

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Erstellung von eCRF-getreuen Ambulanzfragebögen im Rahmen der HZNP-TEP-402  
Studie und deren Stellenwert für randomisierte kontrollierte Studien

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Zahnmedizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Anne-Sophie Koletzko  
aus Hamburg

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter: XXX

2. Gutachter: XXX

Tag der Promotion: 31. Januar 2025

## Inhaltsverzeichnis

<b>ABBKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>4</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>6</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>7</b>
<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>8</b>
1.1 Hintergrund der Doktorarbeit.....	8
1.2 Zielsetzung der Doktorarbeit.....	9
<b>2. HINTERGRUND</b> .....	<b>11</b>
2.1 Die autoimmune Schilddrüsenerkrankung vom Typ Morbus Basedow.....	11
2.2 Die Endokrine Orbitopathie.....	11
2.2.1 Epidemiologie.....	11
2.2.2 Pathogenese.....	11
2.2.3 Verlauf.....	12
2.2.4 Risikofaktoren.....	13
2.2.5 Klinik.....	13
2.2.6 Diagnostik.....	14
2.2.7 Therapiempfehlungen gemäß der EUGOGO.....	17
2.2.8 Zusammenfassung.....	18
<b>3. DIE HZNP-TEP-402 STUDIE</b> .....	<b>19</b>
3.1 Rationale.....	19
3.1.1 Wirkprinzip.....	19
3.2 Studienziele.....	19
3.2.1 Hauptziele.....	19
3.2.2 Nebenziele.....	20
3.2.3 Studienziele der Sicherheit und Verträglichkeit.....	20
3.3 Studiendesign und Patientenrekrutierung.....	21
3.4 Beteiligte Personen.....	22
<b>4. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>24</b>
4.1 Datenextraktion.....	24
4.1.1 Klinisches Studienprotokoll.....	24
4.1.2 eCRF-Ausfüllhinweise.....	25
4.1.3 Investigator´s Brochure.....	26
4.2 Datenverarbeitung.....	26
<b>5. DATENAUSWERTUNG</b> .....	<b>28</b>
5.1 Deskriptive Statistik.....	28
5.2 Baseline-Ambulanzfragebogen.....	28

<b>5.3 Weitere studienspezifische Dokumente.....</b>	<b>34</b>
<b>5.4 Daten-Management.....</b>	<b>34</b>
<b>6. DISKUSSION.....</b>	<b>36</b>
<b>6.1 Klinische Anwendung der Ambulanzfragebögen.....</b>	<b>36</b>
<b>6.2 Kritische Betrachtung der Ambulanzfragebögen.....</b>	<b>37</b>
<b>6.3 Kritische Betrachtung der Methodik.....</b>	<b>43</b>
<b>7. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>44</b>
<b>8. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>46</b>
<b>9. ANHANG.....</b>	<b>49</b>
<b>10. DANKSAGUNG.....</b>	<b>60</b>
<b>11. LEBENSLAUF.....</b>	<b>61</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>Abkürzung</b>	<b>Definition</b>
ADA	Anti-Drug-Antikörper
AE	adverse event (unerwünschtes Ereignis)
AESI	adverse event of special interest (unerwünschtes Ereignis mit besonderem Interesse)
AK	Antikörper
BL	Baseline
CAS	Clinical Activity Score
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
eCRF	electronic case report form (elektronischer Prüfbogen)
EDC	Electronic Data Capture
EO	Endokrine Orbitopathie
EOT	End-of-Treatment (Behandlungsendpunkt)
EUGOGO	European Group on Graves' Orbitopathy
FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde)
GCP	Good Clinical Practice (Gute klinische Praxis)
GO-QoL	Graves' Ophthalmopathy Quality of Life
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
IB	Investigator's Brochure
ICF	informed consent form (Einwilligungserklärung)
IGF	Insulin-like growth Faktor
IGF-1-R	Insulin-like growth Faktor 1- Rezeptor
i.v.	Intravenös
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
MB	Morbus Basedow
MP	Methylprednisolon
PK	Pharmakokinetik
PI	Principal Investigator
QoL	quality of life (Lebensqualität)
SAE	serious adverse event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)

Scr	Screening
SD	Schilddrüse
TPT	Teprotumumab
T <sub>3</sub>	Thyroxin
T <sub>4</sub>	Trijodthyronin
TEAE	treatment-emergent adverse event (behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis)
TRAK	TSH- Rezeptor-Autoantikörper
TSH	Thyreotropin, Thyreoidea-stimulierendes-Hormon
TSHR	TSH-Rezeptor
US	United States (Vereinigte Staaten)
USV	Unscheduled Visite (außerplanmäßiger Besuch)
W	Woche

## **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

**Abb. 1** Schema der Visiten für Kohorten 1 bis 3

**Abb. 2** Zeitliche und inhaltliche Übersicht der Visiten für alle 3 Kohorten

**Abb. 3** Baseline-Ambulanzfragebogen

**Abb. 4** Reihenfolge der eCRF-Untersuchungsparameter der Baseline-Visite

**Abb. 5** eCRF-Eingabe des Geburtsdatums

**Abb. 6** Formblatt Log\_Adverse Events

**Abb. 7** GO-QoL Fragebogen

**Abb. 8** Formblatt Augenklinik

**Abb. 9** Formblatt Log\_Sidemedication

**Abb. 10** Formblatt Dokumentation Label Studienmedikation

**Abb. 11** Formblatt Infusionsabbruch

**Abb. 12** Laufzettel Baseline-Visite

## **TABELLENVERZEICHNIS**

**Tab. 1** Klinische Symptome & Befunde und Diagnostik der EO

**Tab. 2** Beurteilung der Aktivität der EO anhand des CAS

**Tab. 3** Beurteilung des Schweregrads der EO gemäß der EUGOGO

**Tab. 4** Einschlusskriterien für die HZNP-TEP-402 Studie gemäß dem klinischen Studienprotokoll

**Tab. 5** Ausschlusskriterien für die HZNP-TEP-402 Studie gemäß dem klinischen Studienprotokoll

**Tab. 6** Erklärungen zu den relevanten Inhalten des Baseline-Ambulanzfragebogens

**Tab. 7** Einnahmefrequenzen und Abkürzungen der Begleitmedikation für eCRFs

**Tab. 8** Darreichungsformen der Begleitmedikation nach IFA-Richtlinien und korrespondierende Darreichungswege

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Hintergrund der Doktorarbeit

Vor der Marktzulassung eines neuen Medikaments muss sich dieses zunächst in verschiedenen Phasen bewähren. Nach der präklinischen Forschung (in vivo, an Zellkulturen und in vitro, am Tiermodell), folgen die 3 Phasen der klinischen Prüfung. Phase 1 beginnt bei der Arzneimittelprüfung an einer kleinen Gruppe gesunder Probanden. Das Hauptziel ist die Überprüfung grundlegender Eigenschaften des Prüfpräparats wie dessen Sicherheit und Verträglichkeit. Phase 2 befasst sich mit einer kleinen Gruppe erkrankter Patienten, wohingegen in Phase-3-Studien ein signifikanter Nachweis zur Wirksamkeit und Sicherheit des Prüfpräparats innerhalb einer größeren Patientengruppe erbracht werden soll (Pivotal Study). Die dabei gesammelten Daten sind essenziell für die Einreichung des Prüfpräparats zur Marktzulassung bei regulatorischen Behörden. Manchmal folgt eine Unterteilung der Phase-3-Studie in 3a und 3b. Eine Phase-3a-Studie wird durchgeführt, nachdem die Wirksamkeit des Prüfpräparats nachgewiesen ist, allerdings vor dessen Einreichung zur Marktzulassung. Phase-3b-Studien hingegen sind Studien, die vom Marketing verwendet werden können, um das Prüfpräparat nach dessen Marktzulassung weiter zu fördern (1). Häufig weisen Phase-3-Studien ein randomisiertes kontrolliertes Studiendesign auf. Dieses gilt als Goldstandard in der klinischen Forschung für den Beleg von Wirksamkeit und Sicherheit einer neuen Therapie. Hierbei werden durch die Bildung von zwei oder mehr Behandlungsgruppen die Ergebnisse einer Therapie mit dem Prüfpräparat mit denen einer Kontrollbehandlung verglichen (kontrolliert). Die Kontrollbehandlung kann entweder mit einem Placebo, einer in Form, Farbe und Menge dem Prüfpräparat identischen Substanz, dem Goldstandard oder einer kombinierten Therapie erfolgen. Von einer Randomisierung wird gesprochen, wenn die Verteilung der Studienteilnehmer auf die jeweiligen Behandlungsgruppen nach dem Zufallsprinzip erfolgt. Phase-4-Studien erfolgen nach der Marktzulassung und dienen dem Gewinn weiterer Informationen wie z. B. zu seltenen Nebenwirkungen (2). Bei der HZNP-TEP-402 Studie handelt es sich um eine Phase-3b/4, doppelverblindete, randomisierte, multizentrische, internationale Studie mit paralleler Zuteilung zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit verschiedener Mengen von Teprotumumab (TPT)-Infusionen bei Patienten mit Endokriner Orbitopathie (EO). Die EO ist eine entzündliche Augenerkrankung und die häufigste extrathyreoidale Manifestation der Immunhyperthyreose Morbus Basedow (MB) (3). Infolge einer Entzündungsreaktion im orbitalen Bindegewebe, einer Volumenzunahme in der knöchern begrenzten Orbita sowie Fibrosierung der Augenmuskeln entsteht das charakteristische Bild der EO (4). Dieses geht zum einen mit Schwellungen, Rötungen und Beschwerden der Bindehaut, zum anderen mit Schwellungen und Retraktionen der Augenlider sowie Vorwölbung der Augen (Proptosis, oder Exophthalmus) und Augenbewegungsstörungen mit Doppeltsehen einher (5). Anhand des

Clinical Activity Scores (CAS) lässt sich die Erkrankung in ein aktives und inaktives Stadium einteilen. Zur Beurteilung des Schweregrads liegt eine trichotomische Einteilung, herausgegeben von der European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO), in mild, moderat bis schwer oder Visus bedrohend vor (3). Betroffene Patienten klagen häufig im frühen Stadium über eine eingeschränkte Lebensqualität, die zu Arbeitsunfähigkeit und sozialer Isolation führen kann (6, 7). Bisherige Therapieansätze verfolgen primär das Ziel, eine stabile euthyreote Stoffwechsellage zu etablieren (8, 9) und Risikofaktoren, insbesondere das Rauchen zu eliminieren (3, 10). In der aktiven entzündlichen Phase können lokale Beschwerden je nach Schweregrad mittels Selens, Glukokortikoiden oder nicht steroidalen Immunsuppressiva gelindert werden (3). Diese Medikamente können die Entzündungsaktivität der EO zwar reduzieren, irreversible Defekte jedoch selten verhindern, da in Folge der andauernden Entzündungsreaktion schnell fibrosierende Umbauvorgänge einsetzen(8). Daher ist der Bedarf an einem Medikament, das sowohl die Aktivität der EO als auch bereits eingetretene Schäden, insbesondere die Proptosis, behandeln kann, groß. In zwei Phase-2/3-Studien konnte hierbei TPT signifikante Erfolge in Bezug auf die Entzündungsaktivität, Proptosis (11, 12) und Lebensqualität bei Vorliegen einer EO erreichen (12). Bei TPT handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper (mAK), der sich gegen den Insulin-like growth Faktor 1 Rezeptor, kurz IGF-1-R, richtet, welcher nach neusten Erkenntnissen an der Genese der EO beteiligt ist (13). Auf Grundlage dieser Ergebnisse hat die US-amerikanische Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde (FDA) das Prüfpräparat am 21. Januar 2020 unter dem Handelsnamen TEPEZZA® zur Behandlung der EO zugelassen. Die im Oktober 2022 initiierte HZNP-TEP-402 Studie von Horizon Therapeutics U.S.A., Inc. wird an bis zu 40 Standorten in den USA und Europa durchgeführt, um auf Geheiß der FDA weitere Erkenntnisse zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von drei verschiedenen Behandlungsdauern von TPT nach dessen Marktzulassung zu liefern. Eines der Prüfzentren befindet sich an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg- Universität Mainz in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik, dessen Prüfarzt XXX ist.

## **1.2. Zielsetzung der Doktorarbeit**

Um sicher zu stellen, dass die Studie gemäß dem vom Sponsor festgelegten Prüfplan am Prüfzentrum durchgeführt wird, existiert ein klinisches Studienprotokoll, dessen exakte Einhaltung obligat ist (14). Darin sind einerseits die Rationale, Studienziele, Probandengröße, Ein- und Ausschlusskriterien und das Studiendesign beschrieben. Andererseits geht aus dem Protokoll detailliert hervor, wie der Ablauf der Visiten, speziell die Vergabe der Studienmedikation, auszusehen hat. Laut dem Studienprotokoll muss zudem ein Mindestmaß an Dokumentation der gesammelten patientenbezogenen Quelldaten am Prüfzentrum in Form von Quelldokumenten (engl.: source documents) erfolgen. Hierzu zählen maßgeblich die Ambulanzfragebögen, die die während der Visiten gesammelten Untersuchungsdaten

beinhalten. Die richtlinienkonforme Dokumentation wird in regelmäßigen Abständen vom Sponsor oder dessen Stellvertretern vor Ort kontrolliert. Nur so kann eine konsistente und fehlerfreie Übertragung dieser Untersuchungsdaten in ein Electronic Data Capture (EDC)-System, eine Software zur elektronischen Datenerhebung im Rahmen klinischer Studien, mittels eines digitalen Prüfbogens (eCRF, engl.: electronic case report form) garantiert werden. Die dort gespeicherten Daten stehen dem Sponsor nun jederzeit zur Verfügung und können fortlaufend auf ihre Plausibilität und Richtigkeit hin kontrolliert und schließlich als Grundlage für die statistische Auswertung zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit des Prüfpräparats genutzt werden. Dieser Schritt ist Voraussetzung für eine spätere Marktzulassung des Prüfpräparats oder Therapieanpassung der Erkrankung. Den Fragebögen kommt somit eine essenzielle Rolle im Studienablauf zu Teil. Daher wurden auch für die HZNP-TEP-402 Studie entsprechende Ambulanzfragebögen gemäß den im Prüfplan enthaltenen Untersuchungsparametern und gemäß den eCRF-Vorgaben vor Studieninitiierung konzipiert. Die Vorgaben des Studienprotokolls fußen auf dem internationalen ethischen und wissenschaftlichen Qualitätsstandard die Gute klinische Praxis (GCP, engl.: good clinical practice) zur Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung klinischer Studien am Menschen. Diese Leitlinie ist Teil eines Regelwerks, welches der International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) herausgegeben hat (15). Die GCP beschreibt unter anderem, dass patientenbezogene Quelldaten die folgenden Eigenschaften aufweisen müssen: **A**tributable (zuordenbar), **L**egible (lesbar), **C**ontemporaneous (aktuell), **O**riginal (in originaler Form), **A**ccurate (richtig) und **C**omplete (vollständig), kurz **ALCOA+C** (16). Ziel der Doktorarbeit ist es, den Entstehungsprozess der Ambulanzfragebögen zu beschreiben, die darauf abgebildeten Untersuchungsparameter anhand der Baseline (BL) -Visite vorzustellen sowie die Bedeutung der Fragebögen für randomisierte kontrollierte Studien herauszuarbeiten.

## **2. HINTERGRUND**

### **2.1. Die autoimmune Schilddrüsenerkrankung vom Typ Morbus Basedow**

Beim MB handelt es sich nach der Autoimmunthyreoiditis vom Hashimoto-Typ (Schilddrüsen(SD)-unterfunktion) um die zweithäufigste autoimmune SD-Erkrankung (17). Die Prävalenz für MB in der Weltbevölkerung liegt bei 1-1.5 %. Ursächlich für MB sind hochspezifische zirkulierende Autoantikörper namens TRAK (TSH-Rezeptor-Autoantikörper), die außerhalb des thyreotropen Regelkreises an den auf den Follikelzellen der SD befindlichen Thyreotropin-Rezeptor (TSHR) binden, diesen aktivieren und eine gesteigerte Produktion sowie Ausschüttung der SD-Hormone Thyroxin (T3) und Trijodthyronin (T4) hervorrufen (18). Dies bewirkt die Entwicklung einer Hyperthyreose und einer Struma diffusa durch hyperplastische Thyreozyten (19, 20, 21). Zu den weiteren typischen Symptomen einer Hyperthyreose zählen Hitzegefühl, vermehrtes Schwitzen, Osteoporose, kardiopulmonale Symptome sowie die Entwicklung einer EO (17, 18).

### **2.2. Die Endokrine Orbitopathie**

#### **2.2.1. Epidemiologie**

Etwa 30 % der an MB erkrankten Patienten weisen eine Augenbeteiligung auf (22). Schwere Verläufe werden dabei in 5-6 % der Fälle beobachtet (9). Frauen erkranken öfters an der EO als Männer (geschätzte Inzidenz: 2.67–3.3 Fälle/100.000/Jahr bei Frauen, 0.54–0.9 Fälle/100.000/Jahr bei Männern) (3), wohingegen bei männlichen Betroffenen schwerere Verläufe und ein höheres Alter bei Diagnosestellung verzeichnet werden (52 Jahre bei Männern vs. 40 Jahre bei Frauen,  $p < 0.05$ ). Am häufigsten wird die EO mit MB und positiven TRAKs (95 % der Fälle) assoziiert (18, 23, 24), sie kann jedoch auch im Rahmen der Hashimoto-Thyreoiditis (5, 23, 25), bei der AK gegen die Thyreoperoxidase oder Thyreoglobulin gebildet werden oder in wenigen Fällen ohne Assoziation mit einer autoimmunem SD-Erkrankung auftreten (5, 22, 23).

#### **2.2.2. Pathogenese**

Der immunologische Prozess der EO kann in folgende Schritte unterteilt werden: **1)** Nachdem es zum Toleranzverlust gegenüber dem TSHR, der nicht nur auf den Follikelzellen der SD, sondern auch auf orbitalen Zellen nachgewiesen werden konnte, gekommen ist, löst das Einwandern von CD4+ und CD8+ T-Lymphozyten eine Entzündungsreaktion aus (26). **2)** Die Präsenz von T-Lymphozyten und weiteren Entzündungszellen (B-Lymphozyten, Makrophagen) führt zur Stimulation orbitaler Fibroblasten, was wiederum eine massiv gesteigerten Kollagensynthese zur Folge hat. Zusätzlich bewirken Fibroblasten die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, wodurch die Immunreaktion aufrechterhalten wird.

