



„Clinical Trials“

Bachelor in Mathematische Biometrie

23. 04. 2020

Regularien, Kursablauf, Einführung
Was ist eine klinische Studie ?

Prof. Dr. Rainer Muche

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

Vorlesung “Clinical Trials” , SS 2020

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

Regularien

Vorlesungstermine



Clinical Trials

Synopsis

10 Vorlesungstermine (Donnerstag), jeweils N24/131
Übungen in Vorlesung integriert bzw. an individuell geplanten Extraterminen
Vorlesungsfolien und Hintergrundmaterial unter:
<http://www.uni-ulm.de/med/epidemiologie-biometrie/lehre/math-biometrie/clinical-trials.html>
User-ID und Passwort werden noch mitgeteilt

Do 23.4.2020 *Regularien, Kursablauf, Einführung*

Was ist eine klinische Studie?

Übersicht über die Veranstaltung
Ziele, Konzepte, Grundlagen
Phasen klinischer Studien

Do 30.4.2020 *(TRADE-Studientreffen Heidelberg)*

Mi 29.4.2020 8-10 Uhr Raum? **Studientypen, Studienplanung**

Studiendesigns
Studienprotokoll, Studiendokumente (Trial Master File)

Do 7.5.2020 *Regulatorische Aspekte der Studienplanung und -durchführung*

Regelwerke und gesetzliche Auflagen (ICH-GCP, Declaration of Helsinki, AMG)
Durchführungsaufgaben (SOP)
Beteiligte Personen und Institutionen in klinischen Prüfungen

Übung: GCP-Zertifikat

Vorlesung "Clinical Trials" , SS 2020

Prof. Dr. Rainer Muehe, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm



Informationen und Downloads im Internet

- Homepage des Instituts für Epidemiologie und Med. Biometrie:
<http://www.uni-ulm.de/med/epidemiologie-biometrie.html>
- Informationen unter **Biometrie** → **Lehre** → **Mathematische Biometrie**

Vorlesung Clinical Trials in BSc Mathematische Biometrie

Prof. Dr. Rainer Muche

Liebe Studentinnen und Studenten,

auf den folgenden Seiten finden Sie die wichtigsten Informationen über die Durchführung der Veranstaltung "Clinical Trials" an der Universität Ulm im Bachelorstudiengang "Mathematische Biometrie".

Achtung: Beginn der Veranstaltung am Donnerstag, 27.04.2017 8:15 Uhr
SR 131/N24 (siehe Terminplan)

- [Termine und Inhalt Vorlesung \(.pdf\)](#)
- Download der [Vorlesungsfolien](#)
(Passwort wird in erster Vorlesung bekannt gegeben)

Falls Fragen auftauchen, melden Sie sich bitte bei
Prof. Dr. Rainer Muche oder im Sekretariat des Instituts.

Prof. Dr. Rainer Muche
Dr. Frank Fleischer (Boehringer Ingelheim, Biberach)

- **Downloads:** **Vorlesungsfolien + Hintergrundinformationen**
Benutzername: student **Passwort: XXXXXXXX**

Vorlesung "Clinical Trials" , SS 2020

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

Literaturhinweise



Lehrbücher über klinische Studien:

Gaus W, Chase D: **Klinische Studien: Regelwerke, Strukturen, Dokumente, Daten.**
BoD, Norderstedt 2007

Schumacher M, Schulgen G:
Methodik klinischer Studien (3. Auflage).
Springer, Berlin 2008



Lehrbücher über Medizinstatistik:

Weiss C: **Basiswissen Medizinische Statistik (6. Auflage).**
Springer, Berlin 2013

Gaus W, Muche R: **Medizinische Statistik (2. Auflage).**
Schattauer Verlag, Stuttgart 2017



Internet-Informationen:

