

Registerstudien -Quality by Design-

Prof. Dr. rer. medic. Claudia Ose

Senior Advisor für das Zentrum für Klinische Studien Essen,
Universitätsklinikum Essen

Studiengangsleitung Medizinisches Informationsmanagement der
Fliedner Fachhochschule, Düsseldorf

2

GCP in 3 Worten

- Patientenrechte
- Patientensicherheit
- Datenvalidität

❖ Was kann man von GCP, ICH-Guidelines und RCT auf Registerstudien übertragen?



Tipps aus der Erfahrung mit klinischen Studien

Quality by Design

- Zielparameter
- Design
- Meldepflicht
- Multizentrisch
- Qualität in der Durchführung
- Analyse und Auswertung
- Durchführbarkeit



4 Sind am besten, wenn:

- Klinisch relevant
- Einfach zu messen
- Nur geringe Messfehler möglich
 - zufälliger Fehler – führt zu Ungenauigkeit
 - systematischer Fehler – führt zum Bias
- Zentrale Bewertung möglich
- Durchführbar
- Valide



Arten von Zielparametern

- 5 ■ Surrogatparameter:
 - z.B. Laborwert oder ein Vitalparameter, das als Ersatz für ein klinisch sinnvolles Outcome verwendet wird
 - Biomarker
 - Z..B. Prostata-spezifisches Antigen (PSA). schnelle Veränderungen, die möglicherweise auf Krebs hinweisen
- Relevante Endpunkte
 - z.B. Mortalität, Morbidität, QoL (e)PRO
- Direkte und indirekte Kosten

EMA, Guidelines für Erkrankungen, Expertentipps

- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000085.jsp&mid=WC0b01ac0580027549



Design

6

- Patienteneinverständniserklärung
 - mit Datenweitergabe?
 - langfristig denken
 - FAIR-Guideline?
 - Einbindung von Patienten?
- Beobachtungsplan (BOB, EMA, Guidance)
 - https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/awb/nis-0101-0200/0110-beoplan.pdf?__blob=publicationFile&v=3
 - <http://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/fullProtocol/22551>
 - https://stroke-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_combined.pdf
- Statistische Haupt- und Nebenanalysen festlegen
- Fallzahl



Design- Bias vermeiden

7

- Selektionsbias
 - Zentren+Patienten
- Informationsbias
- Messfehler
- Keine Standardisierung
- Confounding
- Subgruppenverteilung

Keine Randomisierung!



Design - Interoperabilität

- Daten teilweise direkt aus dem KIS (Krankenhausinformationssystem)
- DZI (Datenintegrationszentren der Medizininformatikinitiative)?
- NAKO / RKI-Referenzgruppe mit einplanen?
- Interoperabilität zu anderen Registern oder klinischen Prüfungen?
- Langfristige Archivierung / Schnittstellen



Registerstudie - Meldepflicht

9

„Pflicht“

Datenschutzrechtliche
Vorkehrungen

JA
➔

Forschung im Sinne von DS-GVO
(Erwägungsgrund 157)

Keine Anwendung
DS-GVO, sofern **anonymisierte**
Datenverarbeitung

ABER
➔



„Kür“

in der Regel: Register =
Retrospektive Untersuchungen

Studien-
Registrierung

JA
➔

DvH, Ziffer 35: Jedes
Forschungsvorhaben, an dem
Versuchspersonen beteiligt sind

Hinweis gem. § 15 (3)
Musterberufsordnung Ärzte
(MBO-Ä) → Forschung

ABER
➔



Deklaration von Helsinki (DvH)
- nicht rechtsverbindlich
- „Standard ärztlicher Ethik“

