadäquate Auswertung,
- mangelhafte Präsentation der Ergebnisse

wird der mögliche Nutzen aus der Studie geschmälert oder gar zunichte gemacht. Unter solchen Bedingungen ist auch ein kleines Risiko, bzw. eine geringe Belastung für die StudienteilnehmerInnen nicht akzeptabel:

**Studien von schlechter wissenschaftlicher Qualität sind *ipso facto* unethisch!**

## Prozessdefinition / Prozessanalyse

➤ Identifikation **Qualitätsrelevanter Prozesse** klinischer Studien



### Cave! Problemzonen

- Sponsor → Verantwortung, auch eine „akademische“ Studie hat einen Sponsor
- Protokoll (Studienplan – Laborprotokoll)
- Vulnerable Population: Schutz vor Exploitation (bzgl. Freiwilligkeit, Informed Consent, Nicht-Einwilligungsfähige, Notfälle...)
- PI/EV: Fachbegriffe, Länge, Inhalt, Nutzen/Risiko, Kosten/Vergütung, Tippfehler...
- Dokumentation (Datum, Version, Amendments, Unterschrift,...)

## Cave! Problemzonen

- Protocol adherence
- Clinical records
- Informed consent
- Drug accountability
- Adverse events
- Statistics

2015-10-12 / J.Haas

Orthopädie - ÖGO

Slide 27

## Statistics Fallzahlplanung 1

### Wirksamkeit einer Schmerztherapie:

- Vergleich zweier unabhängiger Gruppen (Test vs. Standard)
- Vorwissen Erfolgsrate Standard 60%
- Erwartung Erfolgsrate Test 80%
- Statistik:  $\alpha=0,05$  Power  $1-\beta=0,8$
- → Chi-Quadrat-Test
- $n=91$  pro Gruppe

Eine Fallzahl von  $n=91$  pro Gruppe ist notwendig, um einen relevanten Unterschied von 20% (also von 60% auf 80%) nachweisen zu können

2015-10-12 / J.Haas

Orthopädie - ÖGO

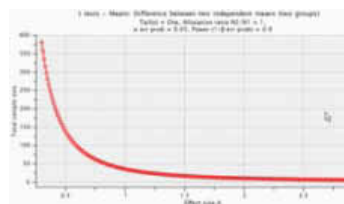
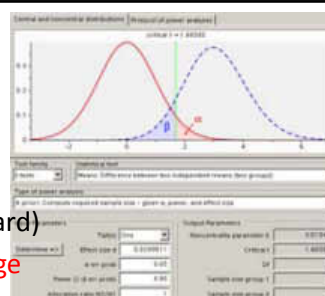
Slide 28

## Statistics Fallzahlplanung 2

### Verwendung einer Schmerzpumpe:

- Vergleich zweier Medikationen (Test vs. Standard)
- Vorwissen Dauer der Standard-Therapie **10 Tage**
- Erwartung Dauer bei Test-Therapie **8 Tage**
- Voraussetzungen: Normalverteilung der Daten, Standardabweichung wird mit 2 Tagen angenommen
- Statistik:  $\alpha=0,05$  Power  $1-\beta=0,9$
- → t-Test
- $n=21$  pro Gruppe
- Voraussetzungen überprüfen

Eine Fallzahl von  $n=21$  pro Gruppe ist notwendig, um eine **relevante** Verkürzung um 2 Tage (also von 10 auf 8) nachweisen zu können.



## Statistics Auswertungen

- Bezug zu Protokoll und Fragestellung
- Datencheck: Plausibilität, missing values
- Prüfen der Testvoraussetzungen
- Interpretation ist eine Kombination von medizinischen und statistischem Wissen

## Nationale gesetzliche Grundlagen

Mit direktem Bezug auf die Arbeit der EK

- **Krankenanstalten- und Kuranstaltengesetz (KAKuG)**
  - im Wege der Krankenanstalten-Landesgesetze
  - § 8c (Ethikkommissionen) direkt für Medizinische Universitäten
- **Arzneimittelgesetz (AMG)**
- **Medizinproduktegesetz (MPG)**
- **Universitätsgesetz 2002 (UG 2002)**
  - Sonderbestimmungen für die klinischen Bereiche der Medizinischen Universitäten (Bezug auf KAKuG)

Weiters relevant:

- **Gentechnikgesetz (GTG)**
- **Datenschutzgesetz 2000 (DSG 2000)**

## Internationale Richtlinien

- **Deklaration von Helsinki (Weltärztebund)**
  - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects
  - Ethischer de-facto-Standard ("soft law"), teilweise durch Bezugnahme auch verbindlich
  - Aktuelle Fassung: Seoul, 2008
- **ICH-Guideline E6 – "Good Clinical Practice" (GCP)**
  - ICH – "International Conference on Harmonization", harmonisiert zwischen EU, USA und Japan
  - Gilt formal nur für Arzneimittelstudien, ist aber internationaler de-facto-Standard für klinische Studien
- **WHO-Leitlinien für Ethikkommissionen**
  - Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research, WHO 2000
  - Surveying and Evaluating Ethical Review Practices, WHO 2002





"Failing to plan is planning to fail."

*Alan Lakein*

## Links

Declaration of Helsinki DoH	WMA	<a href="http://www.wma.net">http://www.wma.net</a>
GCP E6	ICH	<a href="http://www.ich.org">http://www.ich.org</a>
GCP	WHO	<a href="http://www.who.int">http://www.who.int</a>
Guideline für RCTT	Consort	<a href="http://www.consort-statement.org">http://www.consort-statement.org</a>
Consort, Stard, Strobe, Prisma– Guidelines for authors	Equator-Network	<a href="http://www.equator-network.org">http://www.equator-network.org</a>
	ICJME	<a href="http://www.icjme.org">http://www.icjme.org</a>
§§	EU	<a href="http://www.europa.eu/">http://www.europa.eu/</a>
§§	FDA	<a href="http://www.fda.gov">http://www.fda.gov</a>
§§	EMA	<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/">http://www.ema.europa.eu/ema/</a>
§§	BASG - AGES	<a href="http://www.basg.gv.at">http://www.basg.gv.at</a>
§§	BMGS	<a href="http://www.bmgf.gv.at">http://www.bmgf.gv.at</a>
§§	EudraCT	<a href="https://eudract.ema.europa.eu/">https://eudract.ema.europa.eu/</a>
Forum österr	Ethikkommissionen	<a href="http://www.ethikkommissionen.at">http://www.ethikkommissionen.at</a>
	Ethikkommission MUG	<a href="http://www.medunigraz.at/ethikkommission/Graz/">http://www.medunigraz.at/ethikkommission/Graz/</a>
	IFPMA	<a href="http://www.ifpma.org">http://www.ifpma.org</a>
GSP, KKS,..	GSP MUG	<a href="http://www.medunigraz.at/forschungsmanagement">http://www.medunigraz.at/forschungsmanagement</a>
IMI	IMI MUG	<a href="http://www.medunigraz.at/imi">http://www.medunigraz.at/imi</a>