



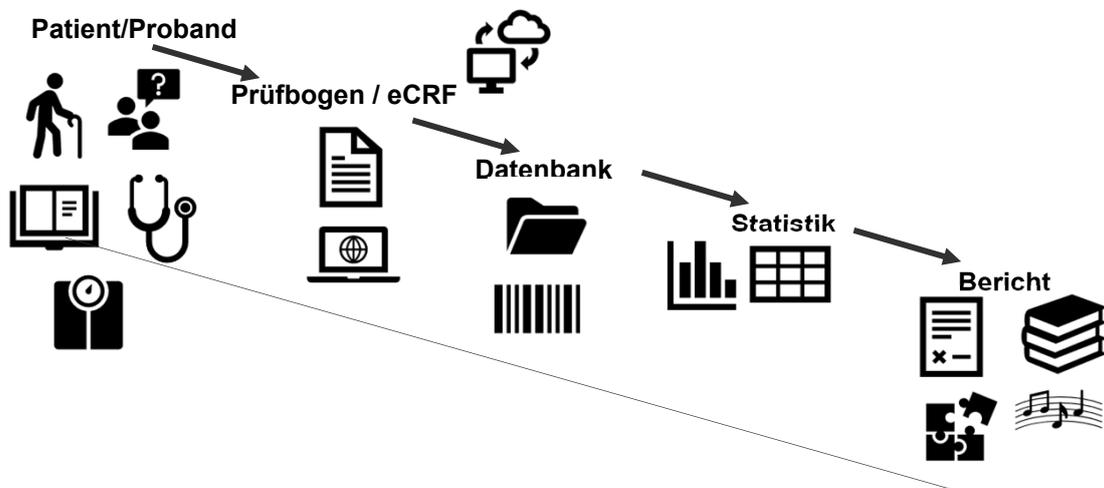
Datenqualität in klinischen Studien

und ihre Bedeutung für den
klinischen Studienbericht

Burkhard Kerlin, MSc
Medical Writing, Bayer AG



Der Weg der Daten von der Wirklichkeit in den Bericht...





... ist auch ein Weg von individuellen zu kumulativen Daten

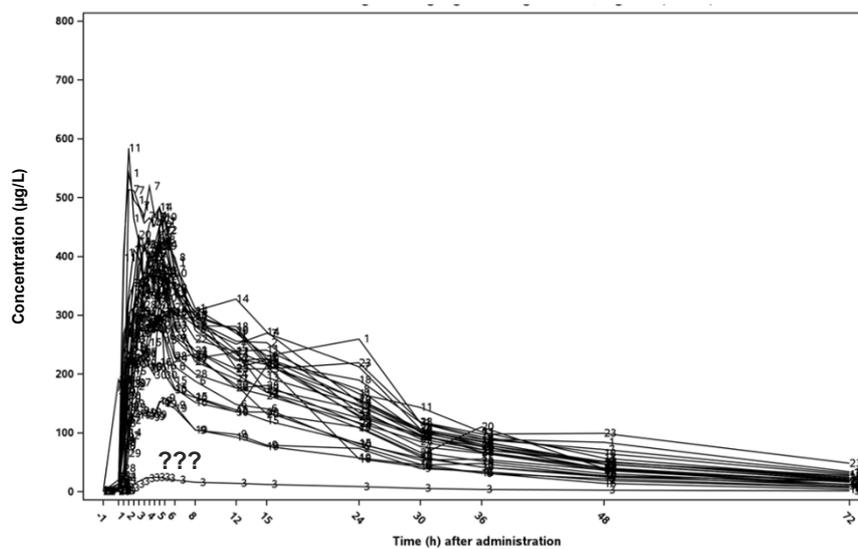
Age (YEARS)	
n	27
Mean	33.6
SD	5.9
Min	24
Median	33.0
Max	45
Age group	
Adults (between 18 and 64 years)	27 (100.0%)
Weight (kg)	
n	27
Mean	81.50
SD	13.77
Min	61.8
Median	80.00
Max	112.8
Height (cm)	
n	27
Mean	181.00
SD	7.43
Min	170.0
Median	179.00
Max	198.0

3

/// Bayer 16:9 Template /// June 2018



...aber eben nicht nur das:



4

/// Bayer 16:9 Template /// June 2018

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN
USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

**STRUCTURE AND CONTENT OF CLINICAL STUDY REPORTS
E3**

Current *Step 4* version
dated 30 November 1995



Halten Sie sich immer an ICH E3!!