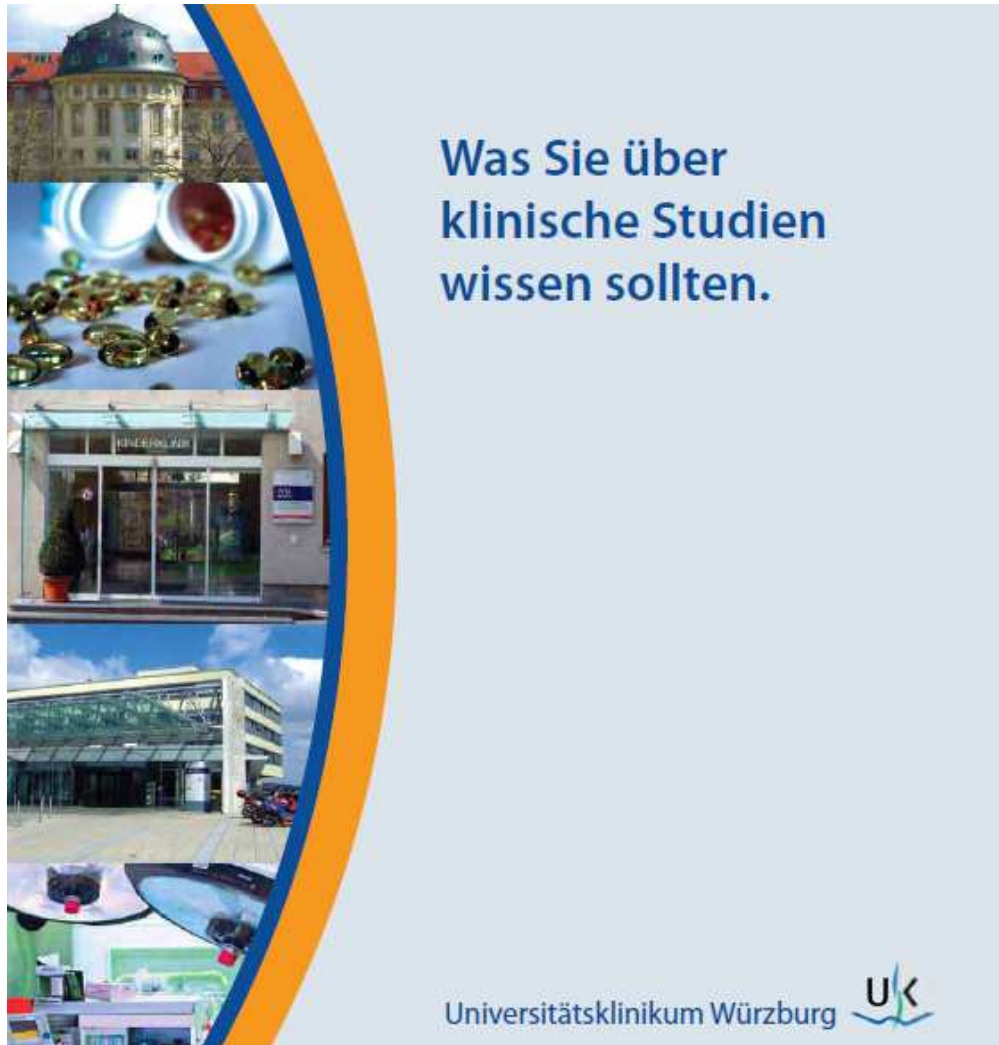
Heinecke A, Köpcke W: **JUMBO (Java-unterstützte Münsteraner Biometrie-Oberfläche)**
<http://jumbo.uni-muenster.de/fileadmin/jumbo/applets/>



Vorlesung "Clinical Trials" , SS 2020

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

Literaturhinweise



Übersichtsliteratur (in deutsch) auf Vorlesungsseite

Vorlesung "Clinical Trials" , SS 2020

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm



Weitere Literatur (internat. Lehrbücher):

- L.M. Friedman, C.D. Furberg, D.L. DeMets: **Fundamentals of Clinical Trials (3rd Ed.)**. Springer, New York, 1998
- D. Machin, M.J. Campbell: **Design of studies of medical research**. Wiley, New York, 2005
- S.B. Hulley, S.R. Cummings, W.S. Browner, et al.: **Designing Clinical Research (2nd Ed.)**. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001
- B. Spilker: **Guide to Clinical Trials**
Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996
- J. Peacock, S. Kerry: **Presenting Medical Statistics from Proposal to Publication**. Oxford University Press, Oxford, 2007
- D.J. Kerr et al.: **Clinical Trials explained**. Blackwell, 2006

ÜBERSICHT



Übersicht:

- 4 Bereiche:**
- Studienplanung, Grundlagen
 - Studiendurchführung
 - Auswertungsgrundlagen
 - Berichterstattung

- Vorlesung:**
- Vorgehen anhand der Übersicht

- Prüfung:**
- Am Ende Klausur (Wissensabfrage, Interpretation, Zusammenhänge, Ablauf)
 - Voraussetzung: GCP-Kenntnisse (GCP-Zertifikat: <https://gcp.nihtraining.com>)

ÜBERSICHT



- Prüfung:**
- Am Ende Klausur (Wissensabfrage, Interpretation, Zusammenhänge, Ablauf)
 - Voraussetzung: GCP-Kenntnisse

Good Clinical Practice Test des NIDA Clinical Trials Network

NIDA:

National Institute on Drug Abuse

<https://gcp.nihtraining.com/>

Welcome

The Good Clinical Practice (GCP) course is designed to prepare research staff in the conduct of clinical trials with human participants. The 12 modules included in the course are based on ICH GCP Principles and the Code of Federal Regulations (CFR) for clinical research trials in the U.S. The course is self-paced and takes approximately six hours to complete.

