

# Standard Operating Procedure

BI02-H

V03

## Randomisation



© **Lizenzbedingung und Copyright für Arbeitsmaterialien der TMF:** Dieses Werk ist einschließlich aller seiner Teile urheberrechtlich geschützt. Die Rechte liegen, sofern nicht anders angegeben, bei der TMF. Eine Gewähr für die Richtigkeit der Inhalte kann die TMF nicht übernehmen. Eine Vervielfältigung und Weiterleitung ist ausschließlich innerhalb Ihrer Organisation oder Firma sowie der TMF-Mitgliedschaft erlaubt, sofern keine anders lautende Vereinbarung mit der TMF besteht. Aus Gründen der Qualitätssicherung und der Transparenz bzgl. Verbreitung und Nutzung der TMF-Ergebnisse erfolgt die weitergehende Verbreitung ausschließlich über die TMF-Website oder die Geschäftsstelle der TMF.

Dieses Werk wurde als Arbeitsmaterial konzipiert, weshalb Änderungen an Ausdrucken sowie an umbenannten Kopien der Originaldatei vorgenommen werden können, sofern diese angemessen gekennzeichnet werden, um eine Verwechslung mit dem Originaldokument auszuschließen. **Diese Nutzungsbedingungen sowie das TMF-Logo dürfen aus den geänderten Kopien entfernt werden.** Die TMF empfiehlt, als Referenz stets das gedruckte Originaldokument oder die schreibgeschützte Originaldatei vorzuhalten. Auch die Vervielfältigung und Weiterleitung geänderter Versionen ist ausschließlich innerhalb Ihrer Organisation oder Firma sowie der TMF-Mitgliedschaft erlaubt, sofern keine anders lautende Vereinbarung mit der TMF besteht.

Sofern geänderte Kopien oder mit Hilfe dieses Werks von Ihnen erstellten Dokumente in der Praxis zum Einsatz kommen, sollen diese per Email an die TMF Geschäftsstelle ([info@tmf-ev.de](mailto:info@tmf-ev.de)) gesandt werden. Diese zugesandten Dokumente werden von der TMF ausschließlich zum Zweck der Weiterentwicklung und Verbesserung der TMF-Ergebnisse genutzt und nicht publiziert.



## Standard Operating Procedure

### BI02-H

### Randomisation

Version: V03 Gültig ab: 31.08.2015  
Ersetzte Version: V02 vom: 20.10.2011

Autor:  
Andrea Smith  
Institut für  
Biometrie-MHH

20.07.2015  
Datum

ASmith  
Unterschrift

Freigabe I:  
Sprecher FG DM & Biometrie

29. Juli 2015  
Datum

[Signature]  
Unterschrift

Freigabe II:  
Sprecher Vorstand KKS

31.07.2015  
Datum

C. Schade - Balth  
Unterschrift

**Zielgruppen:** Biometriker, Datenmanager, Projektmanager, Monitore

**Status der SOP:** nicht verbindlich

**Anlagen:**

- BI02-H-A1 Muster: Beschriftung von Inhalt und Kuvert des Notfallumschlages
- BI02-H-A2 Muster: Studienspezifische Arbeitsanweisung zur technischen Umsetzung
- BI02-H-A3 Muster: Studienspezifische Arbeitsanweisung zur organisatorischen Umsetzung

**Inhaltsverzeichnis**

	Seite
1 Ziel.....	3
2 Geltungsbereich der SOP .....	3
3 Hintergrund .....	3
4 Prozesse.....	3
4.1 Festlegungen im Prüfplan.....	3
4.2 Vorbereitung der Randomisation .....	4
4.2.1 Listenrandomisation .....	4
4.2.2 Dynamische Randomisation.....	5
4.3 Verblindung .....	5
4.4 Notfallumschläge.....	6
4.5 Durchführung und Überprüfung der Randomisation.....	6
5 Referenzen .....	7
6 Änderungen gegenüber der letzten Version .....	7

## 1 Ziel

Ziel der SOP ist die Festlegung eines Qualitätsstandards für die Planung, Durchführung und Überprüfung der Randomisation.

## 2 Geltungsbereich der SOP

Diese SOP gilt für alle randomisierten Studien. Voraussetzung für die Übernahme der beschriebenen Tätigkeiten durch das KKS ist eine schriftliche Legitimierung im Vorfeld (z.B. Vertrag, Vollmacht), die entsprechenden Verpflichtungen im Rahmen der klinischen Prüfung für den Sponsor wahrzunehmen.

## 3 Hintergrund

Unter *Randomisation* versteht man die Zuweisung von Patienten zu einer Therapiegruppe nach einem Verfahren, das hinreichend viele Zufallselemente besitzt, um prognostische Faktoren ohne vorhersehbaren Bias auf die Therapiegruppen zu verteilen.

