

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

Darstellung des im Rahmen der klinischen Studie IMVT-1401-2501 genutzten  
Datenmanagements zur Sicherstellung der Datenintegrität gemäß des ALCOA+C-  
Prinzips

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

Vorgelegt von

Niklas Koletzko  
aus Rüsselsheim

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter: XXX

2. Gutachter: XXX

Tag der Promotion: 13. März 2026

Nachnutzungslizenz: CC-BY-4.0

## Inhaltsverzeichnis

<b>ABBKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>4</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>6</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>8</b>
<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>9</b>
<b>1.1 Hintergrund der Doktorarbeit</b> .....	<b>9</b>
<b>1.2 Zielsetzung der Doktorarbeit</b> .....	<b>10</b>
<b>2. HINTERGRUND</b> .....	<b>12</b>
<b>2.1 Die autoimmune Schilddrüsenerkrankung Morbus Basedow</b> .....	<b>12</b>
2.1.1 Epidemiologie.....	12
2.1.2 Pathogenese.....	12
2.1.3 Risikofaktoren.....	12
2.1.4 Diagnostik.....	13
2.1.5 Therapiemöglichkeiten.....	13
<b>3. Die klinische Studie IMVT-1401-2501</b> .....	<b>14</b>
<b>3.1 Rationale</b> .....	<b>14</b>
3.1.1 Wirkungsweise.....	15
<b>3.2 Studienziele</b> .....	<b>16</b>
3.2.1 Hauptziel.....	16
3.2.2 Sekundäre Ziele.....	16
3.2.3 Explorative Ziele .....	16
3.2.4 Sicherheitsziele.....	17
<b>3.3 Patientenrekrutierung und Studiendesign</b> .....	<b>18</b>
<b>3.4 Beteiligte Parteien einer klinischen Studie</b> .....	<b>19</b>
<b>4. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>21</b>
<b>4.1 Datenextraktion</b> .....	<b>21</b>
4.1.1 Der Prüfplan.....	21
4.1.2 eCRF-Ausfüllhinweise.....	25
4.1.3 Die Prüferinformation.....	26
<b>4.2 Datenverarbeitung</b> .....	<b>26</b>
<b>5. DATENAUSWERTUNG</b> .....	<b>27</b>
<b>5.1 Vorstellung relevanter Inhalte eines Quelldokuments</b> .....	<b>27</b>
<b>5.2 Datenmanagement</b> .....	<b>41</b>

5.2.1 eCRF-Eingabe am Beispiel der W24.....	43
<b>6. DISKUSSION.....</b>	<b>55</b>
<b>6.1 Fallstricke und Unstimmigkeiten der Ambulanzfragebögen .....</b>	<b>56</b>
6.1.1 Formale Aspekte.....	56
6.1.2 Inhaltliche Aspekte.....	57
<b>6.2 Fallstricke und Unstimmigkeiten bei der eCRF-Eingabe.....</b>	<b>59</b>
6.2.1 Formale Aspekte.....	59
6.2.2 Inhaltliche Aspekte.....	62
6.2.3 Sonstige.....	64
<b>6.3 Abschließende Betrachtung.....</b>	<b>66</b>
<b>7. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>69</b>
<b>8. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>71</b>
<b>9. ANHANG.....</b>	<b>73</b>
<b>10. DANKSAGUNG.....</b>	<b>79</b>
<b>11. LEBENSLAUF.....</b>	<b>80</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>Abkürzung</b>	<b>Definition</b>
AE	adverse event (unerwünschtes Ereignis)
AK	Antikörper
ATD	anti-thyroid drug (Thyreostatikum)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BL	Baseline
CAS	Clinical Activity Score
CGMP	current Good Manufacturing Practice (aktuelle Gute Herstellpraxis)
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
eCRF	elektronisches Case Report Form = elektronischer Erhebungsbogen
EDC	Electronic Data Capture (elektronische Datenerfassung)
EKG	Elektrokardiogramm
EO	Endokrine Orbitopathie
Fc	fragment-crystallizable (fragmentkristallisierbar)
FcRn	neonataler Fc-Rezeptor
FDA	Food and Drug Administration (amerikanische Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittel)
GCP	Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICF	Informed Consent Form (Formblatt zur Einwilligungserklärung)
ICH	International Conference on Harmonisation
IGF-1-R	Insulin-like Growth Factor 1- Receptor
IgG	Immunglobulin G
LLN	lower limit of normal (unterer Grenzwert)
mAK	monoklonaler Antikörper
MB	Morbus Basedow
NCI	National Cancer Institute
NCS	Not Clinically Significant (klinisch nicht signifikant)
RJT	Radiojodtherapie
SAE	serious adverse event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
SC	subkutan
Scr	Screening
SD	Schilddrüse
ThyPro-39	Thyroid-specific Patient-Reported Outcome Short-form

TPO	Thyreoperoxidase
TRAK	TSH-R-Autoantikörper
TSH	Thyreotropin
TSH-R	Thyreotropin-Rezeptor
USV	Unscheduled Visite (außerplanmäßiger Besuch)
W	Woche

## **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

**Abb. 1** Behandlungsschema und Nachbeobachtungszeitraum von IMVT-1401-2501

**Abb. 2** Zeitliche und inhaltliche Übersicht der Visiten bis einschließlich W24

**Abb. 3** IMVT-1401-2501\_W24-Ambulanzfragebogen

**Abb. 4** IMVT-1401-2501\_Log-AE

**Abb. 5** Auszug aus dem Fragebogen ThyPRO-39de

**Abb. 6** IMVT-1401-2501\_Log - Schwangerschaftstest (Urin)

**Abb. 7** IMVT-1401-2501\_Selbsterklärung – Sexuelle Abstinenz

**Abb. 8** Ausdruck EKG

**Abb. 9** IMVT-1401-2501\_Log - Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse

**Abb.10** IMVT-1401-2501\_Log - Begleitmedikation

**Abb. 11** IMVT-1401-2501\_W24 - Laufzettel

**Abb. 12** IMVT-1401-2501\_Log - Augenuntersuchungen

**Abb. 13** Übersicht der Untersuchungsparameter der Visite W24 (eCRF).

**Abb. 14** Visiten-Eintrag\_1 (eCRF)

**Abb. 15** Visiten-Eintrag\_2 (eCRF)

**Abb. 16** Erfassung von Änderungen der ATD-Dosis (eCRF)

**Abb.17** ATD-Behandlung (eCRF)

**Abb. 18** Körperliche Untersuchung (eCRF)

**Abb. 19** Vitalzeichen\_1 (eCRF)

**Abb. 20** Vitalzeichen\_2 (eCRF)

**Abb.21** Elektrokardiogramm\_1 (eCRF)

**Abb.22** Elektrokardiogramm\_2 (eCRF)

**Abb.23** Ultraschall der Schilddrüse\_1 (eCRF)

**Abb.24** Ultraschall der Schilddrüse\_2 (eCRF)

**Abb.25** Ultraschall der Schilddrüse\_3 (eCRF)

**Abb. 26** Ophthalmologische Untersuchung - Proptosis\_1 (eCRF)

- Abb. 27** Ophthalmologische Untersuchung - Proptosis\_2 (eCRF)
- Abb. 28** Ophthalmologische Untersuchung - Lidöffnung (eCRF)
- Abb. 29** Ophthalmologische Untersuchung – CAS\_1 (eCRF)
- Abb. 30** Ophthalmologische Untersuchung – CAS\_2 (eCRF)
- Abb. 31** Ophthalmologische Untersuchung – CAS\_3 (eCRF)
- Abb. 32** Ophthalmologische Untersuchung – Gorman Score\_1 (eCRF)
- Abb. 33** Ophthalmologische Untersuchung – Gorman Score\_2 (eCRF)
- Abb. 34** Bewertung der Lebensqualität anhand von ThyPRO-39 (eCRF)
- Abb. 35** Blutentnahme – Zentrallabor\_1 (eCRF)
- Abb. 36** Blutentnahme – Zentrallabor\_2 (eCRF)
- Abb. 37** Blutentnahme – Zentrallabor\_3 (eCRF)
- Abb. 38** Blutentnahme – Zentrallabor\_4 (eCRF)
- Abb. 39** Blutentnahme – Zentrallabor\_5 (eCRF)
- Abb. 40** Blutentnahme – Hauslabor\_1 (eCRF)
- Abb. 41** Blutentnahme – Hauslabor\_2 (eCRF)
- Abb. 42** Blutentnahme – Hauslabor\_3 (eCRF)
- Abb. 43** Eintritt in die nächste Visite (eCRF)
- Abb. 44** Systemgenerierte Query bei formalen Eingabefehlern (eCRF)
- Abb. 45** Eingabe von Laborparametern bei USVs (eCRF)
- Abb. 46** Systemgenerierte Query bei Werten außerhalb des Referenzbereichs (eCRF)

## **TABELLENVERZEICHNIS**

**Tab. 1** Einschlusskriterien für IMVT-1401-2501 gemäß dem Prüfplan

**Tab. 2** Ausschlusskriterien für IMVT-1401-2501 gemäß dem Prüfplan

**Tab. 3** NCI-CTCAE Richtlinienkriterien (v6.0)

**Tab. 4** Erklärungen zu relevanten Inhalten des W24-Ambulanzfragebogens

**Tab. 5** Abkürzungen der Einnahmefrequenzen von Begleitmedikation

**Tab. 6** Darreichungsformen und Darreichungswege nach IFA-Richtlinien

**Tab. 7** Überprüfung des Datenmanagements auf das ALCOA+C-Prinzip

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Hintergrund der Doktorarbeit

Vor der Marktzulassung einer neuen Arzneimittels muss sich dieses zunächst unter verschiedenen Bedingungen bewähren. Nach der präklinischen Phase, die anhand von Labor- und Tierversuchen erfolgt (1), schließen sich die vier klinischen Phasen an. In Phase-I-Studien sind primäre Studienziele die Überprüfung der Verträglichkeit und Pharmakokinetik eines neuen Arzneimittels (Prüfpräparats) sowie die Ermittlung der maximal tolerierten Dosis in einer definierten Verabreichungsform. Die Stichprobengröße umfasst wenige gesunde Probanden oder, sofern eine Anwendung des Prüfpräparats an gesunden Probanden nicht zulässig ist, u. a. bei Krebs- oder HIV-Medikamenten, ein genaustens festgelegtes Patientenkollektiv. Phase-II-Studien zielen darauf ab, die verträgliche Dosis erstmalig an einer kleinen Gruppe erkrankter Patienten auf Wirksamkeit in einem definierten Indikationsgebiet zu testen. Häufig erfolgt eine Einteilung in Phase-IIa- und IIb-Studien: Phase-IIa-Studien sind klinische Pilotstudien, deren primäres Ziel die Überprüfung der Sicherheit des Prüfpräparats ist (Proof of Concept), wohingegen in Phase-IIb-Studien neben der Sicherheit insbesondere dessen Wirksamkeit und geeigneter Dosierungsrahmen ermittelt werden soll. In Phase-III-Studien wird das Prüfpräparat an bis zu tausend Teilnehmern getestet, um einen signifikanten Nachweis zur Wirksamkeit und Verträglichkeit zu erzielen. Die Ergebnisse sind essenziell für dessen Lizenzierung bei den Zulassungsbehörden oder für die Therapieanpassung einer Indikation im randomisierten Vergleich zum bisherigen Goldstandard. Hier kann ebenfalls eine Unterteilung in Phase-IIIa- und Phase-IIIb-Studien erfolgen. Phase-IIIa-Studien werden durchgeführt, nachdem für das Prüfpräparat ein Wirksamkeitsnachweis erbracht wurde und bevor dieses zur Marktzulassung eingereicht wird. Alle laufenden Studien nach der Marktzulassung werden zu Phase-IIIb-Studien und können vom Marketing zur weiteren Förderung des Arzneimittels genutzt werden. Phase-IV-Studien erfolgen mit bereits zugelassenen Arzneimitteln in der zugelassenen Indikation und dienen dem Gewinn weiterer Informationen wie beispielsweise der Feststellung sehr seltener Nebenwirkungen oder Kosten-Nutzen-Analysen (2-4). Bei IVMT-1401-2501 handelt es sich um eine offene Proof-of-Concept Phase-IIa-Studie (5). Das bedeutet, dass sowohl Studienteilnehmer als auch medizinisches Personal wissen, welches Präparat verabreicht wird (3). Dies ist das Gegenteil zu verblindeten Studien, in denen das Prüfpräparat im Sinne einer kontrollierten randomisierten Studie entweder mit einem Placebo oder dem bisherigen Gold-Standard verglichen wird (2, 4). Ziel der Studie ist die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Batoclimab bei erwachsenen Studienteilnehmern mit einer biochemisch gesicherten Schilddrüsen-(SD)-Überfunktion aufgrund von Morbus Basedow (MB), die mit medikamentöser Therapie keine Euthyreose erreicht haben. Batoclimab ist ein vollständig

humaner monoklonaler Antikörper (mAK) gegen den neonatalen fragmentkristallisierbaren Rezeptor (FcRn). MB ist eine autoimmune SD-Erkrankung, bei der Immunglobulin G (IgG)-Autoantikörper gegen den Thyreotropin-Rezeptor (TSH-R), auch TRAK genannt, an den auf den Follikelzellen der SD exprimierten TSH-R binden und eine Stimulation der Synthese der SD-Hormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) hervorrufen (6, 7). Folgen einer unbehandelten Hyperthyreose können neben einer Struma, Gewichtsverlust, Osteoporose, Vorhofflimmern oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen sein. Häufig kommt es zu einer entzündlichen Augenbeteiligung im Sinne einer Endokrinen Orbitopathie (EO), da TRAK ebenfalls eine Aktivierung von orbitalen Fibroblasten bewirken können (8, 9). Bisher gelten drei Therapieansätze als wirksam und etabliert: die Entfernung der SD, die Radiojodtherapie (RJT) sowie die medikamentöse Behandlung mittels Thyreostatika (ATD; engl.: anti-thyroid drug). Letztgenannter Ansatz stellt weltweit die Erstlinientherapie dar (5, 6, 10). Thyreostatika können die Ursache für MB zwar nicht beheben, die Hyperthyreose jedoch sehr gut kontrollieren. Da allerdings eine hohe Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach Absetzen der ATDs oder ein hohes Rezidiv-Risiko trotz ATD-Behandlung aufgrund von persistierenden TRAK besteht, wurden Bemühungen verstärkt, ein Medikament zu entwickeln, das unmittelbar in den immunologischen Prozess der MB assoziierten Hyperthyreose eingreift (10). Erste klinische Evidenz für das Konzept des FcRn-Inhibitors Batoclimab lieferte eine Proof-of-Concept doppel-verblindete Placebo-kontrollierte Studie bei Patienten mit EO, die eine signifikante Reduktion von IgG und TRAK dosisabhängig nachwies (5, 9).

## **1.2 Zielsetzung der Doktorarbeit**

Zur Gewährleistung eines reibungslosen Ablaufs einer klinischen Studie am Prüfzentrum existiert der vom Sponsor erstellte Prüfplan, der sich auf die ethischen Grundsätze der Deklaration von Helsinki beruft und sich im Einklang mit den Prinzipien für die Gute Klinische Praxis (GCP; engl.: Good Clinical Practice) befindet (11). Er definiert den Hintergrund und die wissenschaftliche Begründung für die Studie, Studienziele, statistische Überlegungen, Ein- und Ausschlusskriterien, Studiendesign sowie die Methodik (11). Darüber hinaus gibt dieser ein Mindestmaß an Dokumentation für die gesammelten Studienteilnehmer-Daten vor. Diese Originalaufzeichnungen (Quelldaten; engl.: source data) müssen auf Originaldokumenten (Quelldokumente; engl.: source documents) erfasst werden. Sie dienen als Beweis, dass der Studienteilnehmer tatsächlich existiert, und begründen die Integrität der gesammelten Daten. Sie sind als Grundlage für die weitere Datenweiterverarbeitung zu verstehen (11). Nach mehrfacher Überprüfung der Quelldaten auf den Quelldokumenten durch geschultes Studienpersonal werden diese in ein System zur elektronischen Datenerfassung (EDC; engl.: Electronic Data Capture), eine cloudbasierte Software zur elektronischen Datenerhebung im Rahmen klinischer Studien, mittels eines elektronischen Erhebungsbogens (eCRF =

elektronisches Case Report Form) übertragen. Diese Schritte werden unter dem Begriff Datenmanagement zusammengefasst (5, 12). Das Einpflegen der Quelldaten in die eCRFs ermöglicht einen orts- und zeitunabhängigen Zugang zu den Studienteilnehmer-Daten sowie eine Verifizierungsmöglichkeit derselben für alle beteiligten Parteien einer klinischen Studie. Die erhobenen Daten werden somit einer kontinuierlichen Überprüfung von unterschiedlichen Instanzen auf ihre Richtigkeit und Plausibilität unterzogen, um diese final in einem klinischen Studienbericht zusammenzufassen (13). Sollte die klinische Studie erfolgreich durchgeführt worden sein, so können die Ergebnisse die Durchführung weiterer Studien oder die Marktzulassung des Prüfpräparats legitimieren. Das Datenmanagement stellt somit einen elementaren und unabdingbaren Schritt im Studienablauf dar. Die Vorgaben zum Datenmanagement berufen sich auf den internationalen ethischen und wissenschaftlichen Qualitätsstandard GCP. Diese Leitlinie ist Teil eines Regelwerks, herausgegeben durch die International Conference on Harmonisation (ICH) (4), das nicht nur wichtige Prinzipien zur Patientensicherheit in klinischen Studien enthält (1, 14), sondern auch die Erfassung von Studienteilnehmer-Daten regelt: Diese müssen zuweisbar, lesbar, zeitgleich erfasst, original oder eine echte Kopie, genau & korrekt und vollständig sein. Zusammengefasst wird dieser Leitsatz unter dem **ALCOA+C**-Prinzip (engl.: **a**tttributable, **l**egible, **c**ontemporaneously recorded, **o**riginal, **a**ccurate and **c**omplete) (15), einem Rahmenwerk zur Sicherung der Datenintegrität. Ziel dieser Doktorarbeit ist es, das Datenmanagement anhand von IMVT-1401-2051 vorzustellen und dabei beobachtete Schwierigkeiten sowie Verbesserungsmöglichkeiten zu diskutieren.

## **2. HINTERGRUND**

### **2.1 Die autoimmune Schilddrüsenerkrankung Morbus Basedow**

#### **2.1.1 Epidemiologie**

Morbus Basedow (engl.: Graves' disease) ist eine autoimmune SD-Erkrankung, die den häufigsten Grund für eine Hyperthyreose darstellt (5). Die Erkrankung hat eine Bevölkerungsprävalenz von 1% bis 1,5 % mit 20 bis 30 Neuerkrankungen/100.000/Jahr. Frauen sind sechsmal häufiger betroffen als Männer. Die Spitzen-Inzidenz für MB liegt bei Patienten zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr (10).

#### **2.1.2 Pathogenese**

Ursächlich für die Entwicklung von MB ist der Toleranzverlust gegenüber dem TSH-R, welcher zu der Produktion der zirkulierenden hochspezifischen TRAK führt. Im weiteren Verlauf binden die TRAK außerhalb des thyreotropen Regelkreises an die, an den Follikelzellen der SD befindlichen, TSH-R und führen über eine Signaltransduktion zu erhöhten Plasmakonzentrationen von T3 und T4. Darüber hinaus werden die Thyreozyten hyperplastisch und hypertroph, was eine Vergrößerung der SD bewirkt (5, 6). Inzwischen konnten drei Arten an Autoantikörpern identifiziert werden: stimulierende, blockierende oder neutrale TRAK. Diese unterscheiden sich in ihrer Affinität zu dem TSH-R, welche wiederum unterschiedliche SD-Fehlfunktionen und Schweregrade bedingt (5, 8). Im Falle vom MB konnte gezeigt werden, dass es sich bei den stimulierenden TRAK um spezifische Biomarker für die vorliegende Erkrankung handelt. Sobald die TRAK an den TSH-R binden, aktivieren sie die cyclische Adenosinmonophosphat (cAMP)-Signalkaskade, welche das SD-Wachstum und die Hormonproduktion anregt (5, 6). Zudem erhöhen TRAK unmittelbar und spezifisch den oxidativen Stress im Rahmen von MB (6). Extrathyreoidale Antikörperbindung beispielsweise auf den Fibroblasten des Retroorbitalraums oder der Haut bedingt das Auftreten einer EO oder eines prätibialen Myxödems (8).

#### **2.1.3 Risikofaktoren**

Auslöser für die Entstehung eines MB sind einerseits Umwelt- und andererseits endogene (genetische wie hormonelle) Faktoren (6). Diskutierte Umweltfaktoren sind unter anderem virale Infektionen, Medikamente, Stress, Nikotinabusus und eine hohe Jodzufuhr (6, 8, 16). Die genetische Prädisposition bezieht sich in den meisten wissenschaftlichen Abhandlungen auf das Vorliegen bestimmter HLA-Allele, welche familiär gehäuft vorkommen. Frauen sind insbesondere dann für die Entwicklung eines MB prädisponiert, wenn der Hormonhaushalt große Veränderungen durchläuft so zum Beispiel während der postpartalen Zeit (16).

#### **2.1.4 Diagnostik**

Bei etwa 50 % der Patienten lässt sich die Diagnose bereits klinisch anhand der pathognomonischen Konstellation der „Merseburger Trias“ stellen. Diese setzen sich aus einer Struma, Tachykardie und EO zusammen (5). Des Weiteren stehen biochemische, serologische, bildgebende oder nuklearmedizinische Untersuchungen zur Verfügung. Die Messung des Serum-TSH-Werts hat die höchste Sensitivität und Spezifität aller Single-Bluttests, die zur Abklärung einer vorliegenden Hyperthyreose hinzugezogen werden können. Zur Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit zur Unterscheidung einer offenkundigen oder subklinischen Hyperthyreose sollten zusätzlich die FT4- und FT3-Level bestimmt werden. Der Nachweis von TRAK, spezifische Biomarker für MB, ist ein sensitives und spezifisches serologisches Tool zur schnellen und genauen (Differential-)Diagnosestellung eines MB. Dabei kann die Differentialdiagnostik der TRAK als Prognosetool bei Patienten mit MB während der Schwangerschaft/postpartum sowie für eine extrathyreoidale Manifestation (z. B. einer EO) dienen (6, 10). Zu der Bildgebung der ersten Wahl zählt die SD-Sonographie, die sowohl den Graustufen-Ultraschall als auch die Farbduplexsonographie umfasst und als nicht-invasives, rasch durchführbares, kostengünstiges und genaues Verfahren anerkannt ist. Typisch für MB ist eine hypoechogene und hypervaskularisierte SD (10). Sollten Zysten oder Knoten im Rahmen der Sonographie detektiert werden oder eine RJT indiziert sein, so kann eine SD-Szintigraphie mit Radiojod-Aufnahme erwogen werden (6, 10).