Beratung
Ethikkommission

JA
➔

„zu berufsethischen und
berufsrechtlichen Fragen“
gem. § 15 (1) MBO-Ä

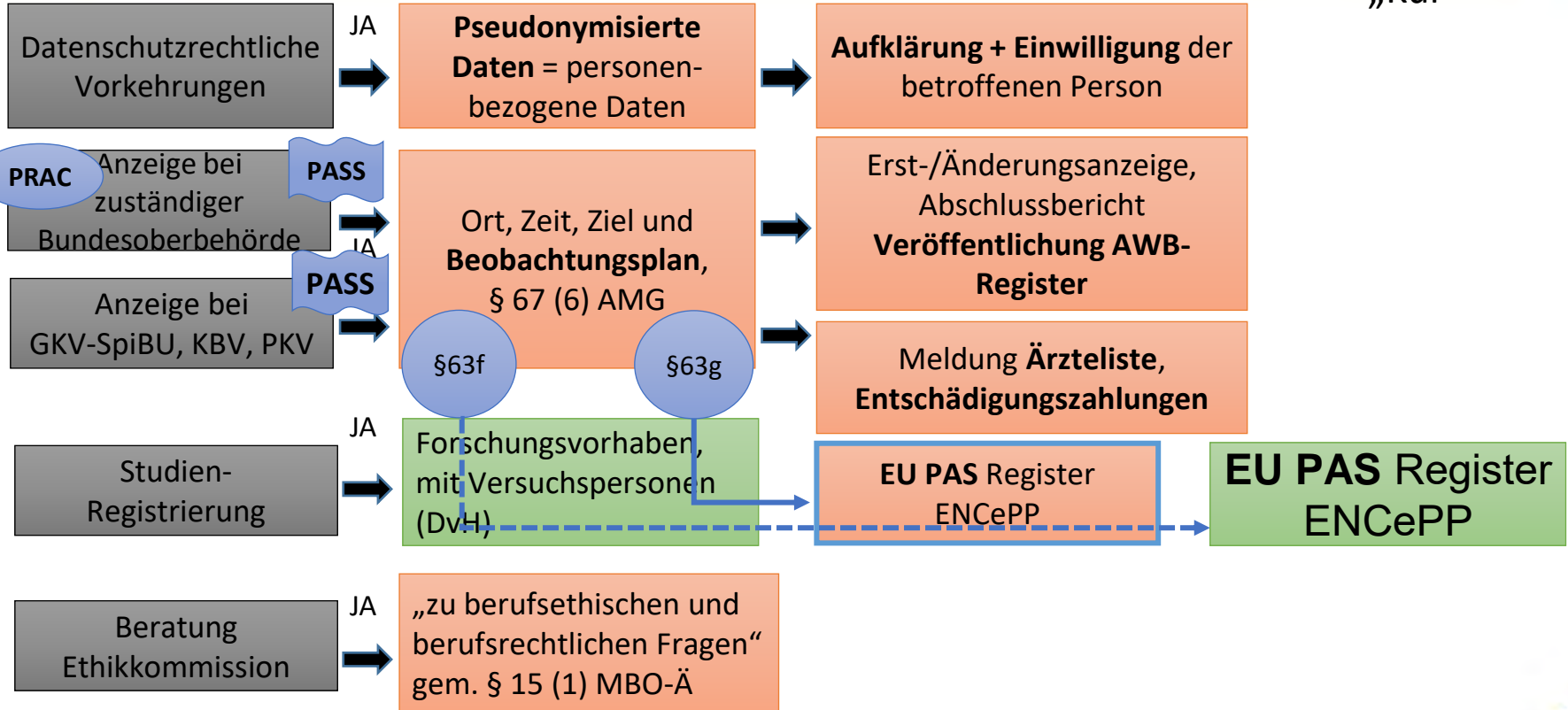


Anwendungsbeobachtung

Post Authorisation Safety Study (NIS-PASS)/Unbedenklichkeitsstudie

„Pflicht“

„Kür“

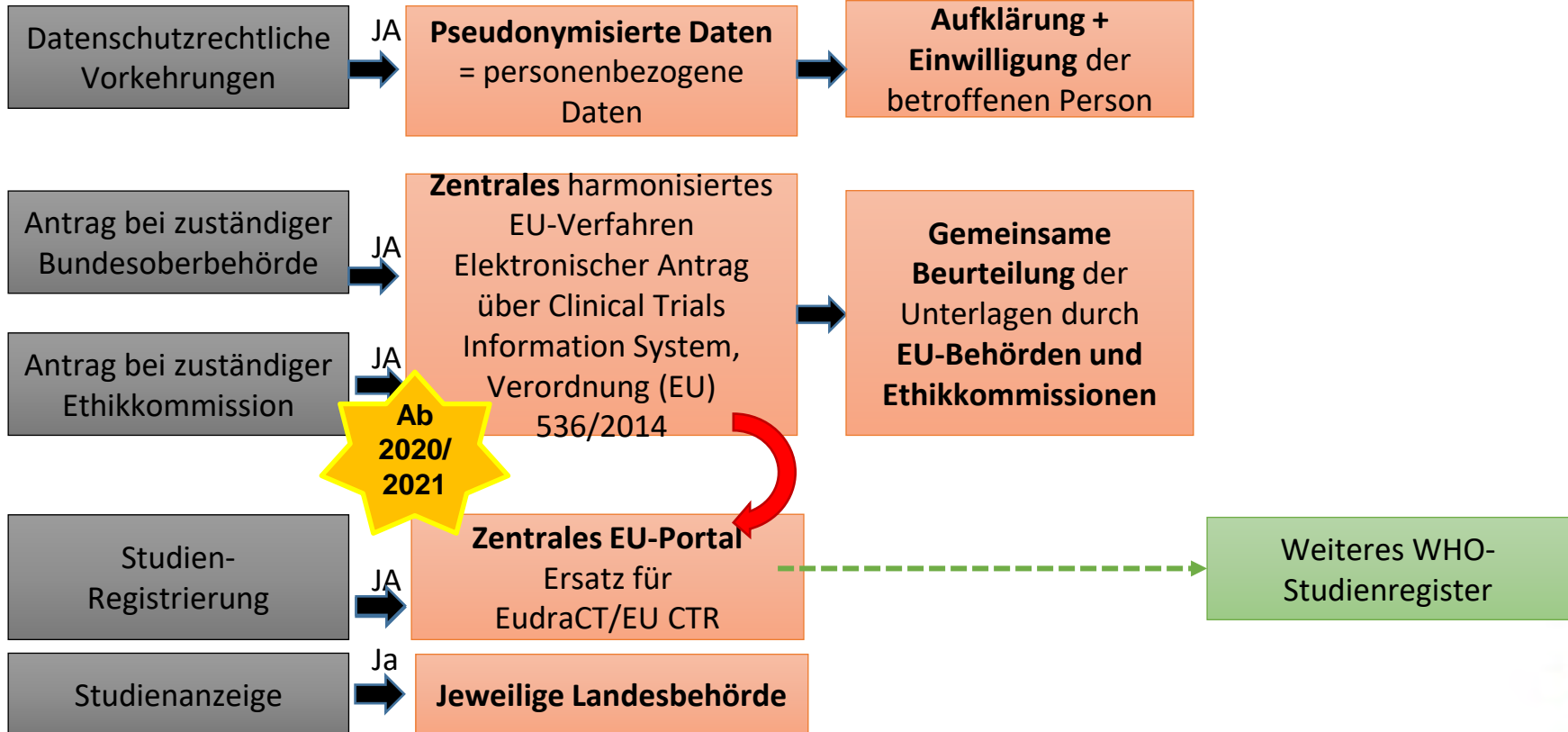


Klinische Prüfung (mit Arzneimitteln)

11

„Pflicht“

„Kür“



Keine Anwendungsbeobachtungen sind

12

- Retrospektive Studien, d. h. es werden ausschließlich rückwirkend Daten erfasst, die beim Einschluss der Patienten bereits vorlagen.
- Sekundärdatenanalysen, d. h. die Auswertung von Daten, welche nicht primär zur Beantwortung der Studienfrage erhoben wurden. (z.B. Analyse von Krankenkassendaten oder die retrospektive Auswertung von Patientenakten.
- Querschnittsstudien, in denen eine empirische Untersuchung bzw. Datenerhebung einmalig durchgeführt wird; es erfolgt somit keine prospektive Beobachtung von Teilnehmenden oder eine vorausschauend angelegte Datenerhebung.
- Krankheitsregister ohne spezifische Vorgaben bezüglich der Erfassung bestimmter Medikamente oder Wirkstoffgruppen, z. B. Krebsregister, die die Erfassung von Daten zur Erkrankung zum Gegenstand haben und für die im Beobachtungsplan nicht festgelegt wurde, dass weitgehend Personen mit einer definierten medikamentösen Therapie eingeschlossen werden sollen.

Aus: Gemeinsame Empfehlungen des BfArM und des PEI zu Anwendungsbeobachtungen nach § 67 Abs. 6 AMG und zur Anzeige von nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfungen nach § 63f AMG vom 20. Dezember 2019



Multizentrisch?

- Schnellere Rekrutierung?
- Bessere Grundlage für die spätere Verallgemeinerung
- Multinational möglich?



