

**Muster für  
Prüfbericht einer Klinischen Studie**

## **1 TITELBLATT**

Das Titelblatt sollte folgende Angaben enthalten:

- Name des Auftraggebers (und anderer Sponsoren)
- Titel des Berichtes
- Nummer des Prüfprotokolls
- Prüfungsphase
- Datum des Studienbeginns (Aufnahme des ersten Probanden oder andere verifizierbare Angaben)
- Wenn möglich, frühestest Datum des Studienendes
- Ende der kompletten Studie (Ende des letzten Studienteilnehmers)
- Name und Stellung o.ä. des unterzeichnenden Untersuchers

*(Untersucher im Sinne der Richtlinien zur Guten Klinischen Praxis (GCP), Direktive 91/507/EEC, Teil 4, C.1)*

- Name der unterzeichnenden Firma (Verantwortliche innerhalb der Firma - Projektleiter, medizinischer Berichterstatter, Monitor, Biometriker - mit Namensnennungen und dienstlichen Telefonnummern)
- Übereinstimmung mit der "Guten Klinischen Praxis"-Richtlinie (GCP)
- Vorhandensein eines Audit-Zertifikates (optional)
- Berichtsdatum

## **2 INHALTSVERZEICHNIS DER STUDIENUNTERLAGEN**

Das Inhaltsverzeichnis sollte enthalten:

- Umfang und Seitenzahl jedes Kapitels mit zusammenfassenden Tabellen, Abbildungen und Grafiken,
- eine Liste der Anhänge *mit Angabe der Ablagestelle, vorhandener Tabellen und CRFs.*

### **2.1 AUFLISTUNG DER ABKÜRZUNGEN UND FACHAUSDRÜCKE**

Eine Auflistung der Abkürzungen und Fachausdrücke, die im Bericht benutzt werden, sollte vorhanden sein. Die Fachausdrücke sollten ausgeschrieben sein. Abkürzungen sollten bei der ersten Verwendung im Text ausgeschrieben und die Abkürzung in Klammern daneben gesetzt werden. Pharmakokinetische Konstanten sollten im Text definiert werden. Wenn ein spezielles System benutzt wird, sollte es genau bezeichnet und die Umwandlung erklärt werden.

## **3 SYNOPSIS**

Eine Zusammenfassung der Studie sollte vorhanden sein (siehe z.B. Anhang I der Richtlinie, Seite 22). Die Synopsis sollte, nicht nur Text oder p-Werte, sondern Zahlenmaterial enthalten, das die Ergebnisse veranschaulicht.

## **4 UNTERSUCHER**

Eine Liste mit den Namen der Untersucher mit ihrer Stellung (*falls vorgeschrieben, mit Unterschriften*) sollte als Anhang vorhanden sein (*siehe Anhang II der Richtlinie, Seite 24*)<sup>1</sup>.

Anmerkung<sup>1</sup>Commission Directive 91/507/EEC of 19 July 1991, modifying the Annex to Council Directive 75/318/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to analytical, pharmacotoxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of medicinal products, part 4, C.

## 5 EINLEITUNG

Die Einleitung (nicht mehr als zwei Seiten) sollte eine kurze, allgemeine Beschreibung des Studienzwecks und des Studiendesigns enthalten, die das Grundprinzip der Studiendurchführung erklärt. Vor dem Hintergrund des Medikamentes und der Krankheit sollen Einzelheiten dargestellt und die Studie in engen Zusammenhang mit der klinischen Entwicklung des Medikamentes gestellt werden.

## 6 STUDIENZIELE

Eine Darstellung der spezifischen Studienziele sollte vorhanden sein. Neben den Hauptzielen sollten Nebenziele und Untergruppen-Hypothesen gesondert festgelegt werden. Es sollte vermerkt werden, ob während oder nach Beendigung der klinischen Phase der Prüfung irgendwelche Änderungen der Studienziele formuliert worden sind.

## 7 PRÜFPLAN

### 7.1 STUDIENDESIGN AND STUDIENPLAN - BESCHREIBUNG UND ERKLÄRUNG

#### 7.1.1 Überblick und Begründung

Ein kurzer Überblick der wesentlichen Grundlagen der Studie soll gegeben werden. Wenn für andere bereits vorgelegte Studien ein im wesentlichen identisches Protokoll genutzt wurde, sollte dies vermerkt und die Unterschiede beschrieben werden. In diesem Fall kann der größte Teil der Prüfplanbeschreibung entfallen.

Die folgenden Punkte sollten in diesem Kapitel berücksichtigt werden:

- prospektiv/retrospektiv
- Vergleichsgruppe(n), Bezeichnung des Test- und des Vergleichspräparates und ihre Dosierungen
- Art der Blindung (z.B. Parallelgruppe, Anzahl der Untersuchungsstränge/cross-over/Kohorte)
- Methode der Festsetzung der Behandlung
- Probandenpopulation (z.B. Indikation) und Anzahl der Probanden
- Sequenz und Dauer der Studienperioden
- Sicherheits- und Datenüberwachung oder spezieller Lenkungsausschuß
- alle Zwischenanalysen (mit Begründung)

Eine Abbildung, die das Studiendesign darstellt, sollte möglichst beigefügt werden.

Sollten die Gründe für die Wahl des Studiendesigns und der Kontrollgruppen nicht offensichtlich sein, sollte sie an dieser Stelle oder in Kapitel 11 diskutiert und begründet werden<sup>2</sup>.

#### 7.1.2 Amendments

Jede wichtige Änderung des Prüfplans oder der Studiendurchführung, die nach Studienbeginn vorgenommen wurde, sollte unter Angabe der Zeiten und der Gründe für die Änderung beschrieben werden. Im entsprechenden Kapitel des Studienberichtes sollen mögliche Auswirkungen auf die Durchführung und Auswertung der Studie erörtert werden.

Anmerkung<sup>2</sup> Known or potential problems associated with the design chosen, and its suitability for the specific claims under study, should be discussed. For example, for a crossover design, there should be consideration of the likelihood of spontaneous changes in the disease during the study, and the need (or lack of need) for reestablishment of baseline effects to show that they are inconsequential. For a positive (active) control study, there should be evaluation of the appropriateness of the control and of the dose employed (e.g., regulatory approval of the treatment for the condition studied, literature support for effectiveness), and of whether the study was intended to show a difference between treatments or show similarity between them; if intended to show the latter, the present study design and patient population should be compared with previous studies of the control agent that were successful in showing effectiveness compared to placebo. The limitations of historical controls are well known (difficulty of assuring comparability of treated groups, inability to blind investigators to treatment, etc.) and deserve particular attention. (FDA - 6(b))

### 7.2 ETHISCHE ASPEKTE

#### 7.2.1 Ethik-Kommission

Es sollte sichergestellt sein, daß die Studie sowie die Amendments von einer Ethik-Kommission begutachtet wurden. Wenn möglich, sollte die Zusammensetzung der Ethik-Kommission im Anhang aufgeführt sein.

