

Standard Operating Procedure

BI03-H

Version V03

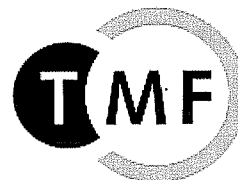
Statistischer Analyseplan



© **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) 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

BI03-H

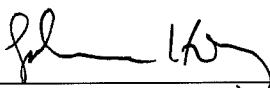
Statistischer Analyseplan

Version: V03 Gültig ab: 01.02.2016
Ersetzte Version: V02 vom: 01.08.2011

Autor:
Dr. J. Hüsing
KKS Heidelberg

2015-12-07

Datum

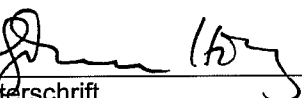


Unterschrift

Freigabe I:
Dr. J. Hüsing
Sprecher FG BI

2015-12-07

Datum

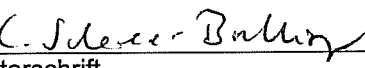


Unterschrift

Freigabe II:
C. Schade-Brittinger
Sprecherin Vorstand KKS

2015-11-07

Datum



Unterschrift

Zielgruppen: **Biometrische Funktionsbereiche an Zentren oder
angeschlossenen Instituten**

Status der SOP: *nicht-verbindlich*

Anlagen: BI03-H-A1 Vorlage für einen Analyseplan

**Status der
Anlage
modifizierbar**



Erstellung der SOP durch Fachgruppe Biometrie des KKS-Netzwerk

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Ziel	3
2 Geltungsbereich der SOP	3
3 Hintergrund	3
4 Prozesse	3
4.1 Anforderungen an den statistischen Analyseplan	3
4.2 Schritte zur Fertigstellung	4
4.3 Datenreview (verblindete Auswertung).....	5
4.4 Handhabung offener Studien.....	5
4.5 Zwischenauswertungen	5
5 Referenzen.....	6
6 Änderungen.....	6

1 Ziel

Ziel der SOP ist die Schaffung eines einheitlichen Qualitätsstandards zur Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP). Sie gibt zudem Informationen zum Zweck und zum Inhalt des SAP.

2 Geltungsbereich der SOP

Diese SOP gilt für Studien, bei denen ein statistischer Analyseplan verfasst werden soll. 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.²

3 Hintergrund

Ein SAP ist für AMG-Studien gesetzlich nicht vorgeschrieben. Er wird im Dokument ICH E9 aber empfohlen. Abhängig vom regulatorischen Hintergrund der Studie kann er bei Medizinproduktstudien vorgeschrieben sein.

„Statistischer Analyseplan“ ist eine wörtliche Übersetzung des englischen „statistical analysis plan“. Der Begriff bezeichnet eine detaillierte Beschreibung der statistischen Auswertungsmethoden. Da die Interpretation der Studienergebnisse von der Art der statistischen Auswertung abhängt, müssen Maßnahmen ergriffen werden, die sicherstellen, dass die konfirmatorische Auswertung nicht datengeleitet stattfindet. Weitere mögliche Zwecke des SAP sind:

- a. Sicherung der konfirmatorischen Validität/ Aussagekraft der Analysen (durch vorab definierte und dokumentierte Analysestrategien) einschließlich Festlegung des Umgangs mit im Protokoll nicht vorhergesehenen Ereignissen mit Auswirkung auf die Datenqualität
- b. Entlastung des Studienprotokolls von den detaillierten Auswertungsmethoden
- c. Detaillierte Auftragsbeschreibung für den Sponsor
- d. Arbeitsanleitung zur Programmierung der Auswertung

Der SAP soll u.a. regulieren, in welchem Umfang datengeleitete Analysen zulässig sind, ohne die konfirmatorische Validität zu gefährden und diesen Umfang ggf. auch explizit darstellen. Im Eingangsparagraph eines SAPs sollte dargestellt werden, unter Kenntnis welcher Daten seiner Erstellung erfolgte.

Ein SAP ersetzt nicht die Beschreibung der statistischen Auswertung im Prüfplan. Analysen, welche nicht im Studienprotokoll sondern lediglich im SAP vermerkt sind, können nur unter besonderen Umständen (vor Entblindung und – bei für das Studienergebnis wesentlichen Änderungen – nach Erstellung und Genehmigung eines Amendments) als konfirmatorische Analyse deklariert werden.