To preview the new enhanced features, please [click here](#).

To begin, please *sign in* using the link to the right if you have already created an account. If you do not have an account, click [here](#) to register.

Login

email
password

[Forgot password?](#)

[Sign in](#)

[Need an account?
Sign up here!](#)

**Die Anmeldung erfolgt über
“Sign up here!” auf der Startseite.**

Vorlesung “Clinical Trials” , SS 2020

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

ÜBERSICHT



- Prüfung:**
- Am Ende Klausur (Wissensabfrage, Interpretation, Zusammenhänge, Ablauf)
 - Voraussetzung: GCP-Kenntnisse

Nachweis: Zertifikat

Abgabe spätestens vor Klausur

The screenshot shows the 'National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network Good Clinical Practice' website. The navigation bar includes 'Overview', 'My Progress', 'Resources', and 'Certification'. Below the navigation bar, the 'Certification' section is highlighted.

The certificate is titled 'NIDA Clinical Trials Network Certificate of Completion' and is granted to **Rainer Muche**. It certifies the completion of a six-hour course on 'GOOD CLINICAL PRACTICES' on 6 April 2016.

MODULE:	STATUS:
Introduction	N/A
Institutional Review Boards	Passed
Informed Consent	Passed
Confidentiality & Privacy	Passed
Participant Safety & Adverse Events	Passed
Quality Assurance	Passed
The Research Protocol	Passed
Documentation & Record-Keeping	Passed
Research Misconduct	Passed
Roles & Responsibilities	Passed
Recruitment & Retention	Passed
Investigational New Drugs	Passed

Course Completion Date: 6 April 2016

Vorlesung "Clinical Trials" , SS 2020

Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

Einführung / Ziel



Was soll (will) das Fach „Clinical Trials“? 2 Zitate

**„There are only a handful of ways to do a study properly
but a thousand ways to do it wrong.“**

Sackett (1986)

Ziel dieser Vorlesung:

**Vertraut machen mit Begriffen und Konzepten der
Versuchsplanung**

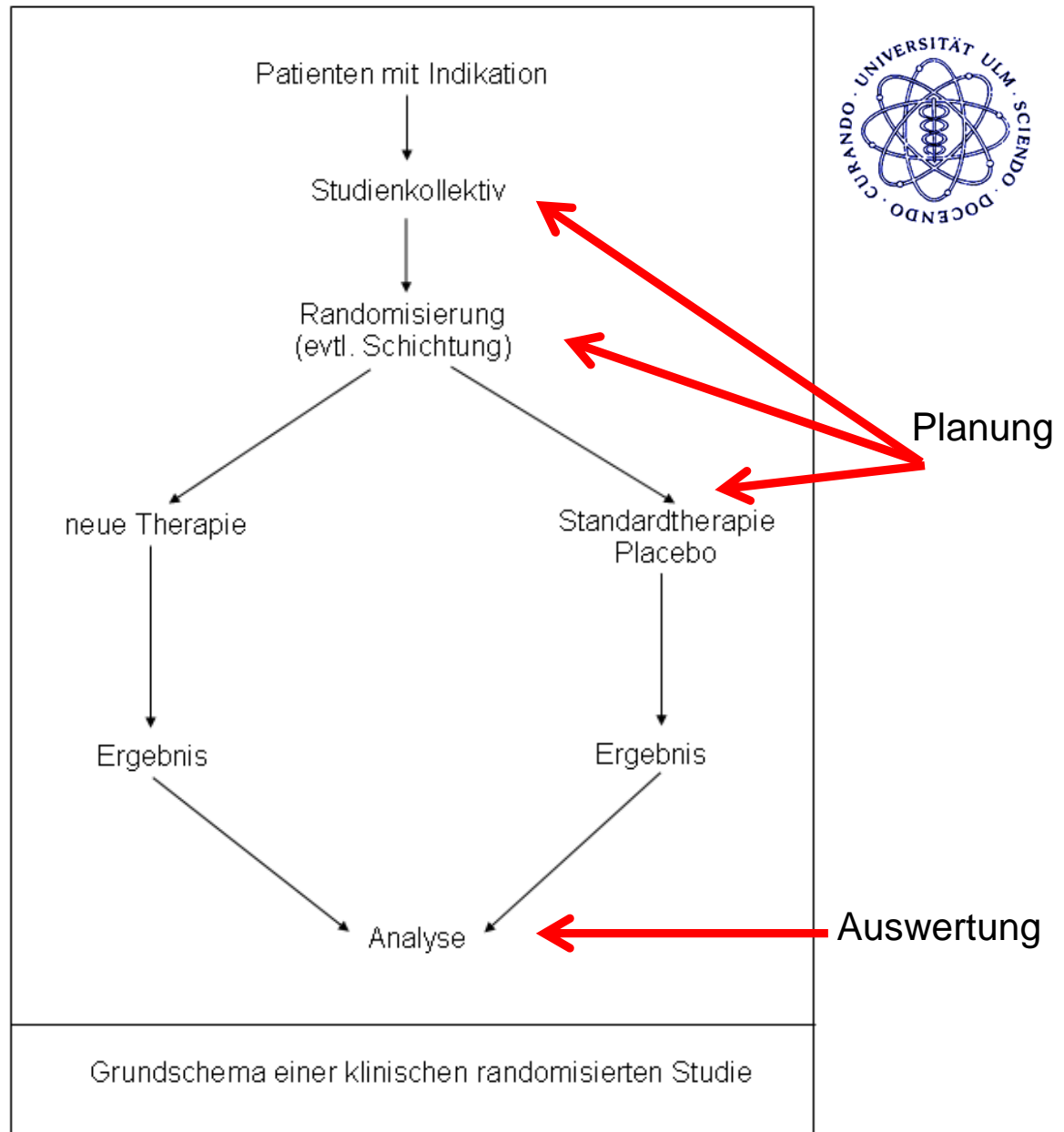
**“A clinical trial is defined as a prospective study
comparing the effect and value of intervention against
control in human subjects”**

(Furberg et al.)

Typischer Ablauf einer Studie:

Definition einer klinischen Studie:

“A clinical trial is defined as a prospective study comparing the effect and value of intervention against control in human subjects”
(Furberg et al.)