## 7.2.2 Deklaration von Helsinki

Es sollte sichergestellt sein, daß die Studie nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und ihrer Amendments durchgeführt wurde.

## 7.2.3 Probandeninformation

Die Probandeninformation sollte, *wie im Prüfplan beschrieben*, enthalten:

- wie und wann (in bezug zum Zeitpunkt der Aufnahme des Probanden in die Studie) die Einverständniserklärung eingeholt wurde.
- Vorkehrungen für den Schutz von Daten und der Vertraulichkeit und welche Informationen die Probanden unter Berücksichtigung dieser Vorkehrungen erhalten haben.

## 7.3 STUDIENPOPULATION

Die Studienpopulation sollte entsprechend den Studienzielen genau bezeichnet werden (Patienten/gesunde Probanden), die Herkunft der Probanden und das Verfahren der Probandenrekrutierung sollten aufgezeigt werden.

### 7.3.1 Einschlußkriterien

Die Auswahl der Einschlußkriterien (vor und bei Studienbeginn), wie Alter, Geschlecht, ethnische Gruppe, diagnostische Zulassungskriterien und Prognosen, sollte bezeichnet und begründet werden.

### 7.3.2 Ausschlußkriterien

Entsprechend sollten die Ausschlußkriterien bei Eintritt in die Studie aufgeführt und begründet werden.

### 7.3.3 Studienabbrecher

Kriterien, die zum Abbruch während der Studie führen, sollten aufgeführt und *die Kriterien zur Wertung der Daten solcher Patienten beschrieben werden*.

### 7.3.4 Umfang der Blutentnahmen - Geplante Anzahl der Probanden

Die geplante Anzahl der Probanden sollte festgesetzt werden. Die geplante Anzahl der Probanden sollte begründet werden, preferably in terms of power to detect a difference in the primary variable or endpoint.

## 7.4 BEHANDLUNGEN

### 7.4.1 Zu vergleichende Behandlungen

Zu vergleichenden Behandlungen sollten vollständige Angaben gemacht werden über den Namen des Medikamentes, die Formulierung, den Weg und die Art der Applikation, Dosis, den Dosierungsplan und die Behandlungsperiode.

Bei kontrollierten Studien wird aufgeschlüsselt, ob die Kontrollgruppe erhalten hat:

- keine Behandlung
- Placebo
- *laufende Kontrolle Dosisvergleich*
- anderes Medikament mit bekannter Wirkung
- eine andere als eine medikamentöse Behandlung

Welche Behandlung während aller Studienperioden genau durchgeführt wurde (z.B. Placebo baseline, randomisierte Behandlung, Abbruch usw.) sollte klar ersichtlich sein.

### 7.4.2 Identität der Prüfpräparate

Eine Beschreibung des(r) zu untersuchenden Medikamente(s), einschließlich der Prüf-, Vergleichs- und Placebopräparate sollte vorhanden sein.

Jede Veränderung der active control Präparate, wie sie üblicherweise verkauft werden, sollte vermerkt und alle Schritte, die zur Sicherung ihrer Bioäquivalenz unternommen werden, sollten beschrieben werden.

Als Anhang des Berichtes sollten die Chargen/Seriennummer der verglichenen Präparate, eine Beschreibung der Formulierung und des Inhaltes der Prüfpräparate, ihrer äußeren Form und eine analytische Dokumentation (z.B. Chargenzertifikat, Analysenzertifikat) vorliegen.

### 7.4.3 Auswahl der Dosierung und zeitlicher Ablauf

Die Dosis und der Dosierungsplan der Test- und der Vergleichspräparate sollten aufgeführt werden. Die Methoden zur Bestimmung der Wirkung (z.B. fixed drug/dose regimens, titration/back-titration Pläne) sollten beschrieben werden.

Ein genauer Dosierungszeitplan sollte aufgeführt werden, aus dem ersichtlich ist, wann die Einnahme in bezug auf die Mahlzeiten erfolgen soll.

### 7.4.4 Methoden der Zuordnung der Probanden zu den Behandlungsgruppen

Im Berichtstext sollen die Randomisierungsmethoden für die Zuordnung der Probanden zu den Behandlungsgruppen beschrieben werden.

Wenn keine Randomisierung vorgenommen wird, ist es wichtig aufzuführen mit welchen anderen Methoden der Befangenheit bei der systematische Auswahl vorgebeugt wurde.

Bei einer früheren kontrollierten Studie, ist es wichtig zu erklären, wie einzelne Überprüfungen ausgewählt und, falls vorhanden, welche anderen historical experiences untersucht wurden how their results compared to the control used.

In einem Anhang sollte Listen mit den Randomisierungscodes, den Probandenidentifizierungen und der Behandlungszuordnung (bei Multicenterstudien aufgeschlüsselt für die einzelnen Zentren, siehe Anhang 15.1.6) vorhanden sein.

### 7.4.5 Blindung

Das Verfahren der Blindung sollte beschrieben werden. Wenn eine Blindung zur Reduzierung der Einflußnahme unnötig oder nicht möglich war, sollte diese Entscheidung begründet und deren Auswirkungen erörtert werden.

Das spezifische Verfahren, nach dem die Blindung durchgeführt wurde sowie die Maßnahmen, die sicherstellten, daß Prüf- und Vergleichspräparat nicht zu unterscheiden waren (z.B. durch Form, Geruch, Geschmack, Farbe usw.), sollten beschrieben werden.

Die Umstände unter denen der Code gebrochen werden konnte und wer Zugang zu den Probandencodes hatte, sollte genau aufgeführt werden.

Wenn für einige Mitglieder des Untersucherteams (z.B. Pathologe, technisches Personal) die Blindung aufgehoben wurde, muß erklärt werden, wie die Blindung für die anderen Untersucher aufrecht erhalten wurde.

Wenn möglich, sollte in einem Anhang des Berichtes die Dokumentation über Verpackung und Etikettierung der geblindeten Präparate ebenso vorhanden sein (z.B. Double-Dummy-Technik) wie die Identifikation der Prüfpräparate.