4 Prozesse

4.1 Anforderungen an den statistischen Analyseplan

Die Erstellung eines SAP kann im Prüfplan vorgesehen werden. Geschieht dies nicht, kann er trotzdem verfasst werden. In den folgenden Formulierungen wird vorausgesetzt, dass die Entscheidung für einen SAP bereits gefallen ist. Der SAP muss alle im Prüfplan definierten Auswertungsschritte enthalten (siehe SOP BI01-H) und ggf. detaillierter beschreiben. Der SAP muss in der Regel Information über die folgenden Punkte enthalten:

- Haupt- und Nebenzielkriterien.

Biometriker

² Die Wahl der Formulierung sollte vom Inhalt der SOP abhängig gemacht werden.

- Geplante Analysemethoden, d.h. klar beschriebene Hypothesen und statistische Methoden für jede Zielgröße; klare Definitionen von abgeleiteten Variablen (*derived variables*); deskriptive Methoden (inkl. Abbildungen, Tabellen, Listings).
- Auswertekollektive (*analysis sets*) für Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse, entweder Auflistung der einzelnen Studienteilnehmer mit Zugehörigkeit oder Algorithmen zur Ableitung des Studienkollektivs aus bestimmten Variablen.
- Mögliche Vorverarbeitung der Variablen, zum Beispiel Transformationen oder Kategorisierung durch Intervallbildung.
- Beschreibung und Erklärung von Unterschieden zum Protokoll
- Beschreibung und Erklärung von Datenproblemen während der Durchführung
- Regeln zum Umgang mit Studienabbrüchen, Protokollverletzungen (s.o. Auswertekollektive), sowie mit fehlenden Werten und Ausreißern (*outliers*).
- Modellannahmen, die der Auswertung des Hauptzielkriteriums zugrunde liegen.
- Falls sequentiell-verwerfende Tests angewandt werden, das logische Gefüge aus Testdurchführung und Annahme zuvor getesteter Hypothesen.
- Umgang mit Multiplizität beim Testen
- Geplante Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen
- Angaben zur verwendeten statistischen Software

Darüber hinaus kann der SAP bereits fertigen Programmcode oder einen Verweis darauf enthalten. Weiter kann er Mustertabellen und –diagramme zur Ergebnisdarstellung enthalten sowie eine Aufzählung der Variablen, welche tabelliert werden.

4.2 Schritte zur Fertigstellung

Die Anforderung eines SAPs ergibt sich durch die anstehende Auswertung. Der SAP sollte verfasst werden, bevor dem Biometriker wesentliche Teile der Daten, deren Kenntnis die unverzerrte Schätzung des Therapieeffektes gefährden würden, bekannt werden. Die Anforderung wird durch den Sponsor, den Studienkoordinator oder den Biometriker selbst formuliert, hierfür ist kein Formular erforderlich.

Der Biometriker ist für den Entwicklungsprozess des SAPs verantwortlich. Er berücksichtigt dabei die unter Abs. 4.1 ausgewiesenen Anforderungen an den SAP und sendet Kopien des Entwurfs an die betroffenen Studienbeteiligten, typischerweise den Datenmanager bzw. Programmierer, den Projektmanager, mindestens aber an den LKP, Sponsor nach AMG oder Vertragspartner.

Die Endversion wird unter denselben Personen zirkuliert und muss mindestens von Biometriker, LKP und ggf. Sponsor durch datierte Unterschrift bestätigt werden. Im Allgemeinen erfolgt die Fertigstellung und Genehmigung des SAP vor der Auswertung des Hauptendpunktes bzw. vor der ersten Zwischenauswertung (vgl. 4.5).

Sollte ein SAP-Amendment erforderlich werden, ist bei diesem in gleicher Weise zu verfahren.

Spätere Abweichungen vom unterzeichneten SAP sind im statistischen Bericht bzw. im Studienabschlussbericht darzustellen und zu begründen.

Die SAP-Entwicklung muss vor Auswertungsbeginn abgeschlossen sein. Dies schließt geplante Zwischenauswertungen ein (siehe 4.5). Nach Möglichkeit

Biometriker

sollten dem Biometriker zum Zeitpunkt der SAP-Erarbeitung keine detaillierte Kenntnisse über die Studiendaten incl. Therapiezuweisung vorliegen. In verblindeten Studien wird die Entblindung nicht vor der Fertigstellung und Genehmigung des SAPs durchgeführt.