Eine postentzündliche Fibrose der Augenmuskeln, insbesondere des Musculus levator palpebrae superioris (27), ist die Folge (4, 21). **3)** Die Präsenz von Muskel- und Fettgewebsödemen ist damit zu erklären, dass aktivierte T-Zellen unter anderem das Zytokin Leukoregulin produzieren, welches die Synthese von hydrophilen Glykosaminoglykanen durch orbitale Fibroblasten ankurbelt (4, 26). **4)** Somit resultiert aus der, durch Zellaktivierung und -differenzierung bedingten, immunologischen Entzündungsreaktion in den retrobulbären Strukturen (Binde-, Fett- und Augenmuskulatur) eine Volumen- und Druckzunahme in der knöchern-begrenzten Orbita. Als natürliche Form der Druckentlastung kommt es schlussendlich zum Prolaps der entzündeten und geschwollenen Ober- und Unterlider sowie dem Hervortreten der Augäpfel (Proptosis oder Exophthalmus) (4). Eine Beobachtung, die die These einer maßgeblichen Beteiligung des TSHR als Autoantigen an der Immunreaktion in der Orbita stützt, konnte in Zusammenhang mit den orbitalen Fibroblasten gemacht werden. Hier zeigte sich, dass ein Teil der Fibroblasten von Präadipozyten gestellt wird, welche sich in Fettzellen umwandeln können. Während dieses Vorgangs konnte eine vermehrte Expression von TSHR beobachtet werden (4). Von klinischer Relevanz für die Pathogenese von MB und die EO scheinen hierbei insbesondere stimulierende TRAKs zu sein (24). Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass der IGF-1-R, der ebenfalls auf Zelloberflächen, unter anderem auf orbitalen Fibroblasten, exprimiert wird, auf die Zellproliferation, Differenzierung und Entzündungsaktivität Einfluss hat. Er scheint insbesondere mit dem TSHR in eine gemeinsame Signalkaskade verwickelt zu sein und über den Cross-Talk-Effekt die Immunantwort der EO zu verstärken (13, 28).

### **2.2.3. Verlauf**

Eine Untersuchung zum natürlichen Krankheitsverlauf bei 59 Patienten mit EO ergab, dass sich bei 65 % die Symptomatik spontan besserte, bei 22 % unverändert blieb, und bei lediglich 13 % verschlechterte (4). Zudem konnte gezeigt werden, dass die Höhe der gemessenen TRAK-Titer mit Aktivität, Schwere und Verlauf der EO korreliert (24, 25, 29). Auch in Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit einer Remission beziehungsweise eines Rezidivs kann der TRAK-Titer als prognostischer Faktor miteinbezogen werden (21, 29). Im Verlauf der Erkrankung berichten Patienten über eine zunehmende Einschränkung der Lebensqualität, insbesondere verursacht durch deutlich sichtbare Veränderungen des Erscheinungsbildes sowie das Vorhandensein von Doppelbildern (7). Zwar ist die Erkrankung selbstlimitierend (30), sodass es im Mittel 18-24 Monaten nach deren Ausbruch zunächst zu einer Stabilisierung (Plateau Phase) und schließlich zu einer Remission (inaktive Phase) der EO kommt (9, 31). Allerdings erlauben die schnell einsetzenden bindegewebigen Umbauvorgänge keine Restitutio ad integrum (9, 32, 33). Die EO birgt daher sowohl in ihrer aktiv-entzündlichen als auch inaktiven Phase ein hohes Risiko einer psychischen Belastung (7), welche, bedingt durch die gesundheitlichen Beeinträchtigungen und beruflichen Limitationen, auf Dauer den sozialen

Rückzug in allen Lebensbereichen mit sich bringt. Dies erklärt, warum bei etwa der Hälfte der Patienten mit EO eine psychosomatische Mitbetreuung indiziert ist (6).

#### **2.2.4. Risikofaktoren**

Die Entstehung einer EO ist auf ein komplexes Zusammenspiel aus endogenen und exogenen Risikofaktoren zurückzuführen. Erstere sind nicht beeinflussbar. Hierzu zählen die Genetik, das Geschlecht und das Alter (9, 25). Zu den modifizierbaren Risikofaktoren zählt insbesondere das Rauchen. Es konnte gezeigt werden, dass einerseits von MB betroffene Raucher signifikant häufiger eine EO entwickeln als Nicht-Raucher, die EO bei Rauchern schwerer verläuft und andererseits Rauchen die Ansprechrate auf die medikamentöse Behandlung der EO verringert. Weitere Risikofaktoren sind hohe Serum TRAK-Titer, eine hypo- / hyperthyreote Stoffwechsellage sowie Hypercholesterinämie (3, 9). Auch die Radiojodtherapie stellt ein gewisses Risiko für die Progression oder Entstehung der EO dar (9). Mittels einer oralen Prednison-/ Prednisolon-Prophylaxe kann dem entgegengewirkt werden (3).

#### **2.2.5. Klinik**

Es besteht eine enge Beziehung zwischen dem Auftreten des MB und der EO: in 85 % der Fälle entwickelt sich die EO 18 Monate vor oder nach Manifestation des MB. Anfänglich berichten Patienten über langsam zunehmende lokale Beschwerden, die sich beidseits, häufig asymmetrisch zeigen (9). Dazu gehören Schmerzen oder Druckgefühl hinter dem Augapfel oder schmerzende Augenbewegungen. Klinisch kann es als Folge der oben beschriebenen Druck- und Volumenzunahme im retrobulbären Raum zum Exophthalmus und zu einem schwellungsbedingten Prolaps der entzündlich veränderten Binde- und Fettgewebsanteile in die Ober- und Unterlider kommen. Bei 90 % der Patienten zeigen sich Oberlidretraktionen (Dalrymple-Zeichen), die als pathognomisches Zeichen der EO bezeichnet werden können (5); bei 80 % eine entzündliche Weichteilsymptomatik, dazu gehören Bindehautrötung, Chemosis, Lidschwellung, Lidrötung, Karunkelschwellung und bei > 50 % der Fälle Hornhautbenetzungsstörungen (4). Weiter kann es zu Augenbewegungsstörungen mit und ohne Doppelbilder (Diplopie) kommen. Nimmt das Volumen weiter zu, so werden die arterielle Versorgung und der venöse Abfluss zunehmend eingeschränkt, der Sehnerv durch Kompression geschädigt (Optikusneuropathie) woraus Visusverluste, Gesichtsfeldausfälle oder Erblindung resultieren können (22). Während der inaktiven Phasen sind keine Entzündungszeichen präsent, jedoch halten die Umbauvorgänge im Orbitagewebe an (14).

### 2.2.6. Diagnostik

Klinische Untersuchung: Häufig kann bei Erstvorstellung der Patienten die Diagnose bereits anhand der charakteristischen klinischen Symptome gestellt werden (**Tab. 1**). Zur Einteilung der Schwere und Aktivität der Erkrankung werden Lidveränderungen, die entzündliche Weichteilsymptomatik, das Ausmaß der Proptosis, die Motilität und Doppelbildwahrnehmung, die Benetzungssituation von Hornhaut und Bindehaut sowie die Sehnervenfunktion erhoben (34). Ebenso sollte eine laborchemische Untersuchung der SD-Funktion vorgenommen werden. Insbesondere bei klinisch nicht eindeutigem Befund ist die Bestimmung der SD-AK essenziell für die Diagnose der jeweiligen SD-Erkrankung (31).

Bildgebende Verfahren: Radiologische Untersuchungen liefern wichtige zusätzliche Informationen bezüglich der Menge und Verteilung des orbitalen Fett- / Muskelgewebes (31). Während das MRT bei einseitig oder besonders asymmetrischem Exophthalmus insbesondere bei Fehlen einer begleitenden SD-Erkrankung und euthyreoter Stoffwechsellaage sowie bei Verdacht auf ein Kompressionssyndrom indiziert ist, wird das CT vor chirurgischen Interventionen (Dekompression) hinzugezogen (3). Bei klinisch noch unauffälliger Motilität können mittels zusätzlicher Bildgebung signifikante Kontrastmittelaufhellungen im Bereich der Augenmuskeln dargestellt werden, die den frühzeitigen Einsatz antiinflammatorischer Medikamente rechtfertigen, um das Risiko von Langzeitfolgen zu minimieren (35). Auch die Untersuchung der SD mittels Sonographie kann bereits bei der Differentialdiagnostik oder zur Feststellung fibrosierter Augenmuskulatur helfen (23).

Stadieneinteilung: Zur Einteilung der Aktivität hat sich der Clinical Activity Score (CAS) bewährt, der sich aus 7 Punkten zusammensetzt und separat für beide Augen erhoben wird. Dabei gilt die EO als aktiv bei einem CAS von  $\geq 3/7$  und als inaktiv bei einem CAS von  $< 3$  (3). In **Tab. 2** sind die einzelnen Punkte des Scores dargestellt. Das Ausmaß der Proptosis kann mittels des Exophthalmometers nach Hertel durch Quantifizierung des Sagittalabstandes des Hornhautscheitels vom seitlichen Orbitalrand dokumentiert werden (30). Die EUGOGO hat zur Beurteilung des Schweregrads eine trichotomische Einteilung der EO in mild, moderat bis schwer oder Visus bedrohend vorgenommen, die sich im klinischen Alltag als ausreichend erweist (3). **Tab. 3** zeigt diese Einteilung.

**Tab. 1** Klinische Symptome & Befunde und Diagnostik der EO

Klinische Symptome & Befunde der EO	Diagnostik
<b>Entzündliche Weichteilsymptomatik</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Subjektiv               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spontan hervorgerufene Augenschmerzen</li> <li>• Bewegungsabhängige Augenschmerzen</li> </ul> </li> <li>- Objektiv:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lidschwellung</li> <li>• Chemosis (Bindehautschwellung)</li> <li>• Karunkel- und Plicaschwellung</li> <li>• Lidrötung</li> <li>• Bindehautrötung</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anamnese</li> <li>- Klinische Untersuchung des Patienten</li> <li>- Fotodokumentation</li> </ul>
<b>Exophthalmus</b>	Exophthalmometer nach Hertel
<b>Lidretraktion (durch Fibrose des Musculus levator palpebrae superioris und Exophthalmus)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Messung der Lidretraktion (Dalrymple-Zeichen)</li> <li>- Messung der Lidspalte</li> </ul>
<b>Lagophthalmus (unvollständiger Lidschluss)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Messung der Lidbeweglichkeit nach unten (Von-Graefe-Zeichen)</li> </ul>
<b>Hornhaut-/ Bindehautbenetzungsstörungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Spaltlampe</li> <li>- Beurteilung Lidschluss und Bell-Phänomen</li> <li>- Schirmer Test</li> </ul>
<b>Motilitätseinschränkung</b>	Messung der monokularen Beweglichkeit (Fixation auf Diagnostiklampe)
<b>Diplopie</b>	Erfragen von Doppelbildwahrnehmung anhand des Gorman Scores <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine</li> <li>- intermittierend</li> <li>- inkonstant</li> <li>- konstant</li> </ul>
<b>Optikuskompression</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Frühe Verfahren:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Visuell evozierte Potenziale</li> <li>• Pupillenreaktion</li> <li>• Farbsehen</li> <li>• Gesichtsfelduntersuchung</li> <li>• Bildgebung (MRT)</li> </ul> </li> <li>- Späte Verfahren               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Visusbestimmung</li> </ul> </li> </ul>

**Dalrymple-Zeichen** = Oberlidretraktion mit sichtbarem Sklerastreifen über dem Kornearand beim Blick geradeaus; **EO** = Endokrine Orbitopathie; **Von-Graefe-Zeichen** = Zurückbleiben des Oberlids beim Blick nach unten (30)

**Tab. 2** Beurteilung der Aktivität der EO anhand des CAS

Punkt	Beschreibung	Nein/Ja
	<b>Subjektive Einschätzung</b>	
1	Spontane Augenschmerzen	0/1
2	Bewegungsabhängiger Schmerz in den Augen	0/1
	<b>Objektive Einschätzung</b>	
3	Lidschwellung	0/1
4	Chemosis (Schwellung der Bindehaut)	0/1
5	Karunkel- oder Plica Schwellung	0/1
6	Rötung des Augenlids	0/1
7	Rötung der Bindehaut	0/1

**CAS** = Clinical Activity Score; **EO** = Endokrine Orbitopathie

**Tab. 3** Beurteilung des Schweregrads der EO gemäß der EUGOGO

Schweregrade EO	Beschreibung
Mild	Geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität, sodass der Einsatz von Immunmodulatoren oder chirurgische Interventionen nicht indiziert ist. Patienten weisen ein oder mehrere der folgenden Symptome auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lidretraktion bis 2 mm</li> <li>- Milde entzündliche Weichteilsymptomatik</li> <li>- Exophthalmus &lt;3 mm über dem rassen-/geschlechertypischen Durchschnitt</li> <li>- Keine oder intermittierende Doppelbilder</li> <li>- Hornhautbenetzungsstörungen, die sich mit Tränenersatzmittel behandeln lassen</li> </ul>
Moderat bis Schwer	Deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität, die den Einsatz von Immunsuppressiva während der aktiven Phase und chirurgische Interventionen nach Erreichen der passiven Phase rechtfertigen. Patienten weisen ein oder mehrere der folgenden Symptome auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lidretraktion <math>\geq 2</math> mm</li> <li>- Moderat oder schwere entzündliche Weichteilsymptomatik</li> <li>- Exophthalmus <math>\geq 3</math> mm über dem rassen-/geschlechertypischen Durchschnitt</li> <li>- Inkonstante oder konstante Doppelbilder</li> </ul>
Visus bedrohend	Optikuskompression und/ oder Expositionskeratopathie

**EO** = Endokrine Orbitopathie; **EUGOGO** = European Group on Graves' Orbitopathy

### 2.2.7. Therapieempfehlungen der EUGOGO

Neben der Behandlung der Grunderkrankung als Basistherapie sollte ein Therapieschema in Abhängigkeit von Aktivität und Schwere der EO entsprechend der Einteilung der EUGOGO erfolgen. Nachfolgend ist der von der EUGOGO im Jahr 2021 veröffentlichte klinische Leitfaden zur Behandlung der EO in einem Konsensus Statement zusammengefasst (3).

Basistherapie: Bei der Behandlung der Hyperthyreose kommen Thyreostatika zum Einsatz. Zu den häufig verwendeten zählen Thiamazol und Carbimazol (21).

Supportive Maßnahmen: Bei allen EO-Patienten ist von einer mehr oder minder ausgeprägten Benetzungsstörung auszugehen. Daraus resultierende lokale Beschwerden, wie Trockenheit, Druckgefühl hinter den Augen und Bindehautentzündung, können mit konservierungsstofffreien Tränenersatzmitteln behandelt werden. Zudem können Lymphdrainagen, Prismenfolien bei Doppelbildern oder die Verabreichung von Botulinumtoxin bei Lidretraktionen und Glabellafalten helfen (36).

Aktive Phase: Bei der milden EO ist zusätzlich zur Basistherapie die Kontrolle von Risikofaktoren, Behandlung lokaler Beschwerden sowie fakultativ eine 6-monatige Supplementierung mit dem Antioxidans Selen, das zur Reduktion des erhöhten oxidativen Stresslevels im Rahmen der EO beiträgt, als suffizient anzusehen. Bei frühzeitiger Einnahme konnten bereits hiermit positive Auswirkungen auf den Orbitabefund, die Lebensqualität und Progression der Erkrankung erzielt werden (3, 9).

Bei der moderat bis schweren aktiven EO gelten Thyreostatika und die intravenöse (i.v.) Glukokortikoid-Gabe, auch i.v. Pulstherapie genannt, als Goldstandard. Ein üblicher Wirkstoff für die systemische Anwendung von Glukokortikoiden ist Methylprednisolon (MP). Dabei konnte die Überlegenheit einer i.v. Pulstherapie gegenüber der oralen Einnahme belegt werden (37). Als Erstlinientherapie wird daher eine Kombination aus 4.5 g (Kumulativedosis über 12 wöchentliche Infusionen) i.v. MP ggf. in Kombination mit Mycophenolat-Natrium empfohlen (38). Bei schweren Verläufen oder dem Vorhandensein von Doppelbildern können alternativ höhere Kumulativedosen bis zu 8 g i.v. MP als Monotherapie verabreicht werden. Entscheidend ist der frühzeitige Einsatz der antiinflammatorischen und immunsuppressiven Therapie, da deren Wirkung 18 Monate nach Ausbruch der Erkrankung signifikant nachlässt (3, 39). Als Zweitlinientherapie stehen **(a)** ein zweiter Zyklus i.v. MP (Kumulativedosis 7.5 g), **(b)** orales Prednison/ Prednisolon in Kombination mit den Immunsuppressiva Cyclosporin oder Azathioprin **(c)** eine Retrobulbärbestrahlung kombiniert mit oralen oder i.v. Steroiden oder die beiden mAK **(d)** Rituximab und **(e)** Tocilizumab zur Verfügung. Der mAK TPT hingegen ist bisher nur in den USA zugelassen. Die europäische Marktzulassung soll im Rahmen der Phase-3b/4-Studie HZNP-TEP-402 erwirkt werden. Generell gilt, dass die medikamentöse

Therapie den definitiven Therapieoptionen, hierzu zählen die Radiojodtherapie oder Thyreoidektomie, vorgezogen werden sollte.

Bei einem Visus bedrohenden Orbitabefund sollte i.v. MP hochdosiert (500-1000mg) als Einmaldosis alle 2 Tage über eine Woche verabreicht werden. Bei Nichtansprechen sollte eine sofortige chirurgische Entlastungsoperation innerhalb von 1 bis 2 Wochen eingeleitet werden.

Inaktive Phase: Nach Erreichen einer über 6 Monate andauernden stabilen inaktiven EO und euthyreoten Stoffwechsellage können residuale Schäden zur ästhetischen und funktionellen Regeneration des Orbitabefundes operativ saniert werden. Dabei sollte im Rahmen der rehabilitativen Chirurgie eine bestimmte Reihenfolge eingehalten werden:

- 1) Knöcherner Entlastungsoperation, fakultativ mit orbitaler Fettresektion
- 2) Augenmuskelchirurgie
- 3) Lidchirurgie

### **2.2.8. Zusammenfassung**

Die Therapie der EO stellt eine komplexe Herausforderung dar. Einerseits, da der Zeitpunkt der antiinflammatorischen Therapie über Intensität und Verlauf der Erkrankung entscheidet, andererseits, da bisherige Behandlungsstrategien zwar Teilaspekte der Erkrankung, nicht aber deren Pathogenese beeinflussen können (39). Betroffene Patienten sollten daher schnellstmöglich in spezialisierte Zentren überwiesen werden (3, 22), um eine fachgerechte interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Internisten, Endokrinologen, Ophthalmologen, Nuklearmedizinern, Chirurgen und Strahlentherapeuten sicherzustellen. Oberstes Ziel sollte neben der Behandlung der Grunderkrankung das Ausschalten von Risikofaktoren sowie bei korrekter Indikationsstellung der frühzeitige Einsatz antiinflammatorischer Medikamente sein (3). Neben dem Goldstandard von i.v. MP in Kombination mit Mycophenolat-Natrium wird nun große Hoffnung in den mAK TPT gesetzt. Dieser richtet sich gegen den IGF-1-R, welcher neben dem TSHR eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der EO einzunehmen scheint (13, 19).