### 7.4.6 Begleittherapie

Es muß festgestellt werden, welche Begleittherapie im Prüfplan erlaubt und welche nicht erlaubt war. Es soll erklärt werden, wie die Begleittherapie aufgezeichnet wurde.

## 7.5 KRITERIEN ZUR WIRKSAMKEIT

Auf den Haupt- und Nebenwirkungen basierend, sollen die Kriterien zur Feststellung der Wirksamkeit anhand von Variablen oder Variablen, die sich von ihnen herleiten lassen, beschrieben werden. *Wenn möglich*, sollte eine Definition der Wirksamkeitsgrenze, die für klinisch bedeutend erachtet wird, enthalten sein.

## 7.6 WIRKSAMKEITS- UND SICHERHEITSVARIABLEN

Wenn irgendeine der Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertungen nicht dem Standard entspricht, wie etwa häufig verordnet, allgemein anerkannt als zuverlässig, sicher und anwendbar (Unterscheidung von wirksamen und nicht wirksamen Stoffen ist möglich), sollten die Zuverlässigkeit, Sicherheit, und Anwendbarkeit dokumentiert sein. Es wäre hilfreich, wenn Alternativen, die in Erwägung gezogen aber wieder verworfen wurden, beschrieben würden.

Außerdem ist es meist hilfreich, Frequenz und zeitliche Abläufe von Wirksamkeits- und Sicherheitsmessungen grafisch darzustellen; die Besuchsnummern und -zeiten sollten gezeigt werden. Alternativ können auch die Zeiten allein genutzt werden (bei alleiniger Angabe der Besuchsnummern ist die Interpretation schwieriger).

### 7.6.1 Wirksamkeit und/oder Pharmakodynamik<sup>3</sup>

Alle festgelegten pharmakodynamischen Variablen sollten beschrieben werden, einschließlich der Informationen darüber wie jede Variable gemessen und aufgezeichnet wurde. Die benutzte Methode, ihre Beschaffenheit und Zuverlässigkeit sollten belegt werden. Die Meßzeitpunkte sollen besonders in ihrem Bezug zur Applikation beschrieben werden. If effectiveness is to be assessed in terms of categorical ratings, numerical scores, etc., the criteria used for point assignment (e.g., definitions of point scores) should be provided. Bei Multicenterstudien sollte darauf hingewiesen werden, wie die Methoden standardisiert wurden.

Wenn jemand anders als der Untersucher für die Bewertung klinischer Ergebnisse verantwortlich war (z.B. eine Kommission zur Begutachtung von Röntgenaufnahmen oder EKGs oder um festzustellen, ob ein Proband einen Schlaganfall, Herzinfarkt oder einen plötzlichen Tod erlitten hat) sollte die Person oder Gruppe benannt werden. Die Verfahren, einschließlich der Verfahren zur Wahrung der Blindung sowie das der zentralen Sammlung der Auswertungen und Messungen sollten vollständig beschrieben werden.

Anmerkung<sup>3</sup> The primary measurements and endpoints used to determine effectiveness should be clearly specified. Although the critical effectiveness measurements are often obvious, when there are multiple variables, or when variables are measured repeatedly, the protocol should identify the primary ones, with an explanation of why they were chosen, or designate the pattern of significant findings that would be interpreted as supporting effectiveness. If the protocol did not identify the primary variables, the study report should explain how these critical variables were selected (e.g., by reference to publication) and when they were identified (i.e., before or after the study was completed), and discuss the need, for statistical adjustments of type I error criteria for multiple comparisons. (FDA - 6 (j))

### 7.6.2 Pharmakokinetik

Wenn zutreffend, sollen die gemessenen pharmakokinetischen Variablen beschrieben werden. Die Zeitpunkte der Blutentnahmen und Perioden sollen beschrieben und begründet werden, insbesondere im Zusammenhang mit dem Applikationszeitpunkt. Mögliche Auswirkungen der Nahrung, der Körperposition, begleitender Therapie sowie Alkohol-, Kaffee- und Nikotinkonsum sollten kommentiert werden. Die Proben, die gemessen wurden, sollen spezifiziert und die Methoden beschrieben werden. Für Einzelheiten der Methoden soll auf Literatur oder eigene Assayvalidierungen verwiesen werden.

### 7.6.3 Sicherheit

#### 7.6.3.1 Unerwünschte Ereignisse

Die Verfahren, die benutzt werden, um

- unerwünschte Ereignisse aufzuzeichnen (z.B. offene Fragestellung, Checklisten, Fragebögen)
- mit Komplikationen umzugehen (einschließlich des Vorgehens bei Follow-up-Probanden)
- unerwünschte Ereignisse zu berichten, unter Angabe des Berichtsverfahrens und des zeitlichen Rahmens sollten beschrieben werden.

If safety is to be assessed in terms of categorical ratings, numerical scores, etc., the criteria used for point assignment (e.g., definitions of point scores) should be provided. Bei Multicenterstudien sollte darauf hingewiesen werden, wie die Verfahren standardisiert wurden.

#### 7.6.3.2 Klinische und Laboruntersuchungen

Alle klinischen und alle Laboruntersuchungen, die durchgeführt werden, sollen mit Angaben über die Zeitpunkte und die Dauer im Bezug zur Applikation beschrieben werden. Die Methoden der Probenbestimmung (wenn möglich, sollte Bezug auf veröffentlichte Methoden genommen werden) sowie Verfahren, die bei Multicenterstudien benutzt wurden, um Ergebnisse zu standardisieren oder zu vergleichen und die Auswertungsmethoden sollten beschrieben werden (z.B. Mittelwerte zu bestimmten Zeiten, Trends, Werte außerhalb der Norm usw.).

Variablen von Laborwerten, die wegen erwarteter pharmako- oder toxikologischer Effekte der Studienpräparate für bestimmte Bewertungen ausgewählt wurden, sollten getrennt aufgelistet werden.

Alle Variablen, die festgelegt aber nicht im einzelnen erörtert wurden, sollten eindeutig benannt werden (z.B. Electrolytspiegel bei ernsthaft erkrankten Probanden).

## 7.7 STUDY PROCEDURES AND FLOW CHART

### 7.7.1 Schedule of Assessment

Die Besuchszeitpunkte und die Messungen, die zu diesen Zeitpunkten durchgeführt wurden, sollten beschrieben werden. Eine eindeutige Differenzierung der Werte, die zur Feststellung der Wirksamkeit und

denen die zur Feststellung der Sicherheit benutzt wurden, sollte vorgenommen werden. Eine Darstellung dieser Informationen in Form einer Tabelle oder eines Flow-chart hat sich als hilfreich erwiesen (s. *Annex III der Richtlinie, Seite 25*).

