



# Klinische Studien

Stellungnahme der Arbeitsgruppe „Klinische Studien“  
der DFG-Senatskommission für Grundsatzfragen in der  
Klinischen Forschung



**Oktober 2018**

Dr. Eckard Picht  
Gruppe Lebenswissenschaften 3: Medizin  
Tel.: 0228/885-2028  
E-Mail: [Eckard.Picht@dfg.de](mailto:Eckard.Picht@dfg.de)



## **Inhaltsverzeichnis**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Gemeinsame Erklärung des Ausschusses Medizin des Wissenschaftsrates und der AG Klinische Studien der DFG-Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung zu Klinischen Studien .....</b> | <b>7</b>  |
| <b>1. Einleitung .....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>2. Anreize für die Durchführung klinischer Studien in der Universitätsmedizin .....</b>   | <b>11</b> |
| 2.1 Hintergrund .....  | 11        |
| 2.2 Empfehlungen .....   | 11        |
| <b>3. Nachwuchsförderung und Karrierewege .....</b>  | <b>16</b> |
| 3.1 Hintergrund .....  | 16        |
| 3.2 Empfehlungen .....   | 17        |
| <b>4. Förderung klinischer Studien mit kleinen Fallzahlen .....</b>  | <b>20</b> |
| 4.1 Hintergrund .....  | 20        |
| 4.2 Empfehlungen .....   | 21        |
| <b>5. Qualitätssicherung klinischer Studien .....</b>  | <b>26</b> |
| 5.1 Hintergrund .....  | 26        |
| 5.2 Empfehlungen .....   | 26        |
| <b>Zusammensetzung der Ständigen Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung .....</b>  | <b>33</b> |



## **Gemeinsame Erklärung des Ausschusses Medizin des Wissenschaftsrates und der AG Klinische Studien der DFG-Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung zu Klinischen Studien**

Klinische Studien sind ein essentielles Element der medizinischen Forschung. Sie ermöglichen zum einen die Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen und dienen daher dem Erkenntnisgewinn, zum anderen sind sie das Instrument, Ergebnisse der Grundlagenforschung zur Pathophysiologie und sich daraus ableitenden therapeutischen Ansätzen unter kontrollierten Bedingungen zu überprüfen und zu testen. Die Ergebnisse von klinischen Studien sind von gesamtgesellschaftlicher Bedeutung, von hoher translationaler und unmittelbarer klinischer Relevanz für Prävention, Diagnostik und Therapie. Klinische Studien sind damit die Grundlage des medizinischen Fortschritts. Aufgrund der immer stärker wachsenden Bedeutung klinischer Studien nicht nur für die medizinische Forschung, sondern vor allem für den Erhalt der Gesundheit und für die optimale Behandlung von Patientinnen und Patienten, haben der Medizinausschuss des Wissenschaftsrates und die Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung (SGKF) der DFG einander ergänzende Empfehlungen entwickelt, die zur Förderung und Verbesserung der Situation wissenschaftsinitiiert klinischer Studien in Deutschland beitragen sollen.

Der von den Arbeitsgruppen gewählte Ansatz einer breiten Definition klinischer Studien umfasst nicht nur klinische Prüfungen gemäß dem Arzneimittelgesetz, sondern alle qualitätsgesicherten klinischen Untersuchungen, einschließlich Studien mit kleinen Fallzahlen. Diese Definition grenzt sich gleichzeitig eindeutig von reinen retrospektiven Datenanalysen ab. Ohne die Bedeutung von großen prospektiven Register-Studien in Frage zu stellen, fokussieren die Empfehlungen auf interventionelle Studien.