#### **2.1.5 Therapiemöglichkeiten**

Die medikamentöse Behandlung von MB beschränkt sich auf Thyreostatika, kurz ATDs. Diese blockieren die Synthese von SD-Hormonen über die Inaktivierung der Thyreoperoxidase (TPO) und reduzieren die Oxidation sowie Einlagerung von Iod in organische Moleküle innerhalb der SD (5, 10). Zwei weitere Möglichkeiten, die als wirkungsvoll und sicher gelten, sind die Thyreoidektomie sowie die RJT. Das chirurgische Vorgehen umfasst das Entfernen der SD; die RJT zerstört die SD mittels ionisierender Strahlung, die zu Schäden an der DNA führt (6). Die ATD-Behandlung in Europa, Asien, Lateinamerika und mehr und mehr auch in den USA als Erstlinientherapie, insbesondere bei jungen Patienten. Dies lässt sich zusätzlich dadurch erklären, dass beide invasiven Verfahren eine lebenslange Einnahme von SD-Hormonen mit sich bringen. Bei den eingesetzten ATDs handelt es sich um Carbimazol, dessen aktiven Metaboliten Methimazol (bevorzugt) sowie Propylthiouracil (bevorzugt bei Frauen mit Kinderwunsch und im ersten Trimester). Bei Methimazol beläuft sich die tägliche Erhaltungsdosis, die schrittweise erhöht wird, auf 2,5 mg bis 10 mg und bei Propylthiouracil auf 50 mg bis 100 mg. Die Einnahme der ATDs zieht sich nach der Erstdiagnose über einen Zeitraum von zwölf bis achtzehn Monaten, in welchem in 50 % bis 55 % der Fälle eine

Remission erreicht werden kann. Ein beträchtlicher Prozentsatz erreicht eine euthyreote Stoffwechsellage bereits nach drei bis vier Wochen. Die Beendigung der ATD-Behandlung ist indiziert, sobald eine euthyreoten Stoffwechsellage und ein fehlender Nachweis von TRAK vorliegen. Bei Patienten mit weiterhin hohen TRAK-Titern innerhalb des Erstbehandlungsintervalls kann eine Fortführung der ATD-Behandlung mit Methimazol oder das chirurgische Verfahren beziehungsweise die RJT erwogen werden. Typische Nebenwirkungen der ATDs sind Nesselsucht, Ausschlag oder Gelenkschmerzen. Zu den selten (0,1 % bis 1,0 % der Fälle) beobachteten schwerwiegenden Nebenwirkungen zählen Hepatitis, Agranulozytose und ein medikamenteninduzierter Lupus erythematodes. Sollte es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen, wird die Einnahme von ATDs dauerhaft gestoppt. Im Falle einer geplanten RJT sollte vorab ein ausführliches Scr erfolgen, um eine Schwangerschaft präinterventionell auszuschließen und bei Patienten mit EO besondere Vorsicht walten zu lassen. Nachteile dieser Therapieoption sind das erhöhte Risiko für die Entwicklung einer EO oder das Fortschreiten derselben. Zu einem Rezidiv der Erkrankung kommt es in den meisten Fällen sechs bis zwölf Monate nach Absetzen der ATDs. Dieses Risiko übersteigt das Erleben eines Rückfalls nach erfolgter Thyreoidektomie oder RJT erheblich (52,7 % vs. 10 % Chirurgie oder 15 % RJT) (10). Weitere Faktoren für eine erhöhte Rezidiv-Wahrscheinlichkeit konnten in mehreren Studien bestimmt werden. Hierzu zählen: eine EO, Rauchen, eine stark vergrößerte SD zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, TRAK, insbesondere stimulierende, hohe FT4- und gesamt-T3-Werte (5, 6, 10). Bis zum Erreichen einer Euthyreose kann zur Symptomkontrolle additiv die Gabe von Betablockern erwogen werden. Diese reduzieren über ihre antiadrenerge Wirkung Zittern, Palpitationen und Tachykardie (10); darüber hinaus können sie zu einer Verbesserung der Lebensqualität des Patienten beitragen (17). Aufgrund der geringen Auswahl an nicht-invasiven Therapiemöglichkeiten zur Behandlung von MB bieten Pharmaka, die unmittelbar die Ursache der autoimmunen Hyperthyreose mittels TSH-R-spezifischer Einheiten adressieren, großes Potenzial, welches jedoch in klinischen Studien erprobt werden muss (10).

### **3 Die klinische Studie IVMT-1401-2501**

Nachdem im ersten Kapitel die der Studie zugrunde liegende Erkrankung MB beschrieben wurde, soll im folgenden Kapitel die Studie IMVT-1401-2501 Gegenstand des Interesses sein, um mit diesem Wissen die Umsetzung des hier angewendeten Datenmanagements nachvollziehen zu können.

#### **3.1 Rationale**

Diese offene Proof-of-Concept Phase-IIa-Studie wird zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Batoclimab anhand eines 24-wöchigen Behandlungszeitraums an Patienten,

die an einer Hyperthyreose leiden und deren Behandlung mit ATDs zum Zeitpunkt des Scr erfolglos war, durchgeführt. Nach Beendigung des Behandlungszeitraums werden Studienteilnehmer, die eine euthyreote oder hypothyreote Stoffwechsellage bei fakultativ begleitender ATD-Behandlung erreicht haben, in einen 24-wöchigen Nachbeobachtungszeitraum ohne Verabreichung des Prüfpräparats eingeschlossen, um den Langzeiteffekt von Batoclimab zu evaluieren. Dieser wird anhand der SD-Hormonspiegel sowie der TRAK-Titer bestimmt (5).

### **3.1.1 Wirkungsweise**

Zum besseren Verständnis wird zunächst die Aufgabe des FcRn im menschlichen Organismus geklärt, um die Wirkungsweise von Batoclimab, einem anti-FcRn mAK, zu verstehen. Dem FcRn kommt eine bedeutende Rolle im Rahmen der Regulierung von IgG zu. Einerseits bewirkt er eine Verlängerung von deren biologischer Halbwertszeit, indem er die IgG vor deren Abbau schützt, und andererseits spielt er eine zentrale Rolle bei dem Transport von IgG innerhalb von Zellen sowie zwischen einzelnen Zellen (9). Erklären lässt sich dies durch die pH-abhängige Bindung von dem IgG-Fc-Fragment an den FcRn: Herrscht ein saures Milieu vor (pH 6,0-6,5), so bindet der FcRn das IgG, wohingegen ein neutrales und schwach alkalisches Milieu (pH 7,0-7,5) zu einer Ablösung von IgG führt. Insbesondere von hämatopoetischen Zellen und Endothelzellen werden Endozytose-Vesikel gebildet, die IgG und andere Serumproteine aufnehmen. Es entsteht ein angesäuertes Endosom. Serumproteine, die nicht mit einem Rezeptor kooperieren, werden in den Lysosomen angebaut. Anders verhält es sich mit IgG. In den sauren Endozytose-Vesikeln befinden sich auch FcRn. Das Fc-Fragment von IgG hat eine hohe Affinität zu dem FcRn bei einem pH-Wert von 6,0. Dieser Komplex wird aus den Vesikeln aussortiert und zu einem Recycling-Endosom umgewandelt. Während das Endosom zur Zelloberfläche wandert und die Oberfläche durchbricht, kommt es aufgrund des extrazellulär vorherrschenden pH-Wertes von 7,4 dazu, dass sich der IgG-FcRn-Komplex auflöst und das IgG in den Blutkreislauf abgegeben wird (5, 18). Dieser rezeptorvermittelte Recycling-Mechanismus schützt IgG mit Hilfe von FcRn nachhaltig vor lysosomalem Abbau, was eine Verlängerung der Halbwertszeit, welche bei knapp drei Wochen liegt, mit sich bringt (5). Der gezielte Einsatz von FcRn und die Hemmung der FcRn-Zirkulation können daher als therapeutisches Ziel genutzt werden, um den lysosomalen IgG-Abbau in den Zellen gezielt zu fördern und den Spiegel an zirkulierendem IgG zu verringern, was ebenfalls eine Reduktion der pathogenen Autoantikörper bewirkt. Da es sich bei Batoclimab um einen anti-FcRn handelt, führt dieser zu einer Inhibition der Bindung von IgG an den FcRn und einem beschleunigten lysosomalen Abbau von IgG in den Zellen. Klinische Phase I- und II-Studien zeigten, dass sich nach Gabe von Batoclimab reduzierte IgG-Serumspiegel sowohl bei gesunden (17) als auch bei von IgG-Autoantikörper-vermittelten

organspezifischen Autoimmunerkrankungen betroffenen Probanden [EO (9) und Myasthenia gravis (19)] zeigten.

### **3.2 Studienziele**

Die für das Verständnis dieser Arbeit relevanten Studienziele wurden dem Prüfplan entnommen und sinngemäß ins Deutsche übersetzt (5).

#### **3.2.1 Hauptziel**

Die Untersuchung der Wirkung von Batoclimab auf die SD-Hormonspiegel der Studienteilnehmer mit MB, welche anhand der Senkung von FT3- und FT4-Werten in Woche (W) 24 festgemacht wird. Ermittelt wird der Anteil an Studienteilnehmern, die in W24 normale FT3- und FT4-Werte oder Werte unter dem unteren Grenzwert (LLN; engl.: lower limit of normal) aufweisen, ohne dass es zu einer erhöhten ATD-Dosis im Vergleich zur W0 bzw. Baseline (BL) kam.

#### **3.2.2 Sekundäre Ziele**

- Die Untersuchung der Auswirkung von Batoclimab auf die SD-Hormonspiegel bei Studienteilnehmern mit MB, welche anhand der Senkung der FT3- und FT4-Werte sowie Veränderungen bei der Einnahme von ATDs in W24 festgemacht wird. Ermittelt wird der Anteil an Teilnehmern, die in W24 normale FT3- und FT4-Werte und eine um <50 % reduzierte ATD-Dosis im Vergleich zur BL aufweisen.
- Die Untersuchung der Auswirkung von Batoclimab auf die SD-Hormonspiegel bei Studienteilnehmern mit MB, welche anhand der Senkung der FT3- und FT4-Werte sowie der ATD-Behandlung in W24 festgemacht wird. Ermittelt wird der Anteil an Teilnehmern, die in W24 normale FT3- und FT4-Werte oder Werte unter dem LLN aufweisen und keine ATD-Behandlung mehr benötigen.

#### **3.2.3 Explorative Ziele**

- Die Untersuchung der Auswirkung von Batoclimab bei Studienteilnehmern mit MB in W24 anhand der folgenden Parameter:
  - FT3
  - FT4
  - TSH
  - ATD-Dosis
- Die Untersuchung der Auswirkung von Batoclimab bei Studienteilnehmern mit MB in W24 anhand der folgenden Parameter:
  - Gesamttiter an (bindenden) und stimulierenden TRAK

- Die Untersuchung der serologischen Auswirkung von Batoclimab bei Studienteilnehmern mit MB in W12, W24 und W48 anhand der folgenden Parameter:
  - stimulierende TRAK
  - bindende TRAK
  - blockierende TRAK
  - Thyreoglobulin & TPO & Insulin-like growth Faktor 1- Rezeptor (IGF-1-R) Autoantikörper
  - ATD-Dosis
  - Untersuchungen zur Ermittlung des Ausmaßes der EO (Proptosis, Lidöffnung, Clinical Activity Score (CAS), Gorman-Score, Thyroid-specific Patient-Reported Outcome Short-form (ThyPRO-39)
  - Ultraschall der SD
- Die Untersuchung der Auswirkung von Batoclimab bei Studienteilnehmern mit MB in W48 anhand der folgenden Parameter:
  - FT3
  - FT4
  - TSH
  - bindende und stimulierende TRAK
  - ATD-Dosis
- Die Untersuchung der Auswirkung von Batoclimab bei Studienteilnehmern mit MB in W24 und W48 anhand der folgenden Parameter:
  - Herzfrequenz
  - Gewicht

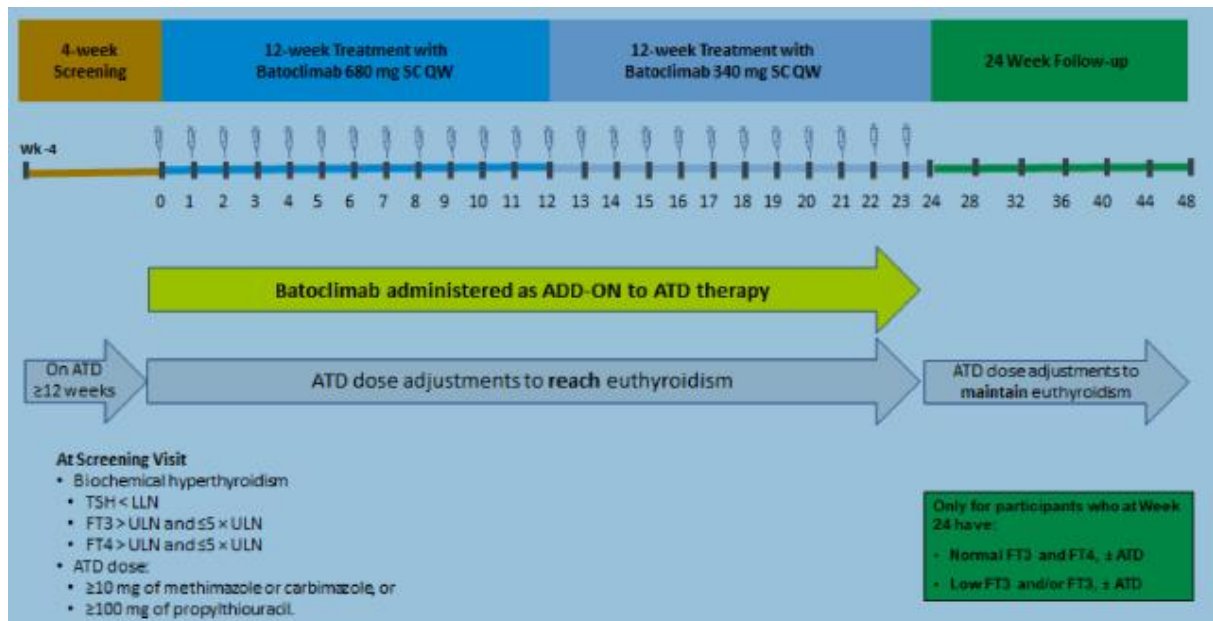
#### **3.2.4. Sicherheitsziele**

Die Untersuchung der Sicherheit von Batoclimab bei Studienteilnehmern mit MB anhand der folgenden Parameter:

- Nebenwirkungen
- Vitalparameter
- klinische Labortests einschließlich Hämatologie, Blutchemie, Serumlipide und Urinuntersuchungen
- Elektrokardiogramme (EKGs)

### 3.3 Patientenrekrutierung und Studiendesign

Die Rekrutierung von potenziellen Studienteilnehmern erfolgt größtenteils über die Sprechstunde der SD-/Autoimmun-/Stoffwechselambulanz der Universitätsmedizin Mainz unter der Leitung von XXX. Für diese Studie sollten circa 45 Studienteilnehmer  $\leq 18$  Jahre eingeschlossen werden. Diese erste Phase nennt sich Screening (Scr). Nur diejenigen Kandidaten, die alle Eignungskriterien erfüllen, werden als Studienteilnehmer zugelassen. Zudem ist es obligat vor jeglichen studienspezifischen Aktionen oder jeglichem Untersuchungsverfahren die schriftliche Einwilligungserklärung (ICF; engl.: Informed Consent Form) des potenziellen Studienteilnehmers einzuholen (4). Eine tabellarische Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich im **Anhang** unter **Tab. 1** und **Tab. 2**. Sollte ein Kandidat zunächst nicht alle Eignungskriterien erfüllen, so kann dieser nach Ermessen des Prüfarztes ein zweites Scr durchlaufen, sofern sich sein Gesundheitsstatus geändert haben sollte. Das Scr ist auf zwei Versuche begrenzt. Zudem müssen Wiederholungen von Labortests innerhalb der vorgegebenen Scr-Periode von 28 Tagen erfolgen; anderenfalls gilt der Kandidat als Scr-Failure und muss ein erneutes Scr durchlaufen. An das Scr schließt sich der 24-wöchige Behandlungszeitraum an. Die Teilnehmer erhalten in dieser Phase Batoclimab unverblindet (offen). Die Dosierung beträgt 680 mg und wird als subkutane (SC) Injektion in einem wöchentlichen Rhythmus (QW) für zunächst 12 Wochen (W0 bis W11) verabreicht. Danach schließt sich ein zweiter 12-wöchiger Behandlungszeitraum (W12 bis W23) an, bei dem 340 mg SC QW Batoclimab unverblindet verabreicht werden. Das einwöchige Intervall weist einen Spielraum von  $\pm 2$  Tagen auf. Batoclimab wird als Zusatztherapie zur laufenden ATD-Behandlung verabreicht. Während der Studie wird die ATD-Dosis schrittweise angepasst und potenziell abgesetzt, sofern eine biochemische und serologische Euthyreose erreicht wird. In W24 erfolgt die Evaluation zum weiteren Verbleib des Teilnehmers in der Studie. Entweder durchläuft dieser einen 24-wöchigen Nachbeobachtungszeitraum ohne Verabreichung von dem Prüfpräparat, wenn eine euthyreote oder hypothyreote Stoffwechsellage nachgewiesen werden kann, unabhängig davon, ob der Studienteilnehmer in W24 ATDs erhalten hat. Im Falle von erhöhten FT3- und/oder FT4-Werten in W24 ist der Studienteilnehmer nicht berechtigt in den 24-wöchigen Nachbeobachtungszeitraum einzutreten, sondern nimmt stattdessen an einem 4-wöchigen Sicherheitsnachbeobachtungszeitraum teil. Auch Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrechen, durchlaufen diesen Sicherheitsnachbeobachtungszeitraum nach deren letzter Batoclimab-Dosis (5). Eine Übersicht zum Behandlungsschema und dem Nachbeobachtungszeitraum findet sich in **Abb. 1**



**Abb. 1** Behandlungsschema und Nachbeobachtungszeitraum von IMVT-1401-2501  
 \*Die Abbildung wurde dem Prüfplan entnommen (5). **ATD** = anti-thyroid drug (Thyreostatikum); **FT3** = freies Trijodthyronin; **FT4** = freies Thyroxin ; **LLN** = lower limit of normal (unterer Grenzwert); **QW** = wöchentlich; **SC** = subkutan; **TSH** = Thyreotropin; **ULN** = upper limit of normal (oberer Grenzwert); **Wk** = Woche

### 3.4 Beteiligte Parteien einer klinischen Studie

Zur erfolgreichen Durchführung einer klinischen Studie am Prüfzentrum, dem Ort, an dem studienbezogene Aktivitäten tatsächlich ausgeführt werden, wird spezialisiertes Studienpersonal benötigt. Die Leitung der Studie obliegt dem Prüfarzt, der der maßgeblich verantwortliche Wissenschaftler im Rahmen eines Forschungsprojekts oder einer klinischen Studie ist (4, 11). Sein Wort entscheidet über den Ein- oder Ausschluss eines potenziellen Studienteilnehmers und seine Aufgabe ist es, jederzeit sicherzustellen, dass die Studie gemäß dem Prüfplan im Einklang mit den jeweils geltenden gesetzlichen Bestimmungen sowie mit den Standards der medizinischen und klinischen Forschungspraxis durchgeführt wird (5). Hierbei regelt die EU-Verordnung 536/2014 die Durchführung von Arzneimittelstudien innerhalb der Europäischen Union; das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG) konkretisiert und ergänzt diese Regelungen auf nationaler Ebene (1, 4, 20). Zu den Standards gehören einerseits die Deklaration von Helsinki, eine Erklärung des Weltärztebundes zu ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen (4) und andererseits die ICH-GCP E6(R2) Leitlinie (5). Letztgenanntes gilt als der internationale Standard für die Planung, Durchführung, das Monitoring, Auditing, die Dokumentation, Auswertung und Berichterstattung von klinischen Prüfungen am Menschen (4). Sie gilt verbindlich in den Regionen EU, Japan und USA (1). Diese soll sicherstellen, dass die Daten und berichteten Ergebnisse glaubwürdig und korrekt sind und dass die Rechte und die Integrität sowie die Vertraulichkeit der Identität der Teilnehmer geschützt werden (11). Der

Prüfarzt ist darüber hinaus dazu verpflichtet, den Sponsor über die Umsetzung der Studie auf dem Laufenden zu halten, Protokollabweichungen zu melden sowie berechtigtem Personal Zugriff auf Teilnehmer-Daten unter Beachtung der Datenschutzrichtlinien zu gewähren, jegliche Prüfplanänderung an die Teilnehmer weiterzugeben und deren schriftliche Einwilligung einzuholen sowie ein adäquates Datenmanagement nachzuweisen. Der Prüfarzt muss jedes Quelldokument, genauso wie die eCRFs (elektronisch) unterzeichnen, um zu bestätigen, dass das Datenmanagement gemäß den Vorgaben der ICH-GCP E6(R2) Leitlinie und des Prüfplans erfolgte und zum anderen, um zu gewährleisten, dass er stets über die Situation jedes einzelnen Studienteilnehmers im Bilde ist und im Falle von (schweren) unerwünschten Ereignissen [(S)AEs, engl.: (severe) adverse events] ohne Zeitverlust entsprechende (Sicherheits-)Schritte einleiten kann (5). Unterstützt wird der Prüfarzt von weiterem Studienpersonal. Studienassistenten oder Study Nurses sind für die Vorauswahl von potenziellen Studienteilnehmern, die Organisation sowie Durchführung der Visiten, dies beinhaltet die Kommunikation mit den Teilnehmern vor, während und nach Abschluss der Studie, die Verabreichung der Prüfpräparate, Blutentnahmen und weitere Untersuchungen, die Archivierung der Studienteilnehmer-Daten oder für den Versand von Laborproben verantwortlich. Die Kontrolle der erhobenen Daten auf den Quelldokumenten auf die Einhaltung des ALCOA+C-Prinzips sowie die anschließende Dateneinabe in die eCRFs gehören in den Zuständigkeitsbereich eines Datenmanagers. Darüber hinaus werden jeder klinischen Studie vom Sponsor Monitore zugeteilt, die für ein Prüfzentrum verantwortlich sind und mehrere Aufgaben bekleiden. Vor der Initiierung der Studie treten sie mit dem Prüfzentrum in Kontakt, um die Vorgaben des Prüfplans im Detail zu besprechen. Während der aktiven Phase der Studie gelten sie bei Rückfragen oder Protokollabweichungen als Hauptansprechpartner für das Studienteam. Zudem haben sie eine Kontrollfunktion inne. Sie sind für die Durchsicht der Teilnehmer-Ordner auf Richtigkeit, Vollständigkeit und Übereinstimmung der Daten von Quelldokumenten mit den eCRFs (Quelldatenabgleich, engl.: source data verification) in enger Zusammenarbeit mit dem Datenmanager sowie für die Sicherstellung der Patientensicherheit zuständig [ICH-GCP E2(R2): 5.18. *Monitoring* (11)]. Auch Audits, die Überprüfung der Studienumsetzung und des Datenmanagements am Prüfzentrum durch den Sponsor persönlich, können im Rahmen einer klinischen Studie erfolgen [ICH-GCP E2(R2): 5.19. *Audit* (11)]. Für deren erfolgreichen Ablauf ist maßgeblich der Studienkoordinator verantwortlich. Für die Auswertung der Laboruntersuchungen stehen für IMVT-1401-2501 zwei Labore, ein Zentrallabor und ein Hauslabor, zur Verfügung. Hierbei werden die jeweiligen Analysen des Hauslabors von Biologen, die am Prüfzentrum beschäftigt sind, ausgeführt, wohingegen das Zentrallabor eigene Mitarbeiter hat, die ihre Ergebnisse direkt an den Sponsor weiterleiten.