VERSUCHS- UND STUDIENPLANUNG

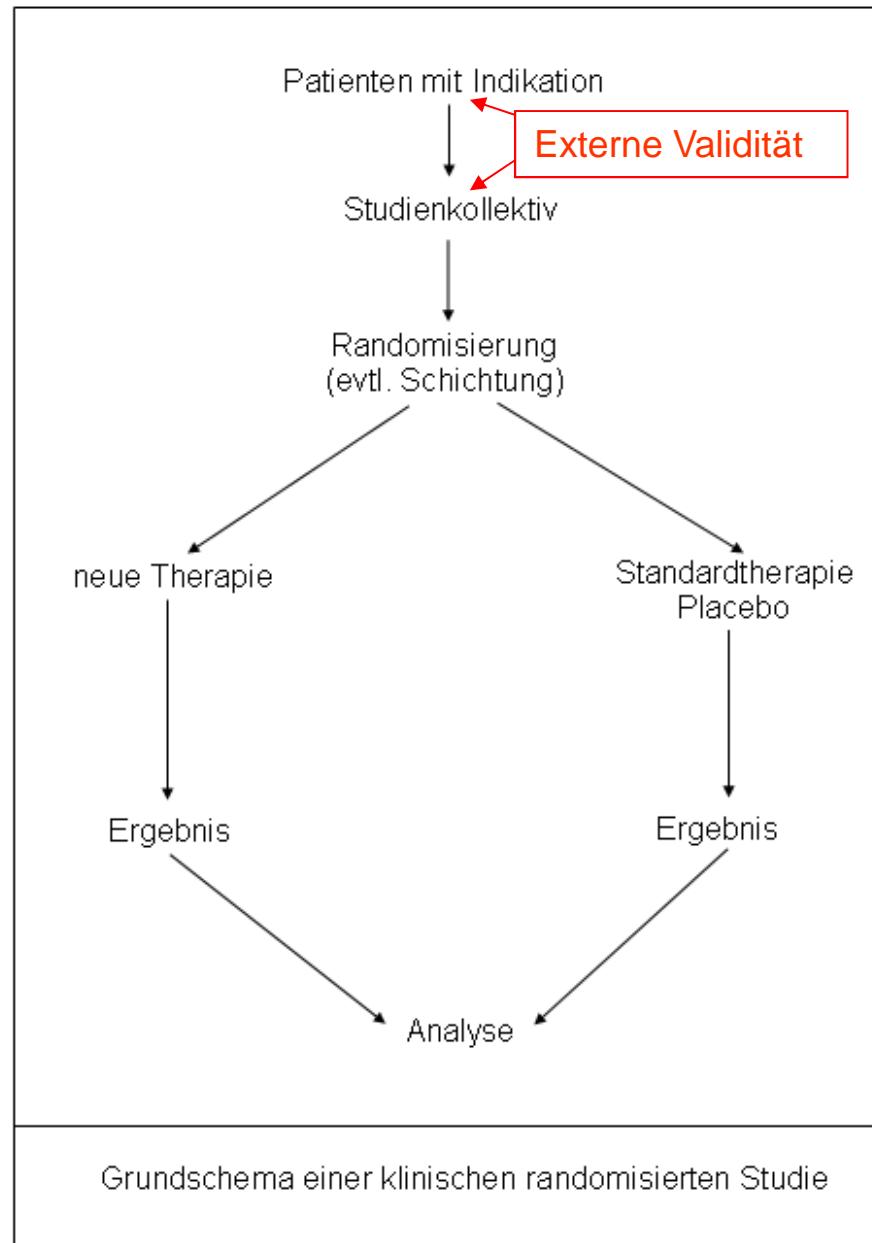


Ziel der Studienplanung:

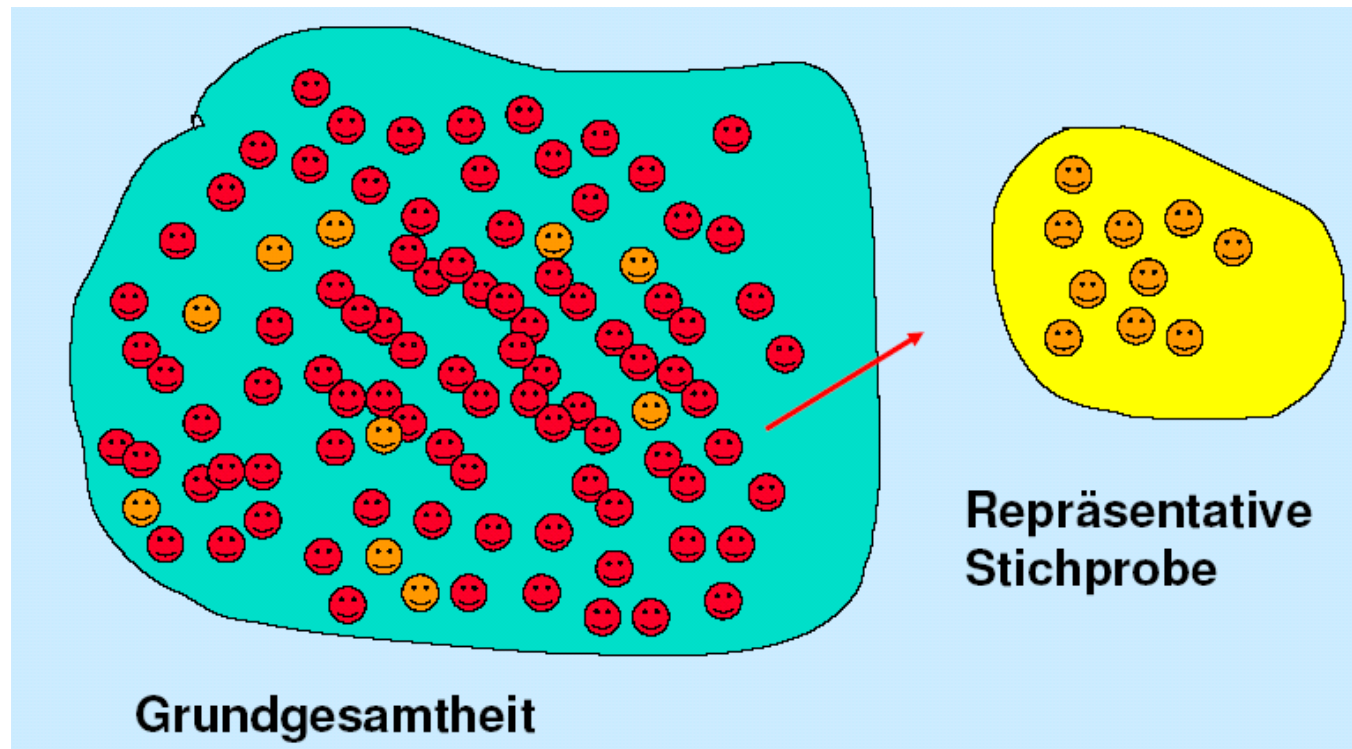
- Erreichen von
 - Repräsentativität
 - Strukturgleichheit
 - Behandlungsgleichheit
 - Beobachtungsgleichheit
- Vermeidung von Vermengten Effekten
- Gewährleistung einer „sauberen“ Studiendurchführung