ICH E3



(schlechter)
Medical Writer



Aufbau eines klinischen Studienberichtes

- Titelseite } 1 Seite
 - Synopse (Studienzusammenfassung) } ca. 10 Seiten
 - Hauptteil } ca. 100 Seiten
 - Anhänge
 - Protokoll
 - Statistischer Analyseplan
 - CRF
 - Statistische Daten (Deskriptive/Analytische Statistik, Listings)
 - Narratives (Fallberichte zu einzelnen Teilnehmern)
 - Teilnehmer mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen
 - Teilnehmer mit unerwünschten Ereignissen, die zum Teilnahmende führten
 - File notes
 - ...
- } >1000 Seiten

7

/// Bayer 16:9 Template /// June 2018



Datencharakteristika

Rahmendaten

- // Plandaten
- // Demographische Angaben
- // Medical History

Verlaufsdaten (Variablen)

- // Sicherheitsparameter
- // Pharmakokinetische Daten
- // Pharmakodynamische Daten

... Daten sollten richtig, vollständig und klar verständlich sein

8

/// Bayer 16:9 Template /// June 2018



Wo mangelnde Datenqualität zum Problem wird

- Titelseite } 1 Seite
 - Synopse (Studienzusammenfassung) } ca. 10 Seiten
 - Hauptteil } ca. 100 Seiten
 - Anhänge
 - Protokoll
 - Statistischer Analyseplan
 - CRF
 - Statistische Daten (Deskriptive/Analytische Statistik, Listings)
 - Narratives (Fallberichte zu einzelnen Teilnehmern)
 - Teilnehmer mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen
 - Teilnehmer mit unerwünschten Ereignissen, die zum Teilnahmende führten
 - File notes
 - ...
- } >1000 Seiten

9

/// Bayer 16:9 Template /// June 2018



Hauptteil (Main Body)

1. Methodenteil
 - Administrative Angaben
 - Zusammenfassung der geplanten Maßnahmen, Erhebungen und Analysen
2. Ergebnisteil
 - Angaben zu den Teilnehmern (Behandlungsdauer, Demographie, Krankengeschichte)
 - Ergebnisse zu Wirksamkeit, Wirkung und/oder anderen Pharmakologischen Fragenstellungen
 - Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit
 - Diskussion und Zusammenfassung

10

/// Bayer 16:9 Template /// June 2018



... und das fordert ICH E3: Angaben zur Teilnahme

10.2 PROTOKOLLABWEICHUNGEN

Alle wichtigen Abweichungen* im Zusammenhang mit Ein- oder Ausschlusskriterien, mit der Studienteilnahme, dem Teilnehmermanagement oder der Beurteilung der Teilnehmer sollten beschrieben werden.

Im Hauptteil sollten wichtige Protokollabweichungen in Kategorien zusammengefasst werden, z.B.:

- // Teilnehmer, die trotz Verletzung der Teilnahmebedingungen eingeschlossen wurden;
- // Teilnehmer deren Verlaufsdaten eine Beendigung der Teilnahme gerechtfertigt hätten, die aber nicht ausgeschlossen wurden;
- // Teilnehmer, die eine falsche Dosis oder ein falsches Medikament erhielten;
- // Teilnehmer, die nicht im Rahmen der Studie erlaubte Medikamente einnahmen.

* **ICH E3 Guideline: Structure and Content of Clinical Study Reports, Questions & Answers:** *Important protocol deviations* are a subset of protocol deviations that may significantly impact the completeness, accuracy, and/or reliability of the study data or that may significantly affect a subject's rights, safety, or well-being.

11

/// Bayer 16:9 Template /// June 2018



Wichtige Abweichungen im statistischen Output

Rand No	Deviation/Finding coded term	Protocol Deviation Term
10	Procedure deviations	Period 4 / 1 HOUR PRE, Blood Sample for Safety Lab, Hematology and Hemoglobin A1C not analyzed sample clotted
18	Other protocol deviations	Period3 / 1 DAYS POST Subject participated in any strenuous physical activities (table tennis) this results in high CK values within the next 2 days
26	Procedure deviations	Period 1 / 1 DAY POST, Blood Sample for Safety Lab, Hematology and Hemoglobin A1C not analyzed sample clotted

- // Das Studienteam sollte instruiert sein, welche Abweichungen im Rahmen der Datenbankerstellung als „wichtig/important“ kategorisiert wurden
- // Daten sollten nicht nur vollständig, sondern auch richtig kategorisiert sein
- // Wichtige Daten benötigen Kontext, um sie beschreiben zu können. Dieser Kontext kann innerhalb der in den Bericht einbezogenen Daten z.B. über Kommentare oder über File Notes zur Verfügung gestellt werden.