Rezente Analysen zeigen, dass die Leistungsfähigkeit Deutschlands in bestimmten Feldern klinischer Studien und im internationalen Vergleich derzeit nicht den Erwartungen Deutschlands als führende Wissenschaftsnation entspricht. Allerdings wurden in letzter Zeit eine Reihe von Strukturmaßnahmen ergriffen, wie z.B. Förderprogramme der DFG und des BMBF, die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung, die Koordinierungszentren für Klinische Studien und die Medizininformatik-Initiative, die die Grundlage für ein zukunftsorientiertes Konzept klinischer Forschung bilden. Die damit verbundenen Chancen für gesellschaftliche Innovationen für Gesundheitsversorgung, Wissenschaft und Wirtschaft sollten genutzt werden, um der Bedeutung Deutschlands als Standort klinischer Studien entsprechend dem Anspruch eines Landes mit herausragender Wirtschaftsleistung und Wissenschaftskultur künftig besser gerecht zu werden. Die Förderung der Attraktivität klinischer Forschung ist nicht zuletzt von zentraler Bedeutung für die Lösung des nicht nur nationalen, sondern weltweiten Problems der Gewinnung von wissenschaftlichem klinischem Nachwuchs.

Die Durchführung klinischer Studien erfordert heute mehr denn je die Zusammenarbeit unterschiedlicher Berufsgruppen und hat die Bildung von interprofessionellen Teams als positive Entwicklung zur Folge. Während gegenwärtig klinische Studien überwiegend von klinisch forschenden Ärztinnen und Ärzten initiiert und verantwortet werden, sind für andere Wissenschaftsdisziplinen die Voraussetzungen zur Einbindung in klinische Studien noch unzureichend geklärt. Vor diesem Hintergrund richten sich besondere Empfehlungen hier an die Förderung klinisch forschender Ärztinnen und Ärzte (Clinician Scientists). Darüber hinaus

sind klinische Studien heute ohne Beteiligung von Patientinnen und Patienten von der Planung einer Studie bis zur Langzeitbeobachtung von Kohorten nicht durchführbar. In diesem Sinne haben alle Empfehlungen die Patientenorientierung im Fokus.

Die Empfehlungen weisen aber auch auf die Notwendigkeit einer vergleichbaren Grundausstattung an professionellen Infrastrukturen für klinische Studien hin. Besonderes Augenmerk ist auf die Vernetzung vorhandener und neuer Infrastrukturen zu legen, da nur so die Kooperation zwischen Studienzentren intensiviert und großangelegte, multizentrische bzw. nationale klinische Studien ermöglicht werden.

Auf Basis bestehender Förderprogramme besteht der Bedarf nach einem Förderportfolio, das das ganze Spektrum klinischer Studien von unterschiedlicher Zielstellung und Umfang sowohl mittels Struktur- als auch Projektförderung abdeckt. Das Förderhandeln der öffentlichen Hand sollte insbesondere den Bereich von klinischen Studien abdecken, für die kein wirtschaftliches Verwertungsinteresse, aber große wissenschaftliche, gesellschaftliche und gesundheitspolitische Notwendigkeit besteht. Im Rahmen dieses umfassenden Förderkonzepts empfiehlt der Wissenschaftsrat daher die Entwicklung von Förderangeboten für sehr aufwendige klinische Studien mit dezidiert praxisveränderndem Potenzial. Solche Förderangebote würden nicht nur die Zahl hochqualitativer industrieunabhängiger klinischer Studien stimulieren und der Nachwuchsförderung dienen, sondern sollten die Konkurrenzfähigkeit und Attraktivität Deutschlands als Standort klinischer Studien in vielen Themenfeldern im internationalen Vergleich künftig deutlich steigern.

## 1. Einleitung

Klinische Studien stehen an der Schnittstelle zwischen grundlagenorientierter Forschung und Patientenversorgung und somit an zentraler Stelle des medizinischen Fortschritts. Bei der Planung und Durchführung klinischer Studien müssen zugleich wissenschaftliche und ethische Prinzipien wie auch komplexe rechtliche Vorgaben berücksichtigt werden. Klinische Studien stellen damit besondere Anforderungen an die beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, aber auch an die Infrastrukturen, die für die Durchführung klinischer Studien benötigt werden.