Typischer Ablauf einer Studie:

Repräsentativität / Externe Validität



Patienten-Auswahl / Repräsentativität / externe Validität

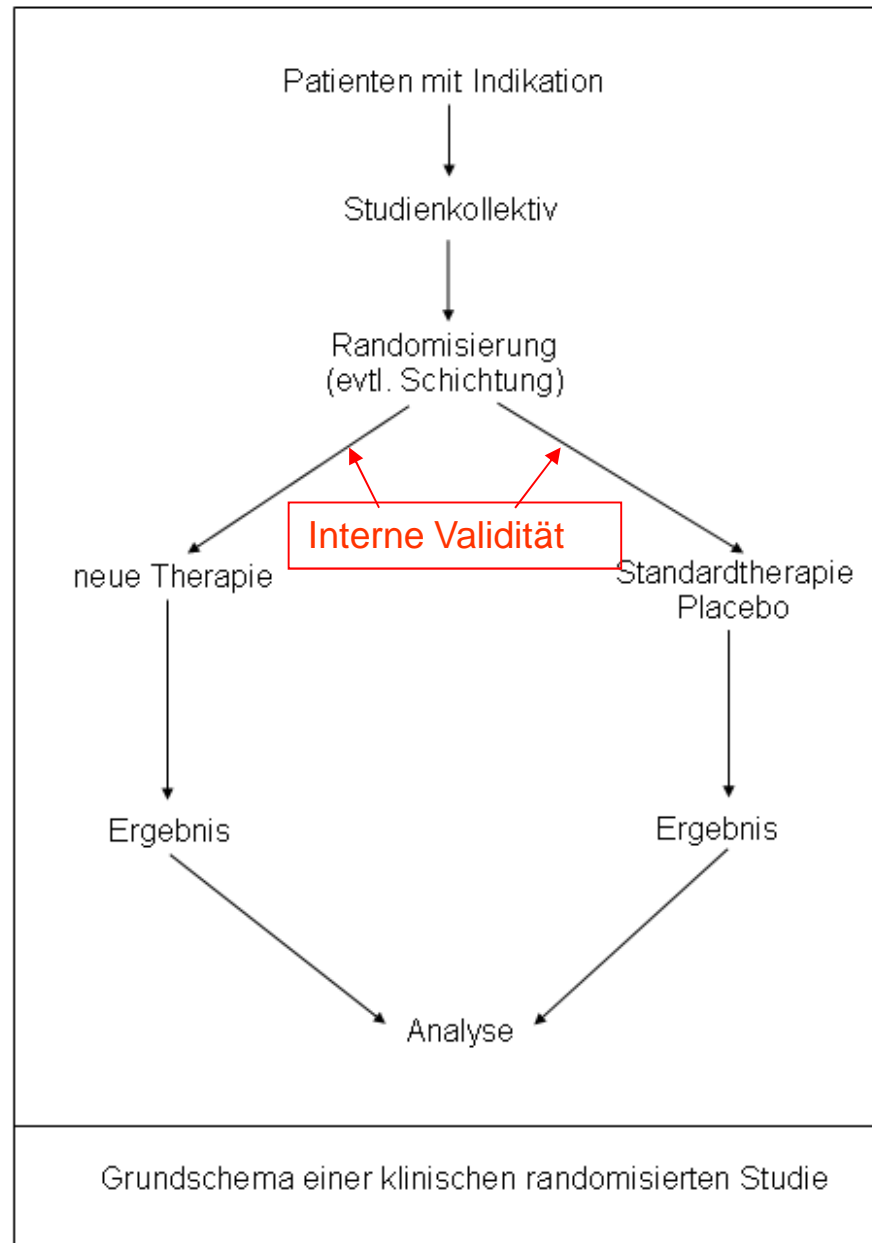


Patientenstichproben in Studien selten repräsentativ

- Gründe:**
- Unzugänglichkeit der Grundgesamtheit
 - Freiwilligkeit der Teilnahme (Selektion)

Typischer Ablauf einer Studie:

Interne Validität / Vergleichbarkeit der Gruppen



VERSUCHS- UND STUDIENPLANUNG



Strukturgleichheit

Die Zusammensetzung der Gruppen ist in **allen Strukturmerkmalen** statistisch gleich, in Versuchen oder Beobachtungsstudien mit Ausnahme des Untersuchungsgegenstandes.