### **3. Die HZNP-TEP-402 Studie**

Nachdem im ersten Abschnitt ein Überblick der EO gegeben wurde, soll im folgenden Abschnitt die HZNP-TEP-402 Studie vorgestellt werden, um die auf den Ambulanzfragebögen erfassten Untersuchungsparameter in einen sinnvollen Kontext setzen zu können.

#### **3.1. Rationale**

Der Wirkstoff TPT wurde am 21. Januar 2020 von der FDA in den USA zur Behandlung der EO unter dem Handelsnamen TEPEZZA® zugelassen. Die Phase-3b/4, doppelverblindete, randomisierte, multizentrische, internationale Studie mit paralleler Zuteilung namens HZNP-TEP-402 wird aufgrund von Post-Marketing Auflagen der FDA zur Durchführung einer deskriptiven Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und des Nachbehandlungsbedarfs verschiedener Mengen von TPT-Infusionen bei Erwachsenen mit EO durchgeführt (14).

##### **3.1.1. Wirkprinzip**

TPT, ein humaner mAK, bindet als IGF-1-R-Inhibitor den IGF-1-R und verhindert dadurch dessen Aktivierung durch die beiden natürlich vorkommenden Liganden IGF-1 und IGF-2. Der IGF-1-R gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, der auf vielen Zelltypen, unter anderem auf orbitalen Fibroblasten, exprimiert wird. Eine durch diesen Rezeptor vermittelte Signalkaskade wirkt sich auf die Zellproliferation, Differenzierung und Entzündungsaktivität aus. Zusätzlich scheint TPT die Anzahl an IGF-1-R einerseits mittels Internalisierung und Abbau zu reduzieren. Und andererseits die Aktivierung von Fibrozyten, Vorläuferzellen der orbitalen Fibroblasten, die maßgeblich an der Pathogenese der EO beteiligt sind (29) zu verhindern. TPT vermag dadurch zielgerichtet den der EO zugrunde liegenden immunologischen Prozess zu blockieren, der zu orbitalen Weichgewebeentzündungen, Fettgewebezunahme und Augenmuskelfibrose führt (40).

#### **3.2. Studienziele**

Die für das Verständnis der vorliegenden Arbeit relevanten Studienziele wurden sinngemäß dem klinischen Studienprotokoll entnommen und ins Deutsche übersetzt (14).

##### **3.2.1. Hauptziel**

Hauptziel der Studie ist es, die Sicherheit und Verträglichkeit von TPT anhand dreier unterschiedlich langer Behandlungsdauern (4, 8 und 16 Infusionen) sowie den Nachbehandlungsbedarf zu bewerten.

### 3.2.2. Nebenziele

Zusätzlich sollen bei der Woche (W)12- und W24-Visite für die Behandlungsdauern mit 4 und 8 Infusionen sowie bei der W48-Visite für die Behandlungsdauer mit 16 Infusionen folgende Parameter bestimmt werden:

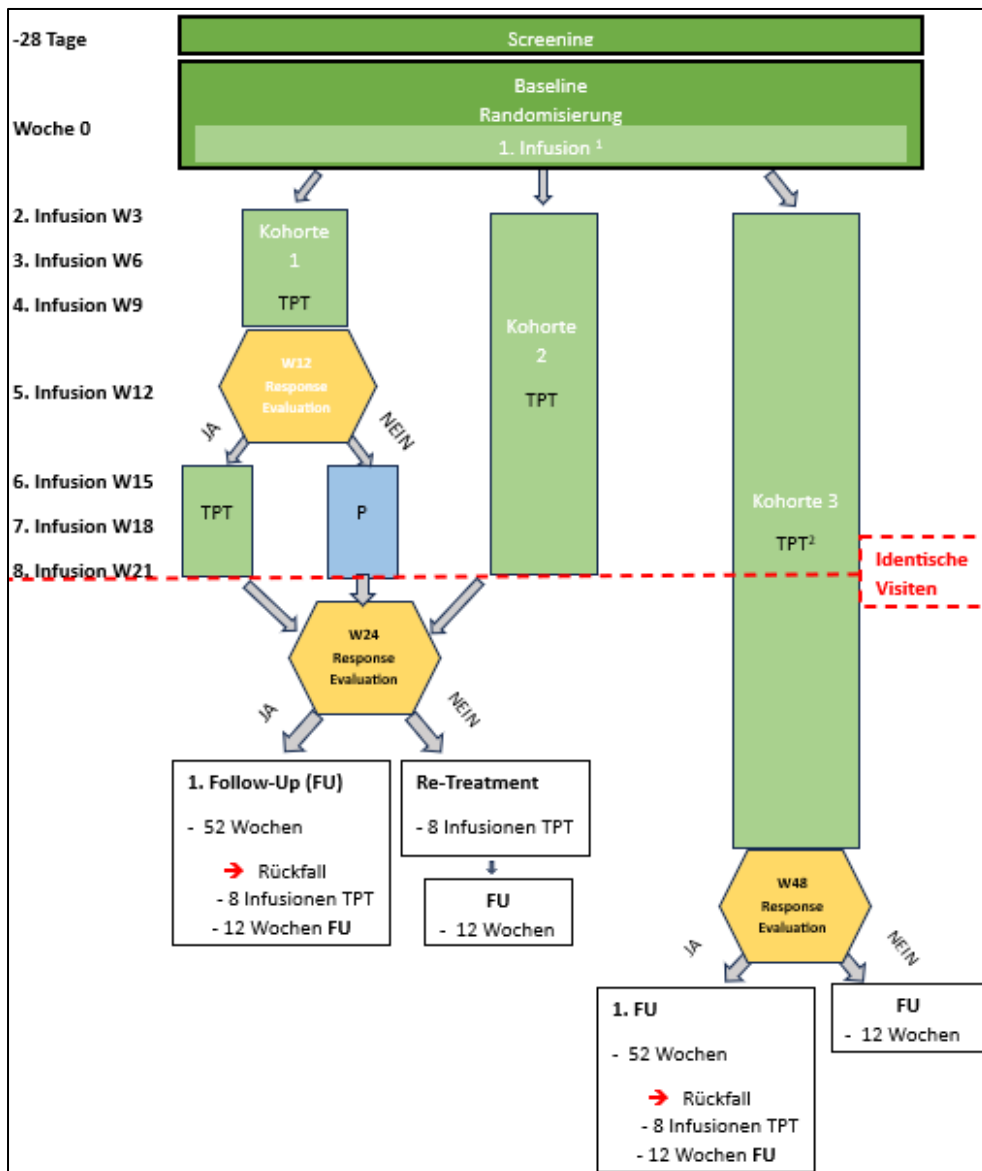
- 1) Veränderung der Proptosis am Studienauge.
- 2) Prozentsatz an Respondern, deren Proptosis sich um  $\geq 2$  mm gemessen am BL-Wert am Studienauge verringert ohne, dass sich das andere Auge um  $\geq 2$  mm verschlechtert.
- 3) Der Prozentsatz an Respondern, deren Proptosis sich um  $\geq 2$  mm verringert **und** deren CAS sich um  $\geq 2$  Punkte reduziert gemessen am BL-Wert ohne, dass es am anderen Auge zu einer korrespondierenden Verschlechterung der Proptosis oder des CAS kommt.
- 4) Prozentsatz an Respondern, deren beidseitige Doppelbild-Problematik sich ausgehend vom BL-Befund verbessert oder verschwindet.
- 5) Änderungen in der Bewertung des Graves' Ophthalmopathy Quality of Life (GO-QoL) Fragebogens.
- 6) Anzahl an Studienteilnehmern, die innerhalb der ersten Follow-Up Periode ein Aufflammen der EO erleben.
- 7) CAS:
  - 7.1 Prozentsatz der Patienten mit einem CAS von 0 oder 1, deren CAS zur BL-Visite bei  $\geq 3$  lag (aktive EO).
  - 7.2 Prozentsatz der Patienten, die eine Verbesserung hinsichtlich spontaner Schmerzen und bewegungsabhängiger Schmerzen an den Augen beschreiben.
- 8) Auswirkung von TPT auf die Serum Biomarker für Patienten mit BL-CAS  $\geq 3$ , Pharmakokinetik (PK) und Anti-Drug-Antikörper (ADA).

### 3.2.3. Studienziele der Sicherheit und Verträglichkeit

- 1) Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs, engl.: treatment-emergent adverse event). Die Schwere und Intensität werden gemäß den Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) bewertet.
- 2) TEAEs mit besonderem Interesse (AESI, engl.: adverse events of special interest). Hierzu zählen: Infusionsreaktionen, Hyperglykämie, Hörbeeinträchtigung, Entstehung einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) oder Exacerbation einer bestehenden CED.
- 3) Vitalparameter

### 3.3. Studiendesign und Patientenrekrutierung

Bevor die Untersuchungsparameter gemäß dem Prüfplan erhoben und auf den Ambulanzfragebögen dokumentiert werden, müssen zunächst passende Studienteilnehmer akquiriert werden. Das Screening (Scr), das über die Studieneignung eines Patienten entscheidet, findet innerhalb von 4 Wochen zur BL-Visite (Woche 0) statt. Dabei handelt es sich um eine Voruntersuchungsphase, die mindestens einen Termin zur Untersuchung des Patienten an der Klinik beinhaltet (41). Die Rekrutierung von potenziellen Studienteilnehmern erfolgt größtenteils im Rahmen der Orbitasprechstunde der Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz. Diese ist Teil eines interdisziplinären Versorgungskonzepts für Patienten mit Orbitaerkrankungen, speziell der EO. Als Ansprechpartner stehen ein spezialisiertes Team der Augenklinik sowie Mitarbeiter des molekularen Schilddrüsenlabors der 1. Medizinischen Klinik zur Verfügung, Daneben besteht eine enge Zusammenarbeit mit der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik und Poliklinik sowie dem Institut für Strahlentherapie, Neuroradiologie und Neurochirurgie der Universitätsmedizin Mainz. Eine weitere Möglichkeit zur Studienteilnahme besteht über eine schriftliche oder telefonische Kontaktaufnahme betroffener Patienten mit teilnehmenden Prüfzentren. International werden bis zu 300 geeignete Patienten am Tag der BL-Visite doppelverblindet für eine der folgenden Behandlungsdauern randomisiert: 4 Infusionen mit TPT, gefolgt von entweder 4 weiteren Infusionen des Prüfpräparats oder 4 Infusionen Placebo (Kohorte 1); 8 Infusionen mit TPT (Kohorte 2) oder 16 Infusionen TPT (Kohorte 3). **Abb. 1** zeigt das grundlegende Prinzip der Infusionsschemata sowie des Studiendesigns auf. Die Stratifizierung erfolgt anhand des CAS [ $\geq 3$  (aktiv) vs.  $< 3$  (inaktiv)] und Schweregrads der EO (schwere Erkrankung, definiert durch eine Proptosis zur BL, die sowohl über dem geschlechter- als auch rassentypischen Durchschnitt liegt und mit Doppelbildern einhergeht vs. nicht-schwere Erkrankung) (14).



**Abb. 1** Schema der Visiten für Kohorten 1 bis 3 \* Die Abbildung wurde in Anlehnung an das Studienprotokoll erstellt. **FU** = Follow-Up; **P** = Placebo; **TPT** = Teprotumumab; **W** = Woche  
<sup>1</sup>Infusionen werden im Abstand von 3 Wochen einmal verabreicht  
<sup>2</sup>Ab W24 folgen 8 weitere Infusionen TPT bis W45

### 3.4. Beteiligte Personen

Zur erfolgreichen Durchführung klinischer Studien wird spezialisiertes Studienpersonal benötigt. Der Principal Investigator (PI) oder Prüfarzt ist der maßgeblich verantwortliche Wissenschaftler im Rahmen einer klinischen Studie oder eines Forschungsprojekts. Er ist es, der über den finalen Einschluss eines Patienten in eine Studie entscheidet und sicherstellt, dass die Studie am Prüfzentrum gemäß dem Prüfplan in Einklang mit allen geltenden Vorschriften, die den Schutz des Menschen betreffen, durchgeführt wird und den höchsten Standards der medizinischen und klinischen Forschungspraxis unterliegt. Dabei sollte sich der PI an die Prinzipien der GCP halten (1). Er ist ebenso für die Bereitstellung von Kopien des klinischen Studienprotokolls sowie weiterer studienrelevanter Dokumente an alle Beteiligten

verantwortlich. Darüber hinaus ist er für die Prüfsubstanzbilanzierung (engl.: drug accountability) sowie die Delegation der Infusionsvorbereitungen an einen unverblindeten Pharmazeuten zuständig. Zudem wird seine Unterschrift nach jeder erfolgten Visite zur Überprüfung der eingetragenen Daten benötigt. So soll auch die Sicherheit in der Klinik zu jedem Zeitpunkt garantiert werden und im Falle von unerwünschten Ereignissen (AEs, engl.: adverse events) oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAEs, engl.: serious adverse events) eine unmittelbare Meldung an den Sponsor garantiert werden (14). Unterstützt wird der PI von weiterem Studienpersonal. Studienassistenten oder Study Nurses beispielsweise sind für die Vorauswahl von Studienteilnehmern, die Organisation und Durchführung der Visiten (Kommunikation mit Studienteilnehmern, Blutabnahmen, Verabreichung des Prüfpräparats), Verwaltung und Pflege der patientenspezifischen Studienordner oder den Versand von Laborproben und Prüfpräparaten verantwortlich. Die Datenverarbeitung und -eingabe von den Ambulanzfragebögen und weiterer studienspezifischer Dokumente in die eCRFs wird von dem Data Coordinator übernommen. Um sicher zu stellen, dass die Studie gemäß dem Studienprotokoll durchgeführt wird, entsendet der Sponsor Monitore. Diese treten einerseits vor Initiierung der Studie mit dem Prüfzentrum in Kontakt, um alle Vorgaben und Abläufe des Prüfplans im Detail zu besprechen und andererseits fungieren diese während des laufenden Studienbetriebs als Hauptansprechpartner. Der Monitor besucht zudem in regelmäßigen Abständen das Prüfzentrum, um den Studienprogress zu besprechen oder die eCRFs auf Vollständigkeit, Richtigkeit und Übereinstimmung mit den Quelldokumenten zu überprüfen. Dieses Vorgehen wird Quelldatenvergleich (engl.: source data verification) genannt. Im weiteren Verlauf kann es zudem zu Audits, eine Prüfung der Studienumsetzung und des Daten-Managements vor Ort durch den Sponsor persönlich oder Kontrollen der FDA kommen (14). Für die Vorbereitung von Monitorbesuchen und Audits sowie das Qualitätsmanagement ist insbesondere der Study Coordinator verantwortlich.

## 4. MATERIAL UND METHODEN

### 4.1. Datenextraktion

Zur Erstellung der Ambulanzfragebögen und zum Verständnis der darauf enthaltenen Parameter wird ein umfangreiches Wissen der Studieninhalte von HNZN-TEP-402 vorausgesetzt. Um dies zu gewährleisten, erhielt das Studienpersonal vor Initiierung der Studie Zugriff auf sämtliche studienrelevante Dokumente, die von Horizon Therapeutics U.S.A., Inc. herausgegeben wurden. Da im Laufe der Studie immer wieder Änderungen (engl.: amendments) an den Original-Fassungen vorgenommen wurden, wird im weiteren Verlauf stets auf die aktuelle Version verwiesen. Die drei zur Erstellung der Ambulanzfragebögen essenziellen Dokumente sind zum einen das klinische Studienprotokoll „*Clinical Trial Protocol for Teprotumumab, Version 7.0, Amendment 6 (19. Dezember 2023)*“ (14) zum anderen die beiden eCRF-Ausfüllhinweise „*HNZN-TEP-402 eCRF Completion Guidelines, Final Version 5.0 (26. Juni 2023)*“ (42) und die „*Subject Case Report Forms, 02.023 CWM Master (05. April 2022)*“ (43), welche primär die Dateneingabe in die eCRFs erleichtern sollen. In der „*Investigator’s Brochure for Teprotumumab Human Anti-IGF-1-Receptor Antibody Thyroid Eye Disease, Edition 14.0 (21. März 2023)*“ (40) werden allgemeine Hintergrundinformationen zum Wirkstoff TPT in Zusammenhang mit der EO bereitgestellt.

#### 4.1.1. Klinisches Studienprotokoll

Für einen ersten Eindruck vom zeitlichen und inhaltlichen Ablauf der Visiten für alle 3 Kohorten können die im „*Clinical Trial Protocol for Teprotumumab*“ gezeigten tabellarischen Übersichten hinzugezogen werden. Diese Übersichten wurden vereinfacht bis zur W24-Visite in **Abb. 2** zusammengefasst, angepasst und ins Deutsche übersetzt. Es bietet sich an, die Visiten und dazugehörigen Ambulanzfragebögen bis zur W24-Visite vorzustellen, da während dieser Erstbehandlungsphase (engl.: Initial Treatment Period) alle 3 Kohorten identische Abläufe aufweisen und in W24 zudem ein erster Behandlungsendpunkt (EOT, engl.: End-of-Treatment) für die Kohorten 1 und 2 erreicht ist. Da aus dem Studienprotokoll nicht der inhaltliche Ablauf für einen außerplanmäßigen Besuch (USV; engl.: Unscheduled Visite) hervorgeht, wurde die Tabelle anhand der eCRF-Ausfüllhinweise um diese Visite erweitert. Ebenfalls von Interesse sind die im Studienprotokoll beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien, deren Bewertung im Rahmen der Scr- und BL-Visite über den Verbleib des Patienten in der Studie entscheidet. Für eine übersichtliche Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden diese aus dem Studienprotokoll extrahiert, ins Deutsche übersetzt und in je einer Tabelle dargestellt (**Tab. 4** und **Tab. 5**, Anhang). Dem Abschnitt „10 Source documentation and investigator files“ kann exakt entnommen werden, welches Mindestmaß an Dokumentation von Quelldokumenten vorliegen muss, um die regulatorischen Anforderungen zu erfüllen.

Hierzu zählen die Dokumentation von:

- Der medizinischen Vorgeschichte, körperlichen Verfassung und Diagnosen vor Studieneinschluss des Patienten, und zwar in der Ausführlichkeit, dass daraus hervorgeht, dass alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt sind.
- Der Prüfungsnummer, zugewiesenen Patientennummer und dem Beleg, dass die Einwilligungserklärung eingegangen ist. Diese Informationen müssen mittels Unterschrift und Datum auf Verlaufsnotizen festgehalten werden.
- Unterschriebenen und datierten Verlaufsnotizen für jeden Patienten.
- Aufzeichnungen jeder einzelnen Visite inklusive der stattgefundenen Untersuchungen. Diese müssen dem ausführenden Studienpersonal zugeordnet werden können.
- Der Abgabe und Rückläufen der Studienmedikation.
- Den Kontrollen der Laborergebnisse durch den PI oder qualifiziertes Studienpersonal.
- Den AEs mit Start- und Stopppdatum, ergriffenen Maßnahmen sowie deren Ausgang.
- Der Kenntnisnahme jeder AE durch den PI mittels Unterschrift.
- Der Begleitmedikation (Start – und Stopppdatum, Indikation).
- Der Verfassung des Patienten bis zum Studienende oder bei vorzeitigem Studienabbruch.