Qualität bei der Durchführung

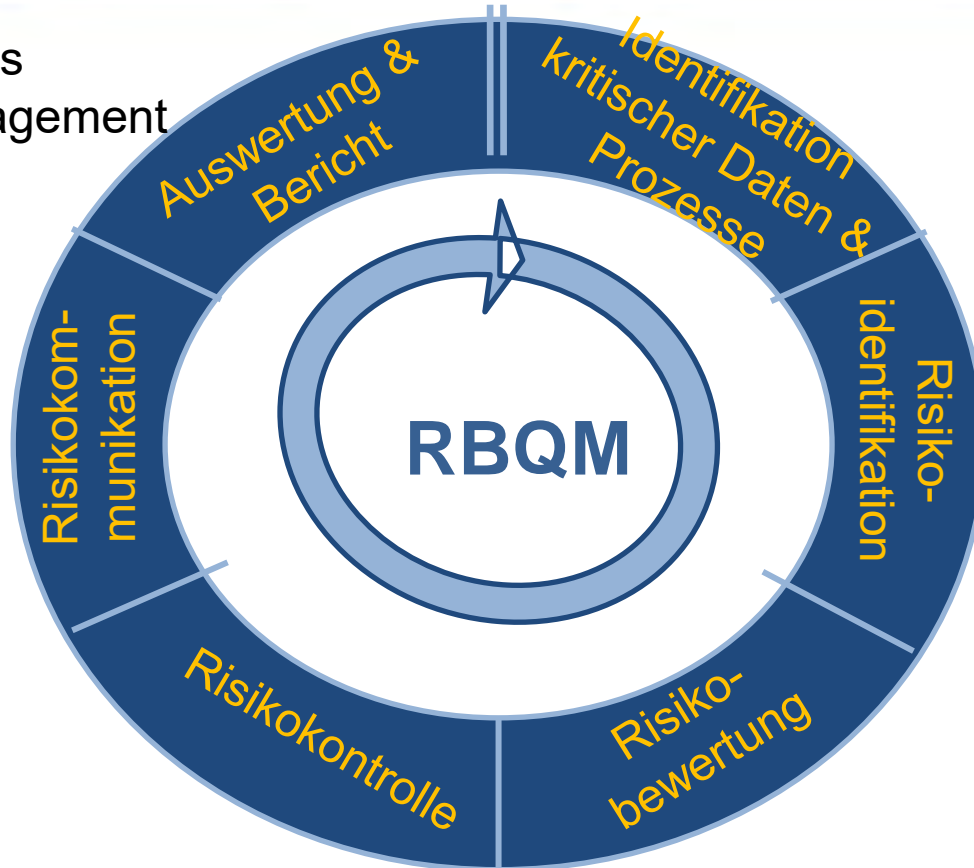
- Vollständigkeit
- Datenschutz
- Datensicherheit
 - Valides CDMS (Clinical data management system)
 - Audit trail
- Qualitätssicherung



Qualität bei der Durchführung

15

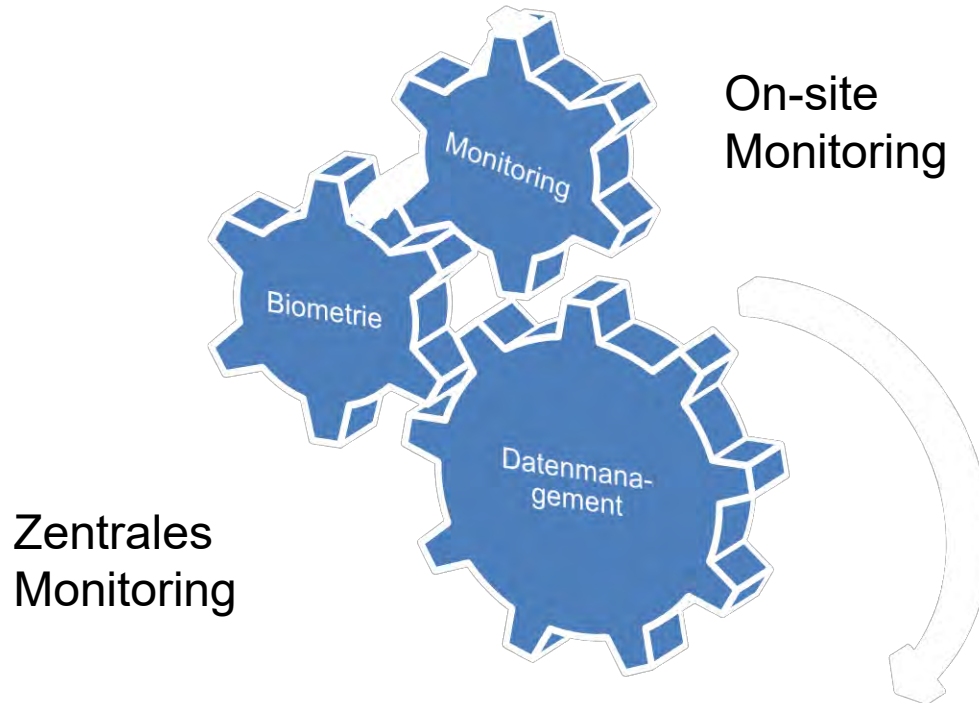
Risikobasiertes
Qualitätsmanagement
(RBQM)



