

eRandom

das SAS[®]-Produkt für Randomisierungen in F&E unter GCP- (Good Clinical Practice) Anforderungen

Eine gemeinsame Entwicklung von
SAS Deutschland und der Schering AG

Hannes-Friedrich Ulbrich

SCHERING AG

CCO-SI, BSNS

13342 Berlin

hannesfriedrich.ulbrich@schering.de

Kirstin Holzapfel

SCHERING AG

CCO-SI, GCS

13342 Berlin

kirstin.holzapfel@schering.de

Zusammenfassung

Randomisierung – die (pseudo-) zufällige Zuordnung von Versuchsbedingungen zu Versuchseinheiten – ist ein oft unabdingbarer Schritt hin zu statistisch valide interpretierbaren Versuchsergebnissen. Würfeln, das Nutzen von Zufallszahlentabellen bzw. -generatoren oder Anwendung der SAS-Prozedur PLAN sind etablierte Randomisierungsmöglichkeiten.

Klinische und präklinische Studien – Experimente an Mensch und Tier – in Pharmaindustrie oder Forschungseinrichtungen unterliegen strengen behördlichen Auflagen. Dauer und Komplexität der oft multizentrischen Studien stellen hohe Anforderungen an die randomisierungsbezogenen Prozesse hinsichtlich Effizienz, Sicherheit und Nachvollziehbarkeit.

eRandom, das SAS[®]-Produkt für Randomisierungen unter GCP-Anforderungen (und darüber hinaus), entsteht derzeit in Entwicklungspartnerschaft zwischen der SAS INSTITUTE GMBH und der SCHERING AG.

Keywords: Randomisierung, klinische F&E, SAS[®]-Produkt eRandom, „klassische“ und adaptive Randomisierungsdesigns.

1 Einleitung

Randomisierungen in Pharma-Forschung und -Entwicklung sollen als wichtiger Teilschritt bei der Durchführung klinischer oder präklinischer Versuche neben der Zufallszuordnung von Versuchsbedingungen zu Versuchseinheiten einer Reihe weiterer Forderungen genügen. Bedeutsamste Forderungen ergeben sich aus den Prinzipien des Good Clinical Practice (GCP, für klinische Studien) bzw. Good Laboratory Practice (GLP, präklinische Studien): Sicherheit im Umgang mit den Daten, Nachvollziehbarkeit und ggf. Verblindung des Studienpersonals. Von Seiten der Experimentatoren – der Studienplanenden und -durchführenden in Pharmaindustrie oder Forschungsinstitutionen – soll die Randomisierung die Wünsche nach biometrisch optimierten Studiendesigns und höchstmöglicher Effizienz der Studiendurchführung und -Auswertung unterstützen.

SCHERING besitzt eine bereits über 15-jährige Erfahrung mit Randomisierungslösungen, die zum Zeitpunkt der Einführung allen behördlichen Auflagen als auch SCHERINGS biometrischen, informations- und studienablauftechnischen Wünschen bzw. Gegebenheiten in idealer Weise entsprachen. Jedoch erwiesen sich alle bisherigen – SCHERING-eigenen – Lösungen als wenig flexibel gegen Veränderungen bei Behördenanforderungen, im IT-Umfeld oder der Anwendung modernerer Randomisierungsdesigns.

SCHERINGS Ziel ist es, die eigenen Prozesse zunehmend durch den Einsatz von (validierter) Kaufsoftware unterstützen zu lassen, um zukünftig flexibler auf jedwede Veränderungen oben beschriebener Forderungen eingehen zu können.

Da ein den SCHERING-Erfahrungen und -Anforderungen entsprechendes Randomisierungstool auf dem Markt nicht gefunden werden konnte, entschlossen wir uns seitens der SCHERING AG, in eine Entwicklungspartnerschaft mit SAS INSTITUTE GMBH einzutreten, um gemeinsam ein SAS[®]-Produkt für Randomisierungen unter GCP-Anforderungen zu entwickeln: eRandom.

