Wissenschaftlicher Vorstand: Prof. Dr. med. Otmar D. Wiestler

Abteilung Biostatistik
Leitung: Prof. Dr. Annette Kopp-Schneider

**Adaptive Randomisationsverfahren in onkologischen Studien:
Realisierung durch Anbindung an die elektronische
Dokumentation**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doctor scientiarum humanarum (Dr.sc.hum.)
an der
Medizinischen Fakultät Heidelberg
der
Ruprecht-Karls-Universität

Tag der mündlichen Prüfung:

13. NOV. 2014

vorgelegt von

Daniel Schrimpf

aus

Oelsnitz/Vogtland
2014

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	vi
1 Einleitung	1
1.1 Gegenstand und Motivation	1
1.2 Problemstellung	2
1.3 Zielsetzung der Arbeit	3
2 Material und Methoden	4
2.1 Statistische Grundlagen für die Randomisation	4
2.1.1 Zufallsprinzip und Zufallsvariablen	4
2.1.2 Verteilungen für Simulation und Tests	5
2.1.3 Bayes'sche Statistik	6
2.2 Klinische Studien	6
2.2.1 Randomisierte kontrollierte Studien	8
2.3 Randomisation	10
2.3.1 Vollständige Randomisation	11
2.3.2 Eingeschränkte Randomisationsverfahren	11
2.3.3 Kovariat-adaptive Randomisationsverfahren	12
2.3.4 Ergebnis-adaptive Randomisationsverfahren	14
2.3.5 Kovariat-adjustierte Ergebnis-adaptive Randomisationsverfahren	16
2.4 Simulation	16
2.5 Standards	17
2.5.1 XML	18
2.5.2 Standards von CDISC	18
2.5.3 Webstandards	20
2.5.4 CSV	23
2.6 Rechtliche Anforderungen/Richtlinien	24
2.6.1 GCP-V	24
2.6.2 EG-GMP Annex 11	25
2.6.3 FDA 21 CFR Title 21 Part 11	26
2.6.4 Schritte zur Erfüllung der Anforderungen	26

INHALTSVERZEICHNIS

2.7	Open-Source/Freie Software	27
2.8	Randomisationssysteme	28
2.8.1	Beispielsysteme	33
2.8.2	RANDI2	34
2.9	EDC-Systeme	38
2.9.1	Beispielsysteme	41
2.9.2	OpenClinica	41
2.10	Softwareentwicklung	45
2.10.1	Programmiersprachen	45
2.10.2	Techniken/Frameworks	46
3	Ergebnisse	50
3.1	Anforderungen von Ergebnis-adaptiven Randomisationsmethoden . .	50
3.2	Integrationsszenarien	52
3.2.1	Separate Datenerfassung im Randomisationssystem	53
3.2.2	Direkte Integration in ein EDC-System	54
3.2.3	Kombination beider Systeme über definierte Schnittstellen . .	55
3.2.4	Vergleich der vorgestellten Varianten	62
3.3	Plattform für Ergebnis-adaptive Randomisationsmethoden	63
3.3.1	Architektur	64
3.3.2	Randomisationsmethoden	68
3.3.3	Verwaltung der Anwendung	71
3.4	Simulation Ergebnis-adaptiver Randomisationsmethoden mit RANDI2	73
3.5	Umsetzung der Kommunikation über Schnittstellen	78
3.5.1	Detaillierte Analyse von OpenClinica	78
3.5.2	Implementierung	82
3.6	Evaluation	92
3.6.1	Tests	92
3.6.2	Anwendungsbeispiel an einer abgeschlossenen Studie	93
4	Diskussion	115
5	Zusammenfassung	120
	Literaturverzeichnis	129
6	Anhang	131
6.1	Randomisationsverfahren	131
6.1.1	Vollständige Randomisation	131
6.1.2	Trunkierte Randomisation	132
6.1.3	Blockrandomisation	133
6.1.4	Urnenrandomisation nach Wei	136
6.1.5	Minimierung	138

6.1.6	Stratifizierte und randomisierte Play-the-winner-rule	140
	Lebenslauf	145
	Danksagungen	147