#### **4.1.2. eCRF-Ausfüllhinweise**

Die zweite Informationsquelle stellen die „*HZNP-TEP-402 eCRF Completion Guidelines*“ dar. Diese bilden alle Punkte ab, die im Rahmen der eCRF-Eingabe relevant werden. Hierzu gehören zunächst allgemeine Anweisungen zur Einrichtung der eCRFs. Weiter wird der Umgang mit Rückfragen (Queries) seitens des EDC-Systems Medidata Rave oder des Monitors zu eingetragenen Daten in den eCRFs beschrieben oder das Prozedere zum Anlegen eines neuen Patienten (engl.: subject). Darauf folgen spezifische Ausfüllhinweise zu den Untersuchungsparametern. Hierzu zählen die Patienteninformation, Einwilligungserklärung (ICF, engl.: informed consent form), demographische Daten, Ein – und Ausschlusskriterien, die Genussmittelanamnese, die medizinische Vorgeschichte, Vitalzeichen, Laborwerte, Ergebnisse der augenärztlichen Untersuchungen, die Vervollständigung des GO-QoL Fragebogens, die Pharmakokinetik, die Auswahl des Studienauges, die Randomisierung, Informationen zum Ablauf der Medikamentenvergabe, die Dokumentation von AEs sowie Begleitmedikation, Protokollabweichungen und die Eingabe von USVs. Die dritte Quelle bilden die „*Subject Case Report Forms*“. Beginnend beim Scr bis hin zur letzten Visite werden darin alle Antwortmöglichkeiten aufgeführt, die während der Eingabe einer Visite möglich sind und auf mögliche Problemfelder hingewiesen.

### 4.1.3. Investigator's Brochure

Bei der vierten Informationsquelle handelt es sich um ein Dokument, welches weniger bei der Erstellung der Fragebögen, sondern viel mehr bei der Interpretation und Weiterverarbeitung der erhobenen klinischen Daten half. In der „*Investigator's Brochure for Teprotumumab Human Anti-IGF-1-Receptor Antibody Thyroid Eye Disease*“, kurz IB, wird der Wirkstoff TPT eingehend vorgestellt. Nach einer Einführung zum Krankheitsbild und zur Pathogenese der EO, wird der Wirkmechanismus von TPT, dessen chemische Struktur, Lagerungsempfehlungen für den Wirkstoff sowie empfohlene Infusionssysteme, bisherige Erfolge im Rahmen von in vitro und in vivo Studien zur Behandlung der EO und bereits dokumentierte unerwartete Ereignisse unter TPT dargelegt. Letzt genannter Punkt half dabei, im Rahmen der Visiten die unerwünschten Ereignisse auf deren adäquate Benennung und Einstufung hin zu kontrollieren und dadurch Queries seitens des EDC-Systems nach erfolgter Datenübertragung in die eCRF zu reduzieren.

### 4.2. Datenverarbeitung

Basierend auf dem Inhalt der drei spezifischen Studiendokumente konnten die geforderten Untersuchungsparameter je Visite extrahiert und bei Bedarf in **Abb. 2** ergänzt werden. Die gesammelten Parameter wurden für jede Visite in ein Microsoft Office 365 Word Dokument eingepflegt und dem Schema eines Ambulanzfragebogens folgend angeordnet. Zur Orientierung dienten Fragebögen abgeschlossener klinischer Studien des molekularen Schilddrüsenlabors, um eine Kontinuität im Dokumenten-Design beizubehalten. Zuletzt wurden die Ambulanzfragebögen für deren Freigabe dem PI und Study Coordinator vorgelegt.

	Screening	Erstbehandlungsphase										
Visite	Scr 1/2/3	1	2	3	4	5	6	7	8	EOT1	USV	
Woche <sup>1</sup>	-28 Tage	BL/ W0	W3	W6	W9	W12	W15	W18	W21	W24	Nach Bedarf	
Einverständniserklärung	X											
Ein- und Ausschlusskriterien	X	X										
Demographische Daten und bestehende Medikation	X											
Medizinische Vorgeschichte <sup>2</sup>	X	X										
Größe	X											
Gewicht	X					X				X	X*	
Randomisierung		X										
<b>Wirksamkeitsbewertung</b>												
CAS	X	X		X		X		X		X	X*	
Proptosis und beidseitige Doppelbilder	X	X		X		X		X		X	X*	
GO-QoL Fragebogen		X				X				X		
Response Evaluation						X				X		
<b>Sicherheitsbewertung</b>												
Schwangerschaftstest <sup>3</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Vitalparameter <sup>4</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Sehschärfe	X	X				X				X		
<b>Klinisches Labor<sup>5</sup></b>												
- Chemie	X	X				X				X	X*	
- Schilddrüsenwerte	X	X				X				X	X*	
- Blutbild	X	X				X				X	X*	
- HbA1c	X	X		X		X		X		X	X*	
- Nüchternblutglukose	X	X		X		X		X		X	X*	
- ADA/ NbA Proben		X				X				X	X*	
AE/SAE Erfassung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X*	
Begleitmedikation	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X*	
PK-Proben <sup>6</sup>		X				X				X		
Biomarker Proben <sup>7</sup>		X				X				X		
Infusion		X	X	X	X	X	X	X	X	X <sup>8</sup>		

**Abb. 2** Zeitliche und inhaltliche Übersicht der Visiten bis W24 für alle 3 Kohorten. **ADA** = Anti-Drug-Antikörper; **AE** = adverse event (unerwünschtes Ereignis); **BL** = Baseline; **CAS** = Clinical Activity Score; **EO** = Endokrine Orbitopathie; **EOT** = End-of-Treatment (Behandlungsendpunkt); **GO-QoL** = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life; **HbA1c** = Glykiertes Hämoglobin; **MB** = Morbus Basedow; **NbA** = neutralizing antibody (neutralisierender Antikörper); **NR** = Non-Responder; **PK** = Pharmakokinetik; **QoL** = quality of life (Lebensqualität); **SAE** = serious adverse event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis); **Scr** = Screening; **W** = Woche

\*Diese Untersuchungen werden nach Bedarf durchgeführt.

<sup>1</sup> Für alle Visiten ab W3 werden ± 5 Tagen Differenz zum errechneten nächsten Termin toleriert.

<sup>2</sup> Unter dem Punkt wird die Krankengeschichte der EO und des MB sowie vergangene Operationen, Allergien, körperliche Befunde und Beeinträchtigungen sowie, wenn zutreffend, das Startdatum der Menopause, aufgeführt.

<sup>3</sup> Frauen im gebärfähigen Alter, hierzu gehören auch 1) Frauen, deren Menopause <2 Jahre vorm Scr eingesetzt hat 2) Frauen mit nicht medikamentös-assoziiertes Amenorrhoe, die <12 Monate vorm Scr eingesetzt hat 3) Frauen, denen nicht OP-bedingt Eierstöcke oder der Uterus fehlen, machen einen Serum Schwangerschaftstest im Rahmen der Scr-Visite und Urin Schwangerschaftstests in allen darauffolgenden Visiten VOR Beginn der Infusion.

<sup>4</sup> Hierzu zählen Blutdruck, Pulsfrequenz, Atemfrequenz, Körpertemperatur. Die Werte werden VOR der Infusion erhoben. Ausnahmen bilden die BL- sowie W3-Visite in der diese sowohl VOR als auch NACH der Infusion erhoben werden.

<sup>5</sup> Die Blutproben für das klinische Labor werden VOR den Infusionen genommen; zur Bestimmung der Nüchternblutglukose sollte eine Nahrungskarenz von 3 Stunden eingehalten werden.

<sup>6</sup> PK-Proben, werden im Rahmen der BL- Visite sowohl VOR als auch NACH der Infusion mittels Blutentnahmen gewonnen. Für NR mit einem zweiten Behandlungszyklus werden in W24 PK-Proben VOR und NACH der Infusion entnommen.

<sup>7</sup> Biomarker Proben werden im Rahmen der BL-, W12- und W24-Visite VOR der Infusion bei Patienten mit einem BL-CAS  $\geq 3$  gesammelt.

<sup>8</sup> Kohorte 3 und NR aus Kohorte 1 und 2 mit zweiten Behandlungszyklus erhalten bei der W24- Visite eine Infusion.

## 5. DATENAUSWERTUNG

### 5.1. Deskriptive Statistik

Für die Erstbehandlungsphase, angefangen beim Scr bis zum ersten EOT, wurden 10 Ambulanzfragebögen mit identischem Aufbau für alle 3 Kohorten konzipiert. Für die W24-Visite wurde zudem für Non-Responder aus Kohorte 1 und 2, die einen zweiten Behandlungszyklus wählen und Studienteilnehmer der Kohorte 3, die planmäßig weitere 8 Infusionen erhalten, ein separater Ambulanzfragebogen zur Dokumentation der Infusion und der zweiten Blutentnahme benötigt. Auch für einen USV wurde ein Ambulanzfragebogen konzipiert, sodass final 12 Ambulanzfragebögen erstellt wurden. Dabei zeigt sich, dass die Fragebögen der W3-, W9-, W15- und W21-Visite identisch aufgebaut sind. Gleiches gilt für die Fragebögen der W6- und W18-Visite. Des Weiteren gleichen sich die BL-(Woche 0), W12- sowie W24- Visite bis auf wenige Parameter in ihrem Aufbau: das Gewicht wird in W12 und W24 bestimmt, bei der BL nicht. Zudem werden ausschließlich beim Scr und bei der BL-Visite die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgt einmalig bei der BL-Visite vor Verabreichen der ersten Infusion. Die medizinische Vorgeschichte wird zum Scr erfasst. Die Response Evaluation findet für Kohorte 1 erstmalig in W12 statt. Die zweite Responder Evaluation erfolgt für Kohorte 1 und 2 in W24. Insgesamt weisen die Scr-Visite und deren korrespondierender Ambulanzfragebogen die geringsten Übereinstimmungen mit den darauffolgenden Visiten und den dazugehörigen Fragebögen auf. Dies geht aus der **Abb. 2** anschaulich hervor.

### 5.2. Baseline-Ambulanzfragebogen

Im Folgenden wird der zwei Seiten umfassende BL-Ambulanzfragebogen vorgestellt. Dies bietet sich an, da der Fragebogen nahezu alle im Verlauf der Studie geforderten Untersuchungsparameter beinhaltet. Zudem werden die Befunde der BL-Visite als Referenz für die Bewertung der Studienziele hinsichtlich der Wirksamkeit von TPT hinzugezogen. Die jeweiligen Textbausteine und Untersuchungsparameter sind zur leichteren Orientierung durchnummeriert (**Abb. 3**). Eine Erklärung zu den relevanten Inhalten erfolgt in Form von einer tabellarischen Übersicht (**Tab. 6**).


Visite: Woche 0 Baseline	Datum der Visite: _____	Pat.: _____	[1]
Name: _____	 <b>UNIVERSITÄTSmedizin.</b> <small>MAINZ</small> <b>I. Med. Klinik – SP Endokrinologie</b> <b>Ambulanz Prof. Dr. G. J. Kahaly</b> Universitätsmedizin, Gebäude 303, 1.OG Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz <b>Labor Prof. Dr. G. J. Kahaly</b> Tel.: 06131 / 17-2290 Fax.: 06131 / 17-3460 [3]		
Vorname: _____			
Geb.-Datum: _____			
Datum: _____ [2]			
<b>Ambulanzbogen</b>			
<b>HZNP-TEP-402</b>			
Zustimmung des Studien Teilnehmers/in zur weiteren Teilnahme an der Studie erhalten <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein [4]			
Nebenwirkungen (AE) vorhanden <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja (Vermerk der aufgetretenen AE auf AE-Log) [5]			
<input type="checkbox"/> GO-QoL [6]		<input type="checkbox"/> Ein-/Ausschlusskriterien geprüft [7]	
<input type="checkbox"/> männlich			
<input type="checkbox"/> weiblich [8] Wechseljahre: <input type="checkbox"/> ja, seit _____ <input type="checkbox"/> nein Schwangerschaftstest LOT Nr.: _____ [9]			
<input type="checkbox"/> Studien Teilnehmerin auf Notwendigkeit der sexuellen Abstinenz hingewiesen; Studien Teilnehmerin stimmt zu: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein [10]			
<input type="checkbox"/> Studien Teilnehmerin auf Pflicht zur Nutzung von 2 effektiven Verhütungsmethode informiert: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein [10]			
<b>Anamnese</b>			
Nikotin: <input type="checkbox"/> ja, seit _____ <input type="checkbox"/> nein, abstinent seit: _____ (Jahre geraucht: _____) Zigaretten/Tag: _____ PY: _____			
Sonstige Genussmittel: <input type="checkbox"/> ja, was und seit wann/Jahre: _____ <input type="checkbox"/> nein, (abstinent seit: _____) [11]			
<b>Vor Infusion</b>	RR: ____ / ____ mmHg	Puls: ____ bpm	Atemfrequenz ____/min
			Temp.: ____ °C ____ Uhr <input type="checkbox"/> Ohr <input type="checkbox"/> Achsel
<b>Nach Infusion</b>	RR: ____ / ____ mmHg	Puls: ____ bpm	Atemfrequenz ____/min
			Temp.: ____ °C ____ Uhr <input type="checkbox"/> Ohr <input type="checkbox"/> Achsel
<b>[12]</b>			
<b>Clinical Activity Score (CAS): [13]</b>			
Rechts (OD)		Links (OS)	
Schmerzen re: <input type="checkbox"/> spontan <input type="checkbox"/> bewegungsabhängig		Schmerzen li: <input type="checkbox"/> spontan <input type="checkbox"/> bewegungsabhängig	
Schwellung re: <input type="checkbox"/> Lid <input type="checkbox"/> Bindehaut <input type="checkbox"/> Karunkel		Schwellung li: <input type="checkbox"/> Lid <input type="checkbox"/> Bindehaut <input type="checkbox"/> Karunkel	
Rötung re: <input type="checkbox"/> Lid <input type="checkbox"/> Bindehaut		Rötung li: <input type="checkbox"/> Lid <input type="checkbox"/> Bindehaut	
CAS: ____/7		CAS: ____/7	
<b>Gorman Score für Doppelbilder: [14]</b>			
<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> intermittierend <input type="checkbox"/> inkonstant <input type="checkbox"/> konstant			
Studienauge: <input type="checkbox"/> Rechts (OD) <input type="checkbox"/> Links (OS) [15]			
Blutentnahme <u>nüchtern</u> vor Infusion: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Uhrzeit: _____			
Blutentnahme nach Infusion: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Uhrzeit: _____ <input type="checkbox"/> Linker <input type="checkbox"/> rechter Arm [16]			
Urin	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Uhrzeit: _____ [17]		
Datum: _____	Unterschrift: _____	Unterschrift Kahaly: _____ [18]	
HZNP-TEP-402		1 von 2	
Version 1.2, gemäß Protokoll V5.0 [1]			

Abb. 3 Baseline-Ambulanzfragebogen, Seite 1

Visite: Woche 0 Baseline Datum der Visite: \_\_\_\_\_ Pat.: \_\_\_\_\_ [1]

Name: \_\_\_\_\_  
 Vorname: \_\_\_\_\_  
 Geb.-Datum: \_\_\_\_\_  
 Datum: \_\_\_\_\_ [2]

**JG|U UNIVERSITÄTSmedizin.**  
 MAINZ  
**I. Med. Klinik – SP Endokrinologie**  
**Ambulanz Prof. Dr. G. J. Kahaly**  
 Universitätsmedizin, Gebäude 303, 1.OG  
 Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz  
**Labor Prof. Dr. G. J. Kahaly**  
 Tel.: 06131 / 17-2290  
 Fax: 06131 / 17-3460 [3]

**Ambulanzbogen**

Neue Medikation  ja  nein [19]

Präparat	Dosis	Frequenz	Gabe	Startdatum	Indikation

Verhütungsmethode: [10]  
 Orale Kontrazeptiva  Implantate  Intrauterinpeessar (Spirale)  Hormonspritzen  Kondom  
 beidseitige Tubensterilität  Sterilisation  Vollst. Sexuelle Abstinenz  Andere:

„Allergien: [20]  nein  ja, welche:

Infusion angelegt am  linken  rechten Arm, von Mitarbeiter \_\_\_\_\_, von \_\_\_\_\_ Uhr bis \_\_\_\_\_ Uhr  
 60 min Nachbeobachtung nach Infusion Reaktion am Infusionsort  nein  ja [21]

HNO-Anamnese: [22]  status idem  neu aufgetreten:  
 Weitere Untersuchungen empfohlen?:  nein  ja, welche:

Anmerkung/Prozedere: [23]

Datum: \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_ Unterschrift Kahaly: \_\_\_\_\_ [18]  
 Study Nurse(s)

HZNP-TEP-402 2 von 2 Version 1.2, gemäß Protokoll V5.0 [1]