## 4 MATERIAL & METHODEN

### 4.1 Datenextraktion

Zur erfolgreichen Umsetzung des ALCOA+C-Prinzips im Rahmen von IMVT-1401-2501 ist ein umfangreiches Wissen um deren Studieninhalte sowie Anforderungen an die Dokumentation von Prüfdaten die Voraussetzung. Um dies zu gewährleisten, erhielt das Studienpersonal auf Anweisung des Prüfarztes bereits vor Initiierung der Studie Zugriff auf sämtliche studienrelevanten Dokumente, welche der Sponsor dem Prüfzentrum zukommen ließ. Eine Auseinandersetzung mit den Inhalten dieser Dokumente wurde vor Aufnahme der Tätigkeit als Datenmanager erwartet. Im Verlauf der klinischen Prüfung mussten Prüfplanänderungen beispielsweise aufgrund von Gesetzesänderungen an den Originalfassungen dieser Dokumente durch den Sponsor vorgenommen werden; im weiteren Verlauf wird stets auf die aktuelle Version verwiesen. Die drei Dokumente, die essenzielle Informationen für die adäquate Umsetzung des Datenmanagements enthalten, sind der Prüfplan "*Clinical Trial Protocol for Batoclimab, Version 4.0 (10. August 2023)*" (5), die eCRF-Ausfüllhinweise "*eCRF Completion Guidelines for IMVT-1401-2501, Version 3.0 (28. September 2023)*"(12), die die Eingabe in die eCRFs erleichtern sollen sowie die Prüferinformation zum Prüfpräparat "*Investigator's Brochure Batoclimab (IMVT-1401), Version 8.0 (14. Juni 2022)*" (21).

#### 4.1.1 Der Prüfplan

Die wichtigste Quelle im Rahmen des Datenmanagements stellt der Prüfplan namens "*Clinical Trial Protocol for Batoclimab*" dar, der auf den genauen Vorgaben der *ICH-GCP E6(2): 6. Clinical trial protocol and protocol amendment(s) basiert* (11).

Demnach sollten die Grundprinzipien eines Prüfplans folgende Aspekte beschreiben (20):

- die Studienziele (Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit von Batoclimab bei vorab definiertem Patientenklientel)
- das Design (Festlegung der Eignungskriterien zum Studieneinschluss s. **Tab.1** und **2** im Anhang, offene Proof-of-Concept Studie der Phase II-a)
- die Methode (zeitlicher Ablauf der Visiten und zu erhebende Untersuchungsparameter). Für eine bessere Übersicht wurde die Tabelle aus dem Prüfplan übersichtlich bis zur Visite W24 in **Abb.2** zusammengefasst, angepasst und ins Deutsche übersetzt. W24 ist ein sinnvoller Endpunkt, da bis dorthin alle Studienteilnehmer identische Visiten durchlaufen und hier entschieden wird, wie es für den Studienteilnehmer innerhalb der Studie weitergeht.
- die Organisation der Studie (Zuständigkeiten von Prüfarzt, Ansprechpartner, Verfahren bei SAEs)
- die Planung der statistischen Analyse

- die Beschreibung des geplanten Qualitätsmanagements, kritischer Prozesse sowie der Identifikation von Daten und Risiken mit einem besonderen Augenmerk auf Prozessen und Daten, die für den Schutz der Studienteilnehmer und die Zuverlässigkeit der Versuchsergebnisse von entscheidender Bedeutung sind.

Hierbei stellen genaue Vorgaben zum Datenmanagement und zu den Quelldokumenten die Zuverlässigkeit der Studiendaten sicher. Unter dem Punkt Datenmanagement wird auf die Notwendigkeit verwiesen, alle Studienteilnehmer-Daten in eCRFs zu übertragen. Ausnahmen bilden Daten, die unmittelbar elektronisch (u. a. Laborberichte) an den Sponsor übermittelt werden. Der Prüfarzt ist in letzter Instanz für die Verifizierung der Daten im Hinblick auf deren Genauigkeit & Richtigkeit zuständig. Dies wird mit seiner elektronischen Unterschrift jedes eCRF bestätigt. Ebenso wird auf die korrekte Kodierung von medizinischen Fachbegriffen und Medikamenten unter Zuhilfenahme des Medical Dictionary for Regulatory Activities und World Health Organization Drug Dictionary verwiesen.

Unter dem Punkt Quelldokumente finden sich folgende Angaben im Prüfplan:

- Der Prüfarzt muss auf die Instandhaltung der Quelldaten achten, die die Rückversicherung für die Daten in den eCRFs bilden.
- Der Prüfarzt ist dafür verantwortlich, dass die Quelldaten dem **ALCOA+C**-Prinzip (15) (engl.: **attributable, legible, contemporaneously recorded, original, accurate und complete**) entsprechen; unabhängig davon, ob diese handgeschrieben sind oder elektronisch eingegeben wurden.
- Die Quelldokumente sind der Beweis dafür, dass der Studienteilnehmer anwesend war, und untermauern die Datenintegrität.
- Die Quelldokumente werden im Prüfzentrum abgelegt.
- Die Daten, die in die eCRFs eingepflegt werden, müssen mit den Daten aus den Quelldokumenten übereinstimmen. Unstimmigkeiten müssen erklärt werden.
- Der Prüfarzt muss frühere Arztberichte gegebenenfalls von (Haus-)Ärzten oder Studienteilnehmern einfordern und aktuelle Berichte zur Hand haben.
- Der Prüfarzt muss studienspezifisches Monitoring, Audits, Kontrollen durch die unabhängige Ethik-Kommission oder Visiten von den zuständigen Behörden (amerikanischen Behörde für Lebens- und Arzneimittel (FDA), Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)(4)) zulassen und diesen direkten Zugang zu den Quelldokumenten ermöglichen.

Zudem wird im Prüfplan die Handhabung mit AEs, deren Bewertung entscheidend für die Sicherheitsbeurteilung des Prüfpräparats ist, behandelt. Von einem unerwünschten Ereignis ist die Rede bei jeglichem ungünstigen und unbeabsichtigten Anzeichen (eingeschlossen abnormalen Laborwerten), Symptom oder jeglicher Krankheit, das ein Studienteilnehmer in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer medizinischen Behandlung oder einem Verfahren

erfährt und welches im Verdacht steht, mit der medizinischen Behandlung oder dem Verfahren zusammenzuhängen (3, 17). Eine AE ist ein eindeutiger Begriff, um ein spezifisches Ereignis zur medizinischen Dokumentation und wissenschaftlichen Analyse widerzugeben (17). Bei IMVT-1401-2501 gilt eine abnormale Beobachtung während einer medizinischen Untersuchung (Erhebung der Vitalparameter, Laboruntersuchung, körperliche Untersuchung, EKG) dann als AE und dokumentationspflichtig, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft:

- sie bringt klinische Zeichen und Symptome mit sich
- sie verlangt eine aktive Behandlung
- sie führt zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Studienbehandlung
- die Beobachtung oder der Untersuchungswert nach Auffassung des Prüfarztes von klinischer Relevanz ist oder die vom Sponsor definierten Kriterien für ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse erfüllt ist

Jegliche Auffälligkeit, die nach Auffassung des Prüfarztes mit der des Patienten zugrunde liegenden Erkrankung, MB, zusammenhängt, unabhängig davon, wie stark deren Ausprägung ist, wird nicht als AE aufgenommen. Jegliche Erkrankung oder medizinische Auffälligkeit, die vor der Unterzeichnung des ICF erfasst wurde, zählt zur medizinischen Vorgeschichte. Kommt es danach zu einer Verschlechterung, so wird eine AE aufgenommen. Zur adäquaten Dokumentation von AEs dienen die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (**Tab. 3**), herausgegeben vom National Cancer Institute (NCI), zur Einstufung des Schweregrads sowie eine Beurteilungshilfe zur Feststellung eines Kausalzusammenhangs zwischen AE und Prüfpräparat, welche wie folgt aussieht: die AE ist nicht (engl.: not related), möglicherweise (engl.: possible) oder wahrscheinlich (engl.: probable) auf die zeitlich überlappende Verabreichung des Prüfpräparats zurückzuführen. Das Wissen um diese Inhalte wird insbesondere von dem Datenmanager benötigt, der die von den Study Nurses eingetragenen Studiendaten auf den Quelldokumenten kontrolliert, genauso wie von dem Prüfarzt, dem die finale Bewertung der AEs obliegt.

**Tab. 3** NCI-CTCAE Richtlinienkriterien (v6.0)

<b>Schweregrad AE</b>	<b>Beurteilungsmaßstab für AE</b>
1	mild; asymptomatisch oder milde Symptome; ausschließlich klinische oder diagnostische Überwachung; eine Behandlung ist nicht angezeigt
2	moderat; kleine, lokale oder nicht-invasive Behandlung angezeigt; begrenzte altersgerechte instrumentelle ADL <sup>1</sup>
3	schwerwiegend oder medizinisch bedeutsam; nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder dessen Verlängerung angezeigt; Beeinträchtigung; begrenzte Selbstfürsorge ADL <sup>2</sup>
4	lebensbedrohliche Konsequenzen; dringende Behandlung angezeigt
5	Tod herbeigeführt durch AE

**ADL** = Activities of Daily Living (Aktivitäten des täglichen Lebens); **AE** = adverse event (unerwünschtes Ereignis); **CTCAE** = Common Terminology Criteria for Adverse Events; **NCI** = National Cancer Institute

<sup>1</sup> Instrumentelle ADL = Mahlzeiten zubereiten, Einkaufen, Telefonieren, Vermögenverwaltung

<sup>2</sup> Selbstfürsorge ADL = Baden, An- und Auskleiden, eigenständig Essen, Toilettennutzung, Medikamenteneinnahme (22)

Studienphase	Scr	24-wöchiger Behandlungszeitraum <sup>a</sup>																								USV <sup>b</sup>	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23		24
<b>Allgemeine Untersuchungen</b>																											
<b>Sicherheitsbeurteilung</b>																											
Einwilligung nach Aufklärung	X																										
Ein-/ Ausschlusskriterien	X	X																									
Med. Vorgeschichte	X																										
Komplette körp. Untersuchung <sup>1</sup>	X																										X
Kurze körp. Untersuchung <sup>2</sup>	X																										X
Körpergröße	X																										
Gewicht	X	X																									X
Vitalparameter	X	X	X																								X
EKG	X																										X
Dopplersonographie der SD		X																									X
Prophosis		X																									X
Lidöffnung		X																									X
CAS		X																									X
German-Score		X																									X
Thy/PRO-39		X																									X
Dokumentation von AEs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Begleitmedikation	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Erhebung v. Teilnehmerstatus																											X
Änderung der ATD-Dosis																											X
<b>Laboruntersuchungen<sup>c</sup></b>																											
Hämatologie (ZL oder HL)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blutchemie (ZL oder HL)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinanalyse (ZL)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Lipidprofil (ZL)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Schwangerschaftstest <sup>d</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Infektionsdiagnostik (ZL)	X																										X
IgG/IgG-Subklassen <sup>e</sup> (ZL)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FT3 und FT4 (HL)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
TSH (HL)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
TRAK (HL)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
TPO und Tg-AK (HL)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IGF-1R-AK (HL)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Batoclimab (Serum) (ZL)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Immunogenität ADA & Nab (ZL)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Batoclimab Verabreichung <sup>f</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

**Abb. 2** Zeitliche und inhaltliche Übersicht der Visiten bis einschließlich W24

**ADA** = Anti-Drug-Antikörper; **AE** = adverse event (unerwünschtes Ereignis); **ATD** = anti-thyroid drug (Thyreostatikum); **AK** = Antikörper; **b.B.** = bei Bedarf; **CAS** = Clinical Activity Score; **EKG** = Elektrokardiogramm; **FT3** = freies Trijodthyronin; **FT4** = freies Thyroxin; **HL** = Hauslabor; **IgG** = Immunglobulin G; **IgF-1-R**= Insulin-like Growth Faktor 1-Rezeptor; **SD** = Schilddrüse; **ThyPRO-39** = Thyroid-specific Patient-Reported Outcome Short-form; **TSH** = Thyreotropin; **Tg** = Thyreoglobulin; **TPO** = Thyreoperoxidase; **TRAK** = Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörper; **Nab** = neutralizing antibody (neutralisierender AK); **USV** = Unscheduled Visite (außerplanmäßiger Besuch); **ZL** = Zentrallabor

<sup>a</sup> Alle Untersuchungen erfolgen vor der Batoclimab-Verabreichung.

<sup>b</sup> Alle unter USV aufgelisteten Untersuchungsparameter werden nach Bedarf erhoben.

<sup>c</sup> Alle Laboruntersuchungen erfolgen im nüchternen Zustand.

<sup>d</sup> Ein Serum-Schwangerschaftstest erfolgt ausschließlich beim Scr; in den folgenden Visiten werden Urintests gemacht; dies gilt nur Frauen im gebärfähigen Alter.

<sup>e</sup> IgG-Subklassen werden nicht beim Scr bestimmt.

<sup>f</sup> Untersuchungsparameter können sowohl über das ZL als auch über das HL bestimmt werden.

<sup>g</sup> In W0 werden nach den ersten beiden Injektionen die Patienten 30 Minuten auf Reaktionen hin beobachtet; danach abhängig von klinischer Indikation.

<sup>1</sup> Komplette körperliche Untersuchung = Beurteilung von Haut, Herz-Kreislauf-System, respiratorischem System, Verdauungstrakt und Nervensystem

<sup>2</sup> Kurze körperliche Untersuchung = Beurteilung von Haut, Herz-Kreislauf-System, respiratorischem System, Abdomen (Leber und Milz)

#### 4.1.2 eCRF-Ausfüllhinweise

Die zweite wichtige Referenzgrundlage bilden die „*eCRF Completion Guidelines for IMVT-1401-2501*“. Diese Richtlinie bildet alle Prozesse ab, die im Rahmen der eCRF-Eingabe durchlaufen werden. Initial werden Tipps zur Einrichtung eines Zugangs für das im Rahmen von IMVT-1401-2501 genutzte cloudbasierte EDC namens Medidata Rave, welches die eCRFs beinhaltet, gegeben. Hierbei erhalten diejenigen einen Einrichtungslink zur Kontoaktivierung, die für das Datenmanagement vom Prüfarzt designiert wurden. Zudem müssen vor allumfänglicher Nutzung der Plattform Online-Trainings absolviert werden, die Medidata selbst zur Verfügung stellt. Nach deren erfolgreichem Abschluss erhält man Zugriff auf die eCRFs und kann diese mit Daten aus den Quelldokumenten speisen. Zunächst wird jedoch beschrieben, wie ein Patient neu angelegt, mit Rückfragen (Queries) seitens Medidata oder Monitoren verfahren wird und welche formalen Eingaberichtlinien einzuhalten sind. Damit möglichst wenige Queries auftreten und das Datenmanagement bereits ab der ersten Visite eine hohe Qualität aufweist, wird in den Ausfüllhinweisen im Detail die Eingabe jedes einzelnen Untersuchungsparameters, der im Laufe der Studie erhoben werden soll, abgebildet (siehe **Tab.2**).

### 4.1.3 Die Prüferinformation

Bei der dritten Informationsquelle handelt es sich um die Prüferinformation zum Prüfpräparat Batoclimab namens "*Investigator's Brochure Batoclimab (IMVT-1401)*". Diese wird weniger als aktive Unterstützung bei der Dateneingabe hinzugezogen, sondern hilft insbesondere bei der Interpretation und Einschätzung von beobachteten Nebenwirkungen, deren adäquate Dokumentation ebenfalls Bestandteil des Datenmanagements ist. Zudem enthält dieses Dokument, neben einer kurzen Beschreibung der Rationale des Prüfpräparats Batoclimab und des Wirkmechanismus, detailliert alle bisher präklinisch und klinisch gewonnenen Studienergebnisse sowie Sicherheitsdaten zu dem Wirkstoff, die für die klinische Prüfung am Menschen relevant sind [siehe auch ICH-GCP E6(R2): *7 Investigator's brochure* (11)].

## 4.2 Datenverarbeitung

Erst mit dem Wissen um die Inhalte der oben genannten Dokumente ist es den Study Nurses und dem Prüfarzt möglich, die geforderten Untersuchungsparameter gemäß dem Prüfplan zu erheben und dem Datenmanager möglich, diese weiter zu verarbeiten. Dies setzte zunächst das Anlegen eines Studienordners für jeden Studienteilnehmer voraus, in dem die Quelldokumente abgeheftet wurden. Jeder Studienordner wurde von außen mit einer individuellen Studienteilnehmer-Identifikationsnummer (ID) beschriftet. Diese setzt sich aus drei Teilen zusammen: der Nummer der klinischen Studie (4-stellige Zahl z. B. 2501), des Prüfzentrums (4-stellige Zahl z. B. 6505) und des Teilnehmers (4-stellige Zahl z. B. 0001). Die für die Studie vorgesehenen Dokumente wurden zum Teil von dem Sponsor bereitgestellt, zum Teil vom Studienpersonal vor Initiierung der Studie angepasst oder neu konzipiert. Folgende Dokumente wurden im Rahmen von IMVT-1401-2501 für die Dokumentation der Studienteilnehmer-Daten benötigt:

- ICFs
- Ein- und Ausschlusskriterien
- Formblatt für Selbsterklärung zur sexuellen Abstinenz
- Ambulanzfragebögen
- Laufzettel; listet alle Untersuchungsparameter des Ambulanzbogens im Sinne einer Checkliste auf
- Formblatt für Ultraschalluntersuchung der SD
- Fragebogen ThyPRO-39de zur Bewertung der Lebensqualität bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen
- Formblatt für Begleitmedikation
- Formblatt für AEs
- Formblatt für Schwangerschaftstest (Urin)


- Formblatt für Augenuntersuchungen
- Formblatt für Urinalysen
- Laborbefunde Hauslabor
- Laborbefunde Zentrallabor

Bevor diese studienrelevanten Dokumente eingesetzt wurden, bedurften sie der Absegnung von Studienkoordinator und Prüfarzt.

## **5 DATENAUSWERTUNG**

### **5.1 Vorstellung relevanter Inhalte eines Quelldokuments**

Im Folgenden wird der zwei Seiten umfassende W24-Ambulanzfragebogen vorgestellt. Dies bietet sich, neben dessen Komplexität, an, da die während der Visite W24 erhobenen Laborwerte und dokumentierte ATD-Dosis als Vergleichsgrundlage mit den Befunden der BL-Visite für die Bewertung der Hauptziele, sekundären sowie explorativen Studienziele dienen. Die jeweiligen Textbausteine und Untersuchungsparameter sind zur leichteren Orientierung durchnummeriert (**Abb.3**). Eine Erklärung zu den wichtigsten Inhalten des Ambulanzfragebogens bietet **Tab. 4**.

Visite: Woche 24 Datum der Visite: _____		Pat.: 2501-6505- [1]
Name: _____		
Vorname: _____	<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]	
Geb.-Datum: _____		
Datum: _____ [2]		
<b>Ambulanzbogen</b>		
<b>IMVT-1401-2501</b>		
Einverständnis weiterhin erteilt <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja [4]		
Nebenwirkungen (AE) vorhanden <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja (siehe AE Log) [5]		
<input type="checkbox"/> ThyPRO39-QoL [6]		
<input type="checkbox"/> männlich		
<input type="checkbox"/> weiblich Wechseljahre: <input type="checkbox"/> ja, seit _____ <input type="checkbox"/> nein Schwangerschaftstest LOT Nr.: _____ [7]		
<input type="checkbox"/> Studien Teilnehmerin auf Notwendigkeit der sexuellen Abstinenz hingewiesen; Studien Teilnehmerin stimmt zu: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein [8]		
<input type="checkbox"/> Studien Teilnehmerin auf Pflicht zur Nutzung von 1 effektiven Verhütungsmethode informiert: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein [9]		
<b>Anamnese</b>		
Nikotin: <input type="checkbox"/> ja, seit _____ <input type="checkbox"/> nein, abstinent seit: _____ (Jahre geraucht: _____) Zigaretten/Tag: _____ PY: _____ [10]		
Gewicht: _____ kg BMI: _____ kg/m <sup>2</sup> [11]		
RR: _____/_____ mmHg Puls: _____ bpm Atemfrequenz: _____/min Temp. Ohr: _____ °C _____ Uhr (nach 5min im Sitzen <input type="checkbox"/> [12]		
EKG: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal NCS <input type="checkbox"/> Abnormal CS: _____ QTcF: _____ ms (nach 5min im Liegen <input type="checkbox"/> Uhrzeit: _____ [13]		
Körperliche Untersuchung durchgeführt: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> o.p.B. <input type="checkbox"/> mit Befund: _____ [14]		
Ultraschall-Schilddrüse: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> o.p.B. <input type="checkbox"/> mit Befund: _____ [15]		
Blutentnahme nüchtern: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Uhrzeit: _____ [16]		
Urin <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Uhrzeit: _____ [17]		
Datum: _____	Unterschrift: _____ Study Nurse(s)	Unterschrift Kahaly: _____ [18]
IMVT-1401-2501 1 von 2 Version 1, gemäß Protokoll V4.0 (10.Aug.2023) [1]		

**Abb. 3** IMVT-1401-2501\_W24-Ambulanzfragebogen, Seite 1

**AE** = adverse event (unerwünschtes Ereignis); **BMI** = Body-Mass-Index; **EKG** = Elektrokardiogramm; **PY** = pack years (Packungsjahre); **NCS** = Not Clinically Significant (klinisch nicht relevant); **o.p.B.** = ohne pathologischen Befund; **QoL** = quality of life

(Lebensqualität); **QTcF** = frequenzkorrigierte QT-Zeit nach Fridericia; **RR** = Blutdruck nach Riva Rocci; **SP** = Sprechstunde; **ThyPRO39** = Thyroid-specific Patient-Reported Outcome Short-form


Visite: Woche 24		Datum der Visite: _____		Pat.: 2501-6505-_____ [1]	
Name: _____			 <p><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]</p>		
Vorname: _____					
Geb.-Datum: _____					
Datum: _____ [2]					
<b>Ambulanzbogen</b>					
Neue Medikation: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja (siehe Con Med) [19]					
Medikation / Handelsname	Dosis	Frequenz	Gabe	Startdatum	Indikation
<b>Verhütungsmethode: [9]</b> <input type="checkbox"/> Orale Kontrazeptiva <input type="checkbox"/> Implantate <input type="checkbox"/> Intrauterinpeessar (Spirale) <input type="checkbox"/> Hormonspritzen <input type="checkbox"/> Kondom <input type="checkbox"/> beidseitige Tubensterilität <input type="checkbox"/> Sterilisation <input type="checkbox"/> Vollst. Sexuelle Abstinenz <input type="checkbox"/> Andere:					
<b>Anmerkung/Prozedere: [20]</b>					
Datum: _____		Unterschrift: _____ Study Nurse(s)		Unterschrift Kahaly: _____ [18]	
IMVT-1401-2501		2 von 2		Version 1, gemäß Protokoll V4.0 (10.Aug.2023) [1]	