Im folgenden sollen aus SCHERINGS Sicht sowohl die wichtigsten Anforderungen an als auch die bereits in gemeinsamer Arbeit entwickelten Realisierungs-ideen für eRandom beschrieben werden.

2 Randomisierungsdesigns

eRandom bietet die Randomisierung sowohl der „klassischen“ (nicht-adaptiven) als auch adaptiver Randomisierungsdesigns. Ergebnis jeder Randomisierung ist, für jedes Subjekt in der Studie (Patient, Proband [gesunder Freiwilliger], Tier) die (pseudo-) zufällig zugeordnete(n) Versuchsbedingung(en) festgeschrieben zu haben. eRandom geht davon aus, dass für eine Studie genau

eine Randomisierungsliste erstellt wird. (In diesem Sinne ist die Randomisierung zentral. Teilen der Studie in zentrenspezifische Teilstudien ist natürlich möglich.) Ergänzend bietet eRandom die Permutation von Objekten mit Nebenbedingung.

2.1 Alloziierungsverhältnis

Für eRandom ist das Alloziierungsverhältnis das gewünschte und somit vorgegebene Verhältnis der Versuchsbedingungszuordnung. 1:3:2 bedeutet, dass der Zufallsprozess – bezogen auf Bedingung 1 – Bedingung 2 mit dreimal so großer Wahrscheinlichkeit und Bedingung 3 mit doppelter zuordnet.

2.2 Klassische Randomisierungsdesigns

Als klassische Randomisierungsdesigns seien hier diejenigen Randomisierungsdesigns betrachtet, für die vor Beginn der Studie, jedem (zu dem Zeitpunkt potenziellen) Subjekt seine Versuchsbedingung(en) zugeordnet werden kann. Dazu zählen die Randomisierungen von:

- k parallelen Gruppen
- cross-over Designs
- vollständige randomisierte Blockanlagen
- unvollständige randomisierte Blockanlagen
- Lateinischen Quadrate

2.2.1 k parallele Gruppen

Einfachste eRandom-Randomisierung ist die sukzessive zufällige Zuordnung von je einer der k Versuchsbedingungen zu jedem der Subjekte gemäß Alloziierungsverhältnis $a_1 : \dots : a_m$, Balanciertheit wird in keiner Weise forciert. Besonders bei Studien mit geringer Anzahl von Subjekten kann es in der Realisierung zu bedeutsamen Abweichungen vom gewünschten Alloziierungsverhältnis kommen.

Größere praktische Bedeutung ist wohl den blockweisen Randomisierungen mit forcierter Balanciertheit am Ende eines jeden Blocks zuzumessen. Balanciertheit gemäß Alloziierungsverhältnis tritt sicher ein, wenn am Ende einer Studie die randomisierten Balanciertheits-Blocks jeweils vollständig realisiert (oder komplett unrealisiert) sind.

eRandom erlaubt die Randomisierung unterschiedlich großer Balanciertheits-Blocks innerhalb einer Studie. Das Alloziierungsverhältnis kann entweder über

alle Blocks oder blockindividuell vorgegeben werden. Dabei ist es möglich, über das Alloziierungsverhältnis einzelne Versuchsbedingungen nicht zuordnen zu lassen, z. B. 1:0:2.

2.2.2 Vollständige und unvollständige randomisierte Blockanlagen

Vollständige und unvollständige randomisierte Blockanlagen seien hier solche, in denen ein Subjekt einen Block darstellt. Im Falle einer vollständigen Blockanlage erhält ein Subjekt dabei jede verfügbare Versuchsbedingung genau einmal; als unvollständige Blockanlagen seien auch jene Versuche verstanden, bei denen jedes Subjekt ggf. eine Versuchsbedingung mehrfach zugeordnet bekommt.

eRandom erwartet vom Nutzer die Ordnung innerhalb des Blocks zu definieren. Dafür werden bis zu zwei Nutzer-spezifisierbare Variablen zur Verfügung gestellt – vorbelegt mit Zeit und Areal.