### 7.7.2 Vorgehensweise bei jedem Besuch

Die Messungen, die vor Studienbeginn durchgeführt worden sein müssen, um die Zugehörigkeit des Probanden zur Studie zu bestimmen, sollen beschrieben werden. Wenn eine run-in-Periode im Prüfdesign vorgesehen war, müssen die entscheidenden Untersuchungen, die in dieser Phase durchgeführt werden sowie die Einschlusskriterien, die zum Eintritt in die randomisierte Behandlungsperiode berechtigen, beschrieben werden. Die Messungen, die während der Behandlungsperiode durchgeführt werden, müssen vollständig einschließlich der Zeitpunkte im Verhältnis zu denen der Medikation aufgeführt werden, ebenso wie Untersuchungen, die während der Follow-up-Periode durchgeführt werden.

## 7.8 DATA QUALITY ASSURANCE

Es muß bestätigt werden, daß die Studie in Übereinstimmung mit den Prinzipien der Guten Klinische Praxis, wie sie in den entsprechenden Richtlinien spezifiziert sind sowie mit den Standardarbeitsanweisungen des Unternehmens (in denen diese Richtlinien berücksichtigt wurden) durchgeführt wurde.

Die Qualitätssicherung und das System, das zur Datensicherung eingerichtet wurde sollten kurz beschrieben werden.

Wenn zutreffend, sollen Audits des Qualitätssystems und der Übereinstimmung mit der GCP erwähnt werden.

## 7.9 Statistical Analysis

(Guidance for Section 7.9, see Annex IX of the guideline, page 32)

Dieses Kapitel sollte alle wichtigen Informationen aus sämtlichen mitgelieferten statistischen Anhängen enthalten. Die sprachliche Darstellung sollte so beschaffen sein, daß Inspektoren, die keine Statistiker sind, den allgemeinen Zusammenhang verstehen können. *Eine detaillierte Auflistung und Begründung der genutzten statistischen Methoden sowie der einzelnen durchgeführten Analysen, sollten im statistischen Anhang beigegeben werden (15.1.9).*

### 7.9.1 Sample Size Issues

The statistical rationale of the number of subjects recruited in terms of power to detect differences in the primary end-point should be described. Discuss all the other parameters of interest. Clearly distinguish between primary and secondary study objectives<sup>4</sup>.

(Anm.: Dieses Kapitel könnte auch im Abschnitt 7.3 erscheinen.)

Anmerkung 4 For a positive control study intended to show that a new therapy is at least as effective as the standard therapy the sample determination should specify a "delta value", a difference between treatments that would be considered clinically meaningful. A Difference smaller than this delta would therefore indicate that the new therapy was clinically equivalent to the standard therapy. The power to detect a treatment difference of magnitude delta or greater should be given. (FDA - 7 (b))

### 7.9.2 Baseline Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen

Bei kontrollierten Studien sollten die benutzten Methoden zum Vergleich der Behandlungsgruppen at baseline dargestellt werden.

### 7.9.3 Geplante Analysen

Der Umgang mit Studienabbrechern und fehlenden Daten muß beschrieben werden. Prüfplanverletzungen und -abweichungen sowie der Umgang mit ihnen müssen definiert werden.

Die im Prüfplan vorgesehenen statistischen Analysen sollten zusammen mit einer Begründung für jedwede Änderung, die während oder nach der Studie vorgenommen wurde, beschrieben werden. Sollten nicht geplante Analysen durchgeführt worden sein, müssen sie beschrieben und mit ihren Grenzwerten begründet werden. Die Auswertung von Endpunkten, die nicht vollständig im Prüfplan definiert worden sind, müssen begründet werden. Primäre, sekundäre und exploratorische Auswertungen müssen eindeutig getrennt werden. In randomisierten, kontrollierten Studien sollte neben der im Prüfplan vorgesehenen Auswertung auch ein Vergleich der Ergebnisse der Probanden innerhalb der Gruppe, der sie zugeordnet waren (intention to treat, oder *"alle randomisierten Patienten mit ihren Daten"*), vorgenommen werden.

Eine kurze Zusammenfassung des eingesetzten statistischen Verfahrens, einschließlich der Anpassungen, die für Covarianten (demographische oder Baseline-Messungen, Begleittherapie usw.) vorgenommen sowie die verschiedenen Vergleichsuntersuchungen sollten beigefügt werden. Bei Multicenterstudien sollte immer ein Test über Wechselwirkungen der Behandlung zwischen den Zentren eingeschlossen werden.

#### 7.9.4 Multiple Endpoints

False positive findings increase in frequency as the number of significance tests (number of comparisons) performed increases. If there is more than one primary endpoint (outcome variable), or if there are multiple treatment groups, or subsets of the subject population being examined, statistical analysis should reflect awareness of this and either explain the statistical adjustment used for type I error criteria or give reasons why they are considered unnecessary.

#### 7.9.5 Zwischenauswertungen

Alle Zwischenauswertungen, insbesondere die, die im Prüfplan nicht vorgesehen waren, sollten beschrieben werden. Unterschieden werden soll dabei zwischen solchen Analysen, die das Potential haben, eine Studie zu beenden oder eine Aufstockung zu bewirken und solchen Analysen, die nur aus administrativen Gründen durchgeführt wurden. Die Rolle eines unabhängigen Ausschusses für das Datenmonitoring muß beschrieben werden. Am besten ist die Planung und Beschreibung der für ein solches Komitee durchgeführten Analysen im Prüfplan. Für jede Zwischenauswertung sollte besonders beschrieben werden, welche Schritte unternommen wurden, um deren Einfluß auf die Studiendurchführung zu verhindern. Es muß festgestellt werden, ob für die Endauswertung irgendwelche statistischen Berichtigungen notwendig sind. Wenn eine Zwischenauswertung berichtet worden ist, muß eine Aussage gemacht werden, ob weitere Analysen geplant sind.

## 8 STUDY SUBJECTS

### 8.1 DISPOSITION OF SUBJECTS

In den Textteil des Berichtes sollen Grafiken oder Tabellen eingefügt sein, die die Anzahl der untersuchten, der ein- und ausgeschlossenen sowie die Anzahl derjenigen Probanden enthält, die die Studie in jedem Abschnitt bis zum Ende durchliefen und/oder abbrechen. Die Probanden sollten nach Behandlungs- und disposition Gruppen getrennt werden. (s. Anhang IV der Richtlinie, Seite 26)<sup>5</sup>.