Abb. 3 IMVT-1401-2501\_W24-Ambulanzfragebogen, Seite 2

**Tab. 4** Erklärungen zu relevanten Inhalten des W24-Ambulanzfragebogens

<b>Punkt</b>	<b>Erklärung</b>
<b>[1]</b>	<b>Die Kopf- und Fußzeile</b> sind auf allen Ambulanzfragebögen identisch aufgebaut. Die Kopfzeile enthält die Nummer (Woche) und das Datum der Visite sowie die einzigartige Teilnehmer-ID. Diese wird jedem Patienten im Rahmen der ersten Visite (Scr), unabhängig davon, ob er für die Studienteilnahme final zugelassen wird oder nicht, zugeordnet. Sie besteht aus der Nummer der klinischen Studie (4-stellige Zahl z. B. 2501), des Prüfzentrums (4-stellige Zahl: 6505) und des Teilnehmers (4-stellige Zahl z. B. 0001). Aus der Fußzeile gehen der Name der klinischen Studie, die Seitenzahl sowie die aktuelle Version des Ambulanzbogens und Prüfplans hervor.
<b>[2]</b>	<b>Die Patienteninformation</b> wird nicht handschriftlich eingetragen, sondern mittels individueller Patientensterker. Diese werden je Visite neu erstellt und enthalten den vollständigen Patientennamen, das Geburtsdatum und das aktuelle Datum.
<b>[3]</b>	<b>Das Prüfzentrum</b> wird vollständig genannt. Dazu gehören dessen Anschrift sowie zuständiger Prüfarzt eingeschlossen der Kontaktmöglichkeiten. Die Dokumentenköpfe von Seite 1 und 2 des Ambulanzbogens sind identisch aufgebaut.
<b>[4]</b>	<b>Das Einverständnis des Studienteilnehmers zur weiteren Studienteilnahme</b> wird laut Prüfplan nur beim Scr oder Protokolländerungen benötigt. Um sich abzusichern, wird die Frage bei allen Visiten vor Beginn der eigentlichen Untersuchung gestellt. Dem Patienten steht es frei, die Studie jederzeit zu verlassen.
<b>[5]</b>	Dokumentation von <b>AEs</b> , die der Teilnehmer seit der letzten Visite beobachtet hat. Sollte dies zutreffen, wird das Ja-Kästchen angekreuzt und ein Verweis auf die zutreffende Log Nummer auf dem Formblatt IMVT-1401-2501_Log - AE ( <b>Abb. 4</b> ) gemacht, das zur detaillierten Erfassung von AEs dient. Die Schwere der AE wird anhand der CTCAE-Kriterien bewertet (siehe Tab. 3). Ebenso soll bestimmt werden, ob die AE in Abhängigkeit von dem verabreichten Prüfpräparat aufgetreten ist. Beide Einteilungshilfen sind im Prüfplan zu finden. Jegliche bestehende Vorerkrankung, Allergie oder körperliche Symptome, die beim Scr vom Studienteilnehmer angegeben werden, zählen zur medizinischen Vorgeschichte. Alle danach dokumentierten Ereignisse werden als AE gewertet. Die Ausnahme bilden Beobachtungen, die nach Einschätzung des Prüfarztes mit der Grunderkrankung MB assoziiert sind, unabhängig von deren Schweregrad.
<b>[6]</b>	<b>Die Bewertung der Lebensqualität</b> erfolgt auf dem vom Sponsor im Prüfplan angehängten Fragebogen <b>ThyPRO-39de</b> ( <b>Abb. 5</b> ) beim Scr, in W12 und W24. Der

	Fragebogen zur Lebensqualität wurde explizit für Patienten mit SD-Erkrankungen entworfen. Die Auswertung der Ergebnisse dient der Evaluation der explorativen Studienziele in Bezug auf die Wirksamkeit von Batoclimab bei Patienten mit MB.
<b>[7]</b>	Ein <b>Schwangerschaftstest</b> wird bei Frauen im gebärfähigen Alter (Definition siehe Einschlusskriterien <b>Tab. 1</b> ) bei jeder Visite durchgeführt. Außer beim Scr (Serum) handelt es sich um Urintests. Deren Chargennummer, auch Lotnummer, wird auf dem Ambulanzbogen notiert, wobei zusätzlich die Dokumentation auf dem Formblatt IMVT-1401-2501_Log - Schwangerschaftstest (Urin) (Anhang <b>Abb. 6</b> ) erfolgt.
<b>[8]</b>	Die <b>Notwendigkeit der sexuellen Abstinenz</b> bei Frauen im gebärfähigen Alter ist dann gefordert, wenn alternativ auf die Nutzung einer effektiven Verhütungsmethode verzichtet wird. Dieser Punkt ist in den Einschlusskriterien verankert und wird durch die schriftliche Bestätigung des Studienteilnehmers auf dem Formblatt IMVT-1401-2501_Selbsterklärung - Sexuelle Abstinenz (Anhang <b>Abb. 7</b> ) vor Beginn des Behandlungszeitraums verifiziert. Um die Sicherheit des ungeborenen Lebens kontinuierlich sicherzustellen, wird dieser Parameter auch im weiteren Verlauf der Studie vor Beginn jeder Visite abgefragt.
<b>[9]</b>	Die <b>Pflicht zur Nutzung einer effektiven Verhütungsmethode</b> von Frauen im gebärfähigen Alter ist im Prüfplan vorgegeben und gilt als Voraussetzung zur Studienzulassung. Auf Seite 2 des Ambulanzbogens ist die Auswahl an effektiven Verhütungsmethoden aufgeführt. Die Frage wird zum Schutze des ungeborenen Lebens auch nach Studienzulassung bei jeder Visite erneut gestellt.
<b>[10]</b>	Die <b>Nikotin-Anamnese</b> erfolgt bei jeder Visite. Die Formel zur Berechnung der Packungsjahre (PY; engl.: pack years) lautet: <b>PY = Anzahl an Zigarettenpackungen/ Tag x Anzahl der Raucherjahre</b> Auf dem Ambulanzbogen wird nach Zigaretten/Tag gefragt. Zur Umrechnung in Zigarettenpackungen wird die genannte Anzahl durch 20 geteilt. Dies entspricht einer Standardschachtel Zigaretten.
<b>[11]</b>	Das <b>Gewicht</b> wird in regelmäßigen Abständen (u.a. beim Scr, in W12, W24 und W48) (ohne Schuhe) erhoben. Der <b>BMI</b> berechnet sich nach der Formel: <i>Körpergewicht (kg) : [Körpergröße (m)<sup>2</sup>]</i> Der Vergleich der in W24 und W48 erhobenen Werte dient der Evaluation der explorativen Studienziele in Bezug auf die Wirkung von Batoclimab.
<b>[12]</b>	Die <b>Vitalzeichen</b> werden bei jeder Visite vor Blutentnahmen und der Verabreichung des Prüfpräparats erhoben. Der Teilnehmer sollte vor den

	Messungen fünf Minuten in einer sitzenden ruhenden Position verbringen. Dies verfolgt den Zweck einer besseren Reproduzierbarkeit der Messungen.
[13]	Ein <b>EKG</b> wird beim Scr, in W12 und W24 in Rückenlage nach fünf Minuten Ruhepause von dem Prüfarzt gemacht. Die Werte werden dem vom Prüfarzt bewerteten Ausdruck des EKGs (siehe <b>Abb. 8</b> ) entnommen, der inklusive einer Kopie in dem Studienordner abgeheftet werden muss. Für die eCRF-Eingabe werden alle darauf ermittelten Werte benötigt.
[14]	Es gibt komplette oder kurze <b>körperliche Untersuchungen</b> . Neben der Beurteilung der Haut, des Herz-Kreislauf- und des respiratorischen Systems und des Abdomens (Leber und Milz) umfasst die vollständige Untersuchung zusätzlich die Beurteilung des gesamten Verdauungstrakts sowie des Nervensystems. Wann welche Untersuchung durchgeführt wird, kann der <b>Abb. 2</b> entnommen werden.
[15]	Ein <b>Ultraschall der SD</b> wird bei der BL-Visite, in W12 und W24 von einer Study Nurse durchgeführt. Zur detaillierten Dokumentation steht das Formblatt IMVT-1401-2501_Log - Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse ( <b>Abb. 9</b> ) zur Verfügung. Der Vergleich der Befunde der W12, W24 und W48 dient der Evaluation der explorativen Studienziele in Bezug auf die serologische Wirkung von Batoclimab.
[16]	Die <b>Blutentnahme</b> erfolgt im nüchternen Zustand. Sie dient zur Durchführung sämtlicher in <b>Abb.2</b> genannten Laboruntersuchungen.
[17]	<b>Urin</b> wird einerseits für den Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter (siehe [7]) und für Urinalysen benötigt, die in regelmäßigen Abständen bei allen Studienteilnehmern durchgeführt werden. Die Urinalysen dienen der Bewertung der Sicherheit von Batoclimab.
[18]	Jede Seite eines Ambulanzbogens sowie jede Seite von weiteren studienrelevanten Dokumenten muss von der diensthabenden Study Nurse und dem Prüfarzt mit Datum unterzeichnet werden.
[19]	Der Studienteilnehmer wird bei jeder Visite nach <b>neuer Medikation</b> gefragt. Zudem werden Anpassungen an der ATD-Dosis abgeklärt. Die aktuelle Medikation bis zum Zeitpunkt des Scr wird auf dem Scr-Ambulanzbogen einmalig erfasst ebenso wie die bisherige Thyreostatika-Dosis. Für eine übersichtliche Darstellung aller Medikamente (vorherige wie begleitende Medikation) steht das Formblatt IMVT-1401-2501_Log - Begleitmedikation ( <b>Abb. 10</b> ) zur Verfügung. Der Prüfplan enthält genaue Anweisungen zum Umfang der Dokumentation. Zudem wird auf Medikamente verwiesen, die nach dem Scr nicht mehr eingenommen/angewandt werden dürfen. In <b>Tab. 5</b> und <b>Tab. 6</b> sind die relevanten Darreichungsformen und -wege zusammengefasst.

<b>[20]</b>	Unter <b>Anmerkungen/Prozedere</b> kann die Study Nurse oder der Prüfarzt Anmerkungen oder Beobachtungen im Zusammenhang mit dem Studienteilnehmer schriftlich festhalten. Dabei kann es sich um den Vermerk handeln, dass ein Telefonat oder persönliches Gespräch mit dem Teilnehmer zur Aufklärung über ein aktualisiertes ICF; Besprechung einer Anpassung der ATD-Dosis; Bekanntgabe neuer AEs oder jeglicher Veränderungen im Leben des Teilnehmers, die den Studienverlauf betreffen könnten, stattgefunden hat.
-------------	---

**AE** = adverse event (unerwünschtes Ereignis); **ATD** = anti-thyroid drug (Thyreostatikum); **BMI** = Body-Mass-Index; **CTCAE** = Common Terminology Criteria for Adverse Events; **EKG** = Elektrokardiogramm; **ICF** = Informed Consent Form (Einwilligungserklärung); **ID** = Identifikationsnummer; **MB** = Morbus Basedow; **Scr** = Screening; **SD** = Schilddrüse; **W** = Woche

**Tab. 5** Abkürzungen der Einnahmefrequenzen von Begleitmedikation

<b>Einnahmefrequenz</b>	<b>Log-Begleitmedikation</b>	<b>eCRF Log Line</b>
<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>Bei Bedarf</b>	PRN	PRN

**Tab. 6** Darreichungsformen und Darreichungswege nach IFA-Richtlinien

<b>Darreichungsform</b>	<b>Abkürzung nach IFA</b>	<b>Darreichungsweg</b>
<b>Augentropfen</b>	ATR	ophthalmisch
<b>Creme</b>	CRE	topisch
<b>Gel</b>	GEL	topisch
<b>Lotion</b>	LOT	topisch
<b>Nasenspray</b>	NAS	nasal
<b>Injektionslösung</b>	PEN	intramuskulär
<b>Pflaster</b>	PFT	transdermal
<b>Tablette</b>	TAB	oral

**IFA** = Informationsstelle für Arzneispezialitäten (23)

Patient ID: \_2501-6505-\_\_\_\_\_

Zentrum: 6505

## IMVT-1401-2501

AE – Log

	Adverse event	Startdatum	Enddatum	Schweregrad	SAE y/n	Kausalität	Maßnahmen	Ausgang	Kenntnisnahme PI (Unterschrift & Datum)
31									
32									
33									
34									
35									
36									
37									
38									
39									
40									

Kommentar:

Schweregrad (CTCAE): 1= mild, 2= moderat, 3= schwerwiegend, 4= lebensbedrohend, 5= Tod

Kausalität: 0= keine Kausalität, 1= mögliche Kausalität, 2= wahrscheinliche Kausalität

Maßnahmen: 0= keine Maßnahmen, 1= nicht medikamentöse Maßnahmen, 2= Adaption der Studienmedikation, 3= Adaption der Begleitmedikation, 4= Abbruch der Studie benötigt

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

Anmerkung: Bei den Rubriken 1, 2 & 3 sind die Möglichkeiten im Kommentarfeld spezifizieren!

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

Abb. 4 IMVT-1401-2501\_AE - Log.

**AE** = adverse event (unerwünschtes Ereignis); **CTCAE** = Common Terminology Criteria of Adverse Events; **ID** = Identifikationsnummer; **SAE** = serious adverse event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)

Der erste Abschnitt des Fragebogens bezieht sich auf Symptome, Ermüdung, Gedächtnis, Stimmung und Gesundheit.

Bitte beziehen Sie Ihre **Antworten** darauf, wie Sie sich innerhalb der letzten 4 Wochen **insgesamt** gefühlt haben.

**1. Die ersten Fragen beziehen sich auf Symptome.**

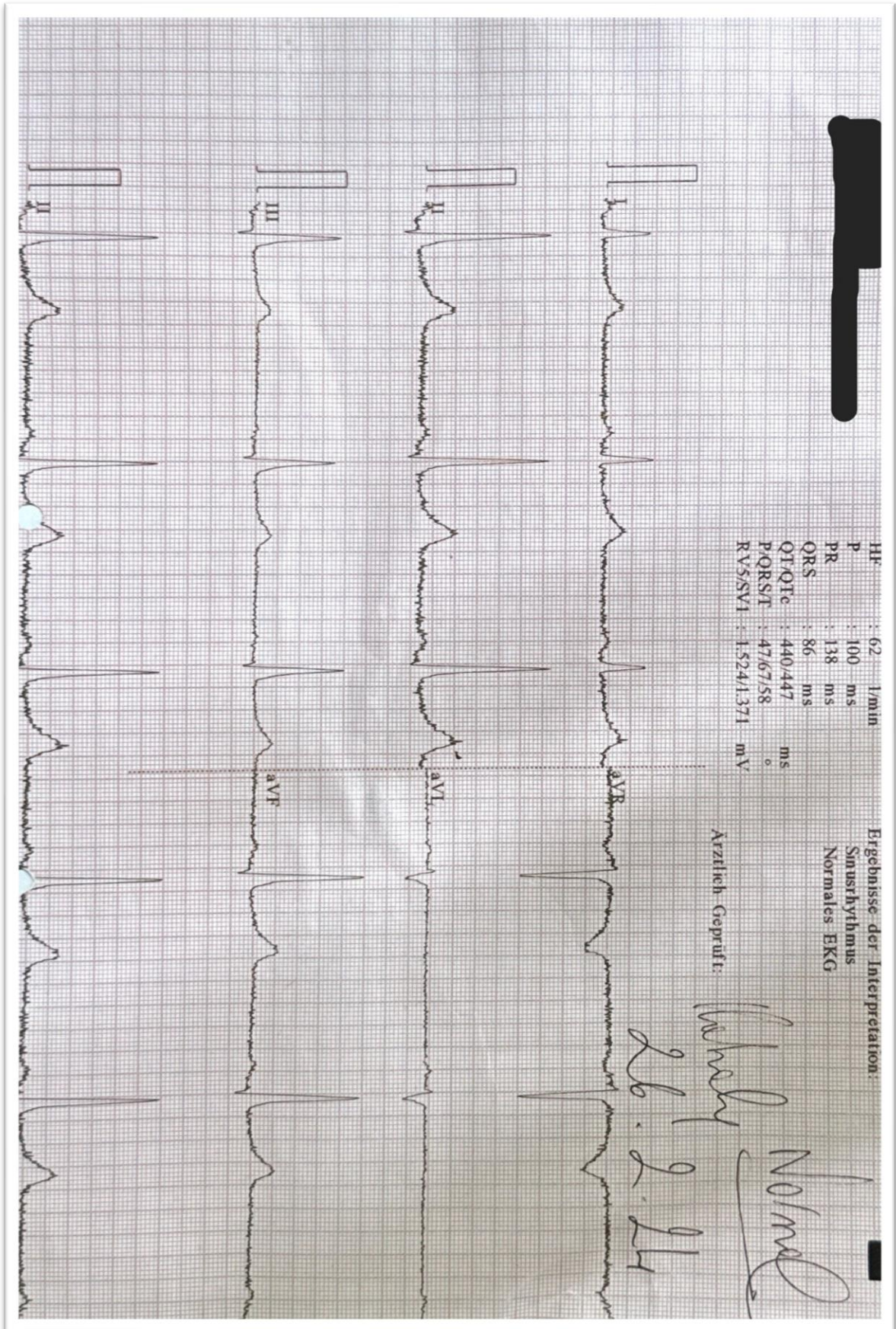
Hatten Sie innerhalb der letzten vier Wochen		Gar nicht	Ein bisschen	Etwas	Viel	Sehr viel
		▼	▼	▼	▼	▼
1a	- das Gefühl, dass etwas Ihnen Platz im Hals wegnimmt?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1c	- einen Druck in Ihrer Kehle?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1h	- Unbehagen beim Schlucken?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1i	- zitternde Hände?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1m	- die Tendenz, viel zu Schwitzen?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1n	- Herzklopfen (einen beschleunigten Herzschlag)?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1q	- Kälteempfindlichkeit?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1r	- eine Magenverstimmung?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1w	- das Gefühl von Trockenheit oder „Sand“ in Ihren Augen?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1x	- ein beeinträchtigtes Sehvermögen?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1bb	- starke Lichtempfindlichkeit?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1cc	- geschwollene Hände oder Füße?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1dd	- trockene Haut?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1ee	- Juckreiz der Haut?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Copyright © Torquil Watt, Copenhagen University Hospital, Denmark

German (Germany) version

2


**Abb. 5** Auszug aus dem Fragebogen ThyPRO-39de (24)



**Abb. 8** Ausdruck EKG.

**EKG** = Elektrokardiogramm; **HF** = Herzfrequenz; **QTc** = frequenzkorrigierte QT-Zeit

Datum der Visite: \_\_\_\_\_ Pat.: 2501-6505-\_\_\_\_\_

Name: _____	 <b>UNIVERSITÄTSmedizin.</b> MAINZ
Vorname: _____	
Geb.-Datum: _____	
Datum: _____	
<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	

**IMVT-1401-2501 THYROID ULTRASOUND WORKSHEET**

Uhrzeit des Ultraschalls: \_\_\_\_ : \_\_\_\_

Patienteninitialien: \_\_\_\_\_

RECHTER LAPPEN	LINKER LAPPEN	
<p><b>Größe (in mm)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Durchmesser 1: _____</li><li>• Durchmesser 2: _____</li><li>• Durchmesser 3: _____</li></ul> <p>Volumen in eCRF automatisch anhand 3 Durchmessern ausgefüllt</p> <p><b>Struktur</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Echogenität</b><ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Normal</li><li><input type="checkbox"/> Hyperechogen</li><li><input type="checkbox"/> Hypoechogen</li><li><input type="checkbox"/> Gemischt</li></ul></li><li>• <b>Vorliegen von Knoten</b><ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Ja, Anzahl: ____</li><li><input type="checkbox"/> Nein</li></ul></li><li>• <b>Vorliegen von Zysten</b><ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Ja, Anzahl: ____</li><li><input type="checkbox"/> Nein</li></ul></li><li>• <b>Echo-doppler</b><ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Normal</li><li><input type="checkbox"/> Erhöht</li><li><input type="checkbox"/> Erniedrigt</li></ul></li></ul>	<p><b>Größe (in mm)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Durchmesser 1: _____</li><li>• Durchmesser 2: _____</li><li>• Durchmesser 3: _____</li></ul> <p>Volumen in eCRF automatisch anhand 3 Durchmessern ausgefüllt</p> <p><b>Struktur</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Echogenität</b><ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Normal</li><li><input type="checkbox"/> Hyperechogen</li><li><input type="checkbox"/> Hypoechogen</li><li><input type="checkbox"/> Gemischt</li></ul></li><li>• <b>Vorliegen von Knoten</b><ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Ja, Anzahl: ____</li><li><input type="checkbox"/> Nein</li></ul></li><li>• <b>Vorliegen von Zysten</b><ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Ja, Anzahl: ____</li><li><input type="checkbox"/> Nein</li></ul></li><li>• <b>Echo-doppler</b><ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Normal</li><li><input type="checkbox"/> Erhöht</li><li><input type="checkbox"/> Erniedrigt</li></ul></li></ul>	
Datum: _____	Unterschrift: _____ Study Nurse(s)	Unterschrift Kahaly: _____

**Abb. 9** IMVT-1401-2501\_Log - Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse.  
**SP** = Sprechstunde

Patient ID: \_2501-6505-\_\_\_\_\_

Zentrum: 6505

### IMVT-1401-2501

#### Log – Begleitmedikation

	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:

**Abb.10** IMVT-1401-2501\_Log - Begleitmedikation. **iv** = intravenös

Visite: V24 Datum der Visite: \_\_\_\_\_ Pat.: 2501-6505-\_\_\_\_\_

**V24 – IMVT-1401-2501**

To do	Y/N
Körperliche Untersuchung (komplett)	
Gewicht	
BMI	
Vitalparameter	
- Blutdruck / Puls	
- Atemfrequenz	
- Temperatur	
EKG	
Ultraschall	
Ophthalmologische Untersuchung	
- Proptose	
- Lid Retraktion	
- CAS	
- Gorman score für Diplopie	
Fragebogen ThyPRO-39 zu QoL	
Erhebung von Nebenwirkungen (AE)	
Medikation	
Laboruntersuchung	
- Schwangerschaftstest Urin	
- Blutentnahme	
- Urinprobe	

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

Study Nurse(s)

**Abb. 11** IMVT-1401-2501\_W24-Laufzettel

**AE** = adverse event (unerwünschtes Ereignis); **BMI** = Body-Mass-Index; **CAS** = Clinical Activity Score; **QoL** = quality of life (Lebensqualität); **ThyPRO-39** = Thyroid-specific Patient-Reported Outcome Short-form; **V** = Visite

# Augenuntersuchungen

Studie: IMVT-1401-2501

Site: 6505



UNIVERSITÄTSmedizin.