Abb. 3 Baseline-Ambulanzfragebogen, Seite 2

**Tab. 6** Erklärungen zu den relevanten Inhalten des Baseline-Ambulanzfragebogens

Punkt	Erklärung
[1]	<p><b>Die Kopf- und Fußzeile.</b>            Sie sind auf allen Ambulanzfragebögen identisch aufgebaut.            Die Kopfzeile enthält den Namen und das Datum der Visite sowie die Patienten Identifikationsnummer. Diese wird jedem Patienten mit Eintritt in die Studie zugeteilt und lautet beispielsweise: DE-150-401, DE-150-405 usw.            Aus der Fußzeile geht der Name der klinischen Studie, die Seitenzahl sowie aktuelle Version des Ambulanzfragebogens und Studienprotokolls hervor.</p>
[2]	<p><b>Die Patienteninformationen.</b>            Diese werden nicht handschriftlich eingetragen, sondern mittels individueller Patientensticker wiedergegeben und am Tag der jeweiligen Visite erstellt. Sie beinhalten den vollständigen Patientennamen, das Geburtsdatum, Datum und den Namen der Visite. Seite 2 des Ambulanzfragebogens entspricht im Dokumentenkopf der Aufteilung von Seite 1.</p>
[3]	<p><b>Das Prüfzentrum.</b>            Neben dem Namen des zuständigen Prüfzentrums und dessen Leiter gehen aus diesem Abschnitt die Kontaktmöglichkeiten hervor.</p>
[4]	<p><b>Die Zustimmung des Studienteilnehmers zur weiteren Studienteilnahme.</b>            Sie wird zum Scr und zur BL-Visite vor der ersten Infusion benötigt. Laut ICH-GCP E6 steht es dem Patienten jedoch frei, die Studie jederzeit zu verlassen.</p>
[5]	<p><b>Erhebung von Nebenwirkungen (AEs).</b>            Dieser Parameter wird mit Ja und einem entsprechenden Verweis auf die jeweilige Zeile des Formblatts Log_Adverse Events (<b>Abb. 6</b>, Anhang) beantwortet, sofern neu aufgetretene AEs seit der letzten Visite vorliegen.            Die Schwere einer AE wird gemäß den CTCAE anhand einer 5-Punkte-Skala (mild, moderat, schwer, lebensbedrohlich, tödlich) eingeteilt. Die eCRF-Ausfüllhinweise sowie das klinische Studienprotokoll geben hierzu eine detaillierte Beschreibung ab. Zu erwartenden Nebenwirkungen unter Teprotumumab sind der IB zu entnehmen. Die Bewertungskriterien einer Anaphylaxie nach Sampson et. al (44) sind im klinischen Studienprotokoll nachzulesen.            Bis zum Scr werden bestehende Erkrankungen, Allergien und körperliche Symptome als Teil der medizinischen Vorgeschichte gewertet. Alle danach aufgetretenen Veränderungen werden als AE behandelt.</p>
[6]	<p><b>Die Bewertung der Lebensqualität.</b>            Sie wird mittels des separat verfügbaren GO-QoL-Fragebogens bei der BL-, W12- und W24-Visite erhoben. Der Bogen wurde speziell für die Erfassung der Lebensqualität bei Vorliegen einer EO von der EUGOGO entwickelt und im Rahmen von der HZNP-TEP-402 Studie als Bewertungs-Tool verwendet (45). Dieser ist in <b>Abb. 7</b> im Anhang zu sehen.</p>
[7]	<p><b>Die Bewertung der Ein- und Ausschlusskriterien</b> (siehe <b>Tab. 4</b> und <b>5</b>, Anhang).            Diese werden beim Scr und bei der BL-Visite vor Vergabe der ersten Infusion kontrolliert.</p>
[8]	<p><b>Angabe des Geschlechts.</b>            Studienteilnehmerinnen werden gebeten, anzukreuzen, ob und seit wann sie sich in den Wechseljahren befinden. Auch die Chargennummer des Schwangerschaftstests wird hier eingetragen.</p>
[9]	<p><b>Durchführung eines Schwangerschaftstests.</b>            Dieser wird bei Frauen im gebärfähigen Alter und Frauen, die seit &lt;2 Jahren in der Menopause sind, eine &lt;12 Monate anhaltende nicht-therapieinduzierte Amenorrhoe haben oder nicht OP-bedingt steril sind, durchgeführt.</p>
[10]	<p><b>Verhütungsmethoden.</b>            Für Frauen im gebärfähigen Alter ergeben sich spezifische Anforderungen an das Sexualverhalten. Sie sollten sich zur Nutzung von zwei effektiven Verhütungsmethoden verpflichten, da anhand von Tiermodellen und des</p>

	Wirkmechanismus Schäden am Fötus nicht ausgeschlossen werden können (40). Die Auswahlmöglichkeiten werden in den Einschlusskriterien genannt und erneut auf den Ambulanzfragebögen aufgeführt. Alternativ kann die sexuelle Abstinenz gewählt oder unter „Andere“ vermerkt werden, dass die Studienteilnehmerin postmenopausal, eine Hysterektomie erfolgt oder der Partner vasktomiert ist.
[11]	<b>Die Genussmittelanamnese.</b> An dieser Stelle wird der aktuelle und frühere Konsum von Genussmitteln erhoben. Hierzu zählen neben Nikotin auch sonstige Genussmittel, die nicht näher definiert sind und von Seiten des Patienten benannt werden können.
[12]	<b>Die Vitalzeichen .</b> Bei der BL- und W3-Visite erfolgt die Messung vor und nach der Infusion; bei allen anderen Visiten vor der Infusion.
[13]	<b>Die Erhebung des CAS.</b> Die Beurteilung von bewegungsabhängigen und spontanen Schmerzen der Augen obliegt dem PI; die Bewertung von Schwellungen und Rötungen der Augenklirik. Deren Beobachtungen werden auf einem separaten Formblatt ( <b>Abb. 8</b> , Anhang) notiert, welches auch die Ergebnisse der Sehschärfe (engl.: best-corrected visual acuity) sowie Proptosis erfasst. Das Vorgehen zur Bestimmung der Proptosis durch den Augenarzt oder Assessor ist im klinischen Studienprotokoll beschrieben (14). Hier sollte aus Gründen der Reproduzierbarkeit von Messungen sichergestellt werden, dass es sich zumindest bei der BL-, W12- und W24-Visite um denselben Assessor handelt.
[14]	<b>Die Beurteilung von Doppelbildern nach Gorman</b> nimmt der PI vor.
[15]	<b>Bestimmung des Studienauges.</b> Der PI bestimmt das Studienauge ausgehend von den Befunden aus [13] und [14].
[16]	<b>Dokumentation der Blutentnahmen.</b> Nüchtern gilt der Patient, wenn eine mindestens 3-stündige Nahrungskarenz eingehalten wurde.
[17]	<b>Durchführung einer Urinprobe.</b> Dieser Parameter richtet sich an Frauen im gebärfähigen Alter und solche, die sich <2 Jahre in der Menopause befinden, eine <12 Monate anhaltende nicht-therapieinduzierte Amenorrhoe haben oder nicht OP-bedingt steril sind. Der Urin-Schwangerschaftstest wird von der BL-Visite an bis zur W21-Visite jeweils vor der Infusion durchgeführt. Bei der W24-Visite trifft dies auf NR, die einem zweiten Behandlungszyklus zugestimmt haben sowie Teilnehmerinnen der Kohorte 3, die planmäßig eine weitere Infusion erhalten, zu. Ein Serum-Schwangerschaftstest erfolgt beim Scr. Die Chargennummer wird unter Punkt [8] notiert.
[18]	<b>Unterschriften.</b> Jede Seite eines Ambulanzfragebogens muss von der diensthabenden Study Nurse sowie dem PI unterzeichnet werden.
[19]	<b>Dokumentation der Begleitmedikation.</b> Die Tabelle dient dem Vermerkt neu verordneter Medikamente. Die Bestandsmedikation wird auf dem Scr-Ambulanzfragebogen einmalig erfasst. Eine übersichtliche und detaillierte Dokumentation aller Medikamente bietet das Formblatt Log_Sidemedication ( <b>Abb. 9</b> , Anhang). Unter Abschnitt „13 Data Management“ wird im klinischen Studienprotokoll auf die Codierung der Begleitmedikation gemäß dem World Health Organization Drug Dictionary verwiesen (14). In <b>Tab. 7</b> und <b>8</b> sind die relevanten Darreichungsformen und -wege zusammengefasst.
[20]	<b>Erfassen von Allergien.</b> Sie gehören neben bisherigen Erkrankungen, Operationen, Schmerzen, körperlichen Befunden und der Menopause zur medizinischen Vorgeschichte. Diese wird einmalig auf dem Scr-Ambulanzfragebogen festgehalten. Aus

	<p>Sicherheitsgründen wurde der Untersuchungsparameter Allergien separat auf dem Scr- und BL-Fragebogen aufgenommen.</p> <p>Das klinische Studienprotokoll beschreibt unter Abschnitt „13 Data Management“, dass die medizinische Vorgeschichte gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities zu codieren ist (14).</p>
[21]	<p><b>Dokumentation der Infusionen.</b></p> <p>Es werden folgende Informationen benötigt: der Anlageort der Infusion, welcher sich von dem der Blutentnahme unterscheiden sollte, die Infusionsdauer, Nachbeobachtungszeit und potenzielle Infusionsreaktionen. Die Infusionsdauer und Nachbeobachtungszeit sind im klinischen Studienprotokoll für jede Visite exakt definiert. Die Durchlaufzeit für die erste Infusion am Tag der BL beträgt 90 Minuten, für alle weiteren Visiten liegt diese bei 60 Minuten. Die Nachbeobachtungszeit beträgt bei der ersten bis dritten Infusion 60 Minuten, für die darauffolgenden Infusionen sind 30 Minuten veranschlagt. Abweichende Regelungen treten im Falle von Reaktionen während oder unmittelbar nach der Infusion zu. Für die Dokumentation der Infusion liegt zusätzlich das Formblatt Dokumentation Label Studienmedikation (<b>Abb. 10</b>, Anhang) vor. Dieses gibt Auskunft über die genaue Wirkstoffmenge und das Volumen der Trägerlösung. Im Falle einer Unterbrechung oder eines vorzeitigen Infusionsabbruchs steht das Formblatt Infusionsabbruch (<b>Abb. 11</b>, Anhang) zur Verfügung.</p>
[22]	<p><b>HNO-Anamnese.</b></p> <p>Studienteilnehmer werden bei jeder Visite gefragt, ob neu aufgetretene Beeinträchtigungen des Hörvermögens (Hörminderung, Tinnitus, Ohrenrauschen) festgestellt wurden. Wird dies mit ja beantwortet, folgen weitere Untersuchungen u.a. Audiogramme in der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz. Die Ergebnisse der HNO-Untersuchungen werden auf separaten Formblättern der HNO dokumentiert.</p>
[23]	<p><b>Anmerkung/ Prozedere.</b></p> <p>Study Nurses oder der PI können unter diesem Punkt Anmerkungen oder Beobachtungen im Zusammenhang mit den Studienteilnehmern machen. Dabei kann es sich um die Dokumentation eines Telefonats/ persönlichen Gesprächs mit dem Patienten zur Aufklärung über ein aktualisiertes Studienprotokoll, Besprechung von neu verordneten Medikamenten, Bekanntgabe neuer AEs oder jedwede studienrelevante Veränderung im Leben des Patienten handeln.</p>

**AE** = Unerwünschtes Ereignis; **BL** = Baseline; **EUGOGO** = European Group on Graves' Orbitopathy; **HNO** = Hals-Nasen-Ohrenheilkunde; **IB** = Investigator's Brochure; **ICH** = International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; **PI** = Principal Investigator; **Scr** = Screening; **W** = Woche

**Tab. 7** Einnahmefrequenzen und Abkürzungen der Begleitmedikation

Einnahmefrequenz	Log_Sidemedication	eCRF
<b>1-mal täglich</b>	1-0-0	QD
<b>2-mal täglich</b>	1-0-1	BID
<b>3-mal täglich</b>	1-1-1	TID
<b>4-mal täglich</b>	1-1-1-1	QID
<b>Nach Bedarf</b>	PRN	PRN

**Tab. 8** Darreichungsformen der Begleitmedikation nach IFA-Richtlinien und korrespondierende Darreichungswege (46)

Darreichungsform	Abkürzung	Darreichungsweg
<b>Augentropfen</b>	ATR	ophthalmisch
<b>Creme</b>	CRE	topisch
<b>Gel</b>	GEL	topisch
<b>Injektionslösung</b>	ILO	submukös
<b>Injektionslösung in Fertigpen</b>	PEN	intramuskulär
<b>Lotion</b>	LOT	topisch
<b>Nasenspray</b>	NAS	nasal
<b>Pflaster (Nikotinpflaster)</b>	PFT	transdermal
<b>Spray</b>	SPR	topisch
<b>Tablette</b>	TAB	oral

### 5.3. Weitere studienspezifische Dokumente

Neben dem bereits vorgestellten BL-Ambulanzfragebogen wurden die Fragebögen für die restlichen Visiten und die korrespondierenden Laufzettel erstellt. Diese stellen eine Checkliste dar, die die vorgesehenen Untersuchungsparameter in tabellarischer Form aufführt und sicherstellen soll, dass keine Untersuchung vergessen wurde. Zudem werden darauf die Ergebnisse der Schwangerschaftstests notiert. Der Laufzettel für die BL-Visite ist im Anhang unter **Abb. 12** zu sehen. Insgesamt sind 12 Laufzettel bis einschließlich der W24-Visite konzipiert worden. Ebenfalls individuell auf die Studie am Mainzer Prüfzentrum angepasst wurden die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Formblätter zur Studienmedikation.

### 5.4. Daten-Management

Die Ambulanzfragebögen werden im Rahmen der Visiten zunächst von dem PI sowie berechtigten Augen- und HNO-Ärzten mit Unterstützung der Study Nurses ausgefüllt. Die finale Kontrolle der eingetragenen Daten auf Plausibilität und Vollständigkeit erfolgt durch den PI, der jedes Dokument, das patientenbezogene Informationen enthält, mit seiner Unterschrift signieren muss. Die Fragebögen werden anschließend in zeitlicher Reihenfolge zusammen mit allen weiteren studienspezifischen Dokumenten in einem patientenspezifischen Studienordner abgeheftet. Dieser umfasst final die Ein- und Ausschlusskriterien, Ambulanzfragebögen, Laufzettel, augenärztlichen Befunde, HNO-Ergebnisse, die GO-QoL Fragebögen, die Formblätter der Studienmedikation und des Infusionsabbruchs, das Formblatt Log\_Sidemedication und Log\_Adverse Events, die Patienteninformationen, Einwilligungserklärungen zur Studienteilnahme sowie Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Hausarzt, die relevanten ärztlichen (Vor-)Befunde, Laborergebnisse, Informationen zur Prüfsubstanzbilanzierung sowie Kopien der Krankmeldungen.

Das Einpflegen der klinischen Daten in die eCRFs eines EDC-Systems ist laut Studienprotokoll für jeden Patienten verpflichtend durchzuführen. Insgesamt wurden bis zur W24-Visite 351 Ambulanzfragebögen von 34 Patienten in die eCRFs übertragen. Dabei ist die Nutzung des EDC-Systems Medidata Rave auf bestimmte Mitglieder des Studienteams beschränkt. Nach Aktivierung des individuellen Zugangs musste zunächst ein Training zur Nutzung der Plattform absolviert werden, ehe die Freischaltung erfolgte. Vor der Dateneingabe gilt es erneut, die Fragebögen auf bisher übersehene Unstimmigkeiten, Plausibilität und das Einhalten von Formalitäten hin zu prüfen. An diesem Punkt geschieht dies primär durch den Data Coordinator in enger Absprache mit dem Study Coordinator und PI. Der Anspruch an die Quelldaten aus den Quelldokumenten sollte sein, dass diese genau, vollständig, lesbar sowie berechtigt sind und pünktlich in die eCRFs eingegeben werden. Letzt genannter Punkt bezieht sich auf das vom Sponsor definierte Zeitfenster zwischen Visite und Eingabe der Daten in die eCRFs. Dieses wird abhängig von der Datenerhebung oder Verfügbarkeit von Testergebnissen für jedes Prüfzentrum festgelegt. Auch der Monitor erhält unbegrenzten Zugriff auf die eCRF-Daten, die somit einem erneuten Kontrollmechanismus unterzogen werden. Fehlende, fragliche oder widersprüchliche Werte können in der Internetdatenbank mittels einer Rückfrage oder Query vom Monitor belegt und das Prüfzentrum um deren Klärung gebeten werden. Sie treten zeitlich verzögert auf, anders als automatisch generierten Queries. Diese entstehen, wenn Werte beispielsweise nicht eCRF-getreu eingepflegt wurden oder über-/ unterhalb des vom Sponsor festgelegten Referenzbereichs liegen. Sie werden unmittelbar herausgefiltert und gekennzeichnet. In beiden Fällen muss der Data Coordinator einen Abgleich mit der schriftlichen Datendokumentation vornehmen (Quelldatenabgleich) und den Wert entweder abändern oder mittels eines kurzen Satzes rechtfertigen. Auch der Monitor führt den Quelldatenabgleich durch. Der Audit Trail, ein System zur Protokollierung aller an den eCRFs vorgenommenen Änderungen, hilft dabei, diese jederzeit zuordnen und nachvollziehen zu können. Nach Beendigung der Studie werden die finalen eCRFs dem Sponsor und PI vom Data Management zur Verfügung gestellt. Sollte ein Audit bevorstehen, so wird der Quelldatenabgleich zusätzlich von Study Coordinator und Study Nurse nach dem Vier-Augen-Prinzip durchgeführt. Die auf diese Weise mehrfach durchgeführten Qualitätskontrollen und Datenvalidierungsprozesse sollen die Gültigkeit und Genauigkeit der klinischen Datenbank sicherstellen.

## **6. DISKUSSION**

In der hier vorgestellten Arbeit wurde der Erstellungsprozess von Ambulanzfragebögen im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie beschrieben. Diese Fragebögen sind obligat, da nur so eine dem Prüfplan entsprechende Umsetzung der Studie möglich ist, die sich ihrerseits auf die ICH-GCP E6 Leitlinie beruft. Diese besagt, dass patientenbezogene Quelldaten gemäß dem ALCOA+C-Prinzip behandelt werden und Änderungen nachvollziehbar, erkenntlich und erklärbar sein müssen. Dies kann nur mittels der schriftlichen Dokumentation von patientenbezogenen Daten auf Quelldokumenten gewährleistet werden. Eine Übertragung der Daten in die eCRFs sollte zudem erst erfolgen, wenn die ausgefüllten Fragebögen von dem PI auf ihre Vollständigkeit, Richtigkeit und Plausibilität hin kontrolliert wurden. Sobald die Daten in die eCRFs eingepflegt werden, stehen sie dem Sponsor unmittelbar, jederzeit und übersichtlich zur Verfügung. Dies erleichtert und beschleunigt die Kommunikation zwischen Sponsor und Prüfzentrum, da Änderungswünsche an oder Nachfragen zu Daten unabhängig von dem jeweiligen Aufenthaltsort und der Tageszeit übermittelt werden können. Schlussendlich dienen die in den eCRFs erfassten Daten, nachdem diese vielfache Kontrollmechanismen durchlaufen haben, als Grundlage für die statistische Auswertung. Den Ausgangspunkt jedoch bilden stets die Ambulanzfragebögen. Um den Ansprüchen gerecht zu werden, ist ein intensives Studium der vom Sponsor zur Verfügung gestellten studienrelevanten Dokumente essenziell. Diese geben exakte Definitionen der im Prüfplan vorgesehenen Untersuchungsparameter vor, sodass sichergestellt werden kann, dass alle relevanten patientenbezogenen Daten in den Visiten erfasst werden. Insbesondere die Verlaufskontrolle der Ergebnisse der Proptosis, des CAS und des GO-QoL sind für die Bewertung der Wirksamkeit von TPT als entscheidend anzusehen. Ebenso ist die ausführliche schriftliche Dokumentation der AEs maßgeblich für die Evaluation der Sicherheit von TPT. Eine Einführung in das Krankheitsbild EO sowie die HZNP-TEP-402 Studie wurden als sinnvoll erachtet, um die Fragebögen einerseits inhaltlich verstehen und andererseits die Hintergründe der Studie sowie deren Bedeutung für die Therapie der EO nachvollziehen zu können.

Im Folgenden soll gezeigt werden, wie die Ambulanzfragebögen in den Studienablauf integriert wurden, an welcher Stelle sich Schwierigkeiten hinsichtlich der klinischen Anwendbarkeit der Fragebögen auftaten und wie Verbesserungsmöglichkeiten für zukünftige Studien aussehen könnten.