Als Anhang (Anhang 15.2.1) sollte eine Liste vorliegen, die - bei Multicenterstudien aufgeschlüsselt in die einzelnen Zentren - folgende Daten der einzelnen Probanden enthält:

- eingeschlossene Probanden, nach Behandlungsgruppen geordnet, die die Einschlusskriterien erfüllten und/oder jede Studienperiode vollständig durchliefen
- Probanden, die vorzeitig die Studienteilnahme abbrechen mit Begründung für die Abbrüche.

### 8.2 PRÜFPLAN-ABWEICHUNGEN

Alle wichtigen Abweichungen vom Prüfplan sowie von den Amendments müssen beschrieben werden.

Im Textteil sollen Abweichungen vom Prüfplan in geeigneter Weise zusammengefaßt werden, getrennt nach folgenden Probandengruppen::

- diejenigen, die in die Studie aufgenommen wurden, obwohl sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten
- diejenigen, die im Studienverlauf Abbruchkriterien aufwiesen, aber nicht ausgeschlossen wurden
- diejenigen, die andere wichtige Abweichungen vom Prüfplan zeigten.

Wichtige Prüfplanabweichungen sollen vom Prüfzentrum beschrieben und die Unterschiede zwischen den Prüfzentren diskutiert werden.

Als Anhang soll eine Liste beigegeben werden, die - bei Multicenterstudien aufgeschlüsselt nach den Prüfzentren - einzelne wichtige Prüfplanabweichungen enthält.

Anmerkung 5 There should be a clear accounting of all patients who entered the study. The numbers of patients who entered and completed each phase of the study, or each week/month of the study (a flow chart is often helpful), should be provided, as well as the reasons for all post-randomisation discontinuations, grouped by treatment assignment and by major reason (lost to follow-up, adverse experience, poor compliance etc.). There should also be a patient identifier, the reason for leaving, the treatment (drug and dose), and the duration of treatment before participation ended. Whether or not the blind for the patient was broken at the time he left the study should be noted. It may also be useful to include other information, such as critical demographic data (age, sex), concomitant medication, and the major response variable(s) at termination. (FDA - 8)

### 8.3 DEMOGRAPHISCHE UND BASISMERKMALE

Die demographischen und Basismerkmale der Probanden sollten beschrieben werden, z.B.

- Alter
- Geschlecht
- ethnische Zugehörigkeit
- Größe
- Gewicht
- Krankheitsfaktoren: Einschlußkriterien spezifizieren (if not uniform)
  - Dauer und Schwere
- Basiswerte für kritische klinische Untersuchungen
- Begleiterkrankungen
- relevante Vorerkrankungen (z.B. Nieren-, Leber-, Herzerkrankungen)
- Begleittherapie
- relevante frühere Therapien
- andere relevante Merkmale (z.B. Rauchen, Alkoholkonsum)

Die Daten aller Probanden sollten als erstes angegeben werden. Danach sollten die demographischen und Basismerkmale für die verschiedenen Gruppen angegeben werden:

#### A) Wirksamkeit

- Möglichkeit des Einschusses in die Behandlung
- laut Prüfplan
- definierte Untergruppen (z.B. Compliance, Begleiterkrankungen/-therapie oder demographische/Basismerkmale)

#### B) Sicherheit

- Möglichkeit des Einschusses in die Behandlung
- definierte Untergruppen

Ein Flußdiagramm, das den Bezug zwischen der Gesamtheit der Proben und den Untergruppen zeigt, sollte beigefügt werden.

Es ist üblich, Sicherheitsanalysen von der Gesamtheit der Proben anzufertigen. Sollten ein Proband nicht für diese Analysen verfügbar sein, (z.B. weil er sein Einverständnis vor Erhalt der ersten Dosis zurückgezogen hat, muß das eindeutig dargelegt werden.

Die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen muß insgesamt analysiert werden. Außerdem müssen spezielle Datensätze miteinander sowie bei Multicenterstudien die Zentren miteinander analysiert werden.

Als Anhang des Berichtes sollen Listen vorliegen, die alle relevanten Basis- und demographischen Daten sowie alle Begleitmedikationen der einzelnen Probanden enthalten (bei Multicenterstudien aufgeschlüsselt nach den einzelnen Zentren).

## 9 EFFECTIVENESS EVALUATION

Wichtige allgemeine Datengruppen (z.B. demographische und Basismerkmale, primäre und sekundäre Wirksamkeitsvariablen) sollen als Graphik oder Tabelle im Textverlauf dargestellt werden.

Alle relevanten Daten einzelner Probanden sollten gelistet vorliegen (bei Multicenterstudien aufgeschlüsselt nach Prüfzentren), die nur auf Wunsch als Anhang des Berichtes beigeheftet werden. Die verschiedenen Listen sollten folgendes enthalten:

- alle Daten, die in die Analyse eingeschlossen wurden
- alle Daten, die relevant sind für die Ergebnisse der Analyse
- demographische Daten, Dosierung, Compliance, Begleittherapie, begleitenden Krankheiten)

- alle Daten, die extra von der Auswertung ausgeschlossen wurden (mit Begründung)

Es soll eine Form benutzt werden, die einen einfachen Vergleich der verschiedenen Behandlungsgruppen sowie der Prüfzentren erlaubt.

Daten einzelner Probanden ("by subject"-Daten) können, wenn sie als hilfreich für die Gesamtauswertung gehalten werden oder spezielle Aussagen machen (z.B. zeitlicher Verlauf des Ereignisses, Bezug des Ereignisses zum Prüfpräparat oder zur Begleittherapie), in Graphiken oder Tabellen dargestellt werden.

## 9.1 AUSGEWERTETE DATENSÄTZE

Eine "intention-to-treat" Auswertung, die alle randomisierten Probanden einschließt, sollte *zusätzlich zu den im Prüfplan vorgesehenen Auswertungen* durchgeführt werden. Die Merkmale der Datensätze sollten genau beschrieben werden, wenn Auswertungen von Untergruppen oder "dem Prüfplan entsprechend" vorgelegt wurden. Ebenso muß aufgezeigt werden, wann und wie in Relation zur Studienvollständigkeit die Ein- und Ausschlusskriterien (falls diese nicht bereits im Prüfplan definiert wurden) für die Auswertung entwickelt wurden.<sup>6</sup>

Als Anhang sollte eine Liste aller Probanden und Daten, die von der Auswertung ausgeschlossen wurden (bei Multicenterstudien aufgeschlüsselt nach Prüfzentren), vorliegen (15.2.1.2).