MAINZ

Patientennummer: 2501-6505-\_\_\_\_\_

Visitendatum: \_\_\_\_\_

Visitenummer (Woche): \_\_\_\_\_

	OD	OS
<b>Proptosis</b> Basis: _____ mm Hertel SN: 1808 0014	_____ mm	_____ mm
<b>Lidspalte</b>	_____ mm	_____ mm
<b>Lagophthalmus</b>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
<b>Clinical Activity Score (CAS)</b>	<b>Schmerzen</b> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> spontan <input type="checkbox"/> bewegungsabhängig	<b>Schmerzen</b> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> spontan <input type="checkbox"/> bewegungsabhängig
	<b>Schwellungen</b> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Lid <input type="checkbox"/> Bindehaut <input type="checkbox"/> Karunkel/Plica	<b>Schwellungen</b> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Lid <input type="checkbox"/> Bindehaut <input type="checkbox"/> Karunkel/Plica
	<b>Rötung</b> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Lid <input type="checkbox"/> Bindehaut	<b>Rötung</b> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Lid <input type="checkbox"/> Bindehaut
	CAS: _____	CAS: _____

**Gorman Score für Doppelbilder:**

keine  intermittierend  inkonstant  konstant

**Anmerkungen**

Durchgeführt Prüfarzt (Datum & Unterschrift): \_\_\_\_\_

**Abb. 12** IMVT-1401-2501\_Log - Augenuntersuchungen.

**CAS** = Clinical Activity Score; **OD** = Oculus dexter (rechtes Auge); **OS** = Oculus sinister (linkes Auge)

Auf dem W24-Ambulanzfragebogen fehlt ein Untersuchungsparameter, der als Checklisten-Punkt auf dem W24-Laufzettel (**Abb. 11**) aufgeführt ist: die ophthalmologische Untersuchung.

Diese umfasst die Messung der Proptosis, Lidspalte (laut aktueller Prüfplanversion V4.0 Lidöffnung), Bestimmung des CAS und Gorman-Scores für Diplopie. Die Untersuchung wird von dem Prüfarzt durchgeführt und die Ergebnisse auf dem IMVT-1401-2501\_Log - Augenuntersuchungen (**Abb. 12**) notiert. Der klinische Prüfplan gibt hierbei genau vor, wie die jeweiligen Parameter erhoben und ausgewertet werden sollen.

## **5.2 Datenmanagement**

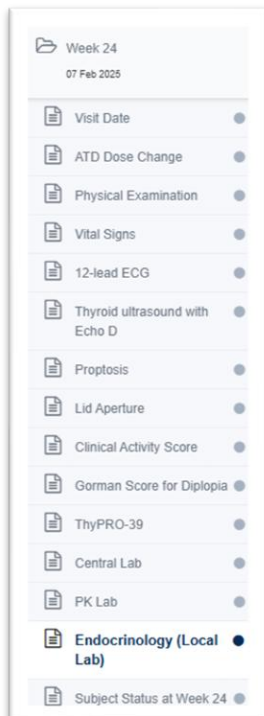
Die für die Visiten benötigten Dokumente wurden zunächst von dem Prüfarzt und den Study Nurses mit beobachteten und gemessenen Daten ausgefüllt. Daraufhin lag es an dem Datenmanager, diese Daten zunächst auf ihre Vollständigkeit, Richtigkeit und Plausibilität hin zu überprüfen. Dies geschah in enger Absprache mit dem Studienkoordinator sowie dem Prüfarzt, der die Studienteilnehmer-Daten sowie die Bewertung einzelner Untersuchungsparameter (z. B. AEs) mit seiner Unterschrift absegnen muss. Sollten Änderungen an den Originaldaten notwendig werden, so dürfen diese den Originaleintrag nicht überschreiben und müssen diese zurückführbar und rechtfertigbar sein. Dies entspricht einer GCP-konformen Korrektur (11). Die Ambulanzbögen werden anschließend in zeitlicher Reihenfolge zusammen mit allen oben genannten studienspezifischen Dokumenten sowie den relevanten ärztlichen (Vor-)Befunden und Kopien vorliegender Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen in dem patientenspezifischen Studienordner abgeheftet. Dann erfolgt die Übertragung der Quelldaten aus den Quelldokumenten in das EDC-System Medidata Rave mit Hilfe von eCRFs, deren Nutzung gemäß dem Prüfplan obligat ist. Die Quelldaten aus den Quelldokumenten sollten dabei folgende Kriterien erfüllen: Sie sollten genau, vollständig, lesbar sowie berechtigt sein und pünktlich in die eCRFs eingegeben werden (11). Letzt genannter Punkt bezieht sich auf das Zeitintervall, das zwischen dem Datum der Visite und dem der Übertragung in die entsprechende eCRF liegen darf. Im Falle von IMVT-1401-2501 ist dieses vom Sponsor auf drei Tage begrenzt worden. Es erhält nur das Studienpersonal einen Zugang zu dem EDC-System, das für die Dateneingabe qualifiziert ist. Zudem müssen vor der Nutzung der Plattform Online-Trainings absolviert werden, die dazu dienen, die Funktionsweise und Bedeutung eines EDC-Systems für klinische Studien zu verstehen. Während IMVT-1401-2051 wurde diese Aufgabe maßgeblich von dem Datenmanager übernommen. Insgesamt wurden bis zur Visite W24 die Daten von 706 Ambulanzfragebögen von 26 Patienten in die eCRFs übertragen. Bevor mit dem ersten Eintrag in die eCRF begonnen werden kann, muss zunächst jeder Studienteilnehmer, der sich für die Studie qualifiziert hat, bei Medidata Rave unter der entsprechenden Studie neu angelegt werden. Dies geschieht mittels der Generierung einzigartiger Teilnehmer-IDs, die den Schutz der Studienteilnehmer-Daten in der klinischen Datenbank sicherstellen sollen. Diese müssen mit den zugewiesenen IDs der Studienordner übereinstimmen. Hierfür müssen

als Erstes die letzten vier Ziffern der Teilnehmernummer (z. B. 0001) eingegeben werden. Die Nummerierung erfolgt dabei nach dem Vorstellungszeitpunkt zur BL. Danach wird die Nummer des Prüfzentrums automatisch ausgefüllt, in dem vorliegenden Falle lautet diese 6505. Daraus wird die finale Teilnehmer-ID generiert, die sich aus Studien-, Prüfzentrums- und Teilnehmernummer zusammensetzt. Die ID des ersten Studienteilnehmers sieht demnach so aus: 2501-6505-0001. Dieser Schritt ist unumkehrbar und sollte nur ausgeführt werden, wenn alle erforderlichen Studiendaten vom Scr vorhanden sind und ausgewertet wurden. Neben dem Prüfarzt, Studienkoordinator und berechtigten Study Nurses erhält der Monitor Zugriff auf das EDC-System. Seine Aufgabe ist es, im Namen des Sponsors die Quelldokumente auf die Einhaltung des ALCOA+C-Prinzips hin zu überprüfen und die korrekte Übertragung dieser Daten in das EDC-System zu verifizieren. Dieses Prinzip gilt als Konzept zur Sicherstellung der Datenintegrität (11). Unter Datenintegrität versteht man die Unversehrtheit von Daten, welche gewahrt wird, wenn Daten zu jedem Zeitpunkt ihres Datenlebenszyklus genau, vollständig und konsistent bleiben. Das ALCOA+C-Prinzip hat sich hierbei als Standard in regulierten Branchen wie der Pharmaindustrie, Biotechnologie und den Lebenswissenschaften etabliert. Es baut auf dem ursprünglichen **ALCOA**-Prinzip auf, welches besagt, dass Daten zuweisbar (**a**ttributable), permanent lesbar (**l**egible), zeitgleich erfasst (**c**ontemporaneously recorded), original oder eine echte Kopie (**o**riginal) und genau (**a**ccurate) sein sollten (15, 20). Der Prüfplan gibt weiter vor, dass Quelldaten vollständig (**c**omplete) sein müssen, wodurch sich für diese Studie das **ALCOA+C**-Prinzip ergibt. Weitere Attribute, die im Laufe der Jahre ergänzt wurden, beziehen sich auf konsistente (**c**onsistent), beständige (**e**nduring) und verfügbare (**a**vailable) Daten (20). Diese Erweiterungen wurden maßgeblich von modernen EDC-Systemen beeinflusst, um der dadurch ermöglichten Langzeitarchivierung, Auditierbarkeit und Systemvalidierung Rechnung zu tragen (11, 13). Der Monitor kann bei seiner Überprüfung fehlende, fragliche oder widersprüchliche Werte, aber auch Tippfehler und Rechtschreibfehler in den eCRFs unmittelbar mit Queries belegen, die sich der Datenmanager wiederum zur zügigen Bearbeitung anzeigen lassen kann. Queries können auch systemgeneriert sein. Der Unterschied ist, dass diese unmittelbar zum Zeitpunkt der Dateneingabe generiert werden, wohingegen der Monitor die Daten, häufig dezentral, zu einem späteren Zeitpunkt bearbeitet. Queries werden erzeugt, wenn bestimmte Werte nicht den formalen Anforderungen des EDC-Systems entsprechen, sie ober- oder unterhalb eines vom Sponsor festgelegten Referenzbereichs liegen oder sie nach drei Tagen noch nicht eingepflegt wurden. Zur Bearbeitung der Queries muss der Datenmanager einen Abgleich mit den Quelldokumenten vornehmen (Quelldatenabgleich) und den Wert entweder nachtragen, abändern oder mittels eines kurzen Statements rechtfertigen. Auch der Monitor führt während seiner Datenkontrollen den Quelldatenabgleich durch. Der Audit Trail, ein System, das alle Änderungen von Datensätzen in den eCRFs protokolliert und mit einem Zeitstempel sowie

einem Verweis auf den verantwortlichen Nutzer versieht, hilft dabei, diese auch zu einem späteren Zeitpunkt nachvollziehen zu können. Dies geben ebenfalls die ICH-GCP E6(R2) unter 4.9. *Records and Reports* (11) sowie die FDA vor (15). Der Prüfarzt signiert zuletzt alle eCRFs digital. Sollte der Sponsor ein Audit ankündigen, so wird der Quelldatenabgleich zusätzlich vom Studienkoordinator und qualifizierten Study Nurses nach dem Vier- oder Sechs-Augen-Prinzip durchgeführt. Dieses Vorgehen minimiert das Risiko von Flüchtigkeitsfehlern. Die Vielzahl an Validierungsprozessen soll die Gültigkeit und Genauigkeit der Quelldaten in den Quelldokumenten sowie der klinischen Datenbank zu jedem Zeitpunkt sicherstellen.

### 5.2.1 eCRF-Eingabe am Beispiel der W24

Anhand von Ausschnitten aus dem eCRF der W24 soll das Datenmanagement visuell zugänglich und der Ablauf des Datentransfers aus dem bereits vorgestellten W24-Ambulanzfragebogen und den dazugehörigen Dokumenten in das eCRF verständlich dargestellt werden. Es gilt anzumerken, dass sich das EDC-System in englischer Sprache präsentiert und die Dateneingabe ebenfalls auf Englisch erfolgen muss. Hierzu standen dem Datenmanager gängige Übersetzer zur Verfügung.



**Abb. 13** Übersicht der Untersuchungsparameter der Visite W24 (eCRF).

**ATD** = anti-thyroid drug (Thyreostatikum); **ECG** = electrocardiogram (Elektrokardiogramm); **eCRF** = elektronisches Case Report Form; **PK** = Pharmakokinetik; **ThyPRO-39** = Thyroid-specific Patient-Reported Outcome Short-form; **W** = Woche

**Visit Date**

Was visit performed?  Yes  No

Visit Date  ...

**Save** **Cancel**

**Abb. 14** Visiten-Eintrag\_1 (eCRF). **eCRF** = elektronisches Case Report Form

**Visit Date**

Was visit performed?  Yes  No

Reason visit not done  Subject Discontinued Prior to this Visit  
 COVID - 19  
 Other

*If Subject Discontinued Prior to the Visit, complete Study Completion/ Early Termination Form*

If reason visit not done is Other, specify   
 0 / 200

**Abb. 15** Visiten-Eintrag\_2 (eCRF)  
**COVID-19** = Coronavirus Disease 2019; **eCRF** = elektronisches Case Report Form

**ATD Dose Change**

Was there a dose change since last visit?  Yes  
 No

If Yes, please update the ATD Therapy CRF.

**Save** **Cancel**

**Abb. 16** Erfassung von Änderungen der ATD-Dosis (eCRF)  
**ATD** = anti-thyroid drug (Thyreostatikum); **eCRF** = elektronisches Case Report Form

**ATD Therapy**

Please only add ATD therapies to the form below.

**ATD Therapy, Log Lines**

[Back To Complete View](#)

ATD Therapy

Total Daily Dose (xxx.x)

Start Date

Ongoing  Yes  No

End Date

Reason for Dose Change

- Elevation thyroid hormones
- Decrease thyroid hormones
- Overall clinical assessment of the participant
- Toxicity
- Other

**Abb. 17** ATD-Behandlung (eCRF)  
**ATD** = anti-thyroid drug (Thyreostatikum); **eCRF** = elektronisches Case Report Form

**Physical Examination**

**Overdue**

Was the physical examination performed?  Yes  No

Exam Date

Were there any abnormal findings on the physical examination?  Yes  No

Record clinically significant findings that were present prior to the signing of informed consent on the Medical History CRF.


Record clinically significant findings that start after the signing of informed consent on the Adverse Event CRF.

**Abb. 18** Körperliche Untersuchung (eCRF). **eCRF** = elektronisches Case Report Form

**Vital Signs**

*All vital sign measures should be obtained with the participant in the seated position and having rested for at least 5 minutes*

Were vital signs performed?  Yes  No

Date  ...  

Time  :  (24 HR)

Height (xxx)  ...

Weight (xxx.x)  ...

**Abb. 19** Vitalzeichen\_1 (eCRF).

**eCRF** = elektronisches Case Report Form; *Anmerkung:* Die Körpergröße wird einmalig beim Screening ermittelt.

BMI (auto-populated) kg/m<sup>2</sup>

---

Systolic Blood Pressure (xxx)  mmHg

---

Diastolic Blood Pressure (xxx)  mmHg

---

Pulse (xxx)  beats/min

---

Respiratory Rate (xxx)  breaths/min

---

Temperature (xxx.x)  ...

**Abb. 20** Vitalzeichen\_2 (eCRF).

**BMI** = Body-Mass-Index; **eCRF** = elektronisches Case Report Form

**Abb. 21** Elektrokardiogramm\_1 (eCRF)  
**ECG** = electrocardiogram (Elektrokardiogramm); **eCRF** = elektronisches Case Report Form

**Abb. 22** Elektrokardiogramm\_2 (eCRF)  
**ECG** = electrocardiogram (Elektrokardiogramm); **eCRF** = elektronisches Case Report Form;  
**QTcF** = frequenzkorrigierte QT-Zeit nach Fridericia

**Abb. 23** Ultraschall der Schilddrüse\_1 (eCRF). **eCRF** = elektronisches Case Report Form

Thyroid ultrasound with Echo D, Log Lines

[Back To Complete View](#)

Lobe  Right

Size  mm

Diameter 1 (xxx)  mm

Diameter 2 (xxx)  mm

Diameter 3 (xxx)  mm

Volume (auto-populated) mL

Structure  Normal  
 Hyperechoic  
 Hypoechoic  
 Mixed

Echogenicity

**Abb. 24** Ultraschall der Schilddrüse\_2 (eCRF). eCRF = elektronisches Case Report Form

Presence of nodules  Yes  
 No

Number of nodules (xx)

Presence of cysts  Yes  
 No

Number of cysts (xx)

Echo-doppler  Normal  
 Increased  
 Decreased

**Abb. 25** Ultraschall der Schilddrüse\_3 (eCRF). eCRF = elektronisches Case Report Form

**Proptosis**

**Overdue**

Was the Proptosis assessed?  Yes  No

Date of Assessment  ...

Outer Intercanthal Distance (xxx.x)  mm

**Abb. 26** Ophthalmologische Untersuchung - Proptosis\_1 (eCRF)  
eCRF = elektronisches Case Report Form

**Proptosis, Log Lines** All

	Eye	Was Eye Assessed?	If No, Specify Reason	Proptosis (xx.x)	
1	Right	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No			<input type="button" value="Print"/> <input type="button" value="Refresh"/> <input type="button" value="Lock"/> <input type="button" value="Settings"/>
2	Left	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No			<input type="button" value="Print"/> <input type="button" value="Refresh"/> <input type="button" value="Lock"/> <input type="button" value="Settings"/>

2 Row(s) << < 1 / 1 > >> Per page

4 Column(s)

Evaluator's Initials (first, middle, last)

**Abb. 27** Ophthalmologische Untersuchung - Proptosis\_2 (eCRF)  
eCRF = elektronisches Case Report Form

**Lid Aperture** Overdue

Was Lid Aperture assessment performed?  Yes  No Data is required. Please complete.

**Lid Aperture, Log Lines** All

Use Portrait View  to make changes.

	Eye	Was Eye Assessed?	If No, Specify Reason	Palpebral Aperture (xx.x)	Lagophthalmos	
1	Right	-		- mm	-	<input type="button" value="Print"/> <input type="button" value="Settings"/>
2	Left	-		mm	-	<input type="button" value="Print"/> <input type="button" value="Settings"/>

**Abb. 28** Ophthalmologische Untersuchung - Lidöffnung (eCRF)  
eCRF = elektronisches Case Report Form


**Clinical Activity Score** Overdue









Was the Clinical Activity Score (CAS) assessed?  Yes  No

Date of Assessment

**Abb. 29** Ophthalmologische Untersuchung - CAS\_1 (eCRF)  
CAS = Clinical Activity Score; eCRF = elektronisches Case Report Form

**Clinical Activity Score, Log Lines** All Search field value. '0' or '1' for checkbox fields.

Use Portrait View  to make changes.

	Eye	Was Eye Assessed?	If No, Specify Reason	Spontaneous Retrobulbar Pain	
1	Right	—			   
2	Left	—			   

**Abb. 30** Ophthalmologische Untersuchung - CAS\_2 (eCRF)  
**CAS** = Clinical Activity Score; **eCRF** = elektronisches Case Report Form

**Clinical Activity Score, Log Lines**

[Back To Complete View](#) < Previous Line Line  of 2 Next Line

Assessed Eye **Right**

Was Eye Assessed?  Yes  No

1 Spontaneous Retrobulbar Pain  Yes  No  Not Done

2 Pain On Attempted Upward Or Downward Gaze  Yes  No  Not Done

3 Redness Of Eyelids  Yes  No  Not Done

4 Redness Of Conjunctiva  Yes  No  Not Done

5 Swelling Of Caruncle Or Plica  Yes  No  Not Done

6 Swelling Of Eyelids  Yes  No  Not Done


7 Swelling Of Conjunctiva (Chemosis)  Yes  No  Not Done

Total Score (auto-populated)

[Back To Complete View](#) < Previous Line Line  of 2 Next Line

Evaluator's Initials (first, middle, last)

**Abb. 31** Ophthalmologische Untersuchung - CAS\_3 (eCRF)  
**CAS** = Clinical Activity Score; **eCRF** = elektronisches Case Report Form


 **Gorman Score for Diplopia**

Was the Gorman Score for Diplopia assessed?  Yes  No

**Abb. 32** Ophthalmologische Untersuchung - Gorman Score\_1 eCRF  
**eCRF** = elektronisches Case Report Form

Date of Assessment

dd ...

yyyy 

---

Score

No Diplopia

Grade I - Intermittent Diplopia


Grade II - Inconstant Diplopia

Grade III - Constant Diplopia

---

Evaluator's Initials (first, middle, last)

**Abb. 33** Ophthalmologische Untersuchung-Gorman Score\_2 (eCRF)  
eCRF = elektronisches Case Report Form

 **ThyPRO-39**

Overdue

Was the ThyPRO-39 questionnaire completed?  Yes  No Data is required. Please complete.

1. The first questions are about your symptoms during the past 4 weeks. Have you:
2. The following questions are about tiredness during the past 4 weeks. Have you:
4. The following questions are about memory and concentration during the past 4 weeks: Have you:
5. The following questions are about nervousness and tension during the past 4 weeks. Have you:
6. The following questions are about psychological well-being during the past 4 weeks. Have you:
7. The following questions are about having difficulty coping or having mood swings during the past 4 weeks. Have you:
8. The following questions are about your relationships with other people. During the past 4 weeks has your thyroid disease caused you to:
9. The following questions are about your daily activities. During the past 4 weeks has your thyroid disease caused you to:
11. Thyroid diseases (or their treatment) may affect your appearance (for example, by causing swelling of the neck, swollen face, hands, or feet, or changes in weight or to the eyes). During the past 4 weeks:
12. The final question is about to what extent your thyroid disease has affected you overall. During the past 4 weeks:

**Abb. 34** Bewertung der Lebensqualität anhand von ThyPRO-39 (eCRF)

**eCRF** = elektronisches Case Report Form; **ThyPRO-39** = Thyroid-specific Patient-Reported Outcome Short-form

**Central Lab**

Overdue

Were Central Laboratory and/or Immunogenicity testing (ADA and NAb) samples collected as per protocol?  Yes  No

Collection Date  ...

Were all samples collected as per protocol?  Yes  No

Specify reason for each missing sample collection

0 / 200

**Abb. 35** Blutentnahme – Zentrallabor\_1 (eCRF). **eCRF** = elektronisches Case Report Form

If No, select the assessments not collected.

Hematology	<input type="checkbox"/>
Chemistry	<input type="checkbox"/>
Urinalysis	<input type="checkbox"/>
Fasting Lipid Panel	<input type="checkbox"/>
Viral/Tuberculosis Testing	<input type="checkbox"/>
Total IgG/IgG subclasses	<input type="checkbox"/>

**Abb. 36** Blutentnahme – Zentrallabor\_2 (eCRF)  
**eCRF** = elektronisches Case Report Form; **IgG** = Immunglobulin G

Were Central Laboratory and/or Immunogenicity testing (ADA and Nab) samples collected as per protocol?  Yes  No

---

Reason not done

0 / 200

**Abb. 37** Blutentnahme – Zentrallabor\_3 (eCRF)  
**ADA** = Anti-Drug-Antikörper; **eCRF** = elektronisches Case Report Form; **Nab** = neutralizing antibody (neutralisierender Antikörper)

**PK Lab**

Was Batoclimab serum concentration (PK) sample collected?  Yes  No

---

Reason not done

0 / 200

**Abb. 38** Blutentnahme – Zentrallabor\_4 (eCRF)  
**eCRF** = elektronisches Case Report Form; **PK** = Pharmakokinetik

**PK Lab**

Was Batoclimab serum concentration (PK) sample collected?  Yes  No

---

Collection Date

---

Collection Time  :  (24 HR)

**Abb. 39** Blutentnahmen – Zentrallabor\_5 (eCRF)  
**eCRF** = elektronisches Case Report Form; **PK** = Pharmakokinetik

Was the thyroid panel sample collected?  Yes  No

---


If no, please specify the reason

0 / 200

**Abb. 40** Blutentnahmen – Hauslabor\_1 (eCRF). **eCRF** = elektronisches Case Report Form

Was the thyroid panel sample collected?  Yes  No

---

Collection Date    

---

Collection Time  :  (24 HR)

---

FT3 (xxxxx.xxxxx)   
Range: no range set

---

FT4 (xxxxx.xxxxx)   
Range: no range set

**Abb. 41** Blutentnahmen – Hauslabor\_2 (eCRF)  
**FT3** = freies Trijodthyronin; **FT4** = freies Thyroxin; **eCRF** = elektronisches Case Report Form

TSH (xxxxx.xxxxx)   
Range: no range set

---

Anti-TSH-R antibodies - stimulating (xxxxx.xxxxx)   
Range: no range set


---

Anti-TSH-R antibodies - binding (xxxxx.xxxxx)   
Range: no range set

---

Anti-TSH-R antibodies - blocking (xxxxx.xxxxx)   
Range: no range set

**Abb. 42** Blutentnahme – Hauslabor\_3 (eCRF). **Anti-TSH-R** = Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörper (= TRAK); **eCRF** = elektronisches Case Report Form; **TSH** = Thyreotropin

 **Continuing**

Overdue

Is the subject continuing to the next visit?  Yes  No

If No, complete the Study Completion/ Early Termination Visit.