Qualität bei der Durchführung

16

RBQM ist das Zusammenspiel von:



Analyse und Auswertung

17

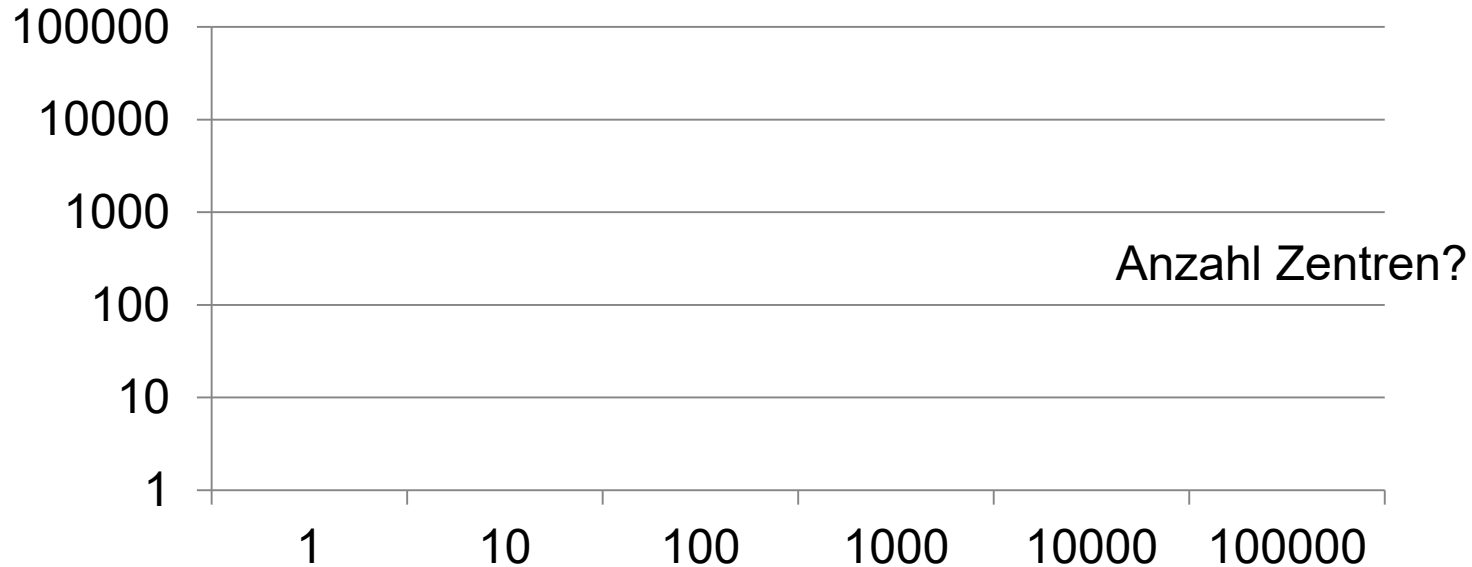
- Vorsichtige Interpretation, da keine RCT
 - https://strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_combined.pdf
- Methoden vorab festlegen inkl.
 - Kontrolle für Confounding
 - Subgruppen und Interaktionen
- Umgang mit fehlenden Daten
 - Am besten vermeiden!
 - Zusatznutzen für die Zentren?