Anmerkung 6 Exactly which patients are included in the effectiveness analysis should be precisely defined, e.g., all patients with an effectiveness observation or with a certain minimum number of observations, only patients completing the trial, all patients with an observation during a particular time window, only patients with a specific degree of compliance, etc. It should be clear, if not designed in the study protocol, when, relative to study completing, and how, inclusion/exclusion criteria were developed. There should be a tabular listing of all visits excluded from the effectiveness analysis. The reasons of exclusions should also be analysed for the whole treatment group over time. (FDA - 9 (a))

## 9.2 ANZAHL DER IN DIE AUSWERTUNG DER WIRKSAMKEIT EINGESCHLOSSENEN PROBANDEN

Die Anzahl der Probanden, die in die Wirksamkeitsauswertung eingeschlossen wurden soll mit einem Querverweis zum Kapitel 8.3 aufgezeichnet werden (Es kann angemessen sein, die demographischen und Basismerkmale der Probanden, die in die Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen wurden, eher in diesem Kapitel als im Kapitel 8.3 zu beschreiben).

## 9.3 WIRKSAMKEITSERGEBNISSE

### 9.4 AUSWERTUNG DER WIRKSAMKEIT

Die Behandlungsgruppen sollten für alle entscheidenden Messungen der Wirksamkeit verglichen werden (primäre und sekundäre Endpunkte; Pharmakodynamik)<sup>7</sup>. Die Ergebnisse aller Auswertungen, die im Prüfplan vorgesehen waren, sollen dargestellt und die Bedeutungen aller Rücktritte, Ausschlüsse und Prüfplanverletzungen sollen diskutiert werden. Eine "intention-to-treat"-Analyse sollte immer von allen randomisierten Probanden durchgeführt werden. Wenn möglich, sollen der zeitliche Ablauf der Reaktion und ebenfalls die Gründe für Rücktritte und Abbrüche über die Zeit bewertet werden.

Bei einer Multicenterstudie, müssen die Ergebnisse für die einzelnen Zentren ausgewertet und verglichen miteinander werden sowie die wichtigen Unterschiede diskutiert werden.

Alle wichtigen Unterschiede bei Messungen und Untersuchungen müssen beschrieben und bewertet werden (z.B. Unstimmigkeiten zwischen Prüfer, Sponsor und Expertenkommission).

Falls zutreffend, sollten statistische Signifikanzen von klinischen Signifikanzen getrennt werden.

Anmerkung 7 Analyses based on continuous variables (e.g., mean blood pressure or depression scale score) and categorical responses (e.g., proportion of patients achieving cure of infection) can be equally valid, ordinarily both should be presented if both were planned and are available. Even if one variable (e.g., in a blood pressure study, supine blood pressure at week x) receives major attention, other reasonable measures (e.g., standing blood pressure and blood pressures at particular times) should be assessed, at least briefly. In addition, the time course of response should be analysed, if possible. For a multicentre study, data display and analysis of individual centres should be included to give a clear picture of the results at each site, especially the larger ones. If any critical measurements or assessments have been made by more than one group (e.g., both the investigator and an expert committee may offer an opinion on whether a patient had an acute infarction), overall differences between the ratings should be shown, and each patient having disparate assessments should be identified. The assessments utilised should be clear in all analyses. (FDA - 9 (c))

#### 9.4.1 Subgroup Analysis

Ausgewertete Untergruppen dürfen nicht für den Versuch genutzt werden, eine andere nicht schlüssige Studie zu retten.

Wenn es die Größe der Studie erlaubt, sollten relevante demographische oder von den Basiswerten her definierte Untergruppen in bezug auf ungewöhnlich umfangreiche oder geringen Reaktionen untersucht und die Ergebnisse dargestellt werden, z.B. Vergleich der Wirkungen nach Schweregruppen, Alter, Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit oder nach früheren Erfahrungen mit einem Medikament der gleichen Art.

Unter Berücksichtigung der Begleittherapie könnten folgende Unterscheidungen relevant sein:

- Behandlungen, die zu einem bestimmten Zeitraum durchgeführt, aber vor Studienbeginn beendet wurden
- Behandlungen, die vor Studienbeginn begonnen und während der Studie weitergeführt wurden
- Behandlungen, die während der Studie begonnen wurden.

Als Anhang sollte eine Liste mit den Daten der Begleittherapien vorhanden sein.

## 9.5 ZUSAMMENHANG VON DOSIS-RESPONSE/BLUTSPIEGEL-RESPONSE

Es soll beschrieben werden, welche Dosis in früheren Studien gegeben wurde, in denen die Dosishöhe sich nach dem Körpergewicht oder der Hautoberfläche (bei Kindern) richtete. Wenn möglich, sollte *wo dieses für wichtig gehalten wird*, das Verhältnis von Blutspiegel-Reaktion und Dosisreaktion bewertet und beschrieben werden.

## 9.6 DRUG-DRUG UND DRUG-DISEASE INTERAKTIONEN

Wenn der Umfang der Datenbasis es erlaubt, sollte beschrieben werden:

- jeder offensichtliche Zusammenhang von Reaktion und Begleittherapie
- jeder offensichtliche Zusammenhang von Reaktion und früherer und/oder begleitender Erkrankung illness.

## 9.7 SCHLÜSSE AUF DIE WIRKSAMKEIT

Wichtige Rückschlüsse, die die Wirksamkeit betreffen, sollen, getrennt nach den primären und den sekundären Zielen der Studie, prägnant beschrieben werden.

# 10 Sicherheitsbewertung

Auswertungen von sicherheitsbezogenen Daten können auf drei Ebenen erhoben werden: erstens kann die Einnahmemenge (Dosis, Dauer) untersucht werden, um festzusetzen wie weit das Ausmaß der Sicherheit aus der Studie geschlossen werden kann. Zweitens sollten die allgemeineren unerwünschten Ereignisse, Änderungen bei den Laboruntersuchungen usw. beschrieben und angemessen klassifiziert werden. Es sollten Vergleiche und Bewertungen über Faktoren angestellt werden, die z.B. die Häufigkeit unerwünschter Reaktionen, Abhängigkeit von der Zeit, den Bezug zu demographischen Merkmalen, zur Dosis oder zum Blutspiegel beeinflussen. Schließlich müssen schwerwiegenden, eher unübliche, unerwünschte Ereignisse beschrieben werden. Diese Beschreibung muß auch die Abschlußuntersuchung der Patienten enthalten die die Studie wegen eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig beendet haben oder verstorben sind.<sup>8</sup>

## 10.1 SAFETY POPULATION AND EXTENT OF EXPOSURE

### 10.1.1 Anzahl der Probanden in der Sicherheitsbewertung

Die Anzahl der Probanden, die in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen wurden, muß mit einem Querverweis auf Kapitel 8.3 festgestellt werden. (Es könnte besser sein, die demographischen und Baseline-Merkmale der in die Sicherheitsanalyse eingeschlossenen Probanden lieber in diesem als im Kapitel 8.3 zu beschreiben.)