**Abb. 43** Eintritt in die nächste Visite (eCRF). **eCRF** = elektronisches Case Report Form

## 6 DISKUSSION

Die hier vorliegende Dissertation betrachtet das Datenmanagement, welches im Rahmen der klinischen Studie IMVT-1401-2501 genutzt wurde. Der Prüfplan gab hierbei die Rahmenbedingungen für die Erfassung und Weiterverarbeitung der Studienteilnehmer-Daten zum Schutze der Datenintegrität vor, welche sich auf die Empfehlungen der ICH-GCP E6(R2) Leitlinie stützen. Gemäß dem **ALCOA+C-Prinzip** müssen Daten zuweisbar, permanent lesbar, zeitgleich erfasst, original oder eine echte Kopie, genau & korrekt sowie vollständig sein (11, 15). Dies kann mittels der schriftlichen Dokumentation der Originaldaten auf entsprechenden Quelldokumenten oder beglaubigten Kopien gewährleistet werden. Änderungen an Originaldaten dürfen den Originaleintrag nicht überschreiben und müssen rückverfolgbar sowie rechtfertigbar im Sinne der guten Dokumentationspraxis sein (11). Eine Übertragung dieser Daten in die eCRFs kann erst erfolgen, wenn die Quelldokumente von dem Datenmanager und Prüfarzt auf die Einhaltung des ALCOA+C-Prinzips hin kontrolliert wurden. Sobald sich die Informationen in der cloudbasierten Datenbank befinden, stehen sie dem Sponsor jederzeit standortunabhängig zur Verfügung. Dieser Vorgang erleichtert die Kommunikation zwischen Sponsor und Prüfzentrum um ein Vielfaches und beschleunigt den Prozess der Datenauswertung. All diese Schritte zur Sicherstellung der Datenintegrität ermöglichen es, eine valide Grundlage für die spätere statistische Auswertung zu bilden, welche über die Fortsetzung der klinischen Forschung an einem Prüfpräparat oder die Zulassung eines neuen Medikaments entscheiden kann. Dem Datenmanager von IMVT-1401-2501 kam hierbei eine entscheidende Aufgabe zu Teil, da er in erster Instanz die handschriftlich ausgefüllten Quelldokumente kontrollierte, gegebenenfalls notwendige Korrekturen anordnete und nach Absegnung derselben durch den Prüfarzt die Eingabe in die eCRFs übernahm, welche gemäß dem Prüfplan obligat war. Hierfür musste vor Aufnahme dieser Tätigkeit ein intensives Studium der vom Sponsor zur Verfügung gestellten studienrelevanten Dokumente absolviert werden. Dies war einerseits notwendig, um sich mit den rahmenrechtlichen Vorgaben zur Durchführung der klinischen Studie vertraut zu machen und konkret geforderte Maßnahmen im Rahmen des Datenmanagements umzusetzen und andererseits, um sich der Bedeutung der Untersuchungsparameter in Bezug auf die Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Batoclimab gewahr zu werden. Somit wurden insbesondere die Dokumentation und Eingabe von Laborwerten, der ATD-Dosis sowie AEs äußerst akkurat vorgenommen. Eine Einführung in das Krankheitsbild MB sowie die Studie IMVT-1401-2501 wurden als sinnvoll erachtet, um den Ambulanzfragebogen als entscheidendes Quelldokument besser verstehen und die Hintergründe der Studie sowie deren Bedeutung für die Therapiemöglichkeiten von MB nachvollziehen zu können. Im Folgenden soll aufgezeigt werden, wie die Ambulanzfragebögen in den Studienablauf integriert wurden, welche Untersuchungsparameter besonders fehleranfällig hinsichtlich ihrer

Dokumentation waren und welche Verbesserungsmöglichkeiten im Bereich des Datenmanagements für zukünftige klinische Studien denkbar wären.

## 6.1 Fallstricke und Unstimmigkeiten der Ambulanzfragebögen

Im Zuge der Datenkontrolle der Quelldokumente durch den Datenmanager tauchten Fallstricke und Unstimmigkeiten auf, die hier aufgezeigt werden sollen. Da die Originaldokumente dem **ALCOA+C**-Prinzip entsprechen müssen und die Grundlage für das weitere Datenmanagement sowie den Quelldatenabgleich bei Unstimmigkeiten begründen, bedurfte dieser Schritt größter Sorgfalt.

### 6.1.1 Formale Aspekte

Die Reihenfolge der aufgeführten Parameter auf dem W24-Ambulanzfragebogen entspricht nicht der, die das eCRF vorgibt (vgl. **Abb. 3** und **Abb. 13**). Dies führte zu einem gewissen Zeitverlust, da zwischen den Quelldokumenten hin und her geblättert werden musste, um die entsprechenden Informationen in das eCRF einpflegen zu können.

- Grund hierfür war, dass im klinischen Alltag ein reibungsloser und zeitoptimierter Ablauf der Visiten eine höhere Priorität hat als die spätere eCRF-Eingabe, die unabhängig von Patienten, Arbeitszeiten der Study Nurses und Ärzten erfolgen kann. Daher wurden auf dem Ambulanzbogen Parameter nacheinander gelistet, die häufig in einem Arbeitsgang erhoben werden. Zum Beispiel die Blutentnahmen und Urinproben oder Vitalzeichen und das Körpergewicht. Daher wird auch weiterhin an diesem Grundsatz, der sich bereits in vergangenen klinischen Studien am Mainzer Prüfzentrum bewährt hat, festgehalten.

Nachträgliche Änderungen an handschriftlichen Einträgen auf den Quelldokumenten aufgrund von Schreibfehlern oder Fehlinformationen wurden nicht konsequent gemäß ICH-GCP E6(R2) vorgenommen. Besonders häufig wurde der betroffene Eintrag nicht ordentlich durchgestrichen, das Kürzel desjenigen, der die Änderung vorgenommen hat, oder das Datum der Änderung vergessen.

- Dies führte insbesondere in den ersten Wochen nach Initiierung der Studie gehäuft zu Rücksprachen zwischen dem Datenmanager und den verantwortlichen Study Nurses, was einen erheblichen Mehraufwand generierte. Zur Sicherstellung der Datenintegrität gilt es, diesen Aspekt besonders sorgfältig zu überprüfen, da die Originaldaten zu jedem Zeitpunkt erkenntlich sein müssen.

Nicht immer konnte die Frist von drei Tagen zwischen Erstaufzeichnung und Übertragung der Studienteilnehmer-Daten in das eCRF gewahrt werden, da die Freigabe erst erfolgte, sobald der Prüfarzt die Quelldokumente mit seiner Unterschrift abgesegnet hatte. Da dieser in der Regel mehrere Studien gleichzeitig betreut und zusätzlich eine eigene Sprechstunde, Kongresse und Meetings mit seinen Mitarbeitern wahrnehmen muss, ist dies im klinischen

Alltag nicht konsequent umsetzbar. Die Einhaltung des dreitägigen Zeitfensters wurde zudem erschwert, wenn Visiten kurz vor dem Wochenende stattfanden oder Feiertage in der Studienwoche lagen.

- In diesem Fall wurden Dokumente mit fehlenden Unterschriften des Prüfarztes mit einem Post-It versehen und zunächst in dem dazugehörigen Studienordner abgeheftet, der ebenfalls von außen mit einem roten Zettel versehen wurde. Ziel war es, die benötigten Informationen gezielt und zeitnah zum nächstmöglichen Zeitpunkt einzuholen. Jeder, der den Verweis bemerkte und der Studie zugeteilt war, wurde dazu angehalten, dem Prüfarzt die Unterlagen bei der nächsten Gelegenheit vorzulegen. Dieses Vorgehen konnte Queries seitens des EDC-Systems zu überfälliger Dateneingabe zumindest verringern.

### 6.1.2 Inhaltliche Aspekte

Auf dem W24-Ambulanzfragebogen ist die ophthalmologische Untersuchung nicht aufgeführt, welche gemäß dem Prüfplan vorgesehen ist.

- Es findet sich auf dem W24-Laufzettel zwar ein entsprechendes Kästchen zum Abhaken, allerdings sollte der Vollständigkeit halber bei zukünftigen Studien sichergestellt werden, dass tatsächlich alle gemäß dem Prüfplan vorgesehenen Untersuchungsparameter auf dem Ambulanzbogen festgehalten werden. Der Ambulanzbogen ist, neben bestimmten Formblättern, das primäre Dokument, das während der Visiten gebraucht wird (siehe ALCOA+C: Daten sollten zeitgleich zur Untersuchung und in originaler Form erfasst werden), und stellt damit eine der wichtigsten Quelldokumente dar. Der Laufzettel dient lediglich als Checkliste.

Unter **Punkt [10] Nikotin-Anamnese** wird zur Berechnung der PY die Anzahl an Zigarettenpackungen/Tag benötigt. Aufgeführt werden jedoch Zigaretten/Tag. Dies machte eine Umrechnung notwendig, die wiederum das Wissen um die Anzahl an Zigaretten in einer Standardpackung voraussetzte. War dieses nicht vorhanden, so musste danach recherchiert werden.

- Es wäre daher sinnvoll, diesen Untersuchungsparameter umzuformulieren und gezielt nach Packungen/Tag zu fragen und zusätzlich die Anzahl von 20 Zigaretten zu nennen, die eine Standardpackung ausmachen. So kann die Umrechnung schneller erfolgen und auch Studienteilnehmer bekommen eine bildlichere Vorstellung von ihrem tatsächlichen Nikotin-Konsum/Tag.

Das Abfragen von AEs, das Bestandteil fast jeder Visite ist, wurde anfänglich missverständlich aufgefasst und beantwortet. Hierbei sollte stets nach neu aufgetretenen AEs seit der letzten Visite gefragt werden und nicht danach, ob seit der ersten Batoclimab-Dosis jemals AEs beobachtet wurden.

- Diese Unklarheit ließ sich sehr schnell nach einer kurzen Rücksprache mit den Study Nurses klären und wurde im weiteren Studienverlauf nur noch selten beobachtet. Das Wissen um die Inhalte des Prüfplans sowie der eCRF-Ausfüllhinweise könnte diesen Fehler effektiv vorbeugen. Zudem wäre eine Ergänzung um das Wort *neuaufgetreten* unter **Punkt [5]** auf den Ambulanzbögen sinnvoll, um missverständliche Interpretationen im Vorhinein, unabhängig von dem Wissen um die Inhalte der Studiendokumente, zu vermeiden.

Ein weiterer, die AEs betreffender, häufig fehlinterpretierter Aspekt bezog sich auf deren konkrete Definition. Laut Prüfplan gelten alle Begleiterscheinungen, die im Rahmen von MB auftreten können, nicht als AE. Dazu zählen insbesondere auffällige Augenbefunde oder erhöhter Blutdruck, die oftmals von den Study Nurses als AE aufgenommen wurden. Diese mussten nachträglich aus den Aufzeichnungen entfernt werden, was einen Mehraufwand bedeutete.

- Diese Fehlerquelle wurde ebenfalls in Feedback-Runden aufgedeckt und besprochen. Zudem wurde noch einmal die Empfehlung ausgesprochen, sich mit den studienrelevanten Dokumenten vertraut zu machen, da diese den Großteil der Informationen enthalten, die zur adäquaten Dokumentation entscheidend sind.

Ebenso wurde die Dokumentation von AEs auf den Ambulanzbögen unter Punkt **[20] Anmerkungen/Prozedere** häufig unvollständig gehalten. Entscheidend ist es, neben einer kurzen Beschreibung der Symptome, auch das Anfangsdatum, die Startzeit und, wenn zutreffend, das Enddatum sowie die Endzeit der AE zu notieren, da diese Informationen für die spätere eCRF-Eingabe benötigt werden. Hierbei genügte es nicht, im Nachgang lediglich das AE-Log vollumfänglich auszufüllen, da dieses während der Visiten nicht zum Einsatz kommt, sondern der Ambulanzbogen. Hier ist es entscheidend, dass die Studienteilnehmer-Daten stets auf dem Dokument zuerst festgehalten werden, welches sich im Moment der Erstnennung vor der Study Nurse oder dem Studienteilnehmer befindet. Dies entspricht dem ALCOA+C-Prinzip, genauer gesagt dem Anspruch an zeitgleich erfasste und originale Daten. Dieses Problem traf ebenfalls auf die Dokumentation der begleitenden Medikation zu: Der Ambulanzbogen bietet unter **Punkt [19]** Platz, um neue Medikation aufzuführen. Genauso kommt es jedoch auch zum Absetzen oder Anpassen der Bestandsmedikation im Studienverlauf. Platz hierfür bietet das Log – Begleitmedikation, allerdings gilt es auch hier zu beachten, dass dieses Dokument nicht während der Visiten vorliegt und somit zumindest eine kurze Notiz auf dem Ambulanzbogen unter **[20] Anmerkungen/Prozedere** zu den Neuerungen gemacht werden muss. Zudem geht aus dem Log nicht hervor, warum es zum Absetzen oder Anpassen der Medikation kam und wer die Anordnung ausgesprochen hat.

- Zur Verbesserung der Dokumentation trugen Feedback-Runden bei, die das ALCOA+C-Prinzip beleuchteten und die Möglichkeit boten, diesbezügliche Fragen zu beantworten.

Zusätzlich könnte der Ambulanzfragebogen unter **Punkt [20]** um das Stichwort *Dokumentation von AEs* erweitert werden und einige konkrete Beispiele unter *Anmerkungen* aufgeführt werden, um eine nähere Beschreibung bestimmter Untersuchungsparameter gezielt anzuregen.

Es kam zudem vor, dass die Study Nurses während der Visite nicht alle Untersuchungsparameter unmittelbar handschriftlich auf den Ambulanzbögen beantworteten, sondern sich zunächst Notizen machten, um diese nach der Visite in Ruhe auf Papier zu bringen. Dies entspricht nicht dem Leitsatz, dass Quelldaten zeitgleich mit Erhalt der Information aufgenommen werden sollen.

➤ Gleichzeitig gilt es auch, nachträgliche Änderungen an Quelldokumenten, wenn möglich, zu vermeiden. Bei Parametern, deren Beantwortung noch eine Rückversicherung mit dem Prüfarzt bedurften, war dieses Vorgehen daher durchaus vertretbar, da insbesondere die Dokumentation von AEs oder der Begleitmedikation zu widersprüchlichen Aussagen von Patienten, Angehörigem oder behandelnden Ärzten führen konnte.

Zur Optimierung des Arbeitsablaufes wurde zu Beginn der Studie eine Tabelle mit einer Auflistung aller Studienteilnehmer in Word zur gemeinsamen Nutzung von Study Nurses, Datenmanager und Studienbeauftragten erstellt. Diese konnte ortsunabhängig bearbeitet werden und erleichterte die Kommunikation zwischen den einzelnen Aufgabenbereichen, da sich Arbeitszeiten und Präsenzzeiten selten überschneiden. Ziel der Tabelle war es, unvollständige oder verbesserungswürdige Studienteilnehmer-Daten auf den Studiendokumenten sowie fehlende Angaben in den eCRFs übersichtlich für jeden Studienteilnehmer darzustellen. Neben dem offenen Task wurden Angaben zum Datum des Eintrags und zu der für die Bearbeitung zuständigen Person gemacht. Durch regelmäßiges Aktualisieren der Tabelle wurde das Datenmanagement einer ständigen Instandhaltung unterzogen, die dessen Qualität kontinuierlich hochhalten sollte. Sollte ein offener Task nach mehreren Tagen noch nicht geschlossen worden sein, so musste das persönliche Gespräch mit den Verantwortlichen gesucht werden.

## **6.2 Fallstricke und Unstimmigkeiten bei der eCRF-Eingabe**

Gleichermaßen ergaben sich Problemfelder bei der Übertragung der Quelldaten in die eCRFs.

### **6.2.1 Formale Aspekte**

Fehlerquellen formaler Natur zeigten sich beispielsweise beim Eingabeschema für das Datum der Visite, dem Start-/Enddatum einer AE oder Medikation sowie dem Start-/Endzeitpunkt der Injektion, wenn diese den Vorgaben aus den eCRF-Ausfüllhinweisen nicht entsprachen. Diese geben eine Eingabe gemäß *DD/MM/JJJJ-Format* oder der 24-Stunden-Zählung (*00:00*) vor.

Bei Nichtbeachtung wurde sodann eine systemgenerierte Query unmittelbar nach Dateneingabe erstellt, das Eingabefenster rot markiert und auf die Einhaltung der oben genannten Schemata verwiesen.

- Fehler dieser Art wurden jedoch nur selten zu Beginn der Studie beobachtet und konnten unmittelbar korrigiert werden. Die Information zur Einhaltung bestimmter Formalitäten ging aus den eCRF-Ausfüllhinweisen hervor, allerdings mussten kurz nach Studieninitiierung eine Vielzahl an Vorgaben beachtet werden, weswegen eine hundertprozentige Beachtung nicht immer gelang. Da auf den Ambulanzfragebögen kein Eingabeschema vorgegeben wurde, lag es nahe, die Daten zunächst eins zu eins zu übernehmen.

Das Reconsent Log (**Abb. 44**) rief ebenfalls Queries hervor. Darin wird das erneute Einverständnis des Studienteilnehmers bei Prüfplanänderungen zur weiteren Studieneinwilligung eingeholt. Neben dem Datum der Kenntnisnahme werden die nun gültige Version des Prüfplans und ICF eingepflegt. Gefordert ist das Format x.x. Allerdings wurden im Laufe der Studie so viele Änderungen an dem ICF vorgenommen, dass zuletzt eine Version 12.0 existierte. Die Eingabemaske ließ jedoch nur zwei Zahlen zu. Entweder 12 oder 1.2. Die Eingabe von 12.0 war nicht möglich. Da lediglich die Information 12 den Kontext richtig wiedergab, musste auf die 0 verzichtet werden. Sodann wurde das Fenster mit einer systemgenerierten Query belegt, die nicht-konforme Daten anzeigte. Nach dieser Feststellung wurde der Monitor befragt, der diesen Systemfehler an den Sponsor übermittelte. Bis zuletzt konnte die Eingabemaske nicht angepasst werden. In der Regel werden Queries dieser Art am Ende der Studie von Monitoren oder dem Sponsor manuell geschlossen.

The screenshot displays the 'Reconsent Log' interface. At the top, there is a red warning banner that reads 'Non Conformant Data'. Below this, the title 'Reconsent Log, Log Lines' is visible. A navigation bar includes a 'Back To Complete View' link, navigation arrows, and a 'Line 1 of 1' indicator. The main content area shows a table with the following data:

Date of Reconsent	31 MAR 2025
Protocol Version	Version 8.0
ICF Version Number (x.x)	12

At the bottom of the table, a red warning icon and the text 'Non Conformant Data' are displayed.

**Abb. 44** Systemgenerierte Query bei formalen Eingabefehlern (eCRF)

Zudem galt es bei der Übertragung der Ergebnisse aus dem Log - Augenuntersuchungen in die Log Lines des eCRFs einen wichtigen Punkt zu beachten: Während auf dem Quelldokument die drei ermittelten Durchmesser der SD jeweils mit einer Dezimalzahl notiert wurden, galt es den Wert im eCRF auf- oder abzurunden, sodass eine ganze Zahl eingepflegt

werden konnte (vgl. **Abb. 24**). Bei Nichtbeachtung wurde eine systemgenerierte Query generiert, die auf nicht-konforme Daten verwies.

- Der Datenmanager konnte die Eingabe in diesem Falle zwar unmittelbar berichtigen und die Query schließen, allerdings werden auch solch kleinere Fehler im Audit Trail aufgeführt und für den Sponsor und Monitor ersichtlich. Ein aufmerksames Studium der eCRF-Ausfüllhinweise hätte diesen Fehler verhindern können.

Ebenso bereitete die Eingabe der vorherigen und begleitenden Medikation in das eCRF Schwierigkeiten. Auf den Ambulanzbögen sind Angaben zum Start-/Enddatum, zur verabreichten Menge und zum Handelsnamen des Medikaments ausreichend. Auf dem Log - Begleitmedikation (**Abb.10**) wird neben dem Handelsnamen auch der enthaltene Wirkstoff benötigt. Bei einigen Präparaten zum Beispiel AMOXICLAV Basics 875 mg/125 mg sind mehrere Wirkstoffe, in dem Falle Amoxicillin und Clavulansäure, zu nennen. Diese ließen sich ohne Weiteres in der dafür vorgesehenen Zeile gemeinsam unterbringen. Ging der Datenmanager nun zur Eingabe in die entsprechende Log Line des eCRFs über, so war es gemäß ALCOA+C (original) der Anspruch, den Eintrag deckungsgleich zu dem Originaleintrag zu halten und wie bisher üblich den Wirkstoffnamen zu nutzen. Allerdings wurde kurze Zeit später eine Query generiert, da das eCRF *Prior & Concomitant Medication/Therapy* pro Log Line lediglich einen Wirkstoffnamen vorsah. Nach Rücksprache mit dem Monitor sollte ein Präparat bei Bedarf auf mehrere Zeilen entsprechend der Anzahl seiner Wirkstoffe aufgeteilt werden. Dieses Vorgehen generierte eine Unübersichtlichkeit, da die Nummerierungen der Medikation auf dem Formblatt und eCRF nicht mehr übereinstimmten. Zudem bedeutete die Aufteilung einen erheblichen Mehraufwand.

- Da es bei vergangenen klinischen Studien möglich war, mehrere Wirkstoffe in einer Zeile des eCRFs unterzubringen, wurde dies für IMVT-1401-2501 initial ebenfalls vorausgesetzt. In den eCRF-Ausfüllhinweisen wird diese Problematik nicht adressiert. Sie enthalten jedoch eine Empfehlung zur Nutzung des Handelsnamens. Dieses Problem wurde mit dem Monitor besprochen, der weiterhin zur Nutzung der Wirkstoffnamen im Regelfall plädierte, jedoch keine Änderung der formalen Vorgaben des EDC-Systems bewirken konnte. Zur Vereinfachung des Arbeitsablaufes wäre zukünftig die priorisierte Nutzung des Handelsnamens empfehlenswert. Unter Punkt **6.2.2. Inhaltliche Aspekte** wird ein weiteres Beispiel genannt, welches diese Empfehlung untermauert.