4.3 Datenreview (verblindete Auswertung)

Der Biometriker darf u.U. die Studiendaten oder einen Auszug daraus verwenden, um den SAP festzulegen und zu implementieren. In diesem Fall wird die Implementierung der konfirmatorischen Analyse in Unkenntnis des Studienarms durchgeführt. Eine zufällig oder willkürlich festgelegte Indikatorvariable ersetzt dann den Studienarm (die wahre Gruppenstruktur wird aufgelöst).

Biometriker

Bei der Planung einer verblindeten Auswertung sollte bedacht werden, dass bestimmte Variablen, zum Beispiel pharmakokinetische Größen und spezifische unerwünschte Ereignisse, Information über die Studienintervention tragen können und ggf. aus dem Auswertungsdatensatz zur Programmcodeentwicklung ausgeschlossen werden sollten.

Der Programmcode für die konfirmatorische Analyse, der basierend auf den verblindeten Daten entwickelt wurde, sollte unverändert für die Endauswertung übernommen werden. Alle Änderungen am Code nach der Entblindung werden dokumentiert.

Sollte die verblindete Auswertung ergeben, dass die endgültige Analyse nach Vorgaben des Prüfplans nicht sinnvoll durchgeführt werden kann, müssen die betreffenden Passagen aus dem Prüfplan im SAP benannt werden. Ein Amendment des Prüfplans sollte erwogen werden. Im Endbericht müssen diese Änderungen gegenüber dem Originalvorhaben gemäß ICH E3, Abschnitt 9.8, aufgeführt werden.

4.4 Handhabung offener Studien

In offenen Studien sind nahezu alle Informationen einschließlich der Therapiezuweisung bereits vor dem Datenbankschluss den Studienbeteiligten zugänglich. Damit der SAP nicht datengeleitet entsteht, darf nicht auf Daten, die Rückschlüsse auf die Therapiezuweisung erlauben, zugegriffen werden. Wenn Umstände eintreten, die die Kenntnis der Studiendaten incl. Therapiezuweisung durch den Biometriker erforderlich machen, sollte im Eingangsparagraph des SAP dargestellt werden, unter Kenntnis welcher Daten und unter Einhaltung welcher Prozeduren die SAP-Erstellung erfolgt ist.

Biometriker

Eine verblindete Auswertung (siehe 4.3) kann in einer offenen Studie nur unter besonderen Vorkehrungen, etwa durch einen unabhängigen Statistiker, vorgenommen werden.

4.5 Zwischenauswertungen

Im Fall von Zwischenauswertungen (siehe SOP BI04-H) werden alle Teile des SAP vor der ersten Zwischenauswertung fertig gestellt, die für diese Auswertung umgesetzt werden müssen. Falls Zielkriterien und Therapiearmdefinitionen zwischen den Auswertungen unverändert bleiben, sollten diese Teile des SAP auf alle Auswertungen angewandt werden. Jegliche Änderungen gehen mit einer Überarbeitung des SAP und ggf. einer Erstellung eines Amendments einher.

Biometriker

5 Referenzen

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Guideline E3: Note for Guidance on Structure and Content of Clinical Study Reports (CPMP/ICH/137/95), July 1996

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Guideline E9: Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials, CPMP/ICH/363/96, 1998

SOP-ID Titel

BI01-H Statistische Studienplanung

BI04-H Zwischenauswertungen

6 Änderungen

Beschreibung der Änderungen gegenüber der letzten Version (kurz).

Abschnitt	Beschreibung der Änderung
3	Satz ergänzt, der darauf hinweist, dass abhängig vom regulatorischen Hintergrund ein SAP doch zum Pflichtprogramm gehören kann. Bedingung zur zusätzlichen, nicht im Protokoll spezifizierten Analyse etwas aufgeweicht.
4.1	Anforderungen um einige Punkte erweitert, bestehende Punkte weiter spezifiziert.
4.2	Zeitpunkt zur Fertigstellung des SAP spezifiziert.
4.3	Einige erläuternde Worte ergänzt, ohne den Sinn zu ändern.
4.5	„Amendment“ gegen „Überarbeitung“ getauscht, da ersterer Begriff fast nur in Verbindung mit dem Prüfplan verwendet wird. Möglichkeit eines Protokollamendments hier vorgesehen.
Anlagen	A01 Englische Übersetzung eingefügt; bei Benutzung kann die Version in der nicht gewählten Sprache gestrichen werden.