12

/// Bayer 16:9 Template /// June 2018



... und das fordert ICH E3: Angaben zur Pharmakologie

11.4.3 TABELLARISCHE DARSTELLUNG INDIVIDUELLER REAKTIONSDATEN

Zusätzlich zu Tabellen und Grafiken zur Darstellung von Gruppenergebnissen sollten individuelle Reaktionsdaten und andere relevante Studieninformationen in Tabellen und Grafiken präsentiert werden.

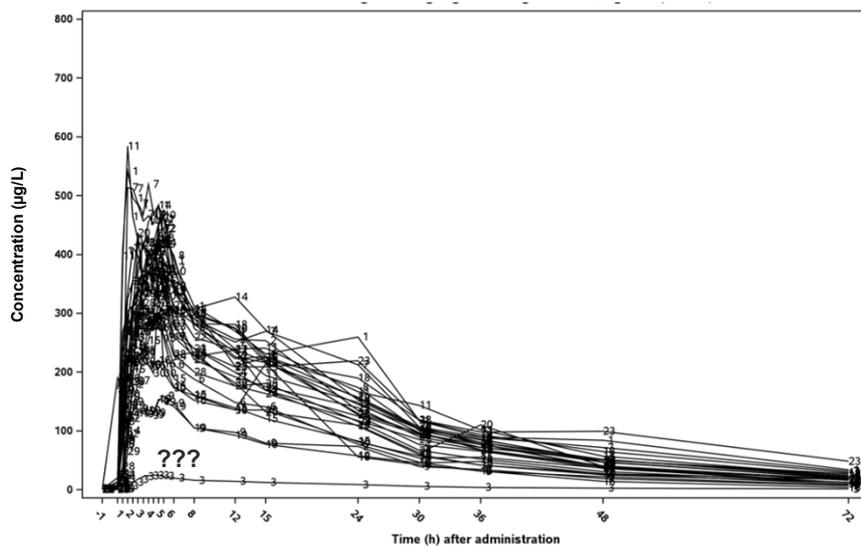
- // Diskussion von "Outlierdaten" auf individueller Basis
- // Beschreibungen möglicher Einflussfaktoren und Ursachen.
- // Mehr Daten ermöglichen weniger Spekulationen

13

// Bayer 16:9 Template // June 2018



Daten und die Geschichte dahinter...



14

// Bayer 16:9 Template // June 2018



... und das fordert ICH E3: Angaben zur Sicherheit

12.2 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

12.2.1 Kurze Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse

Die gesamte Erfahrung mit unerwünschten Ereignissen in der Studie sollte in einem kurzen Text beschrieben werden, unterstützt von detaillierteren Tabellen und Analysen...

12.2.2 Darstellung unerwünschter Ereignisse

...die Tabellen sollten auch Veränderungen in Vitalzeichen oder Laborergebnissen einbeziehen, die als schwerwiegende oder anderweitig signifikante unerwünschte Ereignisse gelten können...

... die Präsentation der unerwünschten Ereignisse sollte sowohl auf der Basis der vom Prüfarzt verwendeten Begriffe als auch im Rahmen zusammenfassender Terminologie erfolgen...



... und das fordert ICH E3: Angaben zur Sicherheit

12.3 TODESFÄLLE, SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE UND ANDERE SIGNIFIKANTE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

12.3.2 Narratives

Kurze Narratives sollten für Todesfälle, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und andere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und von klinischer Wichtigkeit erstellt werden.

Diese Narratives können entweder im Hauptteil oder in den Anhängen platziert werden, abhängig von Anzahl und Umfang.



Unerwünschte Ereignisse im statistischen Output

Rand No/ Age/Sex/ Race	I n	Adverse event Reported term	P rior dose	P e r	Start date & rel day	Start Time	Relative start time (dd:hh:mm)	P e r	Stop date & rel day	Stop Time	Relativ stop ti (dd:hh:
29/31/M/W	1	HEADACHE	NO	1	05MAR2019	14:00	00:05:30	1	05MAR2019	22:00	00:13:00
	2	HEADACHE	.	5	15APR2019	10:30	00:02:10	5	15APR2019	23:00	00:14:00
	3	HEADACHE	NO	2	15MAR2019	11:11	00:02:41	2	16MAR2019	06:15	00:21:00
	4	NAUSEA	NO	2	15MAR2019	12:00	00:03:30	2	15MAR2019	19:00	00:10:00
	5	HEART BURN	NO	2	15MAR2019	15:30	00:07:00	2	15MAR2019	20:00	00:11:00
	6	HEADACHE	NO	3	25MAR2019	11:00	00:02:30	3	25MAR2019	23:00	00:14:00
	7	THROMBOPHLEBITIS RIGHT LOWER ARM (CANNULA SITE)	NO	3	26MAR2019	1+ 19:00	01:10:30	3	30MAR2019	5+ 21:00	05:12:00
	8	NAUSEA	NO	4	05APR2019	09:30	00:01:00	4	05APR2019	23:00	00:14:00

// AE listings erfolgen unter strikter Beibehaltung der vom Prüfarzt/dem Studienteam verwendeten Beschreibungen (inklusive aller Schreibfehler)

// Im Rahmen der Narratives müssen alle genannten unerwünschten Ereignisse in dem jeweiligen Kontext der Studienbehandlung dargestellt werden.