Die Eingabe von erhobenen Studienteilnehmer-Daten im Rahmen eines USV gestaltete sich als zeitaufwendig und fehleranfällig. Dies lag daran, dass auch die, bei regelhaft terminierten Visiten vom Zentrallabor generierten Laborwerte (vgl. **Abb. 2**), zu denen alle Werte mit Ausnahme der Endokrinologie zählen, einer manuellen Eingabe bedurften: Bei außerplanmäßigen Visiten war der Versand der Proben ausschließlich an das Hauslabor vorgesehen, sodass nicht, wie sonst üblich, die Laborwerte automatisch vom Zentrallabor an

den Sponsor übermittelt wurden, was eine manuelle Eingabe in die eCRFs erübrigte. Die Eingabe umfasste die exakte Bezeichnung des Laborparameters, dessen Wert und Einheit sowie dessen Referenzbereiche und die Beurteilung, inwieweit der Wert als klinisch relevant einzustufen war. Für eine erschwerte Übersichtlichkeit sorgte zudem dafür, dass die USVs nicht in die zeitliche Reihenfolge der regulären Visiten aufgenommen wurden, sondern als unterster Punkt der Menü-Übersicht gelistet wurden. Sie wurden dadurch häufig übersehen und doppelt angelegt. Hinzu kam, dass bei einer regulären Visite und einem USV am selben Tag zwischen den Menüpunkten hin und her gesprungen werden musste, um zu kontrollieren, welche Untersuchungsparameter bereits in der regulären Visite erhoben wurden.

- Hier wäre eine Anpassung des EDC-Systems dahingehend wünschenswert, dass die USVs zum einen automatisch gemäß ihrem Datum in die Übersicht der regulären Visiten aufgenommen und zum anderen die Eingabe von Laborparametern erleichtert würde, zum Beispiel indem neben dem Zentrallabor auch das Hauslabor diese automatisch an das EDC-System übermitteln könnte.

Test	Specify Other Test	Test Result (xxxxxxxx.xx)	Units	Specify Other Unit	Reference Range Low (xxxxxxxx.xx)	Reference Range High (xxxxxxxx.xx)	A
1 ALT (SGPT)		181	U/L		0	35	High
2 AST (SGOT)		26	U/L		5	31	High
3 ALP		280	U/L		46	122	High
4 GGT		416	U/L		0	38	High
5 Other	CHOLINESTERASE	12.58	Other	KU/L	2.88	12.67	High
6 Other	GLDH	3.8	U/L		0	5	
7 Other	C-REACTIVE PROTEIN	3.9	mg/L		0	5	
8 Other	TSH	0.67	Other	MU/L	0.4	4.9	
9 Other	TRIIODOTHYRONIN	2.3	ng/mL		1.6	3.9	
10 Other	THYROXINE	0.9	ng/dL		0.7	1.5	

**Abb. 45** Eingabe von Laborparametern bei USVs (eCRF)

**ALP** = Alkalische Phosphatase ; **ALT** = Alanin-Aminotransferase; **AST** = Aspartat-Aminotransferase; **GGT** = Gamma-GT; **GLDH** = Glutamatdehydrogenase; **PK** = Pharmakokinetik; **TSH** = Thyreotropin; **USV** = Unscheduled Visite (außerplanmäßiger Besuch)

## 6.2.2 Inhaltliche Aspekte

Unstimmigkeiten inhaltlicher Natur traten im gesamten Studienverlauf bei der Eingabe der Endokrinologie-Werte auf. Hierbei traten nach jeder Eingabe systemgenerierte Queries auf. Diese wurden hervorgerufen, weil das eCRF eine Angabe aller der insgesamt neun Werte pro Visite vorsah, wohingegen der Prüfplan klar definierte, dass die Anzahl der Laborwerte je Visite variierte.

- Daraufhin wurde der Monitor benachrichtigt, der diese Diskrepanz dem Sponsor meldete. Nach Rücksprache sollten die Werte gemäß dem Prüfplan eingetragen und die Queries ignoriert werden.

Zudem wurden systemgenerierte Queries erzeugt, wenn die oben genannten Werte über- oder unterhalb eines vom EDC-System festgesetzten Referenzbereichs lagen. Diese Art von Query zeigte sich auch bei anderen Untersuchungsparametern, so zum Beispiel bei einer Herzfrequenz, die über dem Referenzbereich lag, oder einer Körpertemperatur, die unterhalb des Referenzbereichs lag.

- Dabei hatten nicht alle Werte außerhalb der Norm eine therapeutische Konsequenz. Im Falle von den SD-Hormonspiegeln half eine Query dabei, die Notwendigkeit einer Anpassung der ATD-Dosis schneller zu erkennen, wohingegen eine zu hohe Herzfrequenz in dieser Studie mit der Grunderkrankung MB assoziiert war und deshalb mit dem Kürzel NCS (engl.: Not Clinically Significant; klinisch nicht relevant) geschlossen wurde. Gleiches galt für eine erniedrigte Körpertemperatur, die, sofern sie nur wenige Zehntel unterhalb des Durchschnitts lag, ebenfalls als NCS eingestuft wurde.

Anti-TSH-R antibodies - stimulating (xxxxx.xxxxx)	530	▲ Specimen-to-reference-ratio (SRR) %
		Range: 0 - 139.999
		<b>Above Normal Range</b>
Anti-TSH-R antibodies - binding (xxxxx.xxxxx)	17.89	▲ IU/L
		Range: 0 - 1.74999
		<b>Above Normal Range</b>
Anti-TSH-R antibodies - blocking (xxxxx.xxxxx)	-21	▲ % Inhibition
		Range: 0 - 33.999
		<b>Below Normal Range</b>

**Abb. 46** Systemgenerierte Query bei Werten außerhalb des Referenzbereichs (eCRF)  
**SRR** = specimen-to-reference-ratio (Proben-Referenz-Verhältnis); **TSH-R** = Thyreotropin-Rezeptor

Queries wurden ebenfalls bei der Frage, ob ein Studienteilnehmer nach der Visite W24 einen Rückfall (engl.: relapse) erlitten hat, generiert. Der Prüfarzt definierte vorab einen Rückfall als dann eingetreten, wenn zum Zeitpunkt der W24 keine Einnahme von ATDs mehr erfolgte, sich jedoch bei darauffolgenden Blutentnahmen erhöhte SD-Hormonspiegel zeigten, die eine Wiederaufnahme der ATD-Behandlung bedingten. Das EDC-System definierte einen Rückfall jedoch als dann eingetreten, wenn ein Teilnehmer nach der Visite W24 eine höhere ATD-Dosis im Vergleich zur W24 einnehmen musste, ungeachtet dessen, ob er zum Zeitpunkt der W24 einer ATD-Behandlung bedurfte oder nicht. Dadurch zählte das EDC-System deutlich mehr Studienteilnehmer mit Rückfall als der Prüfarzt.

- Diese Diskrepanz hätte durch Trainings vor Initiierung der Studie nicht umgangen werden können, da im Prüfplan und den eCRF-Ausfüllhinweisen lediglich zu lesen war, dass ein Rückfall mit einer erhöhten ATD-Dosis nach der W24 einhergeht. Es wurde nicht explizit definiert, dass dem kein Absetzen der ATD-Dosis vorausgegangen sein muss. Der Prüfarzt trat daraufhin mit dem Sponsor in Verbindung, verwies auf seine jahrelange medizinische Expertise auf diesem Gebiet und bat um Annahme seiner Definition, welche akzeptiert wurde. Allerdings wurde die Definition nicht in das EDC-System integriert, weswegen Queries weiterhin generiert wurden. Diese sollten nun mit einer kurzen Begründung beantwortet werden, die da lautete: „According to Principal Investigator no relapse (Laut dem Prüfarzt ist kein Rückfall eingetreten)“. Daraufhin konnte die Query geschlossen werden.

Ein Punkt, der im Verlauf der Studie mit dem Monitor geklärt werden musste, war das Vorgehen zur Eingabe der Begleitmedikation oder -therapie in die Eingabemaske *Prior & Concomitant Medication/Therapy*. Hier galt es in vorherigen Studien, den Wirkstoffnamen anstatt des Handels- oder Eigennamens des Medikaments in die eCRFs zu übertragen, da die Studienteilnehmer häufig nur erst genannten zur Hand hatten. In einigen Fällen einigte man sich in dieser Studie jedoch darauf, die Verwendung des Handels- oder Eigennamens zu präferieren, da insbesondere bei Medikamenten, die sich in ihrer Zusammensetzung sehr ähneln (Augentropfen oder Hautcremes), eine bessere Identifikation des Präparats mittels des Handelsnamens möglich war. Gleiches galt für Impfstoffe.

- Die eCRF-Ausfüllhinweise enthalten hierzu die Information, dass drei Möglichkeiten, eine Begleitmedikation oder -therapie aufzuführen, möglich sind, wobei dem Handelsnamen gegenüber dem Wirkstoff- oder Eigennamen der Vorzug gegeben werden sollte. In diesem Fall besprach sich das Studienteam mit dem Monitor, um ein einheitliches Eingabeschema zu etablieren und Nachteile der einen oder anderen Schreibweise zu diskutieren. Da in dem oben bereits genannten Beispiel die Nutzung des Wirkstoffnamens ebenfalls als nachteilig zu bewerten ist, kann die Empfehlung zur generellen Nutzung des Handelsnamens ausgesprochen werden, um den Arbeitsaufwand zu minimieren und die Medikation schneller identifizieren zu können.

### **6.2.3 Sonstige**

Sobald während der Dateneingabe von einem anderen PC aus simultan auf dasselbe eCRF zugegriffen wurde, konnte die Eingabe nicht fortgeführt beziehungsweise gespeichert werden. Nach Aktualisieren der Seite waren alle Eingaben gelöscht, was einen zeitlichen Mehraufwand bedeutete.

- Dieses Problem ließ sich im gesamten Studienverlauf nicht lösen und muss als gegeben hingenommen werden, da die Vorteile, die die EDC mit sich bringt, die wenigen Nachteile überwiegen.

Let any non-study medication taken during the course of the study (includes over-the-counter and prescription drugs). Provide the full trade or proprietary name of the drug or therapy; otherwise the generic name may be recorded. Record only one medication per line.

Use Format View (F3) to make changes.

Medication/Therapy	Start Date	Ongoing	End Date	Dose	Unit	Unit Other Specify	Dose Form
1 BISOPROLOL	21 MAY 2022	No	15 AUG 2023	2.5	mg		Tablet
2 BISOPROLOL	16 AUG 2023	No	21 SEP 2023	2.5	mg		Tablet
3 AZITHROMYCIN	28 NOV 2023	No	30 NOV 2023	500	mg		Tablet
4 IBUPROFEN	25 NOV 2023	No	25 NOV 2023	600	mg		Tablet
5 IBUPROFEN	26 NOV 2023	No	27 NOV 2023	800	mg		Tablet
6 HERBAL MEDICINAL PRODUCT	08 MAY 2024	No	11 MAY 2024	1	Tablet		Tablet
7 AMOXICILIN	17 MAY 2024	No	21 MAY 2024	875	mg		Tablet
8 CLAVULANIC ACID	29 MAY 2024	No	31 MAY 2024	16	mg		Solution Drops

**Abb. 47** Vorherige & begleitende Medikation/ Therapie (eCRF)  
**ATD** = anti-thyroid drug (Thyreostatikum); **eCRF** = elektronisches Case Report Form

### 6.3 Abschließende Betrachtung

**Tab. 7** Überprüfung des Datenmanagements auf das ALCOA+C-Prinzip

Attribute von ALCOA+C	Bedeutung	Umsetzung im Rahmen von IMVT-1401-2501
Attributable = zuweisbar	Jede Datenänderung oder jeder Datensatz muss zur Sicherstellung der Nachverfolgbarkeit einer bestimmten Person, Quelle und eines bestimmten Zeitpunkts eindeutig zugeordnet werden können.	Dieser Anspruch wurde erfüllt, indem jede Seite eines Dokuments mit einem Datum, der Unterschrift desjenigen, der für die Erhebung, Beurteilung oder Weiterverarbeitung dieser Studienteilnehmer-Daten zuständig war sowie, wenn zutreffend, mit der Uhrzeit der Datenerhebung versehen wurde. Auf den Ambulanzbögen, Laufzetteln, den Logs für die Schwangerschaftstests, die Ultraschalluntersuchungen der SD und Urinanalysen traf dies auf den Prüfarzt und die Study Nurses zu. Auf den Logs für die AEs und Augenuntersuchungen unterzeichnete der Prüfarzt ebenso wie auf den Ausdrucken der EKGs alleinig. Die Laborkits wurden mit dem Datum und der Uhrzeit der Blutentnahme, der Teilnehmer-ID und dem Namen der zuständigen Study Nurse versehen. Auf dem Fragebogen ThyPRO-39de wurde der Studienteilnehmer selbst um Bestätigung seiner Angaben mittels Unterschrift, Datums und Uhrzeit gebeten. Bei Änderungen an den handschriftlich eingetragenen Daten galt es, diese GCP-konform (Angaben zu Datum sowie bei Bedarf Grund der Änderung und Verantwortlichen, weiterhin erkennbarer fehlerhafter Datensatz, korrigierter Datensatz) vorzunehmen. Dies wurde, bis auf kleinere Nachlässigkeiten zu Beginn der Studie, konsequent umgesetzt. Bei der Eingabe in die eCRFs wurde die Zuordnung von Datensätzen mittels des Audit-Trails, der jede Eingabe, auch Änderungen, manipulationssicher mit einem Zeitstempel und dem User versah, sichergestellt.
Legible = lesbar	Die Daten müssen zur Sicherstellung der Langzeitverfügbarkeit und -nutzbarkeit dauerhaft, in der Gegenwart wie in der Zukunft, lesbar sein.	Diese Anforderung an Daten stellte kein Problem für die elektronische Datenerfassung dar. Allerdings musste bei der handschriftlichen Erfassung von Quelldaten personenabhängig um eine deutlichere und saubere Handschrift gebeten werden. Dies stellte sich im klinischen Alltag, in dem wenig Zeit bei

		gleichzeitig hohem Patientenaufkommen vorherrscht, oftmals schwierig dar. Bei Unklarheiten mussten daher entweder bei kleineren unleserlichen Stellen Rücksprachen mit dem Verantwortlichen gehalten werden oder bei längeren unleserlichen Passagen entsprechende Änderungen gemäß GCP vorgenommen und der Abschnitt noch einmal lesbar niedergeschrieben werden. Schlussendlich konnte die Lesbarkeit aufgrund mehrfacher Kontrollinstanzen auf jedem Dokument garantiert werden.
Contemporaneously recorded = zeitgleich erfasst	Die Daten müssen zeitnah und aktuell erfasst werden, idealerweise gleichzeitig mit der Durchführung, Aktion oder Beobachtung.	Dieser Anspruch an Daten wurde, bis auf wenige Ausnahmen, erfüllt. Während der Visiten wurden die erhobenen Daten unmittelbar auf den Ambulanzbögen und dazugehörigen studienrelevanten Dokumenten (s.o.) notiert. Einige Parameter erforderten jedoch eine Rücksprache (insbesondere die Beurteilung von AEs) mit dem Prüfarzt. Hier wurden Beobachtungen zunächst auf einem Blankopapier notiert, um diese nach Abklärung in die Quelldokumente zu übertragen. Ein anderes Beispiel ist das Eintragen von Laborergebnissen. Hier waren gewisse Wartezeiten unvermeidbar, ehe die Ergebnisse der Auswertung vorlagen – insbesondere dann, wenn die Proben in das Zentrallabor verschickt werden mussten. Diese Beispiele ließen daher keine ein-zu-eins-Übertragung zu.
Original = original oder eine echte Kopie	Die Daten müssen direkt auf einem Quelldokument aufgezeichnet werden. Im Falle von Papierkopien oder elektronischen Kopien muss sichergestellt werden, dass diese im Sinne einer beglaubigten oder echten Kopie formal verifiziert wurden. Das Original muss von der Kopie eindeutig unterscheidbar sein.	Diesem Leitsatz wurde besondere Beachtung geschenkt. Erfolgreich umgesetzt werden konnte er, indem vor Initiierung der Studie entsprechende Quelldokumente, die alle Untersuchungsparameter gemäß dem Prüfplan aufführten, aufgesetzt wurden, die nach Absegnung durch den PI für die Datenerhebung im Rahmen der Studie verwendet wurden. Die Nutzung dieser Dokumente wurde im Prüfplan als Voraussetzung beschrieben. Bei Arztberichten von Studienteilnehmern aus vorherigen oder während der Studie stattgehabten Eingriffen oder Untersuchungen war es nicht möglich, das Originaldokument zu erhalten, da diese in der Regel am Ort der Durchführung aufgehoben wurden.

		<p>Gleiches galt für elektronisch verfasste Arztberichte. In diesem Falle griff man auf Kopien zurück, die nach Abgleich mit den Originalvorlagen mit einem Stempel des Prüfzentrums versehen und dadurch als beglaubigte Kopie gewertet wurden.</p> <p>Die Prüfdaten in den eCRFs müssen immer auf die Quelldaten zurückzuführen sein. Es darf kein Eintrag allein in den eCRFs zu finden sein, da dessen Ursprung so als nicht nachvollziehbar gilt.</p>
<b>Accurate = genau &amp; korrekt</b>	<p>Es dürfen nur genaue und kontrollierte Datenquellen verwendet werden. Keine Fehlerkorrektur bzw. Bearbeitung ohne dokumentierte Änderungen im Sinne der guten Dokumentationspraxis oder von Audit-Trails.</p>	<p>Diesen Grundsatz sollte jedes Mitglied des Studienteams verinnerlicht haben. Dass nur das aufgezeichnet wird, was tatsächlich gesagt und erhoben wurde, ist selbsterklärend. Bei klinischen Studien handelt es sich um die Erprobung von Prüfpräparaten oder Anpassungen bestehender Therapie-Schemata, die in einer Anwendung am Menschen resultieren sollen. Dabei ist die Sicherheit des Patienten das höchste Gut.</p> <p>Dennoch kann es im Rahmen der Datenerhebung unbeabsichtigt zu Missverständnissen und Fehlern kommen. Sei es auf eine Verwechslung, die dem Studienteilnehmer bei der Angabe zu seiner vorherigen oder begleitenden Medikation unterlaufen ist, auf Verständigungsprobleme zwischen Studienteam und Teilnehmer aufgrund von einer Sprachbarriere oder intellektuellen Beeinträchtigung, auf einen Flüchtigkeitsfehler seitens der Study Nurse aufgrund von Zeitdruck oder auf ein Verrutschen in einer Zeile des EDC-Systems ausgelöst durch den Datenmanager zurückzuführen. Diese Vorkommnisse lassen sich nicht gänzlich vermeiden; sie konnten jedoch dank der vielfachen Kontrollmechanismen ausgeführt von unabhängigen Instanzen schnell erkannt und berichtigt werden. Deswegen ist auch dieser Punkt als erfüllt anzusehen.</p>
<b>Complete = vollständig</b>	<p>Alle notwendigen Daten müssen vorhanden sowie die Aufzeichnungen vollständig sein (keine Auslassung, keine Löschung), einschließlich</p>	<p>Die Kontrolle auf Vollständigkeit der Studienteilnehmer-Daten, die vorab von Study Nurses und dem Prüfarzt erfasst wurden, war eine der Hauptaufgabenbereiche des Datenmanagers. Zusätzlich waren</p>

	Ausgangsdaten und Metadaten.	Monitore (Kontrollinstanzen von Seiten des Sponsors) für die regelmäßige Überprüfung von Quelldokumenten und eCRFs zuständig, wodurch mittels des vier-Augen-Prinzips sichergestellt werden konnte, dass final alle Untersuchungsparameter vollständig ein- und übertragen wurden. Mit Hilfe einer Excel-Tabelle konnte die Kommunikation innerhalb des Studienteams optimiert werden und die Vollständigkeit der Daten bereits vor der Kontrolle des Monitors bestmöglich realisiert werden. Einige Parameter konnten erst nach mehrfacher Rücksprache mit Monitor und Sponsor vollständig beantwortet werden, so zum Beispiel die Dokumentation von SAEs, die einen umfangreichen Fragenkatalog umfasste und für alle Beteiligten ein sensibles Thema darstellte.
--	------------------------------	---

**AE** = adverse event (unerwünschtes Ereignis); **eCRF** = elektronisches Case Report Form; **EDC** = Electronic Data Capture (elektronische Datenerfassung); **EKG** = Elektrokardiogramm; **GCP** = Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis); **ID** = Identifikationsnummer; **SAE** = serious adverse event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis); **SD** = Schilddrüse; **ThyPRO-39** = Thyroid-specific Patient-Reported Outcome Short-form

## 7 Zusammenfassung

Das adäquate Datenmanagement im Rahmen von klinischen Studien birgt ein hohes Potenzial für Fehleranfälligkeit (13). In den vergangenen Jahren verzeichnete die FDA eine steigende Anzahl an Verletzungen der Grundsätze der aktuellen Guten Herstellpraxis (CGMP, engl.: current Good-Manufacturing Practice) im Zuge von CGMP-Inspektionen. Dies betrifft auch Mängel im Bereich der Datenintegrität. Diese Beobachtungen sind besorgniserregend, da die Sicherstellung der Datenintegrität eine der wichtigen Verantwortungen der Industrie zur Gewährleistung der Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität von Medikamenten darstellt. Gleichzeitig liegt es in der Verantwortung der FDA und der jeweils zuständigen nationalen Behörden (BfArM) (4), die Gesundheit der Bevölkerung zu schützen, weswegen sie Verletzungen seitens des Sponsors oder Prüfzentrums im Bereich der Datenintegrität mit Abmahnungen, Importwarnungen oder Consent Decrees, einer rechtlichen Konsensvereinbarung, die Strafen und Fälligkeitstermine für definierte Maßnahmen vorsieht, ahndet (15). Demgegenüber wurde der Wahrung der Datenintegrität und der dafür zwingend notwendigen Einhaltung des ALCOA+C-Prinzips im Rahmen der Studie IMVT-1401-2501 eine große Bedeutung beigemessen. Dies lag nicht nur daran, dass bereits vor Studieninitiierung entscheidende studienrelevante Dokumente, die genaue Vorgaben zum Studienablauf, zur Patientensicherheit und zum Datenmanagement beinhalteten, vorlagen und studiert wurden,

die Quelldokumente dem Prüfplan entsprechend erstellt, angepasst und abgeheftet wurden, sondern auch daran, dass es sich bei dem Studienpersonal am Mainzer Prüfzentrum um ein eingespieltes Team handelte, das zum Teil auf eine jahrelange Expertise auf dem Gebiet der Durchführung von klinischen Studien zurückblicken kann. Dadurch konnte gewährleistet werden, dass sich Study Nurses und Datenmanager mit weniger Erfahrung mit spezialisierten Mitarbeitern austauschen konnten, die bereits vor Studieninitiierung um eine Einarbeitung in die grundlegenden Prinzipien der GCP und CGMP baten. Die Einführung von regelmäßigen Feedback-Runden, die Einrichtung einer von Study Nurses, Datenmanager und Studienkoordinator gemeinsam genutzten Excel-Tabelle zum effektiven Management von offenen Tasks und Unklarheiten bei der Aktendurchsicht, ein Online-Training zur Nutzung von Medidata Rave EDC sowie die enge Zusammenarbeit mit dem Monitor ermöglichten einen hohen konstanten Qualitätsstandard des Datenmanagements. Gravierende Protokollabweichungen, die entweder durch den Monitor, Sponsor oder regulatorische Behörden attestiert werden, konnten durch eine gewissenhafte Mitarbeit aller beteiligten Personen und Einrichtungen vermieden werden; initial aufgetretene Ungenauigkeiten oder Unstimmigkeiten beim Dokumentieren einzelner Untersuchungsparameter und deren Übertragung in die eCRFs wurden geklärt und im weiteren Verlauf vermieden. Zukünftig wäre die Herausgabe eines Leitfadens zum Datenmanagement empfehlenswert, der eine Zusammenfassung der wichtigsten Erkenntnisse abgeschlossener Studien enthält (häufige Fehlerquellen sowie Verbesserungsmöglichkeiten, die im Diskussionsteil ausgearbeitet wurden), um einen fundierten Einstieg in eine gute Dokumentationspraxis zu bieten. Dieser Leitfaden sollte als gewinnbringendes Tool etabliert werden. Der oben beschriebene mehrfach validierte Prozess der Datenakquise, -dokumentation und -weiterverarbeitung garantierte, dass die in die eCRFs eingepflegten Daten dem ALCOA+C-Prinzip entsprachen, um für eine Darlegung im Studienbericht berechtigt zu sein. Die darin enthaltenen Erkenntnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von Batoclimab zur Behandlung der MB assoziierten Hyperthyreose könnten darauf aufbauende klinische Phase-III-Studien legitimieren und einen weitreichenden Einfluss auf die Behandlung zukünftiger Patienten haben.