### 10.1.2 Einnahmemenge gesamt

Einige geeignete Messungen der Einnahmemenge je Behandlungsgruppe sollten dem Bericht beigelegt werden, z.B.:

- Anzahl derjenigen, die mindestens eine Dosis genommen haben
- mittlere Dosismenge während einer kompletten Behandlungsperiode
- mittlere Dosismenge zu bestimmten Besuchsterminen
- Anzahl und *Geschlechterverteilung* der Probanden, die bestimmte Dosispiegel erreicht haben
- Anzahl und *Geschlechterverteilung* der Probanden, die bestimmte Perioden beendet haben

Dosismenge sollte entweder in absoluten Mengen oder in Milligramm/Kilogramm Körpergewicht beschrieben werden.

Anmerkung 8: It is not intended that every adverse event be subjected to rigorous statistical evaluation. It may be apparent from initial display and inspection that a significant relation to demographic or other baseline features is not present. Adverse events that are relatively important (those that lead to discontinuation or dose changes or are characterised as severe) deserve closest attention. (FDA - 10.B.4)

## 10.2 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE (UEs)

Wenn sie nicht im Prüfplan spezifiziert worden sind, sollen die Definitionen für unerwünscht Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, wie sie für die Studie angewandt werden, im Bericht festgestellt werden. Die Verfahren, mit denen unerwünschte Ereignisse erkannt werden (z.B. spontane Meldungen/Fragebogen-/Checkliste), sollten in Kapitel 7.6.3 beschrieben werden.

### 10.2.1 Darstellung und Bewertung unerwünschter Ereignisse

Alle unerwünschten Ereignisse in allen Behandlungsgruppen müssen berichtet werden, egal ob vermutet wird, daß sie im Zusammenhang mit der Behandlung stehen oder nicht.

Wenn bestimmte Begriffe bevorzugt benutzt werden, müssen diese neben den im Bericht benutzten Begriffen in einem Glossar aufgeführt werden, das als Anhang dem Bericht beigeheftet wird.

Dem Bericht beigegefügte zusammenfassende Tabellen sollten enthalten:

- alle unerwünschten Ereignisse in jeder Behandlungsgruppe, beschrieben nach Organsystem
- alle ernsthaften und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der Behandlungsgruppe zugeordnet
- alle unerwünschten Ereignisse, die zu einer Dosisänderung oder zum Studienabbruch geführt haben, der Behandlungsgruppe zugeordnet.

In den Tabellen können die unerwünschten Ereignisse auch getrennt dargestellt werden, nach Ereignissen, von denen man annimmt, daß ein Bezug zur Medikamenteneinnahme besteht und solchen, bei denen kein Bezug angenommen wird.

Um die Daten dieser Tabellen analysieren und auswerten zu können, ist es sinnvoll, für einige oder alle kontrollierten Untersuchungen, wie in der Tabelle, jedem Patienten unter Nennung seiner Patientennummer jedes einzelne unerwünschte Ereignis zuzuordnen. Ein Beispiel einer solchen tabellarischen Darstellung ist im Anhang VII dieser Richtlinie auf der Seite 29 zu finden.

Sollte diese Darstellung verwendet werden, könnte es zum schnelleren Nachschlagen sinnvoll sein, eine Tabelle ohne Angabe der Patientennummern vorzuhalten; Behandlungs- und Kontrollgruppen könnten auf einer Seite gezeigt werden. Wenn beide Tabellen verwendet werden, sollte die letzte dem Bericht und die zuvor genannte den Anhängen zugeordnet werden.

In einigen Fällen ist es sinnvoll, die Anzahl der Patienten mit und ohne unerwünschte Wirkungen anzugeben. Für diese Zuordnungen müssen die Patienten nicht mit ihren Nummern aufgelistet werden. (FDA - 10.b.2)

Falls nötig, sollten zusätzliche zusammenfassende Tabellen beigegefügt werden, die Bezüge zwischen unerwünschten Ereignissen und Variablen der Probanden illustrieren:

- Dosis und Dauer der Behandlung
- demographische oder Hintergrundmerkmale
- frühere oder Begleitkrankheiten
- Blutspiegel oder Medikamente
- mögliche Wechselwirkungen usw.

Listen aller unerwünschter Wirkungen der einzelnen Probanden sollten dem Bericht als Anhang beigegefügt werden (15.2.1.5). Inhalt und Form dieser Listen sind im Anhang zu dieser Richtlinie beschrieben (Anhang V der Richtlinie, Seite 27).

### 10.2.2 Bewertung der unerwünschten Ereignisse insgesamt

Die Gesamtdarstellung der unerwünschten Ereignisse soll nach Behandlungsgruppe, unterteilt nach Organsystemen im Bericht vorgenommen werden. Begriffe für unerwünschte Ereignisse, die wahrscheinlich das gleiche Ereignis beschreiben, sollten in Gruppen zusammengefaßt werden. Falls nötig, sollte auch eine

Bewertung der Häufigkeit, Stärke, Schwere und möglichen Ursache eingeschlossen sein, wobei unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosisänderungen geführt haben, gesondert aufgeführt werden sollen.

### 10.2.3 Allgemeine unerwünschte Ereignisse

Die Gesamtdarstellung der eher allgemeinen unerwünschten Ereignisse soll im Bericht vorgenommen werden (wie in 10.2.2). Die Häufigkeit, Inzidenz, prevalence cutoff sollen eindeutig dargestellt werden.

### 10.2.4 Todesfälle, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und solche, die zum Studienabbruch führen<sup>9</sup>

Die Gesamtdarstellung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und solcher, die zum Studienabbruch führen, soll im Bericht vorgenommen werden (wie in 10.2.2). *In den Textteil* muß eine kurze Schilderung der Umstände der Todesfälle (und, falls sie wichtig sind, der anderen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse) eingearbeitet werden, es sei denn, es gibt gute Gründe dieses nicht zu tun (z.B. lebensbedrohliche Erkrankung unter der Behandlung).

*Detailliertere* Zusammenfassungen der Fälle aller Probanden mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Todesfällen sollen als Anhang beigelegt werden (siehe 15.3.1). Inhalt und Form dieser Zusammenstellungen sind in einem Anhang dieser Richtlinie beschrieben (*Anhang VI der Richtlinie, Seite 28*).