Cross-over Designs lassen sich als Spezialfälle der (un)vollständigen randomisierten Blockanlagen betrachten. Die gängigsten cross-over Designs werden von eRandom nutzerfreundlich mit Aufführen der jeweiligen Sequenzen vordefiniert, darüberhinausgehende cross-over Wünsche lassen sich mit dem beschriebenen Vorgehen für (un)vollständige Blockanlagen randomisieren.

2.2.3 Lateinische Quadrate

Mit eRandom können Randomisierungen Lateinischer Quadrate k -ter Ordnung (Dimension $k \times k$) für die folgenden Situationen durchgeführt werden:

- je Subjekt ein Lateinisches Quadrat
- je Subjekt eine Zeile eines Lateinischen Quadrates

Im ersten Fall erhält jedes Subjekt jede der k Versuchsbedingungen genau k -mal (z.B. auf $k \times k$ Versuchsarealen) zugeordnet, im zweiten bildet jeweils eine Gruppe von k Subjekten mit den ihnen jeweils zugeordneten k Versuchsbedingungen ein Lateinisches Quadrat.

2.2.4 Nummern, Zentren, Strata

Mit eRandom lassen sich den Subjekten innerhalb eines Blocks bestimmte Identifikationsnummern (Randomisierungsnummern) zuordnen, lückenlos aufwärts zählend von der kleinsten für diesen Block. (Auf Exklusivität einer jeden Nummer wird geachtet.) So lassen sich bestimmte Blocks bestimmten Studienzentren zuordnen.

Für stratifizierte Randomisierungen stellt eRandom bis zu zwei vom Nutzer zu spezifizierende Variablen zur Verfügung – die zweite Möglichkeit zentrenspezifischer Randomisierung einschließend.

2.3 Adaptive Randomisierungsdesigns

Ein Randomisierungsdesign wird im folgenden adaptiv genannt, wenn die Zuordnungswahrscheinlichkeiten der Versuchsbedingungen zum $(n + 1)$ -ten Subjekt unmittelbar vom bis dahin beobachteten Fortgang der Studie abhängen. Drei Grundformen (s. CHOW & LIU, 1998) lassen sich dabei unterscheiden, Mischformen werden eher konkreten Studienzielen gerecht (für Literaturangaben s. LACHIN et al, 1988).

2.3.1 Versuchsbedingungs-adaptive Randomisierungsdesigns [treatment adaptive]

Für Versuchsbedingungs-adaptive Randomisierungsdesigns werden die Zuordnungswahrscheinlichkeiten für das $(k + 1)$ -te Subjekt ausschließlich vom Stand der (Im-) Balanciertheit nach Zuordnung der Versuchsbedingung für das n -te Subjekt bestimmt. Die Zuordnungswahrscheinlichkeiten für das $(n + 1)$ -te Subjekt sind dabei eine gewünschte, durch einen geeigneten Algorithmus vorgegebene Verzerrung des Alloziierungsverhältnisses.

EFRON publizierte 1971 erstmals ein solches Design, Verallgemeinerung dessen sind heute als EFRON's biased coin design bekannt.

2.3.2 Kovariaten-adaptive Randomisierungsdesigns [covariate adaptive]

Kovariaten-adaptive Randomisierungsdesigns sind Designs, bei denen die Zuordnungswahrscheinlichkeiten der Versuchsbedingungen für das $(k + 1)$ -te Subjekt neben dem aktuellen Stand der (Im-) Balanciertheit von den den Subjekten $1, \dots, k$ und dem Subjekt $(k + 1)$ selbst innewohnenden Eigenschaften (verstanden als Kovariate) abhängt.