### **6.1. Klinische Anwendung der Ambulanzfragebögen**

Die Ambulanzfragebögen für die HZNP-TEP-402 Studie kamen unmittelbar nach deren Initiierung im Oktober 2022 zum Einsatz. Sie wurden im Rahmen der Visiten von dem PI, Augen- und HNO-Ärzten mit Unterstützung der Study Nurses vervollständigt und dienten dem

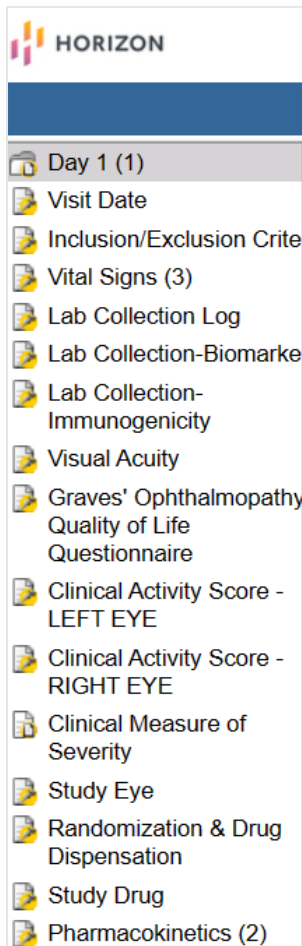
Data Coordinator so als Grundlage für das weitere Daten-Management. Vor deren Übertragung in die eCRFs galt es zunächst die Fragebögen auf ihre Vollständigkeit hin zu überprüfen. Dieser Schritt war trotz der Laufzettel notwendig, da im laufenden Klinikbetrieb bei hohem Patientenaufkommen Informationen untergehen können. Ferner wurden Unklarheiten hinsichtlich der Beantwortung von Untersuchungsparametern mit dem PI und Study Nurses besprochen. Ebenso wurde die konstante Umsetzung des ALCOA+C-Prinzips kontrolliert. Vor allem das adäquate Kennzeichnen von nachträglich gemachten Änderungen an Quelldokumenten, zum Beispiel aufgrund eines Schreibfehlers, wurde anfangs nicht konsequent umgesetzt. War dies sichergestellt, so konnte mit dem Einpflegen der Daten in die eCRFs begonnen werden. Hierbei galt es insbesondere auf die eCRF-konforme Schreibweise von Jahreszahlen, Kommazahlen und Uhrzeiten zu achten, da sich dieses in der Regel von dem gewählten Format auf den Ambulanzfragebögen unterschied. Eine Hilfestellung boten die eCRF-Ausfüllhinweise. Im weiteren Verlauf oblag es dem Data Coordinator alle Daten, sowohl die der Ambulanzfragebögen jedes einzelnen patientenspezifischen Studienordners als auch der eCRFs regelmäßig auf ihre Aktualität hin zu überprüfen und entsprechende fehlende oder abgeänderte Daten hinzuzufügen. Die Qualität der Datendokumentation wurde in regelmäßigen Abständen von einem Monitor vor Ort überprüft. Häufig machte dieser Quelldatenvergleich Nachbereitungen notwendig, um schlussendlich eine hundertprozentige Übereinstimmung der Daten von den Ambulanzfragebögen mit denen der eCRFs zu gewährleisten. Zudem galt es, die Dokumentation in der Ausführlichkeit zu gestalten, dass jeder Datensatz nachvollziehbar war. Fatale Protokollabweichungen, die Konsequenzen (zum Beispiel die Schließung des Prüfzentrums aufgrund von Nicht-Beachten der Anforderungen des Sponsors) mit sich bringen, wurden nicht generiert. Diese zu vermeiden sollte während der gesamten Studie Priorität haben. Auch die Inhalte der Ambulanzfragebögen bedurften keiner weitreichenden Änderungen und konnten somit von Anfang an als ein verlässliches Quelldokument im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie angesehen werden.

## **6.2. Kritische Betrachtung der Ambulanzfragebögen**

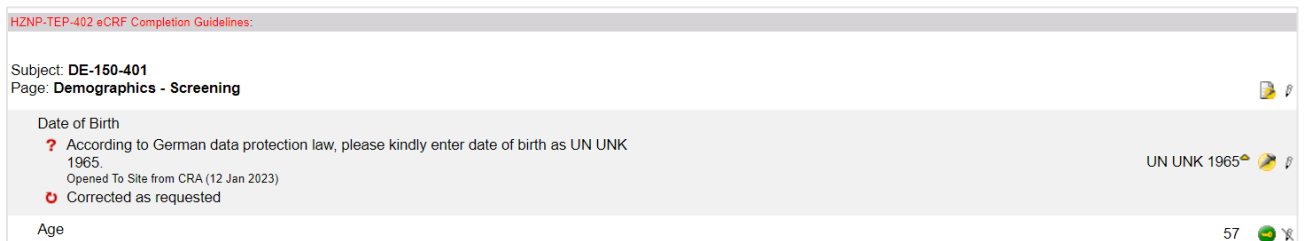
Seit Mitte Oktober 2022 sind die Ambulanzfragebögen fester Bestandteil der Visiten. Gerade in den ersten Wochen zeigten sich, trotz größter Sorgfalt im Zuge des Konzipierens, Unsicherheiten hinsichtlich der Beantwortung bestimmter Untersuchungsparameter und deren Übertragung in die eCRFs. Darauf soll im Folgenden näher eingegangen und sodann nach Verbesserungsmöglichkeiten für zukünftige Studien gesucht werden. Beleuchtet werden formale und inhaltliche Aspekte.

Bei einem Blick auf den BL-Ambulanzfragebogen fällt bereits im Titel eine kleine Unstimmigkeit auf. Während im klinischen Studienprotokoll und EDC-System Medidata Rave die BL-Visite gleichgesetzt wird mit Tag 1, erscheint auf dem Ambulanzfragebogen in der Kopfzeile

Woche 0. Dies rührt daher, dass alle darauffolgenden Visiten eine Wochenangabe beinhalten und eine einheitliche Zeitgröße angestrebt wurde. Im klinischen Alltag kam es weder zu Irritationen, noch wurde dieser Punkt von dem Monitor moniert, weswegen keine nachträgliche Änderung vorgenommen wurde. Weiter soll auf die Reihenfolge der Untersuchungsparameter auf den Ambulanzfragebögen eingegangen werden. Diese stimmt nicht mit der überein, die die eCRFs (**Abb. 4**) oder das klinische Studienprotokoll vorgeben. Stattdessen wurde eine Reihenfolge festgelegt, die sich im klinischen Alltag als sinnvoll und zeitsparend bewährt hat. So gibt es Parameter, die häufig nacheinander erhoben werden, z.B. die Blutentnahme und Urinprobe. Gleiches gilt für die Ermittlung der Vitalzeichen, Körpergröße und des Körpergewichts, weswegen diese Parameter nacheinander gelistet sind (vergleiche **Abb. 1**). Dies resultierte in einem geringen Mehraufwand bei der Datenübertragung, welcher jedoch gerechtfertigt scheint, da ein reibungsloser und zeiteffizienter Ablauf während der Visiten Priorität hat. Eine weitere Unstimmigkeit zeigte sich bei der Übertragung von Uhrzeiten aus den Fragebögen in die eCRFs. Auf den Fragebögen selbst wird kein Eingabeschema vorgegeben. Uhrzeiten wurden daher in der Regel wie folgt notiert: 8:30 Uhr und dementsprechend in die eCRFs übernommen. Eine automatisch generierte Query auf Medidata Rave verwies sodann auf das gewünschte 24-Stunden-Format (00:00). Für alle darauffolgenden Visiten wurde dies bei der Dateneingabe berücksichtigt. Zukünftig könnte eine Besprechung mit Study Nurses, Data Coordinator und Study Coordinator vor Studieninitiierung sinnvoll sein, in der explizit auf solche Formalitäten hingewiesen wird, sodass entsprechende Vorgaben bereits im Ambulanzfragebogen berücksichtigt werden. Die eCRF-Ausfüllhinweise beschreiben zwar detailliert die Eingabe eines jeden Untersuchungsparameters, allerdings lag der Fokus nach Studieninitiierung zunächst auf Befolgen des klinischen Studienprotokolls. Auch die Schreibweise des Geburtsdatums musste in den eCRFs angepasst werden. Das bekannte Schema TT/MM/JJJJ ist beispielsweise auf den Patientenstickern zu finden und wurde dem folgend in die eCRFs übertragen. Dies verursachte eine Query, in der um die Verblindung des Geburtstags und -datums gemäß dem Deutschen Datenschutzgesetz gebeten wurde. Diese Regelung ging aus keiner der vom Sponsor zur Verfügung gestellten studienrelevanten Dokumente hervor, sondern wurde nachträglich getroffen. Daraufhin wurden in der eCRF-Eingabemaske für das Geburtsdatum folgende Abkürzungen verwendet: *UN* für den verblindeten Geburtstag und *UNK* für den verblindeten Geburtsmonat (**Abb. 5**). Die Spalte mit dem Geburtsjahr blieb unverändert. Die Patientensticker behielten das unverblindete Geburtsdatum bei, da dieses bei der Zuordnung der Studienteilnehmer im Rahmen der Dokumentation ärztlicher Leistungen, kassenärztlichen Abrechnung sowie Krankenbescheinigungen benötigt wird.



**Abb. 4** Reihenfolge der eCRF-Untersuchungsparameter der Baseline-Visite



**Abb. 5** eCRF-Eingabe des Geburtsdatums

Im Weiteren werden Untersuchungsparameter besprochen, die auf den Ambulanzfragebögen nach Studieninitiierung entfernt, ergänzt oder überarbeitet wurden. Einer davon betraf die Körpergewichtsbestimmung. Gemäß dem Studienprotokoll wird das Gewicht beim Scr, in der W12- und W24-Visite erhoben. Anhand dieser Werte wird die Menge des Prüfpräparats von dem EDC-System berechnet. Auf Anraten des PIs sollte dieses, angelehnt an abgeschlossene Studien, sicherheitshalber bei jeder Visite erfasst werden, da erfahrungsgemäß von Gewichtsschwankungen innerhalb von 3 Wochen zwischen den einzelnen Visiten zu rechnen ist. Daher wurde der Parameter auf allen Fragebögen aufgeführt, bis der Sponsor klar auf die

Einhaltung des klinischen Studienprotokolls verwies. Es erfolgte daraufhin eine entsprechende Anpassung betroffener Ambulanzfragebögen. Dies resultierte beispielsweise in der Version 1.2 des BL-Ambulanzfragebogens. Sofern ein Studienteilnehmer jedoch eine Gewichtsabnahme oder -zunahme bemerkt, kann eine Dosisanpassung innerhalb eines gewissen Toleranzbereichs vorgenommen werden. Die HNO-Anamnese (Punkt [22], **Abb. 3**) dagegen wurde nachträglich als Teil des Prüfplans und folglich als Untersuchungsparameter auf den Ambulanzfragebögen aufgenommen. Ziel der HNO-Anamnese ist es, die unter TPT beobachteten Hörbeeinträchtigungen in einer Teilstudie (Substudie), die erst nach Studieninitiierung freigegeben wurde, näher zu untersuchen. Eine Änderung hingegen wurde unter Punkt [12], **Abb. 3** Vitalzeichen vorgenommen. Nachdem bei der Dateneingabe in die eCRFs mehrere Möglichkeiten zur Temperaturmessung (axillär, tympanisch, rektal, dermal und andere) angeboten wurden, wurde das Kästchen um zwei Optionen ergänzt, sodass zukünftig zwischen einer Messung im Ohr und unter der Achsel gewählt werden konnte. Bei diesem Parameter orientierte sich der Data Coordinator an Vorlagen abgeschlossener Studien, da im klinischen Alltag die Temperaturmessung regelhaft im Ohr erfolgt und diese Methode als zeitsparend und zuverlässig gilt. Zukünftig sollte trotz bewährter Methoden die Einbeziehung der eCRF-Ausfüllhinweise stärker erfolgen.

Im letzten Abschnitt soll auf Schwierigkeiten bei der Beantwortung der Untersuchungsparameter eingegangen werden. Diese zeigten sich unter anderem unter Punkt [4], **Abb. 3**. Die Zustimmung des Studienteilnehmers zur weiteren Studienteilnahme soll beim Scr und bei der BL-Visite vor Vergabe der ersten Infusion eingeholt werden. Zwischen beiden Visiten liegen bis zu 28 Tage, womit eine ausreichende Bedenkzeit eingeräumt werden soll. Allerdings wurde der Studienvertrag bereits beim Scr ausgehändigt und häufig noch am selben Tag von den Patienten unterschrieben. Dass zwischen In Kenntnisnahme und Vertragsunterzeichnung jedoch mindestens 24 Stunden liegen müssen, wurde dem Prüfzentrum im Nachhinein durch den Monitor vermittelt. Daraufhin wurde der Studienvertrag beim Scr ausgehändigt, das Einverständnis jedoch erst einige Tage später persönlich oder via Telefonanruf von dem Patienten eingeholt. Eine kurze schriftliche Dokumentation dieses Gesprächs sollte z.B. unter Punkt [23], **Abb. 3** erfolgen. Als im weiteren Verlauf die erneute Zustimmung zu aktualisierten Studienprotokollen benötigt wurde, konnten die Vorgaben des Sponsors unmittelbar umgesetzt werden. Weiterhin wurde die Beantwortung von Punkt [5], **Abb. 3** initial unterschiedlich verstanden. Während die Study Nurses der Annahme waren, dass die Frage immer mit Ja zu beantworten sei, sobald der Studienteilnehmer wenigstens einmal über eine AE geklagt hat, bezieht sich das Studienprotokoll auf neu aufgetretenen AEs seit der letzten Visite. Durch regelmäßige Feedback-Runden konnte ein einheitliches Verständnis für diesen Untersuchungsparameter erwirkt werden. Auf zukünftigen Ambulanzfragebögen sollte dieser Punkt um das Wort *neuaufgetreten* ergänzt werden, um

missverständliche Interpretationen im Vorhinein zu vermeiden. Zudem konnte im Verlauf der Studie die Dokumentation von AEs verbessert werden. Anfangs fand die Dokumentation ausschließlich auf dem Formblatt Log\_Adverse Events (siehe **Abb. 6**, Anhang) statt. Nach Rücksprache mit dem Monitor sollte zusätzlich aus den Ambulanzfragebögen, die während der Visiten die Primärquelle für die Datenerfassung bilden, hervorgehen, welche Beobachtungen der Studienteilnehmer zu AEs gemacht hat. Punkt [23], **Abb. 3** bietet hierfür ausreichend Platz. Im Rahmen zukünftiger Studien wäre es hilfreich, das Stichwort *Dokumentation von AEs* unter Anmerkung/ Prozedere aufzunehmen, um die Study Nurses explizit an die detaillierte Dokumentation bedeutsamer Parameter zu erinnern. Diese Beispiele zeigen, dass, trotz eines dem Prüfplan- und eCRF-getreuen Aufbaus der Fragebögen, Feinabstimmungen an der Dokumentation von Untersuchungsparametern häufig noch nachträglich vorgenommen werden müssen. In der Regel geschieht dies, nachdem die Monitore Akteneinsicht erhalten und deren Inhalte bewerten konnten. Als sehr nützlich erwies sich zudem die Übersicht zu bisher dokumentierten AEs unter TPT aus der IB. Nach deren konsequenter Zuhilfenahme wurden Fehler bei der adäquaten Benennung und Einordnung der AEs auf den offiziellen Dokumenten deutlich reduziert. Eine optimierte Handhabung könnte zukünftig so aussehen, dass der entsprechende Paragraph zu AEs aus der IB ausgedruckt und jedem für die Datenerhebung und das Daten-Management Verantwortlichen als Hand Out zur Verfügung gestellt wird. Weiter soll auf Punkt [19], **Abb. 3** Dokumentation der Begleitmedikation eingegangen werden. Ab der BL werden auf den Ambulanzfragebögen bei jeder Visite neu hinzugekommene Medikamente erfasst, nicht aber kürzlich abgesetzte oder angepasste. Für die beiden letztgenannten Fälle bieten Punkt [23], **Abb. 3** Anmerkung/ Prozedere und das Formblatt Log\_Sidemedication (**Abb. 9**, Anhang) Platz. Anfangs taten sich jedoch auch hier allgemeine Defizite hinsichtlich des Umfangs der Dokumentation, ähnlich denen der AEs, auf. So ist dem Formblatt Log\_Sidemedication weder die Begründung für die Verordnung bzw. Anpassung der Medikation noch der dafür verantwortliche Arzt zu entnehmen. Diese Informationen sollten laut dem Monitor aus den Ambulanzfragebögen hervorgehen. Eine konsequente Umsetzung dieser Anforderungen konnte Dank regelmäßiger Feedback-Runden erzielt werden. Auch hier würde die Erweiterung von Punkt [23], **Abb. 3** Anmerkung/ Prozedere um konkrete Beispiele z.B.: *Dokumentation von Änderungen an Begleitmedikation* nützlich sein. Zuletzt sei eine automatisch generierte Query des EDC-Systems zu nennen, die sich auf den zeitlichen Abstand zwischen Infusionsende und Beginn einer sich anschließenden Blutentnahme, relevant für die BL- und W24-Visite, bezog. Demnach ist es nicht erlaubt, dass die Blutentnahme in derselben Minute beginnt, in der die Infusion endet. Klinisch ließ sich dies realisieren, dennoch mussten daraufhin betroffene Bögen kontrolliert und zukünftig ein Abstand von mindestens einer Minute eingehalten werden. Die daraus resultierenden Änderungen an den Originaldokumenten waren in dem

Falle nicht vermeidbar gewesen, da keines der vorliegenden Studiendokumente diese Information enthielt. Des Weiteren wäre eine zutreffendere Beschreibung von Punkt [11], **Abb. 3** Genussmittelanamnese angeraten gewesen. Auf den Ambulanzfragebögen wird der Zigarettenkonsum pro Tag, in den eCRFs hingegen pro Woche erhoben. Dies machte eine Hochrechnung bei der eCRF-Eingabe notwendig. Zudem wird der Patient auf den Ambulanzfragebögen aufgefordert, eigenständig Angaben zur Art und Konsumdauer von sonstigen Genussmitteln zu machen. Eine Mengenangabe ist nicht aufgeführt. In den eCRFs wird jedoch die Art und übliche Darreichungsform des Genussmittels sowie die Menge pro Woche erhoben. Zum Beispiel *Flaschen/Bier/Woche* oder *Gläser/Wein/Woche*. Demnach hätte dieser Punkt auf den Ambulanzfragebögen genauer definiert werden müssen, um eine ein-zu-eins Übertragung der Daten im Sinne eines eCRF-getreuen Ambulanzfragebogens zu garantieren. Da die Genussmittelanamnese jedoch nicht für die Bewertung der Studienziele relevant ist, wurde von nachträglichen Abänderungen abgesehen. Die Study Nurses wurden jedoch instruiert, gezielt nach weiteren Genussmitteln und deren Konsum/Woche zu fragen und die Informationen handschriftlich unter Punkt [11], **Abb. 3** festzuhalten. Zuletzt soll auf den Untersuchungsparameter Punkt [20], **Abb. 3** Allergien näher eingegangen werden. Gemäß dem Studienprotokoll gelten Überempfindlichkeiten gegen Inhaltsstoffe von TPT oder mAK als Ausschlusskriterium. Zudem können bestimmte Utensilien, die während der Visiten zum Einsatz kommen z.B. Pflaster oder Latex-Handschuhe, allergische Reaktionen hervorrufen. Aus diesem Grund müssen beim Scr und bei der BL-Visite vor Vergabe der ersten Infusion bekannte Allergien erfasst werden. Dennoch blieb dieser Punkt auf den beiden Fragebögen häufig unbeachtet. Mögliche Erklärungen könnten sein, dass in den Ausschlusskriterien bestimmte Allergien bereits abgefragt werden und der Untersuchungsparameter auf dem Fragebogen unscheinbar und kurz gefasst ist (siehe **Tab. 5**, Anhang und **Abb. 3**). So wurden fehlende Informationen häufig erst nach Aktendurchsicht durch den Monitor aufgedeckt. Hierbei galt es insbesondere auf die korrekte Dokumentation von Allergien als Teil der medizinischen Vorgeschichte zu achten, welche mindestens das Startdatum und den Schweregrad beinhaltet. Dies ging mit zeitlichem Mehraufwand für alle Beteiligten einher, welchem jedoch nicht hätte vorgebeugt werden können. Der Terminus Allergie ist in den studienrelevanten Dokumenten nicht aufgeführt. Bei dieser Information handelte es sich um Hintergrund-/Expertenwissen, über das der Monitor, nicht aber die Study Nurses oder der Data Coordinator verfügten. Im Rahmen der HZNP-TEP-402 Studie erfolgte an dieser Stelle keine Anpassung mehr. Für zukünftige Fragebögen wäre es zielführend, Bestandteile der medizinischen Vorgeschichte im Vorhinein zu definieren und explizit auf das geforderte Dokumentations-Schema zu verweisen. So könnte auf den Punkt [20], **Abb. 3** aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet werden.