## 8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Hübecker DM. Präklinische Dokumentation und Investigator's Brochure. In: Medizinprodukte BfAu, editor. 2022.
2. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie: Springer Berlin, Heidelberg; 2017.
3. Medizinprodukte BfAu. Deutsches Register Klinischer Studien 2025 [Available from: <https://www.bfarm.de/DE/Das-BfArM/Aufgaben/Deutsches-Register-Klinischer-Studien/FAQ-Glossar/artikel.html>].
4. (BfArM) BfAuM. FAQ und Glossar. 2025.
5. GmbH IS. IMVT-1401-2501: A Proof-of-Concept, Open-label Study to Assess the Safety and Efficacy of Batoclimab in Participants with Graves' Disease (GD). 2023.
6. Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(12):3704-20.
7. Girgis CM, Champion BL, Wall JR. Current concepts in graves' disease. Ther Adv Endocrinol Metab. 2011;2(3):135-44.
8. K. Laubner WAW, J. Seufert. Der Ophthalmologe 5: Springer-Verlag; 2011. Available from: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/07\\_kliniken/augen\\_orbitazentrum/pdf/endokrineOrbitopathieinternistisch.pdf](chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/07_kliniken/augen_orbitazentrum/pdf/endokrineOrbitopathieinternistisch.pdf).
9. Kahaly GJ, Dolman PJ, Wolf J, Giers BC, Elflein HM, Jain AP, et al. Proof-of-concept and Randomized, Placebo-controlled Trials of an FcRn Inhibitor, Batoclimab, for Thyroid Eye Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(12):3122-34.
10. 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.
11. (ICH) ICfH. Guideline for good clinical practice E6(R2). In: Products CfHM, editor.: European Medicines Agency; 2016.
12. Immunovant Sciences G. eCRF Completion Guidelines for IMVT-1401-2501. 2023.
13. Bargaje C. Good documentation practice in clinical research. Perspectives in Clinical Research 2011;2(2):59-63.
14. Bhagat R, Bojarski L, Chevalier S, Görtz DR, Le Meignen S, Makowski M, et al. Quality Tolerance Limits: Framework for Successful Implementation in Clinical Development. Ther Innov Regul Sci. 2021;55(2):251-61.
15. Medicine CfV, Research CfBEa, Center for Drug Evaluation and Research OoRP. Data Integrity and Compliance With Drug CGMP: Questions and Answers. U.S. Food & Drug Administration; 2018.

16. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;34(1):101387.
17. Corvilain B, Hamy A, Brunaud L, Borson-Chazot F, Orgiazzi J, Bensalem Hachmi L, et al. Treatment of adult Graves' disease. *Annales d'Endocrinologie*. 2018;79(6):618-35.
18. ACROBiosystems. FcRn Neonataler Fc-Rezeptor Schweiz2017 [Available from: <https://de.acrobiosystems.com/A1672-FcRn%EF%BC%88Neonatal-Fc-Receptor%EF%BC%89.html>].
19. Yan C, Duan R-S, Yang H, Li H-F, Zou Z, Zhang H, et al. Therapeutic Effects of Batoclimab in Chinese Patients with Generalized Myasthenia Gravis: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Phase II Study. *Neurology and Therapy*. 2022;11(2):815-34.
20. Dr. Andreas Franken (BAH e. V.) DJPBeV, Dr. Thorsten Ruppert (vfa e. V.). Datenqualität in klinischen Prüfungen - BfArM im Dialog: Aktuelle GCP-Anforderungen in klinischen Prüfungen. In: B.A.H. (Bundesverband der Arzneimittel Hersteller e.V.) BBdPleV, vfa. (die forschenden Pharmaunternehmen), editor. 2019.
21. Immunovant Sciences G. Investigator's Brochure Batoclimab (IMVT-1401). 2022.
22. Institute NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v6.0 (MedDRA 28.0). In: Services USDoHaH, editor. USA2025.
23. IFA-Darreichungsformen, (2025).
24. Watt T. Lebensqualität Fragebogen für Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen ThyPRO39de. [PDF]. In press.

## 9 ANHANG

**Tab. 1** Einschlusskriterien für IMVT-1401-2501 gemäß dem Prüfplan

Nr.	Kriterium	Erfüllt beim Scr	Finale Wertung <sup>1</sup>
1	Serologisch bestätigter MB mit erhöhten stimulierenden TRAK (z. B. SRR >140 %) beim Scr		
2	Aktive Hyperthyreose aufgrund von MB mit <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TSH &lt;LLN</li> <li>○ FT3 und/oder FT4 &gt;ULN (≤5× ULN)</li> <li>○ FT4 &gt;ULN (≤5× ULN)</li> </ul>		
3	Erfüllung aller Kriterien zur ATD-Behandlung beim Scr <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vor dem Scr: ATD für ≥12 Wochen</li> <li>○ Beginn mit einer Tagesdosis von ≥20 mg Methimazol oder Carbimazol oder ≥200 mg PTU</li> <li>○ Aktuelle Einnahme einer Tagesdosis von ≥10 mg Methimazol oder Carbimazol oder ≥100 mg PTU</li> </ul>		
4	Studienteilnehmer ist willens und fähig, sein schriftliches Einverständnis nach Aufklärung zu erteilen; dies beinhaltet das Vermögen, in jeder Hinsicht der Studienbehandlung und dem Testplan zu entsprechen.		
5	Keine Teilnahme an anderen Interventionsstudien während der Teilnahme an IMVT-1401-2501		
6	≥18 Jahre zum Zeitpunkt des Scr		
7	Biologische Frauen sind Teilnehmerinnen, wenn sie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ im nicht gebärfähigen Alter sind definiert als prämenopausale Frauen mit einer beidseitigen Tubenligatur, beidseitiger Eileiterentfernung, beidseitiger Eierstockentfernung oder Gebärmutterentfernung, hysteroskopischer Sterilisation oder definiert als postmenopausale Frauen mit einem ≥12 Monate anhaltendem spontanen Ausbleiben der Regelblutung oder</li> <li>○ im gebärfähigen Alter sind und zustimmen, mindestens eine hocheffektive Verhütungsmethode* vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung an bis 90 Tage nach Erhalt der letzten Dosis des Prüfpräparats zu nutzen oder stillen und bereit sind, dieses vom Zeitpunkt vor der ersten Dosis des Prüfpräparats an bis 90 Tage nach Erhalt der letzten Dosis zu unterbrechen</li> </ul>		
8	Biologische Frauen müssen zustimmen, von Eizellspenden ab dem Zeitpunkt der BL-Visite bis 90 Tage nach Erhalt der letzten Dosis des Prüfpräparats abzusehen		
9	Biologische Männer stimmen zu <ul style="list-style-type: none"> <li>○ eine hocheffektive Verhütungsmethode* ab dem Scr bis 90 Tage nach Erhalt der letzten Dosis des Prüfpräparats zu nutzen</li> <li>○ von Samenspenden ab der BL-Visite bis 90 Tage nach Erhalt der letzten Dosis des Prüfpräparats abzusehen</li> </ul>		

**ATD** = anti-thyroid drug (Thyreostatikum); **BL** = Baseline; **FT3** = freies Trijodthyronin; **FT4** = freies Thyroxin; **LLN** = lower limit of normal (unterer Grenzwert); **MB** = Morbus Basedow; **PTU** = Propylthiouracil; **Scr** = Screening; **SRR** = specimen-to-reference-ratio (Proben-Referenz-

Verhältnis); **TRAK** = Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörper; **TSH** = Thyreotropin; **ULN** = upper limit of normal (oberer Grenzwert)

<sup>1</sup> Das Datum der finalen Bewertung wird auf dem Laufzettel der Scr- oder BL-Visite vom Prüfarzt dokumentiert.

\* Intrauterinpeessar (Spirale), Intrauterinsystem (Hormon-Spirale), beidseitige Tubensterilität, Azoospermie, Hormonimplantat; Orale Kontrazeptiva, Hormonspritze

**Tab. 2** Ausschlusskriterien für IMVT-1401-2501 gemäß dem Prüfplan

Nr.	Kriterium	Erfüllt beim Scr	Finale Wertung <sup>1</sup>
10	Eine SD-Überfunktion, die nicht auf MB zurückzuführen ist (z. B. toxisches Adenom oder toxisch-noduläre Struma ) und/oder eine durchlaufene oder gegenwärtige thyreotoxische Krise		
11	Eine Vorgeschichte mit einer Radiojodtherapie oder SD-Operation		
12	Ein gesamt IgG Level <6 g/L beim Scr		
13	Ein Albuminwert <35 g/L beim Scr		
14	Eine der folgenden abnormalen Leberfunktionen beim Scr: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ALT oder AST <math>\geq 5 \times</math> ULN</li> <li>○ ALT oder AST <math>\geq 3 \times</math> ULN und Bilirubin <math>\geq 1.5 \times</math> ULN</li> <li>○ ALT oder AST <math>\geq 3 \times</math> ULN, wenn die Werte laut Einschätzung des Prüfarztes nicht auf eine SD-Überfunktion zurückzuführen sind</li> <li>○ ALT oder AST <math>\geq 3 \times</math> ULN und Nachweis von erhöhten ALT oder AST Werten während der ATD-Behandlung</li> </ul>		
15	Eine absolute Neutrophilenzahl <1000/mm <sup>3</sup> beim Scr		
16	Eine Thrombozytenzahl <100.000/mm <sup>3</sup> beim Scr		
17	Ein LDL Cholesterin $\geq 160$ mg/dL mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Vorerkrankung (z. B. koronale, zerebrale, periphere arterielle Erkrankung) beim Scr		
18	Jegliche Laboranomalien beim Scr, die nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch signifikant sind und sich nicht bis zur BL-Visite klären lassen und die Fähigkeit des Teilnehmers zur Studienteilnahme gefährden oder kompromittieren könnten		
19	Einen BMI >40 kg/m <sup>2</sup> beim Scr		
20	Eine chronische Nierenerkrankung Stadium $\geq 3B$ (geschätzte GFR <45mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) beim Scr		
21	Eine NYHA-Klasse III oder IV		
22	Ein stattgehabtes kardiovaskuläres Ereignis (z. B. akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall) oder eine Revaskularisation (koronare Bypass-Operation) innerhalb der letzten sechs Monate vor dem Scr		
23	Hinweise auf ein verlängertes QT-Intervall (QTcF >450ms bei Männern und >470ms Frauen) im EKG beim Scr		
24	Eine medizinische Vorgeschichte mit primären Immundefekten (T-Zell oder humoral) eingeschlossen dem allgemeinen variablen Immundefekt		

<b>25</b>	Eine fieberhafte Erkrankung oder aktive Infektion (außer lokalisierte Pilzinfektionen der Haut und Nagelbetten), eine jüngst stattgehabte schwere Infektion (z. B. in Kombination mit antibiotischer Therapie oder einem Krankenhausaufenthalt) innerhalb von vier Wochen vor dem Scr oder jegliche fieberhafte Erkrankung oder Infektion, die mit oralen Antibiotika innerhalb von einer Woche vor dem Scr behandelt wurde		
<b>26</b>	Eine Vorgeschichte oder bekannte Infektion mit HIV, HBV, HCV oder Tuberkulose. Teilnehmer müssen Folgendes beim Scr vorweisen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Negativer Test für HIV-1 und HIV-2 Antikörper</li> <li>○ Negativer Test für HBV Oberflächenantigene</li> <li>○ Positiver Test für HBV Oberflächenantikörper, wenn ein positiver Test für HBV Core-Antikörper vorliegt; oder negativer Test für HBV Desoxyribonukleinsäure, wenn ein positiver Test für HBV Core-Antikörper allein vorliegt</li> <li>○ Negativer Test für HCV Oberflächenantikörper</li> <li>○ Negative IGRA-Test</li> </ul> Bei uneindeutigem Ergebnis kann ein zweites Mal getestet werden. Bei erneut uneindeutigem Ergebnis gilt der Teilnehmer als ungeeignet		
<b>27</b>	Eine bekannte fortgeschrittene Lebererkrankung eingeschlossen eine Leberzirrhose jeglichen Stadiums		
<b>28</b>	Eine fehlende Milz (angeboren oder erworben)		
<b>29</b>	Ein aktiver maligner Tumor oder eine Vorgeschichte in den letzten drei Jahren vor dem Scr (ausgeschlossen sind nicht-maligner Hautkrebs, Gebärmutterhalskrebs, Prostatakrebs)		
<b>30</b>	Eine klinisch relevante Vorgeschichte mit Allergien ( eingeschlossen Allergien gegen Medikamente, anaphylaktische Reaktionen) oder eine Überempfindlichkeit auf das Prüfpräparat oder deren Inhaltsstoffe, die nach Einschätzung des Prüfartzes einer Teilnahme widersprechen		
<b>31</b>	Ein stattgehabter Aderlass bei dem $\geq 500$ mL Blut innerhalb von 30 Tagen vor dem Scr entnommen wurden		
<b>32</b>	Eine Bluttransfusion oder Plasmaspende innerhalb von sieben Tagen vor dem Scr		
<b>33</b>	Eine Lebendimpfung innerhalb von vier Wochen vor dem Scr oder eine Totimpfung (z. B. COVID-19); schweres akutes Atemwegssyndrom (SARS-CoV-2) innerhalb von zwei W vor dem Scr oder geplante oder bereits terminierte Lebendimpfung während der Studie oder innerhalb von sieben W nach Erhalt der letzten Dosis des Prüfpräparats		
<b>34</b>	Jegliche anti-FcRn Behandlung innerhalb der letzten sechs Monate vor dem Scr oder ein dokumentiertes Nichtansprechen auf eine vorherige anti-FcRn Behandlung		
<b>35</b>	Die Einnahme eines der folgenden Medikamente oder Durchlaufen eines der folgenden Therapieverfahren: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Immunglobulin Behandlung innerhalb von vier Wochen vor dem Scr</li> <li>○ Plasmaaustausch oder Immunadsorption innerhalb von vier Wochen vor dem Scr</li> <li>○ Andere Prüfpräparate innerhalb von drei Monaten oder fünf Halbwertszeiten des Medikaments vor dem Scr</li> <li>○ Monoklonale Antikörper (andere als die für COVID-19 zugelassene)/ Fc-Fusionsproteine zur</li> </ul>		

	<p>Immunmodulation innerhalb von neun Monaten vor dem Scr oder zu jedwedem Zeitpunkt während der Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ B-Zell- oder Plasmazellinhibitoren (z. B. Belimumab) innerhalb von sechs Monaten vor dem Scr</li> <li>○ Komplementinhibitoren (z. B. Eculizumab) innerhalb von sechs Monaten vor dem Scr</li> <li>○ Chirurgische Eingriffe (ausgeschlossen kleinere Eingriffe) innerhalb von vier Monaten vor dem Scr</li> </ul>		
<b>36</b>	Jegliche Krankheit (akute oder chronische Erkrankung) oder psychiatrische Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüferarztes die Studienteilnahme gefährden oder kompromittieren könnten		
<b>37</b>	Jeglicher stattgehabte chirurgische Eingriff (ausgeschlossen kleine Eingriffe) innerhalb von vier Wochen vor dem Scr		
<b>38</b>	Familienangehörige oder Verwandte des Sponsors oder Angestellte des Prüfzentrums oder Auftragsforschungsinstituts mit unmittelbarer Involvierung in die Studie		
<b>39</b>	Eine Schwangerschaft festgestellt durch einen positiven Serum-Test beim Scr oder hCG Urin Test zur BL-Visite		
<b>40</b>	Teilnahme an einer früheren RVT-1401 oder IMVT-1401 Studie ➤ Teilnehmer, die zuvor in eine IMVT-1401-Studie eingeschlossen waren und nachweislich ausschließlich die Placebo-Behandlung erhielten, könnten in diese Studie eingeschlossen werden.		
<b>41</b>	Eine aktive Endokrine Orbitopathie, die bereits behandelt wird oder während der Studienlaufzeit mit oralen oder intravenösen Steroiden behandelt werden soll		

**ALT** = Alanin-Aminotransferase ; **AST** = Aspartat-Aminotransferase ; **ATD** = anti-thyroid drug (Thyreostatikum); **BL** = Baseline; **BMI** = Body-Mass-Index; **COVID-19** = Coronavirus-Krankheit-19; **EKG** = Elektrokardiogramm; **Fc** = crystallizable fragment (fragmentkristallisierbar); **FcRn** = neonataler Fc-Rezeptor; **GFR** = Glomeruläre Filtrationsrate; **HBV** = Hepatitis-B-Virus; **hCG** = humanes Choriongonadotropin; **HCV** = Hepatitis-C-Virus; **HIV** = Humanes Immundefizienz-Virus; **IgG** = Immunglobulin G; **IGRA** = Interferon-Gamma-Release-Assay; **LDL** = Low Density Lipoprotein; **NYHA** = New York Heart Association; **QTcF** = frequenzkorrigierte QT-Zeit nach Fridericia; **SARS-CoV-2** = Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; **Scr** = Screening; **SD** = Schilddrüse; **ULN** = upper limit of normal (unterer Grenzwert)

<sup>1</sup> Das Datum der finalen Bewertung wird auf dem Laufzettel der Scr- oder BL-Visite vom Prüfarzt dokumentiert.

## Schwangerschaftstest (Urin)

Studie: IMVT-1401-2501  
Site: 6505

Patientennummer: 2501-6505-\_\_\_\_\_

Visitendatum: \_\_\_\_\_

Visitennummer (Woche): \_\_\_\_\_


Chargennummer / LOT Nummer: \_\_\_\_\_

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>n.a.</b> (postmenopausal oder männlich)	<b>negativ</b>	<b>positiv</b>

Durchgeführt von (Datum & Unterschrift): \_\_\_\_\_

Prüfarzt (Datum & Unterschrift): \_\_\_\_\_

**Abb. 6** IMVT-1401-2501\_Log - Schwangerschaftstest (Urin)

<b>Visite: Screening</b>	Datum der Visite: _____	Pat.: 2501-6505-
Name: _____ Vorname: _____ Geb.-Datum: _____ Datum: _____	 <b>UNIVERSITÄTSmedizin.</b> <small>MAINZ</small>	<b>I. Med. Klinik – SP Endokrinologie</b> <b>Ambulanz Prof. Dr. G. J. Kahaly</b> <small>Universitätsmedizin, Gebäude 303, 1.OG          Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz</small> <b>Labor Prof. Dr. G. J. Kahaly</b> <small>Tel.: 06131 / 17-2290          Fax.: 06131 / 17-3460</small>
<b>Selbsterklärung – Sexuelle Abstinenz</b>		
<p>Hiermit erkläre ich _____ (Vorname, Name), geboren am _____, dass ich vom Prüfarzt Herrn Prof. Kahaly ausführlich zur Verhütung während der Studienteilnahme in der klinischen Studie IMVT-1401-2501 (EudraCT Nummer: 2022-002894-27) aufgeklärt wurde.</p> <p>Ich versichere hiermit während der Studienteilnahme die <b>sexuelle Abstinenz</b> als Verhütungsmaßnahme einzuhalten. Die Begrifflichkeit und Konsequenzen dieser Verhütungsmethode sind mir vom Prüfarzt ausführlich erklärt worden. Ich bin mir der Definition und den Konsequenzen bewusst. Weiterhin ist mir bewusst, dass ich die sexuelle Abstinenz auch weitere <b>90 Tage</b> nach <b>letzten Studienmedikationsgabe</b> einhalten muss.</p> <p>Mir wurden andere sichere Verhütungsmaßnahmen, welche im Verlauf der Studie gemäß des Studienprotokolls zulässig sind, als Alternativen vom Prüfarzt vorgestellt und erklärt.</p>		
Unterschrift Patient/in: _____ Datum _____		
Unterschrift Prüfarzt: _____ Datum _____		
IMVT-1401-2501	1 von 1	Version 1, gemäß Protokoll V4.0 (10.Aug.2023)

**Abb. 7** IMVT-1401-2501\_Selbsterklärung - Sexuelle Abstinenz

## **10 DANKSAGUNG**

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all den Menschen bedanken, die mich auf meinem Weg zur Erlangung des Doktorgrades begleitet haben.

Zunächst möchte ich mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater XXX für diese einzigartige Möglichkeit, meine Doktorarbeit bei ihm schreiben zu dürfen, bedanken. Dass er, trotz meiner Berufstätigkeit, ein Thema fand, das ich dank flexibler Arbeitszeiten bearbeiten konnte, ist ein großes Glück.

Des Weiteren haben XXX und XXX einen bedeutenden Beitrag zu meinem Gelingen beigesteuert. Sie standen mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite und halfen mir, wo immer sie konnten, auch wenn sie selbst ungemein in den Studienbetrieb eingespannt waren. Dies war keine Selbstverständlichkeit. Vielen Dank.

Der größte Dank allerdings gilt meiner Ehefrau XXX, die mich in allen Bestrebungen unterstützt und mit deren Hilfe ich jedes Hindernis, welches uns das Leben in den Weg stellt, überwinde. XXX, du bist das Beste, das mir je passiert ist.

## 11 LEBENSLAUF