Minimierung ist ein auf TAVES (1974) und POCOCK & SIMON (1975) zurückgehendes Verfahren, bei dem in jedem Schritt (Zuordnung der Versuchsbedingung für ein Subjekt unter Einbeziehung seiner Kovariatenwerten) versucht wird, ein Summenmaß aller Imbalanciertheiten der einzelnen Kovariaten zu minimieren. Die Bedeutung der einzelnen Kovariaten für das Summenmaß mag dabei unterschiedlich sein (gewichtete Summe).

2.3.3 Ergebnis-adaptive Randomisierungsdesigns [response adaptive]

Bei Ergebnis-adaptiven Randomisierungsdesigns ist gewöhnlicherweise nicht Balanciertheit gemäß vorgegebenem Alloziierungsverhältnis das Ziel, sondern es sollen die im Laufe der Studie erfolgreicherer Versuchsbedingungen mit zunehmend größerer Zuteilungswahrscheinlichkeit für das aktuell zu randomisierende Subjekt zur Zuordnung kommen. Dabei mögen die Zuordnungswahrscheinlichkeiten für das $(k+1)$ -te Subjekt auf $(m \leq k)$ Erfolgs-/Misserfolgsmeldungen zurückgreifen können. Die Arbeiten von ZELEN (1969) sowie von WEI & DURHAM (1978) beschrieben erstmals eines der bedeutsamsten Ergebnis-adaptiven Randomisierungsdesigns: randomized play-the-winner.

2.3.4 eRandom für adaptive Randomisierungsdesigns

Es ist einzuschätzen, dass die Menge möglicher adaptiver Randomisierungsdesigns weitaus größer ist, als dass ein validiertes Software-System eine für praktische Forderungen genügend breite Auswahl davon anbieten kann. Deshalb bietet eRandom neben den implementierten adaptiven Randomisierungsdesigns dem Nutzer die Möglichkeit, selbst adaptive Randomisierungsdesigns zu algorithmisieren und den Algorithmus (als Folge von SAS statements) für die jeweilige Studienrandomisierung abarbeiten zu lassen. In eRandom Version 1.0 werden

- EFRON's biased coin (k Versuchsbedingungen, wählbares Alloziierungsverhältnis, ein bestimmter Algorithmus)
- Minimierung (minimization: k Versuchsbedingungen, wählbares Alloziierungsverhältnis, beliebige Anzahl gewählter Kovariater, Wichtung der Kovariaten)

implementiert sein. Erweiterungen sind – gesteuert durch Nutzerforderungen – mit jeder weiteren Version von eRandom zu erwarten.

2.4 Permutation mit Nebenbedingung [„blinded reader“]

Liegen (z.B. nach Abschluss einer Studie) subjektbezogenen Daten vor, die einer vergleichenden (Re-) Evaluierung durch mehrere Betrachter unterzogen werden sollen, erweist es sich als günstig, diese subjektbezogenen Daten – Fotos, Röntgenbilder, Ultraschallbildsequenzen o. ä. – in zufälliger Reihenfolge den einzelnen Betrachtern zu präsentieren. Gewünschte oder geforderte Nebenbedingung kann sein, dass im Falle mehrerer Bilder (o. ä.) eines Subjekts

diese nach Permutation nicht unmittelbar aufeinanderfolgen dürfen – einen Mindestabstand aufweisen müssen. eRandom bietet die Möglichkeit der Permutation mit Nebenbedingung und versetzt den Nutzer damit in die Lage, die für die Entwicklung bildgebender diagnostischer Verfahren (z.B. Kontrastmittel für Tomografieuntersuchungen) gültigen behördlichen Auflagen zu erfüllen.

2.5 Weitere Randomisierungsdesigns

Speziell für Studien der Phase I ermöglicht eRandom die Randomisierung mit Ersatzsubjekten. Ersatzsubjekte sind Subjekte, die im Falle des Studienabbruchs durch ein Subjekt dieses unter Wahrung der Verblindung ersetzen, d. h. in die Studie unter der gegebenen Versuchsbedingung eintreten.