Bei allen nachträglich vorgenommenen Änderungen an den Ambulanzfragebögen galt es, das ALCOA+C-Prinzip zu achten, welches die Datenintegrität in Bezug auf die Konsistenz, Richtigkeit und Vollständigkeit von Daten wahren soll. Dies bedeutete, dass ein Fragebogen, dessen struktureller Aufbau verändert wurde, mit einer neuen Version gekennzeichnet werden musste. Die aktuelle Version des Fragebogens wurde von da an für alle Studienteilnehmer genutzt, denen die betroffene Visite noch bevorstand. Dabei müssen jedoch alle Versionen eines Dokuments als Datei abgespeichert und jederzeit abrufbar sein. Diese Herangehensweise minimiert Unstimmigkeiten bei der späteren Akteneinsicht seitens des Monitors oder Sponsors. Für Korrekturen an den Quelldaten sieht die Umsetzung des ALOCOA+C-Prinzips so aus, dass zu korrigierende Abschnitte zunächst mittig durchgestrichen und darüber die korrekten Daten notiert werden. Zusätzlich erfolgt nach Setzen eines Hashtags der Vermerk des Änderungsdatums sowie Kürzels der Person, die die Änderung vorgenommen hat. Das Unkenntlichmachen von Daten ist nicht erlaubt. Bei diesem Vorgehen sollte es sich stets um Ausnahmen handeln, da Ambulanzfragebögen offizielle Studiendokumente sind und im Rahmen der Source Data Verifikation als Vergleichsgrundlage dienen. Um dem vorzubeugen, empfiehlt es sich, während der Visiten gemachte Patientenaussagen zu AEs oder Änderungen am Medikationsplan zunächst auf einem Notizzettel zu vermerken, diesen mit dem PI durchzugehen und die Daten daraufhin in Reinform in die Ambulanzfragebögen und eCRFs zu übertragen. Die Erstellung einer Liste mit Fallstricken sowie Experten- und Hintergrundwissen rund um die Durchführung klinischer Studien könnte als ein gewinnbringendes Tool im Rahmen zukünftiger Studien eingesetzt werden, um die Effizienz des Studienteams, insbesondere weniger erfahrenem Personal, zu steigern. Diese Liste könnte stetig erweitert werden und so als eine Art Leitfaden dienen.

### **6.3. Kritische Betrachtung der Methodik**

Für die Erstellung der Ambulanzfragebögen wurde keine Validierung der Untersuchungsparameter vorgenommen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass den hier benötigten Fragebögen das klinische Studienprotokoll sowie die eCRF-Ausfüllhinweise zu Grunde lagen, deren Beachtung die Voraussetzung zur Studienteilnahme und -durchführung war. Seitens des Sponsors Horizon Therapeutics U.S.A., Inc. wurden alle relevanten Untersuchungsparameter bereits im Vorhinein festgelegt und das Hinzufügen weiterer Parameter seitens des Prüfzentrums nicht gewünscht und erforderlich. Insbesondere die Untersuchungsparameter für die Evaluation der Wirksamkeit (Proptosis, CAS, Doppelbilder und der GO-QoL-Fragebogen) sind anerkannte Endpunkte im Rahmen von klinischen EO-Studien; ihnen konnte eine signifikante Korrelation mit der EO nachgewiesen werden (14).

Die Aufgabe des Data Coordinators war es daher, die bereitgestellten Informationen zu sichten, die essenziellen Informationen zu extrahieren, übersichtlich in tabellarischer Form darzustellen und schlussendlich für nicht-medizinisches Klientel verständlich in den

Ambulanzfragebögen zu bündeln. Darüber hinaus wurden weitere studienrelevante Dokumente (Laufzettel, Ein- und Ausschlusskriterien sowie Dokumente für die Studienmedikation) benötigt, die nach demselben Schema konzipiert wurden. Der zweite Hauptaufgabenbereich beschäftigte sich mit dem Daten-Management. Hierfür erfolgte im Vorhinein ein Training zum Umgang mit dem EDC-System Medidata Rave und den eCRFs, welches erfolgreich absolviert wurde. Im Laufe der Studie taten sich Unklarheiten auf, auf die weder im Training noch vor Initiierung der Studie vorbereitet werden konnte, sodass ein permanenter Weiterentwicklungs-/ Optimierungsprozess im Bereich des Daten-Managements stattfand. Ermöglicht wurde dieser Prozess durch regelmäßige Feedback-Runden aller Mitarbeitenden des Studienteams und Besuche von oder Telefonate mit dem Monitor beziehungsweise Sponsor. Dadurch wurde die angewandte Methodik des Daten-Managements stets gemäß dem vier- oder sechs-Augen Prinzip überprüft und Unstimmigkeiten behoben. Dies trug zur Schaffung einer validen und integren Datengrundlage maßgeblich bei.

## **7. ZUSAMMENFASSUNG**

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Ambulanzfragebögen einen entscheidenden Beitrag im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien leisten. Sie dienen dem Studienpersonal nicht nur als Leitfaden bei der Erhebung der erforderlichen Untersuchungsparameter im Rahmen der Visiten, sondern ermöglichen überhaupt erst den Quelldatenabgleich mit den für die Analyse bestimmten Daten aus den eCRFs. Hierbei soll sichergestellt werden, dass die auf den Fragebögen des Prüfzentrums erhobenen patientenbezogenen Quelldaten den Regeln des ALCOA+C-Prinzips folgen, um die Integrität der erhobenen Patientendaten zu wahren und dadurch die Schaffung einer validen Datengrundlage zu ermöglichen. Diese dient der späteren statistischen Auswertung, deren Resultate wiederum in einer Marktzulassung des Prüfpräparats oder einer Therapieanpassung der erforschten Indikation resultieren können. Dies verdeutlicht das Ausmaß und den Stellenwert des hier beschriebenen Studiendesigns auf die medizinische Versorgung. Aus diesem Grund ist das strenge Befolgen des klinischen Studienprotokolls und der GCP-Regeln unerlässlich. Die HZNP-TEP-402 Studie hat die Intention, nähere Informationen zum Wirk- und Sicherheitsprofil sowie Nachbehandlungsbedarf von TPT, einem mAK, der bereits vielversprechende Erfolge in der Therapie der EO liefern konnte, zu gewinnen. Dabei wird die Bedeutung von TPT für die Erkrankung umso deutlicher, wenn man bedenkt, dass diese entzündliche Augenerkrankung bereits in frühen Stadien die Lebensqualität betroffener Patienten stark einschränken und durch fibrosierende Umbauvorgänge im Augenmuskelgewebe schnell zu irreversiblen Schäden führen kann. Diese Folgen sind bisher medikamentös nicht behandelbar. Die Ergebnisse der HZNP-TEP-402 Studie könnten somit einen entscheidenden Beitrag in der Therapie und Linderung der klinischen Symptome der EO

leisten. Die hier vorgestellte Arbeit beschreibt dabei den gesamten Prozess der Daten Dokumentation und des Daten-Managements im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie. Angefangen beim intensiven Studium des klinischen Studienprotokolls, der eCRF-Ausfüllhinweise und IB, weiter zur Anfertigung einer Übersicht, die alle geforderten Untersuchungsparameter je Visite enthält, über das Konzipieren der Ambulanzfragebögen sowie weiterer studienspezifischer Dokumente bis hin zum Übertragen der schriftlich festgehaltenen Untersuchungsparameter in das EDC-System Medidata Rave mittels der eCRFs. Dabei wurde jeder Eintrag mindestens nach dem Vier-Augen-Prinzip auf seine Richtigkeit und Plausibilität hin überprüft und die Beachtung des klinischen Studienprotokolls zu jedem Zeitpunkt sichergestellt. Zahlreiche interne Feedback- Gespräche sowie Korrespondenzen mit dem Monitor beziehungsweise Sponsor, vor Ort wie telefonisch, stellten sicher, dass Unstimmigkeiten bei der Dateneingabe schnellstmöglich aufgeklärt oder Änderungswünsche an das Prüfzentrum umgehend umgesetzt werden konnten, um fatalen Protokollabweichungen vorzubeugen. Dank dieses stetigen Austauschs in allen Belangen konnte sich das Studienpersonal ein profundes Fachwissen für die HZNP-TEP-402 Studie sowie deren Anforderungen an das Daten-Management aneignen und im Verlauf der Studie eine abnehmende Anzahl an nachträglichen Änderungen an erhobenen und eingepflegten Daten vermelden. Diese Änderungen waren größtenteils auf Untersuchungsparameter zurückzuführen, die nach Rücksprache mit dem Monitor einer ausführlicheren Beschreibung bedurften, Abänderungen am strukturellen Aufbau der Ambulanzfragebögen, wenn diese keine eCRF-Treue aufwiesen sowie auf Nichtbeachtung der GCP. Hier könnte für zukünftige Studien einerseits die Erstellung eines Leitfadens zum Daten-Management hilfreich sein in dem die wichtigsten Erkenntnisse abgeschlossener Studien gesammelt und als Einstieg in die Durchführung klinischer Studien genutzt werden könnte und andererseits die bewusstere Kenntnisnahme aller studienrelevanter Dokumente. Hier seien die eCRF-Ausfüllhinweise im Speziellen zu nennen, da das Wissen um deren Inhalten in vielen Fällen einen zusätzlichen Zeitaufwand hätte verhindern können. Gleichzeitig kam es zu unvorhersehbaren Ereignissen, wie Protokolländerungen, die eine Anpassung des Studienablaufs und damit einhergehend Anpassungen an den Ambulanzfragebögen mit sich brachten. Auch in diesen Fällen war eine enge Kooperation und Absprache mit allen beteiligten Personen und Zentren gefordert, um zu jeder Zeit die richtlinienkonforme Umsetzung der Studie am Prüfzentrum sicher zu stellen. Schlussendlich konnte gezeigt werden, welcher bedeutenden Stellenwert die Ambulanzfragebögen im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie darstellen. Sie bilden als Bestandteil der Quelldokumente das Fundament für einen Datensatz, dessen Auswertung weitreichende Konsequenzen auf die Zulassung von Medikamenten und folglich das Patientenwohl haben kann. Hierbei bleibt abzuwarten, welche neuen Erkenntnisse die HZNP-TEP-402 Studie im Rahmen der Therapie der EO mit Teprotumumab liefern wird.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Medizinprodukte BfAu. Deutsches Register Klinischer Studien German Clinical Trials Register - Glossar. In: Medizinprodukte BfAu, editor. 2024.
2. Niemeyer C EA. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Deutschland Springer Verlag GmbH Deutschland; 2018.
3. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *European Journal of Endocrinology*. 2021;185(4):G43-G67.
4. Ponto KA, Kahaly GJ. Endokrine Orbitopathie – aktuelle Diagnostik und Therapie\*. *Medizinische Klinik*. 2008;103(10):717-30.
5. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. Clinical Features of Graves' Ophthalmopathy in an Incidence Cohort. *American Journal of Ophthalmology*. 1996;121(3):284-90.
6. Ponto KA, Pitz S, Pfeiffer N, Hommel G, Weber MM, Kahaly GJ. Endokrine Orbitopathie. *Dtsch Arztebl International*. 2009;106(17):283-9.
7. Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Pitz S, Egle UT. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clinical Endocrinology*. 2005;63(4):395-402.
8. Eckstein A, Dekowski D, Führer-Sakel D, Berchner-Pfannkahaly U, Esser J. Endokrine Orbitopathie. *Der Ophthalmologe*. 2016;113(4):349-66.
9. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11.
10. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann Intern Med*. 1998;129(8):632-5.
11. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1748-61.
12. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(4):341-52.
13. Kumar S, Iyer S, Bauer H, Coenen M, Bahn RS. A Stimulatory Thyrotropin Receptor Antibody Enhances Hyaluronic Acid Synthesis in Graves' Orbital Fibroblasts: Inhibition by an IGF-I Receptor Blocking Antibody. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(5):1681-7.
14. Horizon Therapeutics U.S.A. I. Clinical Trial Protocol für Teprotumumab 2023.

15. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2), (2016).
16. Bargaje C. Good documentation practice in clinical research. *Perspect Clin Res.* 2011;2(2):59-63.
17. Theiler-Schwetz V, Trummer C, Pilz S. Hyperthyreose – Fokus Immunthyreopathie Basedow. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel.* 2020;13(3):96-105.
18. Kahaly George J, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce Simon H. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal.* 2018;7(4):167-86.
19. Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020;105(12):3704-20.
20. Girgis CM, Champion BL, Wall JR. Current concepts in graves' disease. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011;2(3):135-44.
21. Laubner K, Weber WA, Seufert J. Endokrine Orbitopathie aus internistischer Sicht. *Der Ophthalmologe.* 2011;108(5):410-6.
22. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med.* 2022;292(5):692-716.
23. Oeverhaus M, Stöhr M, Möller L, Führer D, Eckstein A. Graves' Orbitopathy: Current Concepts for Medical Treatment. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2021;238(1):24-32.
24. Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, Matheis N, Kohn LD, Kahaly GJ. A Novel Thyroid Stimulating Immunoglobulin Bioassay Is a Functional Indicator of Activity and Severity of Graves' Orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2010;95(5):2123-31.
25. Eckstein AK, Johnson KT, Thanos M, Esser J, Ludgate M. Current insights into the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Horm Metab Res.* 2009;41(6):456-64.
26. Kahaly G, Otto E, Förster G, Gansen K, Olivari N, Beyer J, et al. T cells and orbital connective tissue in endocrine orbitopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1996;104 Suppl 4:79-83.
27. 4.7 Endokrine Orbitopathie. 2015 2015/06/12. In: *Augenheilkunde essentials* [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0035-117963>.
28. Bahn RS. Current Insights into the Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy. *Horm Metab Res.* 2015;47(10):773-8.
29. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhäuser M, Mann K, Lederbogen S, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3464-70.

30. Heufelder E, Schworm D, Hofbauer C. Die endokrine Orbitopathie: Aktueller Stand zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl International*. 1996;93(20):A-1336.
31. Bartalena L, Tanda ML. Graves' Ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(10):994-1001.
32. Beisse F, Pieh-Beisse C, Lagrèze WA, Hader C. Klinische und neuroradiologische Diagnostik bei endokriner Orbitopathie. *Der Ophthalmologe*. 2011;108(5):417-24.
33. Cawood T, Moriarty P, O'Shea D. Recent developments in thyroid eye disease. *Bmj*. 2004;329(7462):385-90.
34. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(3):387-9.
35. Oeverhaus M, Stöhr M, Möller L, Führer D, Eckstein A. Endokrine Orbitopathie: aktueller Stand der medikamentösen Therapie. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2021;238(01):24-32.
36. Eckstein A, Oeverhaus M, Esser J, Baum SH, Mohr C, Mattheis S, et al. Therapie der endokrinen Orbitopathie. *Der MKG-Chirurg*. 2020;13(3):206-15.
37. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5234-40.
38. Feng W, Hu Y, Zhang C, Shi H, Zhang P, Yang Y, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in the treatment of moderate to severe Graves' orbitopathy: a meta-analysis. *Bioengineered*. 2022;13(6):14719-29.
39. Beisse F, Lagrèze WA, Schmucker M. Medikamentöse Therapie und Strahlentherapie bei endokriner Orbitopathie. *Der Ophthalmologe*. 2011;108(5):425-31.
40. Horizon Therapeutics U.S.A. I. Investigator's Brochure for Teprotumumab (HZN-001) Human Anti-IGF-1-Receptor Antibody Thyroid Eye Disease. 2023.
41. Horizon Therapeutics U.S.A. I. HZNP-TEP-402\_Haupt-Patienteninformation und Einwilligungserklärung. 2023.
42. Horizon Therapeutics U.S.A. I. HZNP-TEP-402 eCRF Completion Guidelines. 2023.
43. Horizon Therapeutics U.S.A. I. Subject Case Report Forms. 2022.
44. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391-7.
45. Orbitopathy EGoG. Quality of life questionnaire German 2023 [Available from: <https://www.eugogo.eu/media/solhblud/questionnaire-german.pdf>].
46. IFA- Richtlinien, IFA-Darreichungsformen, (2023).