Anmerkung<sup>9</sup> : ICH2. Clinical safety data management. Definitions and standards for expedited reporting.

## 10.3 VARIABLEN DER LABORUNTERSUCHUNGEN

### 10.3.1 Darstellung und Bewertung der Laboratory Variables

Die Ergebnisse aller Laborwerte sollten im Bericht zusammengestellt werden. Änderungen der Laborwerte, die vermutlich im Zusammenhang mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen stehen oder die einen Studienabbruch bewirken, müssen im Kapitel 10.2.4 beschrieben werden.

Wenn sie dazu dienen, potentiell wichtige Beobachtungen zu veranschaulichen, sollten Zusammenstellungen *ausgewählter Laborvariablen* als Tabelle oder Graphik dem Bericht beigelegt werden. Diese könnten bestehen aus:

- Mittelwerten über die Zeit
- Grenzwerten und der Anzahl der Werte außerhalb der Norm (hoch und niedrig) zu allen Zeiten
- Verhältnis der Anzahl der Probanden, deren Werte von den Normalwerten abweichen (hoch und niedrig) zu der vor Beginn definierten Anzahl (z.B. wie im Prüfplan spezifiziert)
- shift Tabellen, die die Probanden mit zu niedrigen, normalen und erhöhten Null-Werten *und zu anderen* Zeiten zeigen
- Graphiken die Basiswerte mit nachfolgenden Werten

Die Daten sollen nach Behandlungsgruppen und wenn nötig, bei Multicenterstudien nach Zentren geordnet werden. In einem Anhang (15.2.1.5) sollen Listen einzelner abweichender Labordaten vorliegen (z.B. für ein Organsystem, für Leberteste, eine Behandlungsgruppe, ein Prüfzentrum, einen Probanden). Pro Reihe soll der Besuch eines Probanden dargestellt werden, die Spalten enthalten die Labordaten und andere relevante Informationen (z.B. Dosis, Zeitpunkte, Besuchsnummer, Begleiterkrankungen, zusätzliche Medikation, Referenzwerte).

### 10.3.2 Klinisch wichtige Änderungen bei den Laborwerten einzelner Probanden

Klinisch wichtige Änderungen der Laborvariablen einzelner Probanden sollen im Bericht beschrieben werden, unter Nennung des Zeitpunktes des Beginns, des Ausmaßes, der Maßnahmen, die unternommen wurden, des Ergebnisses usw., so wie es gefordert ist ein Urteil über einen möglichen Zusammenhang zur Behandlung abzugeben.

## 10.4 VITAL SIGNS, PHYSICAL FINDINGS AND OTHER SAFETY VARIABLES

Auf gleiche Art und Weise wie die Laborvariablen sollen Basiswerte und andere körperliche Befunde gewertet und dargestellt werden. Jeder Zusammenhang einer Dosisreaktion oder einer Probandenvariablen (z.B. Krankheiten, demographische Daten, Begleittherapie) soll bezeichnet und die klinische Relevanz der Beobachtung beschrieben werden. Besondere Aufmerksamkeit solltewn Änderungen finden, die nicht als Variablen der Wirksamkeit bewertet wurden sowie solche die für unerwünschte Ereignisse gehalten wurden.

## 10.5 RÜCKSCHLÜSSE AUF DIE SICHERHEIT

Die gesamte Sicherheitsauswertung der Studienmedikation(en) sollen überprüft werden, unter besonderer Berücksichtigung der Ereignisse, die eine Dosisänderung oder ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bewirkten, sowie der Ereignisse, die einen Studienabbruch oder den Tod zur Folge hatten. Jeder Proband und jede Probandengruppe mit erhöhtem Risiko soll bezeichnet werden. Ebenfalls soll die Bedeutung der Sicherheitsauswertung für den Gebrauch des Medikamentes im angegebenen Indikationsgebiet sowie für künftige Studien beschrieben werden. Wenn zutreffend, können unerwünschte Ereignisse und Änderungen von Laborvariablen, die man möglicherweise auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückführt, genannt werden.

## 11 DISKUSSION

In der Diskussion soll weder einfach eine Beschreibung der Ergebnisse wiederholt noch sollen neue Ergebnisse vorgestellt werden. Wenn nicht bereits in Kapitel 7.1.1 geschehen, sollte an dieser Stelle neben allen bekannten oder möglichen Probleme mit dem Studiendesign dessen Eignung für den Zweck der Studie diskutiert werden. Die Gründe für die Dosenauswahl müssen beschrieben werden. Die Bedeutung von Studienabbruch, Drop-outs usw. sowie deren Auswirkung auf die statistische Validität der durchgeführten Analysen müssen beschrieben werden.

Alle neuen oder unerwarteten Befunde sollen eindeutig dargestellt und ihre Signifikanz kommentiert werden. Die klinische Relevanz der Daten soll diskutiert werden, ebenso müssen alle einzelnen Vorteile und Vorsichtsmaßnahmen, die für einzelne Risikogruppen ergriffen werden müssen sowie die Bedeutung für die Durchführung weiterer Studien genannt werden.

## 12 OVERALL CONCLUSIONS

Die Schlußfolgerung über die Wirksamkeit und Sicherheit insgesamt soll mit besonderem Bezug zu den Studienzielen, wie sie im Kapitel 6 aufgezeichnet wurden, kurz dargestellt werden.

## 13 ZUSAMMENFASSENDE TABELLEN, DARSTELLUNGEN UND GRAPHIKEN, DIE SICH AUF DEN TEXT BEZIEHEN

Wenn zutreffend, sollen demographische sowie Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit gezeigt werden. Um wichtige Ergebnisse zusammenfassend darzustellen oder um Ergebnisse zu erklären, die nur schwer aus den Tabellen zu verstehen sind, sollten Diagramme benutzt werden.

Schlüsselergebnisse sollten als Tabellen und Diagrammen im Fließtext erscheinen.

## 14 REFERENZLISTE

Eine Literaturliste, die sich auf die Studienevaluation bezieht, sollte vorhanden sein. Kopie wichtiger Veröffentlichungen sollen in einem Anhang beigefügt werden (15.10 und 15.1.11). Referenzen vermerken should be stated in accordance with the internationally accepted standards of the 1979 Vancouver Declaration on "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" of the system used in "Chemical Abstracts".

Publications in a language other than English should be accompanied by an English translation of the abstract.

## 15 APPENDICES

*This section should be prefaced by a full list of all appendices available for the study report. Some of the following appendices will be submitted with the report and others will be provided only on request, depending on regulatory requirements.*