Die eRandom-Entwickler sind sich bewusst, dass zukünftige Versionen ein noch breiteres Spektrum von Randomisierungsdesigns anbieten sollten, wie z. B. Randomisierungsdesigns für Paare von Subjekten.

3 eRandom-unterstützte Prozesse

Eine Randomisierung ist erst dann erfolgreich, wenn das jeweilige Subjekt der/den Versuchsbedingung/en gemäß Randomisierung unterworfen wird. Speziell für multizentrische (klinische) Studien bedeutet dies auch, dass zum richtigen Zeitpunkt am jeweiligen Ort die benötigte Medikationseinheit (Packung, Spritze, Flasche, o. ä.) vorliegt. Die Komplexität hinter dieser Forderung steigt mit der Anzahl der (ausländischen) Zentren, der Kürze der Haltbarkeit der Medikation(en), den Medikationsverteilungsanforderungen unter Wahrung der Verblindung des Studienpersonals, oder der Begrenztheit der zur Verfügung stehenden Medikationen.

Verblindung des Studienpersonals bedeutet auch nachweisliche Unkenntnis über die wirkliche Zuordnung von Versuchsbedingungen zu Subjekten bis zum Abschluss der Studie. Mit eRandom kann der Studienbiometriker eine Randomisierung einrichten und testen, die Finalproduktion wird von einer studienunabhängige Person durchgeführt.

3.1 Randomisierung ohne Medikationseinheitsliste

Alle klassischen Randomisierungsdesigns (s. 2.2) können mit dem Ziel durchgeführt werden, dass nach erfolgreicher Produktion der Randomisierungsliste diese an die Medikationseinheiten-Produzierenden übergeben wird. (Dort dient sie dann zur Identifikation und zur Distribution der jeweiligen Medikationseinheiten.) Subjekt-Identifikationsnummer (Randomisierungsnummer) und

Medikationseinheits-Identifikation sind gleich, je Subjekt wird eine Medikationseinheit benötigt.

3.2 Randomisierung mit vorher erstellter Medikationseinheitsliste

Für viele Studien ist die Identität von Subjekt-Identifikation (Randomisierungsnummer) und Medikationseinheits-Identifikation keine Option. Sei es, dass mehrere Subjekte aus derselben Medikationseinheit (z. B. Salbentube bei Auftrag auf Rücken) behandelt werden, seien es die adaptiven Randomisierungsdesigns, bei denen die Medikation bereits im Zentrum bereitstehen muss, um das Subjekt unmittelbar nach Abruf der Randomisierung behandeln zu können, oder sei es, dass bei nur begrenzt vorhandener Medikation die Medikationseinheitsverteilung abhängig von den Rekrutierungsgeschwindigkeiten in den Zentren geplant wird – Medikationseinheits-Identifikation und Subjekt-Identifikation sind zu trennen.

eRandom ist in der Lage, Medikationseinheitslisten – erstellt vom Prüfpräparateservice – zu übernehmen und die Randomisierung (unter Beachtung verschiedener Sprachversionen der Medikationseinheitsetikettierungen) um die Zuordnung der entsprechenden Medikationseinheiten zu den Versuchsbedingungen zu ergänzen.

3.3 Test-, Produktions- und Nach-Randomisierungen

Jede Randomisierung mit eRandom kann vom Studienbiometriker eingerichtet und vollumfänglich getestet werden. Ergebnis ist eine Testrandomisierungsliste, auf die auch während der Studienphase zurückgegriffen werden kann, z. B. für Auswertungstests. Ist eine Randomisierung mit vorher erstellter Medikationseinheitsliste zu erarbeiten, stellt eRandom eine durch Permutation gewonnene Test-Medikationseinheitsliste bereit, die Verblindung des Biometrikers ist gesichert.

Nach erfolgreichem Test wird die Produktionsrandomisierung durch eine studienunabhängige Person gestartet. Dabei wird durch eRandom lediglich eine neue seed number gesetzt.