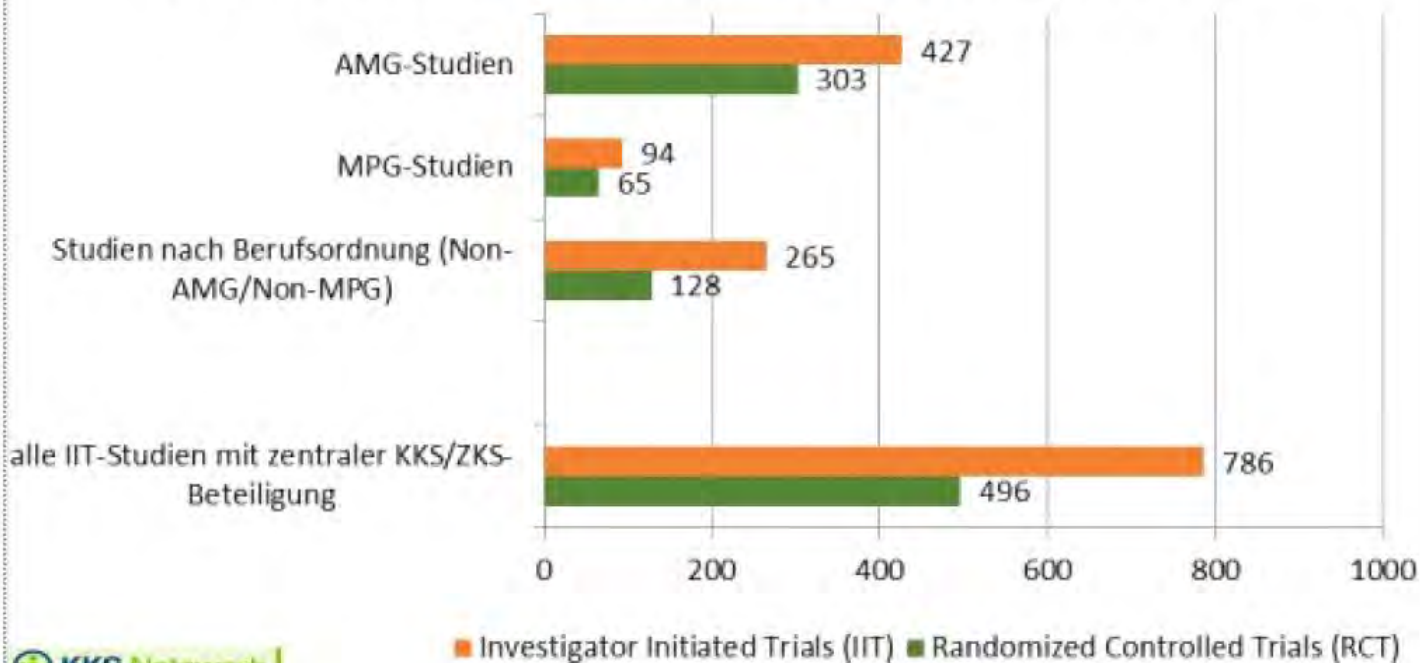
Durchführbarkeit/Kosten/Aufwand

18

Anzahl Patienten / Anzahl Items und Plausibilitätsprüfungen



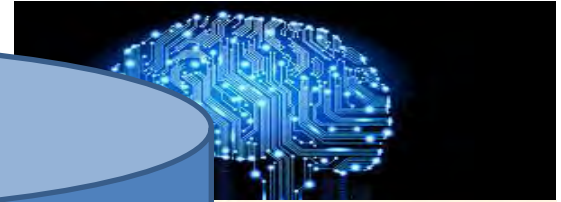
IIT-Studien mit zentraler KKS/ZKS-Beteiligung 2018



Ausblick



In jedem Fall mehr Daten §



Zusammenfassung

21

- Kostengünstig
- Guter Ansatz insbesondere zur Langzeitnachbeobachtung
- RCT ist derzeit der beste Standard
 - zur Eliminierung der Selektionsverzerrung
 - Zur Reduktion von bekannten + unbekanntem Störfaktoren
 - statistische Grundlage für die quantitative Auswertung

Aber

Garbage in -> Garbage out



Referenzen (1)

Datenbanken zu Beobachtungsstudien

- <http://www.encepp.eu/encepp/studySearch.htm>
- <https://www.pei.de/DE/regulation/klinische-pruefung/anwendungsbeobachtungen/awb-datenbank-pei/awb-datenbank-pei-node.html>
- <https://awbdb.bfarm.de/ords/f?p=101>



Referenzen (2)

Guidelines/Gesetze

- Gemeinsame Empfehlungen des BfArM und des PEI zu Anwendungsbeobachtungen nach § 67 Abs. 6 AMG und zur Anzeige von nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfungen nach § 63f AMG vom 20. Dezember 2019
- Deklaration von Helsinki, 2013
- Musterberufsordnung der Ärzte, 2018

Publikation

- <https://strobe-statement.org>
- www.equator-network.org/

