

## Qualitätsplanung Anforderungen an den Abschlußbericht einer Klinischen Prüfung

© IQ-Institut 1995  
F:\QMH\IQ\KLIFO\KLIFO\KLI19\_3.DOC

Wer ist Kunde für den Abschlußbericht?

Für die Teilberichte (Klinik, Biometrie, Analytik): Autor des Gesamtberichtes

Für den Gesamtbericht: Auftraggeber  
Zulassungsbehörde  
Gutachter der Zulassungsbehörde  
Lizenznehmer

Wer ist Autor des Berichtes?

Leiter des Teilbereiches, vom Leiter der Klinischen Prüfung benannte Person(en), Autorenteam

Qualitätsanforderungen

- Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung von klinischen Prüfungen
- Empfehlung der EU zur Guten klinischen Praxis
- Gute Laborpraxis
- Richtlinien der EU zur Bioverfügbarkeit

### Qualitätsanforderungen an den Abschlußbericht

Allgemeine Forderungen

- Klare Darstellung des Themas
- Beantwortung der Fragestellung
- Methodik verständlich und genau erklärt
- Verweise auf andere Berichte oder Literatur weitgehend vermeiden, um den Einbau in ein Dossier zu erleichtern. Quellen für Verweise werden regelmäßig von den Behörden nachgefordert!
- Berichte in Englisch müssen von einem "native speaker" zu

- mindest sprachlich durchgesehen werden.
- Keine Spekulationen!

### Spezielle Forderungen der Richtlinien

Nach Abschluß der klinischen Prüfung wird ein Bericht erstellt, auch wenn die Studie vorzeitig abgebrochen wurde.

GODKPA 4; GLP

Berichte geben eine komplette Dokumentation des Prüfplanes, der Durchführung und Auswertung.

IBB 3.8

Der Bericht enthält eine Zusammenfassung der Ergebnisse.

GLP 9.2

Der Bericht enthält alle im Prüfplan geforderten Informationen und Daten.

GLP 9.2

Darlegung der Ergebnisse einschließlich Berechnungen und statistischer Methoden.

GLP 9.2

Bewertung und Diskussion der Ergebnisse und gegebenenfalls Schlußfolgerungen.

GLP 9.2

Der Bericht enthält

GODKPA 4.1

- eine biometrische Auswertung der im Prüfplan festgelegten Zielvariablen
- Dokumentation und Bewertung der bei der Durchführung aufgetretenen Prüfplanabweichungen
- Der Ausschluß einer in die Prüfung aufgenommenen Person von der Auswertung ist zu begründen und kasuistisch zu beschreiben.
- Angaben zu allen verwendeten statistischen Verfahren, so daß ihre Anwendung nachvollzogen werden kann
  - den Weg, wie die Charakteristiken (z.B. AUC aus den Rohdaten) errechnet wurden IBB 3.8
- Darstellung der Zentrumseinflüsse bei multizentrischen Prüfungen
- Beurteilung der Aussagefähigkeit der Prüfung aus biometrischer Sicht.
- Die individuellen Plasma-Konzentrations/Zeitkurven sollen in einer linear/linear, fakultativ auch on a line/log scale dargestellt werden. IBB 3.8

- Eine repräsentative Zahl von Chromatogrammen soll beigefügt werden. IBB 3.8

Der Abschlußbericht enthält einen analytischen Validierungsbericht.  
IBB 3.8

Die Verwendung von SI-Einheiten wird empfohlen.  
GLP 9.1

Der Bericht enthält eine medizinische Stellungnahme mit  
GODKPA 4.3

- kritischer Bewertung, in welcher Weise und in welchem Ausmaß die Zielvariablen, die zum Beleg der Wirksamkeit geprüft wurden, mit dem zu behandelnden Zustand im Zusammenhang stehen.
- Bewertung der aufgetretenen unerwünschten Begleiterscheinungen und eine Beurteilung ihres Zusammenhanges mit der Gabe des Arzneimittels.
- einer Nutzen-Risiko-Abwägung der günstigen Wirkungen gegen die aufgetretenen unerwünschten Begleiterscheinungen
- Vergleich von Wirksamkeit und Verträglichkeit des angewandten Arzneimittels mit den untersuchten therapeutischen Alternativen.