// Die in den Listings bereitgestellten Daten geben den notwendigen Kontext oft nicht her

// Für unerwünschte Ereignisse werden daher Freitext-Kommentare oft mitgelistet

17

/// Bayer 16:9 Template /// June 2018



Unerwünschte Ereignisse im statistischen Output II

Verwendung von Kommentarfeldern zur Kontextualisierung von AEs

Table 14.3.1.3 / 3: Listing of subjects with AE related comments (Main part, Safety analysis set)

Treatment sequence: B-D-C-E-A

Rand No	Ind	Adverse event - Reported term	Comment
6	3	INCREASED CRP	SUBJECT CONSULTED DENTIST, ONE TOOTH WAS EXTRACTED. DUE TO BAD DENTAL STATUS, THE REASON FOR ELEVATED CRP UNTIL FU CAN NOT BE EXCLUDED

// Ein Großteil solcher Kommentare findet Eingang in die Erklärung von unerwünschten Ereignissen im Hauptteil des klinischen Studienberichtes

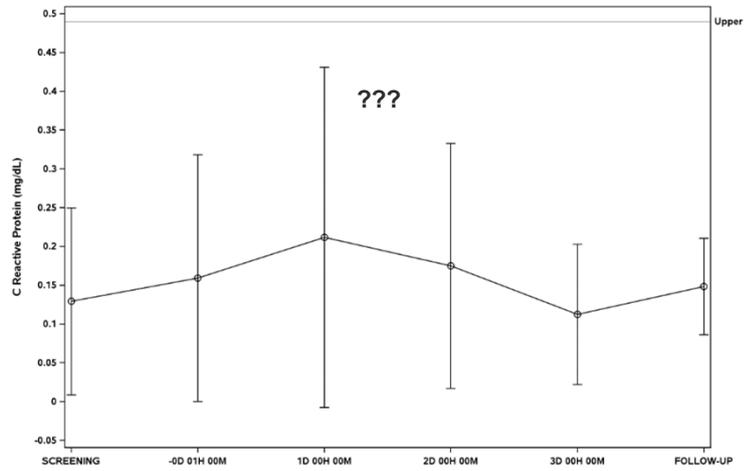
// Insbesondere bei Erhöhung von Laborwerten, die hypothetisch auch durch die Gabe von Studiensubstanz verursacht sein könnten, ist die Dokumentation als AE mit entsprechender Kommentierung empfehlenswert.

18

/// Bayer 16:9 Template /// June 2018



Daten und die Geschichte dahinter...

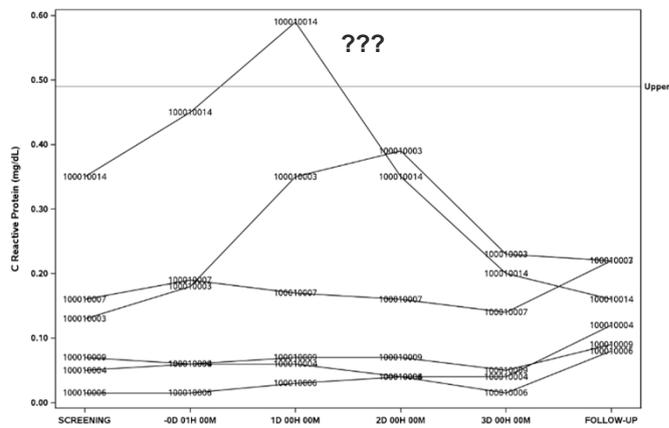


19

/// Bayer 16:9 Template /// June 2018



Daten und die Geschichte dahinter...



20

/// Bayer 16:9 Template /// June 2018



Take-home messages

- // Nicht nur Richtigkeit und Vollständigkeit der Daten ist wichtig für das Erstellen eines klinischen Berichts, sondern auch die Klarheit der Daten.
- // Klarheit entsteht in vielen Fällen erst über den Kontext
- // Denken Sie bei der Dokumentation daran, ob aus den dokumentierten Daten die „Geschichte“ zu extrahieren ist.
- // Nutzen Sie vorgegebene Kommentarfelder ausgiebig
- //

21

/// Bayer 16:9 Template /// June 2018



*Danke für Ihre
Aufmerksamkeit*

Fragen??

22