## 9. ANHANG

**Tab. 4** Einschlusskriterien für die HZNP-TEP-402 Studie gemäß dem klinischen Studienprotokoll

Nr.	Kriterium	Kriterium erfüllt?
1	Einverständniserklärung unterschrieben und verstanden.	
2	Studienteilnehmer zwischen 18-80 Jahren (eingeschlossen) beim Scr.	
3	EO erstmals innerhalb von 7 Jahren vor Scr diagnostiziert.	
4	Proptosis $\geq 3$ mm vor Stellung der Diagnose EO, festgestellt durch behandelnden Arzt, und/ oder Proptosis $>3$ mm über Geschlechter- und Rassen-Durchschnitt.	
5	Euthyreote oder milde hypo- oder hyperthyreote SD-funktion (definiert als fT3 & fT4 $<50$ % über oder unter dem normalen Limit) zum Zeitpunkt des Scr. Jegliche Anstrengung sollte unternommen werden, milde hypo- oder hyperthyreote SD-funktion sofort zu korrigieren und den euthyreoten Status bis zum Ende der Studie beizubehalten.	
6	Studienteilnehmer benötigt keine umgehende Augenoperation, Korrekturoperation oder Bestrahlung der Augen im Verlauf der Studie.	
7	Diabetiker brauchen einen eingestellten HbA1c $\leq 8.0$ % zum Scr.	
8	Studienteilnehmer mit bekannter CED Vorgeschichte (Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn) müssen klinische Remission der Symptome für mind. 3 Monate aufweisen ohne, dass eine Darm-OP innerhalb der letzten 6 Monate vor Scr durchgeführt wurde oder eine OP während Studie vorgesehen ist. Begleitende stabilisierende Therapien der CED sind zugelassen, sofern ohne Anpassungen, innerhalb der letzten 3 Monaten vor Scr.	
9	Frauen im gebärfähigen Alter und Frauen, <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>&lt;2</math> Jahre Menopause vor Scr</li> <li>- <math>&lt;12</math> Monate nicht therapieinduzierte Amenorrhö</li> <li>- nicht OP-bedingt steril (Fehlen von Uterus und/oder Ovarien)</li> </ul> müssen einen negativen Serum Schwangerschaftstest zum Scr sowie einen negativen Urintest zu allen darauffolgenden vorgesehenen Visiten vorweisen können.  Sexuell aktive Frauen, die einen nicht sterilen männlichen Partner haben, müssen sich bereiterklären, 2 verlässliche Verhütungsmethoden während der Studienlaufzeit zu benutzen. Empfohlen wird mind. 1 hormonelles Präparat z. B. „die Pille“. Mit der hormonellen Verhütung muss mind. 1 vollständigen Zyklus vor BL begonnen und für 180 Tage nach der letzten Medikation fortgeführt werden. Weitere hoch effektive Verhütungsmethoden (Versagerrate $<1$ %, bei konstanter und korrekter Anwendung) sind: Implantate, Hormonspritzen, beidseitige Tubensterilität, Kombination oraler Kontrazeptiva, Intrauterinpessar (Spirale), sterilisierter Partner oder sexuelle Abstinenz.  Sexuelle Abstinenz sollte nur dann als Verhütungsmethode genutzt werden, wenn dies mit dem Lebensstil des Studienteilnehmers in Einklang zu bringen ist. Zeitweise Abstinenz (z. B. kalendarisch,	

	orientiert an der Ovulation, symptothermal) sind keine zulässigen Verhütungsmethoden. Zeitweise Abstinenz, Coitus interruptus oder Spermizide sind als alleinige Verhütungsmethode nicht zulässig.	
<b>10</b>	Studienteilnehmer ist einverstanden, sich während der Dauer der Studie an Behandlungsprotokoll und Untersuchungen zu halten	

**BL** = Baseline; **CED** = Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen; **EO** = Endokrine Orbitopathie; **ft3** = freies Thyroxin; **ft4** = freies Trijodthyronin; **HbA1c** = Glykiertes Hämoglobin; **Scr** = Screening; **SD** = Schilddrüse

**Tab. 5** Ausschlusskriterien für die HZNP-TEP-402 Studie gemäß dem klinischen Studienprotokoll

Nr.	Kriterium	Kriterium erfüllt?
<b>1</b>	Verschlechterung des Visus aufgrund optischer Neuropathie innerhalb der letzten 6 Monate. Definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abnahme um 2 Linien auf der Snellen-Tafel</li> <li>- Neu aufgetretene Gesichtsfelddefekte</li> <li>- Neu aufgetretene Farbsehdefekte</li> </ul>	
<b>2</b>	Kompression des Sehnervs, der sich medikamentös nicht behandeln lässt.	
<b>3</b>	Abnahme Proptosis $\geq 2$ mm am Studienauge zwischen Scr und BL.	
<b>4</b>	Frühere Orbita Bestrahlung, Dekompressions- oder Schieloperation.	
<b>5</b>	Studienteilnehmer, die Augenlid Operation im Verlauf der Studie planen.	
<b>6</b>	ALAT oder ASAT $>3$ x über der Norm oder geschätzte GFR $\leq 30$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> zum Scr.	
<b>7</b>	Verwendung von Steroiden (i.v., oral, steroidale Augentropfen) zur Behandlung der EO oder anderen Erkrankungen innerhalb von 3 Wochen vor Scr. Während der Studie kann nicht mit Steroiden begonnen werden. Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Topische und inhalierbare Steroide</li> <li>- Steroide, um Reaktionen auf Infusion zu behandeln</li> </ul>	
<b>8</b>	Vorherige Therapie mit <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rituximab (Rituxan® oder MabThera®) innerhalb der letzten 12 Monate</li> <li>- Tocilizumab (Actemra® oder Roactemra®) innerhalb der letzten 6 Monate</li> <li>- nicht-steroidalen Immunsuppressiva innerhalb der letzten 3 Monate</li> </ul> vor der ersten Infusion mit TPT.	
<b>9</b>	Vorherige Therapie mit TPT inklusive früherer Teilnahme an dieser Studie oder anderer TPT Studie.	
<b>10</b>	Vorherige Therapie mit einem mAK innerhalb der letzten 3 Monate vor Scr.	
<b>11</b>	Vorhandensein weiterer Augen Erkrankungen, die, nach Einschätzung des Prüfarztes, zu Studienausschluss führen oder Interpretation der Ergebnisse erschweren.	
<b>12</b>	Behandlung mit einem Prüfpräparat (unabhängig von der Indikation) innerhalb der letzten 60 Tagen oder fünf Halbwertszeiten des Präparates (je nachdem welche Periode <u>länger</u> ist) vor Scr oder dessen erwartete Anwendung im Verlauf der Studie.	
<b>13</b>	Maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren.	

	Ausgenommen erfolgreich behandeltes/-r Basalzell- oder Spinozelluläres Karzinom der Haut oder Gebärmutterhalskrebs in situ.	
<b>14</b>	Schwangere oder stillende Frauen.	
<b>15</b>	Gegenwärtiger Alkohol- oder Drogenabusus oder Vorgeschichte entweder in den letzten 2 Jahre nach Einschätzung des Prüfarztes oder laut Aussage des Studienteilnehmers	
<b>16</b>	Bekannte Überempfindlichkeiten gegen Bestandteile von TPT oder auf mAK.	
<b>17</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Human Immunodeficiency Virus (HIV)</li> <li>- Unbehandelte oder positive Viruslast bei Hepatitis C (HCV).</li> <li>- Unbehandelte oder positive Viruslast bei Hepatitis B (HBV)</li> </ul>	
<b>18</b>	Andere Erkrankungen, die nach Ansicht des Prüfarztes zu Studienausschluss führen.	
<b>19</b>	Sobald 150 Studienteilnehmer mit CAS von <3 bei BL randomisiert wurden, greift ein zusätzliches Ausschlusskriterium: CAS <3 bei BL.	

**ALAT** = Alanin- Aminotransferase; **ASAT** = Aspartat-Aminotransferase; **BL** = Baseline; **CAS** = Clinical Activity Score; **EO** = Endokrine Orbitopathie; **GFR** = Glomeruläre Filtrationsrate; **i.v.** = intravenös; **mAK** = monoklonaler Antikörper; **Scr** = Screening; **TPT** = Teprotumumab

Patient ID: \_\_\_\_\_

## HZNP-TEP-402

Adverse event	Startdatum	Enddatum	Schweregrad	SAE Y/N	Kausalität Y/N	Maßnahmen	Ausgang	Kenntnisnahme PI
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								

Kommentar:

**Schweregrad (CTCAE):** 1= mild, 2= moderat, 3= schwerwiegend, 4= lebensbedrohend, 5= Tod  
**Maßnahmen:** 0= keine Maßnahmen, 1= nicht medikamentöse Maßnahmen, 2= Adaption der Begleitmedikation, 3= Adaption der Studienmedikation, 4= Abbruch der Studie benötigt

**Ausgang:** 1= recovered/resolved, 2= recovering/resolving, 3= not recovered/resolved, 4= unknown, 5= fatal, 6= other

*Anmerkung: Die Rubriken 4 & 6 sind im Kommentarfeld zu spezifizieren!*

Unterschrift Kahaly: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

Version 1.0

Seite \_\_ von \_\_

Abb. 6 Formblatt Log\_Adverse Events

**GO-FRAGEBOGEN- Deutsch**       initial       follow-up      Datum

Die folgenden Fragen beziehen sich ausschließlich auf Ihre Augenerkrankung (endokrine Orbitopathie).

Bitte beziehen Sie sich in der Beantwortung dieser Fragen ausschliesslich auf die vergangene Woche.

In welchem Ausmass waren während der letzten Woche die unten beschriebenen Tätigkeiten wegen der endokrinen Orbitopathie eingeschränkt?

Bitte kreuzen sie jeweils das entsprechende Kästchen an. Die Kästchen entsprechen den unten aufgeführten Antwortmöglichkeiten. Bitte geben Sie pro Frage nur eine Antwort.

	Ja sehr eingeschränkt	Ja ein bisschen eingeschränkt	Nein überhaupt nicht eingeschränkt	
1) Fahrradfahren (Ich kann nicht Fahrradfahren <input type="checkbox"/> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2) Autofahren (Ich habe keinen Führerschein <input type="checkbox"/> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3) Bewegung innerhalb der häuslichen Umgebung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4) Bewegung ausserhalb der häuslichen Umgebung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5) Lesen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6) Fernsehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7) Hobbys/ Freizeitbeschäftigung welche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Ja sehr	Ja ein wenig	Nein überhaupt nicht	
8) Konnten Sie im Lauf der vergangenen Woche wegen der endokrinen Orbitopathie etwas nicht machen, das Sie gerne getan hätten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Score
Die folgenden Fragen beziehen sich auf die endokrine Orbitopathie im Allgemeinen				
	Ja sehr	Ja ein wenig	Nein gar nicht	
9) Haben Sie den Eindruck, dass sich Ihr Aussehen durch die endokrine Orbitopathie verändert hat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10) Haben Sie den Eindruck, auf der Strasse wegen Ihres durch die endokrine Orbitopathie veränderten Aussehens angestarrt zu werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11) Haben Sie den Eindruck, dass andere Menschen auf Sie wegen Ihrer endokrinen Orbitopathie unangenehm reagieren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12) Glauben Sie, dass die endokrine Orbitopathie Ihr Selbstvertrauen beeinflusst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13) Haben Sie das Gefühl, durch die endokrine Orbitopathie sozial isoliert zu sein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
14) Glauben Sie, dass die endokrine Orbitopathie Ihre Fähigkeit, neue Freunde kennenzulernen, beeinflusst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
15) Haben Sie den Eindruck, dass Sie wegen der endokrinen Orbitopathie weniger häufig auf Fotografien abgebildet sind als früher?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
16) Versuchen Sie, Veränderungen in Ihrem Aussehen, die durch die endokrine Orbitopathie verursacht werden, zu verbergen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Score

**Abb. 7** GO-QoL Fragebogen \*Dieses Dokument wurde von der EUGOGO konzipiert und dem Sponsor für die HZNP-TEP-402 Studie zur Verfügung gestellt (45).

Kooperation mit I Med/Horizon Therapeutics

Study: HORIZON/HZNP-TEP-402

Name \_\_\_\_\_

Pat. Nr. \_\_\_\_\_

Visite: \_\_\_\_\_

Best-corrected visual acuity (BCVA)	OD	OS
Subjective refraction		
BCVA (Snellen)	/	/

Slit lamp examination	OD	OS
Eyelid swelling	no <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> severe <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> severe <input type="checkbox"/>
Eyelid erythema	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
Conjunctival redness	no <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> severe <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> severe <input type="checkbox"/>
Chemosis	no <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> severe <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> severe <input type="checkbox"/>
Inflammation caruncle/plica	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>

Proptosis (Basis: mm)	OD	mm	OS	mm

Hertel instrument identifier: #333

Hertel assessor:

Comments:

\_\_\_\_\_  
Date, investigator's signature |

**Abb. 8** Formblatt Augenlinik \*Dieses Dokument wurde von der Augenklinik zur Verfügung gestellt.

Patient ID: \_\_\_\_\_

## HZNP-TEP-402

	Wirkstoffname	Handelsname	Wirkstärke	Frequenz [a-b-c-d]	Applikation [oral,iv,...]	Indikation	Startdatum	Enddatum
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								

Kommentar:

Unterschrift Kahaly: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Version 1.0

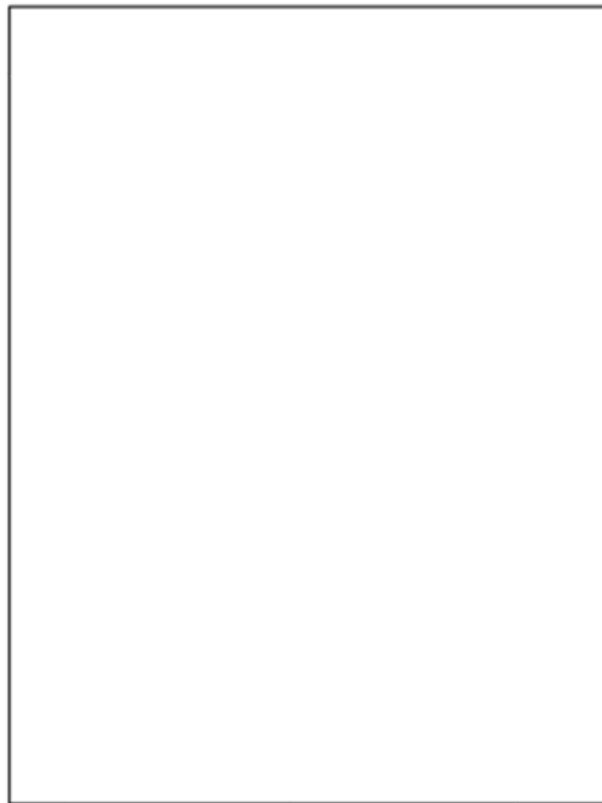
Seite \_\_\_ von \_\_\_

**Abb. 9** Formblatt Log\_Sidemedication

Patient ID: \_\_\_\_\_  
Datum der Visite: \_\_\_\_\_

**HZNP-TEP-402**

**Dokumentation – Label Studienmedikation**



Visite gemäß Studienprotokoll: \_\_\_\_\_

Infusion gestartet:

Infusion beendet:

Wurde gesamte Dosis appliziert? :  ja  nein

- wenn nein, aus welchem Grund:
- wenn nein, wie viel Volumen wurde verabreicht?

Datum: \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_ Unterschrift Kahaly: \_\_\_\_\_  
Study Nurse(s)

**Abb. 10** Formblatt Dokumentation Label Studienmedikation

Patient ID: \_\_\_\_\_  
Datum der Visite: \_\_\_\_\_

**HZNP-TEP-402**

**Dokumentation – Infusionsabbruch**



Visite gemäß Studienprotokoll: \_\_\_\_\_

Zeitpunkt Infusionsabbruch:

Zeitpunkt Wiederaufnahme Infusion:

Grund für Infusionsabbruch:

Datum: \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_ Unterschrift Kahaly: \_\_\_\_\_  
Study Nurse(s)

**Abb. 11** Formblatt Infusionsabbruch

Datum der Visite: \_\_\_\_\_

Patienten: \_\_\_\_\_

**Baseline – HZNP-TEP-402**

To do	Y/N
Zustimmung zur weiteren Teilnahme	
Ein-/Ausschlusskriterien	
Medizinische Vorgeschichte	
- Allgemeine Vorgeschichte	
- Schilddrüsenerkrankung	
- Endokrine Orbitopathie	
- Begleiterkrankungen jeweils Startdatum und ob noch aktiv	
- Begleitmedikation: Indikation Startdatum, Dosis, Verabreichungsform, Enddatum	
Evaluation - Verbotene Medikation und Auswaschphase	
Veränderung der Medikation / Neue Medikation	
Randomisierung	
GO-QoL	
Vitalparameter VOR und NACH Infusion	
- Blutdruck / Puls	
- Atemfrequenz	
- Temperatur	
Laboruntersuchung LOT: _HORT0001-_____	
- Schwangerschaftstest Urin LOT Nr.: _____	
- Blutentnahme VOR und NACH Infusion	
- Urinprobe	
Erhebung von Nebenwirkungen (AE)	
Erhebung von HNO-Nebenwirkungen	
CAS	
Gorman Score	
Ophthalmologische Untersuchung	
Applikation Studienpräparat	
- Einstichstelle auf Injektionsreaktionen untersucht	
- Nachbeobachtungsphase 60 min.	
Formblatt Dokumentation Label Studienmedikation	
Formblatt Infusionsabbruch, bei Bedarf	

Datum: \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_  
Study Nurse(s)

Unterschrift Kahaly: \_\_\_\_\_

Abb. 12 Laufzettel Baseline-Visite, Seite 1

Datum der Visite: \_\_\_\_\_

Patienten: \_\_\_\_\_

**Baseline – HZNP-TEP-402**

**Dokumentation Auswertung Schwangerschaftstest**

Schwangerschaftstest (Urin)	n.a (männlich oder postmenopausal)	Negativ	Positiv
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bewertung der Ein- und Ausschlusskriterien (Laborparameter) komplettiert

Am: \_\_\_\_\_ Unterschrift Kahaly: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_  
Study Nurse(s)

Unterschrift Kahaly: \_\_\_\_\_

**Abb. 12** Laufzettel Baseline-Visite, Seite 2

## **10. DANKSAGUNG**

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all den Menschen bedanken, die mich auf diesem sehr beschwerlichen und langandauernden Weg begleitet haben.

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater XXX meinen Dank aussprechen, dass er mir diese einzigartige Doktorandenstelle angeboten hat und mir bei einem stetigen Vorankommen nie im Wege stand.

Weiter haben XXX und XXX einen bedeutenden Beitrag zu diesem Erfolg geleistet. Mit ihnen stand ich stets in regem und freundschaftlichem Austausch; sie haben mich behutsam in die Materie eingeführt und mir dahingehend umfassendes Wissen vermittelt. Die letzten zwei Jahre als Teil des Teams des molekularen Schilddrüsenlabors werde ich daher in sehr schöner Erinnerung behalten.

Der größte Dank allerdings gilt meiner Familie, meinen Eltern und meiner Schwester sowie meinem Mann, die mich stets ermuntert haben, nicht zu verzagen und weiterhin mit Begeisterung dabei zu bleiben. Ich bin so unendlich froh, dass ich sie habe.

## 11. LEBENSLAUF