Der Abschlußbericht muß vom Prüfleiter datiert und unterschrieben werden.  
GLP9.1

Falls Berichte anderer Abteilungen im Abschlußbericht enthalten sind, müssen diese von den Mitarbeitern datiert und unterschrieben sein.  
GLP 9.1

Neben den Namen ist die Stellung im Unternehmen anzugeben.  
IBB 3.8

Korrekturen und Ergänzungen eines Abschlußberichtes sind in Form eines Nachtrags vorzunehmen. Im Nachtrag sind die Gründe für die Korrekturen oder Ergänzungen deutlich darzulegen und vom Prüfleiter und den beteiligten Mitarbeitern zu datieren und zu unterzeichnen.  
GLP 9.1

Der Abschlußbericht muß folgende Angaben enthalten:  
GLP 9.2

- beschreibender Titel
- Bezeichnung der Prüfsubstanz durch Code oder Name (IUPAC, CAS-Nummer)
- Bezeichnung der Referenzsubstanz durch den chemischen Namen

- Charakterisierung der Prüfsubstanz einschließlich Reinheit, Stabilität und Homogenität
- Chargen-Nummern sind anzugeben (IBB 3.8)
- Angaben zur Prüfeinrichtung
  - Name und Anschrift
  - Name des Prüfleiters
  - Name sonstiger leitender Mitarbeiter, die Berichte zum Abschlußbericht beisteuern
- Zeitpunkt für Beginn und Ende der Prüfung
- Erklärung der QSE, in der die Zeitpunkte der durchgeführten Inspektionen sowie die Meldungen von Feststellungen an die Leitung und den Prüfleiter angegeben werden
- Beschreibung der verwendeten Methoden und Materialien
- Verweis auf Prüfrichtlinien
- Aufbewahrungsort aller Muster, Proben, Rohdaten und des Abschlußberichtes

## Aufbau eines Abschlußberichtes (Vorschlag)

### 1 Deckblatt

Identifikation der Studie (Bezeichnung, Codierung), Sponsor, Prüfzentrum, Ort, Zeitraum, Archivierungsvermerk

### 2 Zertifikat

Zertifikat der Qualitätssicherungseinheit

### 3 Studienübersicht:

- Prüfzentrum
- Pharmazeutische Daten, chemische Daten
- Kurzfassung des Berichtes (Abstract)
- Hintergrund (Begründung für die Studie)
- Methode
- Ergebnisse
- Schlußfolgerung

### 4 Unterschriftenseite

Unterschriften der Mitarbeiter und des Auftraggebers, die an der Studie teilgenommen haben oder sie zu verantworten haben.

### 5 Inhaltsverzeichnis

## 6 Berichtsteil

### 6.1 Einleitung

### 6.2 Methodik

Gliedern in Klinik, Analytik, Biometrie!

#### 6.2.1 Klinik

- Anzahl der Studienteilnehmer, Geschlecht, Auswahlkriterien, Herkunft (Rekrutierungsmethode), Randomisierungsmethode, Hospitalisierung, weitere Untersuchungsbedingungen wie Mahlzeiten, Trinken, Rauchen
- Verweis auf informed consent, Ethikkommission pp.
- Angewandte Untersuchungsmethoden, ihre Auswertung
- Drop-outs, Begründung
- Unerwünschte Ereignisse (summarisch).

#### 6.2.2 Analytik

- Methodenbeschreibung
- Validierung

#### 6.2.3 Biometrie

- Verwandte statistische Software
- Fallzahlbegründung; Beurteilung, ob richtig
- angewandte statistische Tests
- Umfang der Auswertung, Begründung für drop-outs

### 6.3 Ergebnisse

- Wieviele Studienteilnehmer wurden ausgewertet?
- Was geschah mit den anderen?
- Wie sieht das in den Einzelfällen aus?
- Wie sieht das nach statistischer Bearbeitung aus?
- Was ergibt sich also für die Zielparameter?
- Hat sich etwas anderes ergeben?

## 7 Diskussion

- Was haben wir herausgefunden?
- Worauf stützen wir das Ergebnis?
- Gibt es andere Untersuchungen, die zu den gleichen, ähnlichen oder widersprechenden Aussagen kommen?
- Wenn jemand das Studieergebnis als schlecht auslegen will, welche Kritik würde er äußern?
  - hinsichtlich Untersuchungsbedingungen (Standardisierung, Untersuchungsmethoden, Ausschluß von Störfaktoren, eingebauter bias)
  - hinsichtlich der Analytik

- -- hinsichtlich der Biometrie
- Warum glauben wir, daß diese Kritik nicht berechtigt ist?
- Mit welcher Sicherheit halten wir also an unserer Aussage fest? Oder müssen wir eine Einschränkung in der Sicherheit des Urteils einräumen? Dann sollen wir sie hier nennen!

## 8 Schlußfolgerung

Allgemeines Statement mit einer Sichtweise oder Handlungsanweisung.

## 9 Anhänge

- Zusammenfassende Tabellen und Grafiken
  - Klinischer Bericht
  - Analytischer Bericht
  - Biometrischer Bericht
- Prüfplan
- Muster der Prüfbögen
- Dokumente (Votum, Anmeldung, Versicherungspolice, Prüfmittelkarte)
- Namen und Adressen der Prüfer, Lebensläufe
- Dokumentation der Einzelwerte
- Beispielchromatogramme
- Im Bericht zitierte Literatur
- Verzeichnis der Abkürzungen

## Äußere Form (layout)

- "running title"
- Seitenzählung
- Identifikation im Fußtext
- Schriftbild einheitlich definiert nach Font, Schriftgröße, Überschriften