Eine Randomisation ist *stratifiziert*, wenn bekannte prognostische Faktoren (*Stratifizierungsmerkmale*) zur Einteilung der Patienten in Gruppen (*Strata*) herangezogen werden und der Algorithmus so aufgebaut ist, dass in jedem Stratum das global geplante Verhältnis zwischen den Therapiegruppen angestrebt wird.

Bei der *Listen-Randomisation* wird die Sequenz für die Zuordnung aufgenommener Patienten zu den Therapiegruppen vor Studienbeginn festgelegt und in einer *Randomisationsliste* festgehalten. Ggf. wird die Stratifizierung durch separate Listen für die Strata realisiert.

Bei der *dynamischen* Randomisation wird das Randomisationsergebnis von einem in der Datenbank implementierten Algorithmus als Funktion der in der Randomisierung zu berücksichtigenden stratifizierenden Merkmale der bereits randomisierten Patienten und der zugehörigen Therapiezuweisungen („covariate-adaptive“) bzw. als Funktion des Behandlungsergebnisses der bereits randomisierten Patienten („response-adaptive“) berechnet.

Die Randomisation verliert ihren Nutzen, wenn die Zuteilung eines Patienten zu einer Gruppe vorhergesagt werden kann. Die Vorhersagbarkeit ist insbesondere in offenen Studien ein Problem. Das Risiko für die Vorhersagbarkeit sollte eingeschätzt und mit geeigneten Methoden eingeschränkt werden.

## 4 Prozesse

### 4.1 Festlegungen im Prüfplan

Im Prüfplan ist festzulegen:

- die Durchführung der Randomisation (wer?, wo?, wann?)
- das Verhältnis der Therapiegruppen,
- ggf. Stratifizierungsmerkmale und Strata,
- das Randomisationsverfahren,(z.B. Fax/Telefon/Web bzw. dynamisch/Listenrandomisation)

Biometriker

Für die Durchführung der Randomisation wird zwischen Personen, die eine Randomisation anfordern dürfen (z.B. Prüfärzte) und solchen, die die Zuteilung durchführen (z.B. Mitarbeiter des KKS) unterschieden. Die Zuteilung von Patienten zu den Therapiegruppen kann *zentral* an einer für die Randomisation zuständigen Institution (z.B. KKS) oder *lokal* im jeweiligen Studienzentrum erfolgen.

Die Anzahl der Stratifizierungsmerkmale und Strata sollte klein gehalten werden. Erwartungsgemäß sehr schwach besetzte Strata sollten vermieden werden. Bei stetigen Merkmalen sind als Trennwerte zwischen den Strata

bekannte klinisch relevante Werte, in der klinischen Praxis verwendete Trennwerte oder Populationsquantile empfehlenswert. Bei offenen Studien sollte die Blockgröße variieren, damit die Therapiezuweisung nicht vorhersagbar ist.

Parameter des Randomisationsalgorithmus (z.B. Gewichte, Blocklänge) sollten nicht im Prüfplan erwähnt, sondern nur im Trial Master File (TMF) dokumentiert werden, um nicht die Vorhersagbarkeit von Randomisationsergebnissen durch Beteiligte an den Zentren zu fördern. Weitere Informationen, die im TMF hinterlegt werden sollten, sind in der Anlage BI02-H-A2 („Muster: Studienspezifische Arbeitsanweisung zur technischen Umsetzung“) enthalten.

## 4.2 Vorbereitung der Randomisation

Technisch:

- Überprüfung der Randomisationsmerkmale (Therapiegruppen, Verhältnis, Stratifizierungsmerkmale, Strata)
- Erstellung des CRF-Abschnitts zur Randomisation bzw. des Randomisationsformulars

Biometriker,  
Datenmanager

Organisatorisch:

- Es muss sichergestellt sein, dass die Abläufe zur *Durchführung der Randomisation* (z.B. am KKS) durch schriftliche Instruktionen klar geregelt werden. Dazu gehören die Informationswege, die Annahmezeiten, die Zugriffsrechte, die Fristen für die Randomisation und – wenn notwendig – Maßnahmen für den Fall der Nichtverfügbarkeit der Datenbank (Internet-basierte Randomisation).
- Gleiches gilt für die Abläufe zur *Anforderung der Randomisation* (in den Zentren). Dazu gehören die Erstellung einer Liste mit den berechtigten Personen und die Übermittlung der entsprechenden Daten bei Anforderung einer Randomisation (Ein- und Ausschlusskriterien, ggf. Strata).
- Bei zentraler Randomisation müssen die entsprechenden Telefon- und Faxnummern verfügbar sein.
- Es erfolgt eine Einweisung der Mitarbeiter, die die Randomisation durchführen (in den Zentren bzw. zentral im KKS).