Besteht der Wunsch nach Randomisierung weiterer Subjekte zu einer Studie mit nicht-adaptivem Randomisierungsdesign, so ist dies – wiederum mit Test beginnend – möglich. Moderate Designänderungen (z. B. Anzahl der Studienarme, Alloziierungsverhältnis) sind zugelassen. eRandom sorgt für die Exklusivität jeder Subjektidentifikation (Randomisierungsnummer) über die Gesamtstudie.

4 Rollenkonzept & Statuskonzept

Modernen Sicherheitsanforderungen (gegeben durch Gesetze, GCP-Richtlinien und Behördenanforderungen) genügt eRandom u. a. durch sein Rollenkonzept und sein Statuskonzept.

4.1 Rollen

Jeder für eRandom zugelassene Nutzer gehört zu (mindestens) einer Rolle. Wichtigste Rollen in eRandom sind:

- Studienbiometriker (Study Biometrician), definiert das für die Studie relevante Randomisierungsdesign, spezifiziert es in eRandom (fixieren der Parameter) und testet.
- Studienunabhängige Randomisierungseinheit (Central Randomization Group), einzige Rolle mit komplettem (Logbuch-dokumentiertem) Zugang zu allen Randomisierungsdaten, startet die Produktionsrandomisierung und sichert die Verblindung des Studienbiometrikers gegenüber der Produktionsrandomisierung.
- Auditor (GCP)
- Arzneimittelsicherheit (Drug Safety Group), jederzeit (Logbuch-dokumentierte) Einzelfalleinsicht möglich
- Applikationsadministrator (Frontend Administrator)
- Systemadministrator (Backend Administrator).

Die Durchführung einer Studie mit adaptivem Randomisierungsdesign erfordert als zusätzliche Rollen eine Studien-Logistik-Rolle (Study Logistics Group) für die Verwaltung der Daten zur Medikationseinheitsverfügbarkeit im Zentrum, sowie eine Rolle (Adaptive Design Conduct) berechtigt zur Randomisierungsanforderung für ein Subjekt. Letztere soll bevorzugt durch ein elektronisches System wahrgenommen werden.

Die Zuordnung eines Nutzers zu einer (oder mehrerer) dieser Rollen bestimmt die Umfang und Art des Zugriffs auf Funktionen von eRandom.

4.2 Status Verwaltung

Bedeutsam für Datensicherheit und Zugriffsregelung ist der randomisierungsbezogene Status einer Studie. Statusabhängig ist es jeweils nur bestimmten Nutzern in ihrer Rolle möglich, einzelne Studien oder Randomisierungsläufe

(Erstrandomisierung bis n -te Nachrandomisierung) zu bearbeiten. Mittels Statusveränderung kann die (schrittweise) Randomisierung einer Studie mit adaptivem Randomisierungsdesign zeitweilig gestoppt werden, eine Randomisierungsanforderung wird von eRandom dann automatisch abgewiesen.

5 IT Konzept & Komponenten

eRandom passt als SAS[®]-Produkt organisch in die IT-Umgebung der meisten pharmazeutischen Unternehmen und Forschungsinstitutionen. Dabei baut eRandom auf einem 3-Tier Model auf – unter Nutzung des modulbasierten und objektorientierten Ansatzes.

5.1 Modularität des Aufbaus

Prozessual und funktional zusammengehörige Elemente wurden in Modulen zusammengefasst (Study Design, Study Administration, Medication Administration, Adaptive Design Conduct, Unblinding, Configuration, Audit File Reader, Importer, Exporter, LDAP Administration), die sich um die Kernel-Komponente, die sogenannte R-Engine, gruppieren und parametrisiert Informationen austauschen. In der R-Engine werden – unter Nutzung des SAS-Zufallszahlengenerators – die eigentlichen Zufallszuteilungen vorgenommen.