Beispiele: Geschlecht, Alter, Schweregrad der Erkrankung, berufliche Belastung

Beobachtungsgleichheit

Alle Studienteilnehmer werden in allen Gruppen **gleich objektiv, gleich intensiv** und auf gleiche Weise beobachtet, untersucht, gemessen.

Behandlungsgleichheit

In experimentellen Studien statistische Gleichheit der Gruppen in Bezug auf **alle Komponenten einer Behandlung**. Ausnahme: Der Untersuchungsgegenstand selbst.

VERSUCHS- UND STUDIENPLANUNG



Notwendigkeit einer Kontrollgruppe:

Vergleich

einer **Gruppe** (von Patienten) unter einer **experimentellen Behandlung** oder mit einer bestimmten **Exposition** mit einer **Kontrollgruppe** (von Patienten) ist zum Beweis der **Wirksamkeit** oder **Überlegenheit** der experimentellen Behandlung bzw. von Effekten einer Exposition **notwendig!**

Kontrollgruppe

bei Therapie-Studien zum **Wirksamkeitsnachweis** einer Therapie i.a. eine Gruppe **ohne aktive Therapie**,
bei Studien zum **Überlegenheitsnachweis** einer Therapie eine Gruppe mit einer **Standardtherapie**,
in epidemiologischen Studien i. a. eine Gruppe **ohne die zu bewertende Exposition**

Kontrollgruppe notwendig?



Sind Ein-Stichproben-Studien eine Alternative?

- Eine Gruppe Patienten wird behandelt
- Vergleich des Ergebnisses mit vorgegebener Schranke
(z. B. mittlerer Therapieeffekt > vorgegebener Wert)
- vorgegebene Grenzen aus der Literatur (besser als Studie XYZ)
oder aus Regelwerken (DIN-Norm, CE, Leitlinien,)

Probleme:

- Sind Studienpatienten vergleichbar mit denen aus XYZ?
- Sind das typische / repräsentative Patienten, für die Regelwerke gelten sollen?
- mögliche Selektionseffekte und Einflüsse von Störgrößen
- Zeiteffekte (andere Grundlagen/Kenntnisse in den Studien)

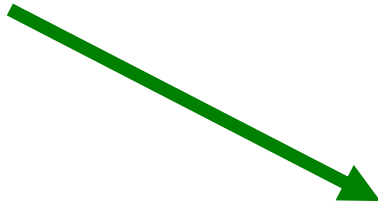
- Vorteil:** - kleinere Fallzahl (Einstichprobentests)
da „Kontrollgruppe“ keine Variabilität (Varianz=0)
- aber Schätzung des Therapieeffekts noch unsicher (Konf.-Int.)

Definition der Zielgröße, Einflussgröße



Zielgrößen, Einflussgrößen, Störgrößen

Einflussgröße



Störgröße



Beobachtungseinheit

Kann die Wirkung der Einflussgröße überlagern oder unterwandern.