Biometriker,  
Datenmanager

Technische und organisatorische Aspekte, die zusätzlich zu den allgemeinen Aspekten bei Listen- bzw. dynamische Randomisation durchgeführt werden, werden im Folgenden getrennt aufgelistet.

### 4.2.1 Listenrandomisation

Technisch:

- Erzeugung der Randomisationsliste(n)

Biometriker,  
Datenmanager

Organisatorisch:

- *Durchführung der Randomisation*: Schriftliche Regelung der Zugriffsrechte auf die Liste, ggf. die Auswahl des geeigneten Stratum, das Ablesen und Übermitteln des Ergebnisses der Randomisation und das Kennzeichnen auf der Randomisationsliste
- Weitere Informationen zur organisatorischen Umsetzung der Studie sind in der Anlage BI02-H-A3 („Muster: Studienspezifische Arbeitsanweisung zur organisatorischen Umsetzung“) aufgeführt.

Biometriker,  
Datenmanager

#### 4.2.2 Dynamische Randomisation

##### Technisch:

- Implementation des Randomisationsalgorithmus
- Funktionstest und Validierung des Randomisationsprogramms
- Bereitstellung von Sicherungsmechanismen für die Datenbank mit den Randomisationsergebnissen (sofern das nicht in den allgemeinen Sicherungsprozessen im KKS geregelt ist).

Biometriker,  
Datenmanager

##### Organisatorisch:

- *Durchführung der Randomisation*: Schriftliche Regelung der Zugriffsrechte zur Datenbank,
- Überprüfung der einzugebenden Parameter aus dem Randomisationsformular, Starten des Randomisationsprogramms, Ablesen und Übermittlung des Ergebnisses der Randomisation und entsprechende Sicherungsalgorithmen für die Datenbank (back up).

Biometriker,  
Datenmanager

### 4.3 Verblindung

Verblindung in klinischen Studien beugt der bewussten oder unbewussten Einflussnahme auf das Behandlungsergebnis vor. Dabei ist das doppelblinde Studiendesign die optimale Vorgehensweise. Wenn ein doppelblindes Studiendesign nicht praktikabel ist, dann sollte eine einfache Verblindung gewählt werden. Nur dort, wo es nicht machbar oder ethisch nicht vertretbar ist, sollte die Studie offen durchgeführt werden.

Auch in Studien mit einfach blindem oder offenem Design sollte die Randomisationsliste möglichst von einer nicht in die Studie involvierten Person generiert werden. Zugriffsrechte auf die Randomisationsliste (Papier und elektronisch) müssen dokumentiert sein. Der Zugriff sollte nur so weit ausgedehnt werden, wie es zur Wahrnehmung der Aufgaben der an der Studie Beteiligten erforderlich ist.

In offenen Studien sollte eine zentrale Randomisationsmethode verwendet werden wie z.B. die telefonische, fax- oder web-basierte Randomisation. Der Einschluss der Patienten in die Studie erfolgt vor Randomisation.

Darüber hinaus kann es sinnvoll sein, Maßnahmen zur Verblindung zumindest des Biometrikers in Erwägung zu ziehen. In doppelblinden Studien besteht auch nach Einschluss des ersten Patienten in begrenztem Umfang die Möglichkeit, die konfirmatorische Auswertungsstrategie zu verändern (z.B. Erstellung des SAP oder Blind Review). Dann sollten Methoden beschrieben werden, wie Informationen, die Rückschlüsse auf die Therapiezuweisung zulassen, vom für die finale Auswertung verantwortlichen Biometriker ferngehalten werden.

Die Gründe für den Grad der festgelegten Verblindung und die Maßnahmen, um daraus resultierende systematische Fehler zu minimieren, sollten im Prüfplan beschrieben werden.

Studien-  
koordinator,  
Datenmanager,  
Biometriker

#### 4.4 Notfallumschläge

In doppelblinden Studien kann es im Notfall erforderlich sein, die Behandlungsgruppenzuordnung eines einzelnen Patienten aufzudecken. Die Entblindung kann für Beteiligte mit unterschiedlichen Verantwortlichkeiten erforderlich werden (siehe SOP AE03-H).

Deshalb werden zusammen mit der Randomisation (ggf. mehrere Sätze) Notfallumschläge hergestellt, die eine Entblindung im Einzelfall möglich machen. Dabei muss gesichert sein, dass das Innere des Umschlages nicht von außen sichtbar ist und der Umschlag nicht geöffnet und wieder geschlossen werden kann, ohne dass dies offensichtlich nachvollzogen werden kann. Folgende Angaben sind erforderlich:

Biometriker,  
Datenmanager

Auf dem Notfallumschlag: Patienten- bzw. Medikationsnummer,  
Bezeichnung der Studie,  
Hinweis, dass der Umschlag nur im Notfall  
geöffnet werden darf.