5.2 3-Tier Model und IT-Architektur

Platziert werden die oben erwähnten Module in:

- Client Tier (Nutzer PC mit Web-Browser, HTML und Javascript)
- Web-Tier (Web Server mit JSP/Servlets)
- Back-Tier (dem SAS System).

Die Verwaltung von Nutzern, Gruppen sowie Applikationen und deren Parameter erfolgt über einen LDAP (Lightweight Directory Access Protocol) Server, der über das in eRandom integrierte SAS[®] Information Delivery Portal (IDP) angesprochen wird.

5.3 Einbettung in die IT-Landschaft des Unternehmens

Bei der Implementierung eines neuen IT-Systems stellt sich immer wieder die Frage nach der Tiefe und Art der Einbettung in die bestehende IT-Landschaft

und deren Systeme. Verknüpft man beide Welten, erhöht dies oftmals den Integrationsgrad und damit den Komfort für den Nutzer, allerdings damit auch die Abhängigkeiten von Versionierungen und Updates der verknüpften Applikationen.

5.3.1 Integration versus Stand alone

Aus diesem Grund wurde eRandom konzipiert als ein offenes System, das nutzerkonfigurierbare I/O Schnittstellen zur Verfügung stellt, aber ebenso ohne jegliche Fremdsysteme, also stand alone, betrieben werden kann. Das erhöht die Möglichkeit des universellen Einsatzes von eRandom in den unterschiedlichsten Unternehmen mit deren breiten Palette an IT-Systemen oder Data Warehouse-Lösungen, die eRandom mit bereits gespeicherten Informationen bedienen können.

5.3.2 Zugriff auf eRandom

SCHERING als typisches global agierendes Unternehmen (eRandom-Nutzer in Europa, USA, Japan) stellt hohe Anforderungen an Verfügbarkeit und Erreichbarkeit des SAS®-Produkts eRandom.

In der ersten Ausbaustufe wird eRandom im firmeninternen Intranet platziert, weitere Pläne sehen die Implementierung im Internet/Extranet vor, um damit auch firmen-externen Einrichtungen den Zugriff auf eRandom – Hilfe bei der Durchführung von Studien mit adaptivem Randomisierungsdesign – ermöglichen zu können.

Des weiteren besteht – insbesondere für die Randomisierungsanforderung in Studien mit adaptivem Randomisierungsdesign – der Anspruch der Anbindung von IVR (Interactive Voice Response) Systemen, durch die eRandom fremdgesteuert angesprochen, die entsprechenden Informationen per File übertragen, der Randomisierungsschritt initiiert und das Ergebnis auf demselben Weg an den Initiator zurückgesendet werden kann – vergleichbar einer Telefon-Randomisierung.

Literatur

- [1] Bernstein, D. und Grimes, I. (1998). Statistical planning and clinical supplies. *Applied Clinical Trials*, 1998.09, 44-54
- [2] Buyse, M. (2000). Centralized treatment allocation. *Applied Clinical Trials*, 2000.08, 32-37

- [3] Chow, S.C. und Liu, J.P. (1998). Design and Analysis of Clinical Trials. Wiley, NY, 1998. Chapter 4: Randomization and blinding. [u. a. zu: treatment, covariate, response adaptive randomization]
- [4] Kalish, L.A. und Begg, C.B. (1985). Treatment allocation methods in clinical trials: A review. *Statistics in Medicine* 4, 129-144
- [5] Lachin, J.M., et al (1988). <Randomization: 6 Artikel zu Design, Methoden & Analysis>. *Controlled Clinical Trials*, 9, 287-382 [special issue]
- [6] Moulton, A.N. und Noblet, M. (2000). Meeting multilingual label requirements for clinical trial materials. *Applied Clinical Trials*, 2000.10
- [7] Pocock, S.J. (1983). *Clinical Trials: A practical Approach*. Wiley, Chichester, Chapter 5: Methods of randomization.
- [8] Rosenberger, W.F. (1999). Randomized play-the-winner clinical trials: review and recommendations. *Controlled Clinical Trials*, 20, 328-342.