müssen jeweils genau definiert werden

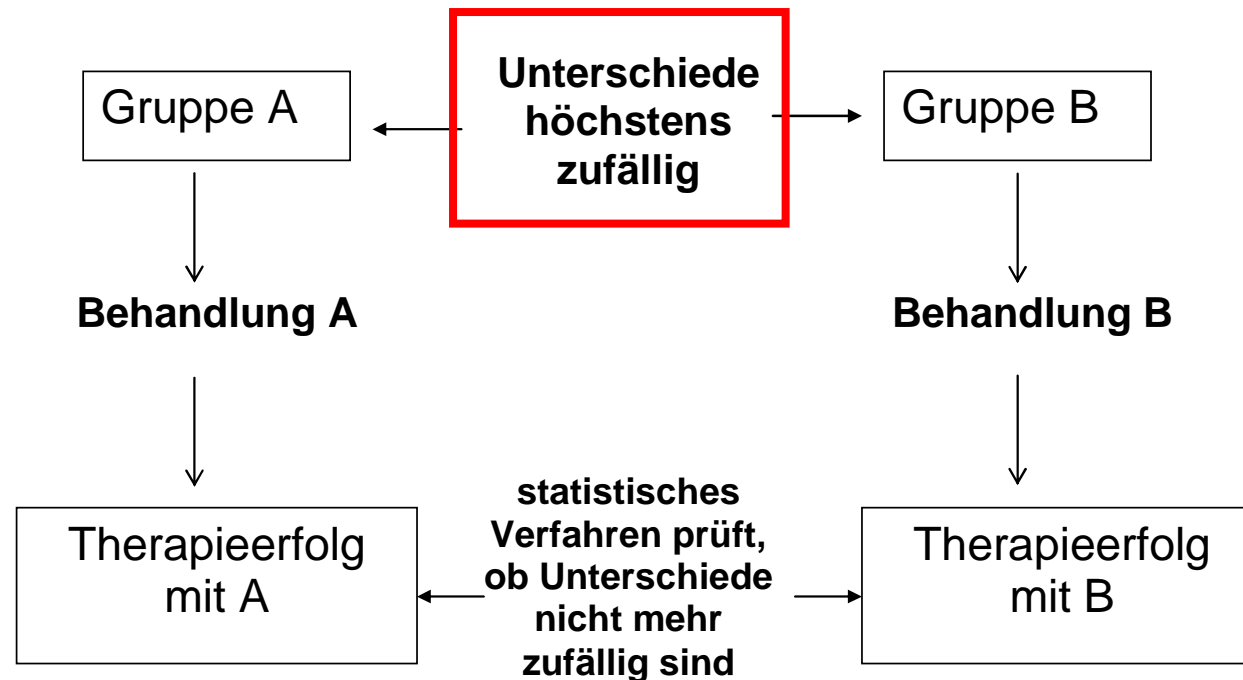


Anhand der Zielgröße wird Effekt der Therapie statistisch untersucht!

Zielgröße

Notwendigkeit der statistischen Vergleichbarkeit:

Das Testergebnis lässt sich nur dann den Behandlungen zuordnen, wenn vorher die Unterschiede höchstens zufällig waren



→ Randomisierung (s. spezielle Vorlesung)

VERSUCHS- UND STUDIENPLANUNG



Stufen der Arzneimittelentwicklung (Vorklinik = an Tieren)

Pharmakologisches Screening:

- Suche nach (irgendeiner) Wirkung der untersuchten Substanz

Pharmakologische Prüfung:

- Suche nach einer pharmakologischen Wirkung der untersuchten Substanz
- Ermittlung einer Dosis-Wirkungsbeziehung
- Bestimmung der *ED* 50 und *ED* 90

Toxikologische Prüfung:

- Suche nach unerwünschten, schädlichen Wirkungen
- Bestimmung von *LD* 1 und *LD* 10
- Bei manchen Substanzen spezielle Prüfung auf Karzinogenität

Teratologische Prüfung:

Einfluss der Substanz auf Keimbahn, Embryonen, Föten

VERSUCHS- UND STUDIENPLANUNG



Phasen der klinischen Arzneimittelprüfung

("klinisch" heißt hier "am Menschen")

Phase I:

Wenige **gesunde Probanden** erhalten unter ärztlicher Aufsicht das Arzneimittel

- Verträglichkeit
- Dosis–Wirkungs–Beziehung
- Pharmakokinetik: Absorption, Distribution, Metabolisierung, Exkretion des Arzneimittels (ADME)
- ca. 10 bis 50 Probanden in ca. 2 bis 10 Studien

Phase II:

Wenige **selektierte Patienten mit der geplanten Indikation** erhalten das Arzneimittel

- Indikation und Wirksamkeit
- Verträglichkeit
- Dosisfindung
- ca. 40 Patienten je Studie, ca. 5 Studien

VERSUCHS- UND STUDIENPLANUNG



Phase III:

Kontrollierte Studien

- Wirksamkeits– bzw. Überlegenheitsnachweis
- Verträglichkeit, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
- ca. 30 bis 1000 Patienten je Studie, bis zu 6000 Patienten insgesamt

danach: **Zulassung des Arzneimittels**

Phase IV:

Arzneimittelüberwachung

- Verträglichkeit, seltenere UAW
- Praktikabilität der Anwendung z.B. Haltbarkeit
- Risiken bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch
- Erweiterung – Einschränkung der Indikation
- Marketing



Vorschau:

Studientypen

Studienplan

Studiendokumente