Im Notfallumschlag: Patienten- bzw. Medikationsnummer,  
Behandlungsgruppe,  
weitere notwendige Informationen, wenn  
erforderlich.

Die Notfallumschläge werden vor Studienbeginn (spätestens mit der Übergabe der Prüfpräparate) oder zusammen mit der jeweiligen Randomisation an das entsprechende teilnehmende Studienzentrum übergeben und im Prüfarztordner (Investigator Site File; ISF) aufbewahrt. Im TMF muss dokumentiert sein, wie viele Sätze Notfallumschläge produziert, an wen verteilt und wann wieder eingeholt wurden (vgl. auch SOP AE03-H).

Studien-  
koordinator

In besonderen Fällen können alternativ zu den Notfallumschlägen andere Verfahren eingesetzt werden (z.B. Telefonentblindung). Dabei müssen ebenfalls eine ständige Verfügbarkeit und eine ausreichende Dokumentation der Vorgehensweise und des Grundes der Entblindung gewährleistet sein.

#### 4.5 Durchführung und Überprüfung der Randomisation

Die Durchführung der Randomisation erfolgt, wie es in den entsprechenden Richtlinien und Dokumenten unter 3.2 vorgegeben wurde.

Kontrollen:

- wenn erforderlich Prüfung, ob per Liste randomisierte Patienten in die Datenbank übernommen wurden.
- möglicherweise Prüfung, ob das Balancierungsziel erreicht wird; wenn nicht, müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden, falls dies unbedingt erforderlich ist.

Datenmanager,  
Monitor,  
Biometriker

Vor Einschluss des ersten Patienten ist es statthaft, die erstellte Randomisationsliste zu prüfen und gegebenenfalls zu verwerfen (und eine neue Liste zu erstellen). Dies gilt nicht mehr, sobald ein Patient in die Studie aufgenommen und randomisiert wurde. Eingeleitete Maßnahmen bei Fehlern im Randomisationsprozess werden im TMF dokumentiert.

Eingriffe in einen Randomisationsprozess nach Einschluss des ersten Patienten müssen dem begründeten Einzelfall vorbehalten bleiben. Es ist zu begründen, wie sichergestellt wird, dass die Integrität der Studie nicht beschädigt wird.

## 5 Referenzen

Schumacher M, Schulgen G. Methodik klinischer Studien. Springer- Verlag, 2002

### Querverweise zu bestehenden SOPs

SOP-ID	Titel
BI01-H	Statistische Studienplanung
AE03-H	Entblindung im Einzelfall
AE04-H	Data Monitoring Committee

## 6 Änderungen gegenüber der letzten Version

Abschnitt	Beschreibung der Änderung
Titelseite	- Änderung von Studienkoordinatoren in Projektmanager
2	- Neu eingefügt: 2 Geltungsbereich der SOP
3	- Vorher 2 - Änderung der Formulieren von „Therapiearme“ auf „Therapiegruppe“ - Gelöscht: „Datenbankgestützt“ bei dynamischer Randomisierung - Verdeutlichung, dass Randomisation sinnlos ist, wenn sie vorhergesagt werden kann
4.1	- Vorher 3.1 - Gestrichen: Aufschlag für Drop-out, da dies ein Element der Fallzahlplanung ist und im Studienprotokoll stehen muss - Unterscheidung zwischen anfordernder und durchführender Stelle sowie zentraler und lokaler Durchführung der Randomisation eingefügt
4.2	- Vorher 3.2 - Übergreifende Aspekte aus 4.2.1 und 4.2.2 zusammengefasst und Vereinheitlichung der beiden Unterpunkte 4.2.1 und 4.2.2. - Unterscheidung zwischen durchführender und anfordernder Stelle verdeutlicht - 4.2.2: Änderung von Datenbankgestützt auf dynamisch - Zu den Aufgaben wurden den Verantwortlichen zugewiesen
4.3	- Vorher 3.3 - Kleinere sprachliche Überarbeitungen - Ergänzung, dass Einschluss der Patienten in die Studie insbesondere in offenen Studien vor Randomisation erfolgen soll
4.4	- Vorher 3.4 - Ergänzung, dass Umschlag auch nicht geöffnet/geschlossen werden kann, ohne dass es bemerkt wird
4.5	- Vorher 3.5 - Gelöscht: „bei nicht zufrieden stellenden Ergebnissen“ als Maßnahmen, die im TMF dokumentiert werden