Die Planung und Durchführung klinischer Studien ist eine genuine Aufgabe der universitären Medizin. Nur in der Universitätsmedizin werden zugleich grundlagenwissenschaftliche, pathophysiologisch bedeutsame Entwicklungen erarbeitet und stehen regelhaft ein breite Spektren innovativer diagnostischer und therapeutischer Ansätze zur Verfügung. Gleichzeitig existieren an den klinisch hochspezialisierten Abteilungen der Universitätskliniken bestens charakterisierte Patientenkollektive einschließlich solcher mit seltenen Erkrankungen und mit komplexen sowie schwerwiegenden Verläufen. Universitäre Zentren sind darüber hinaus auch prädisponiert, um Studiennetzwerke zu organisieren und so Patientinnen und Patienten einen breiten Zugang zu klinischen Studien zu ermöglichen.

Die niedrige Studienaktivität in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern zeigt, dass die Herausforderungen, die bei der Planung und Durchführung klinischer Studien zu überwinden sind, ein ernsthaftes Problem darstellen. Dies liegt sicherlich auch darin begründet, dass klinische Studien im Kontext vielfältiger, z.T. entgegengesetzter Ansprüche und Erwartungen, die an die Universitätsmedizin gestellt werden, und sich ändernder gesellschaftlicher, sozialpolitischer und ökonomischer Vorgaben durchgeführt werden.

Die Durchführung klinischer Studien hat über die Ergebnisse jeder einzelnen Studie hinaus weitreichende Auswirkungen, z.B. auf die Patientenversorgung, auf die Teilhabe an der medizinischen Entwicklung und auch auf die internationale Bedeutung, die Deutschland in der klinischen Forschung einnimmt. Daher müssen Maßnahmen ergriffen werden, um die Qualität und Quantität klinischer Studien in Deutschland nachhaltig zu sichern und zu verbessern. Die Arbeitsgruppe Klinische Studien der DFG-Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung hat zu den vier Themenbereichen „Anreize für die Durchführung klinischer Studien“, „Nachwuchsförderung und Karrierewege“, „Förderung klinischer Studien mit kleinen Fallzahlen“ und „Qualitätssicherung klinischer Studien“, die sie als besonders bedeutsam ansieht, Empfehlungen erarbeitet.

Die Empfehlungen beziehen sich auf prospektive interventionelle Studien der klinischen Phasen I – IV, sie schließen Studien mit kleinen Fallzahlen ein und haben insbesondere das Ziel, die Bedingungen für innovative klinische Studien zu verbessern, die aus der universitären Wissenschaft heraus geplant und durchgeführt werden.

Primäre Adressaten der Empfehlungen sind die Medizinischen Fakultäten, die die Ausbildung der Studierenden, Promotionen und andere wissenschaftliche Qualifikationen (wie z.B. Habilitationen) vertreten, über die aber auch Gelder der leistungsorientierten Mittelvergabe verteilt werden. Sie richten sich darüber hinaus an die Universitätskliniken als Träger der Krankenversorgung sowie an die Förderer klinischer Studien. Nicht zuletzt sind Ärztinnen und Ärzte sowie nicht-ärztliche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler angesprochen, die einen wissenschaftlichen Schwerpunkt in der Planung und Durchführung klinischer Studien haben.

Der Arbeitsgruppe ist bewusst, dass klinische Studien heute nicht ausschließlich von Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden, sondern dass zur erfolgreichen Durchführung klinischer Studien ein Team aus ärztlichen wie nicht-ärztlichen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern sowie nicht-wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern gehört. Die Empfehlungen fokussieren aber in erster Linie auf Ärztinnen und Ärzte sowie auf nicht-ärztlich tätige Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, um deren Verantwortung für die Konzeption und ständige Weiterentwicklung klinischer Studien zu betonen.

Die Arbeitsgruppe hofft, dass die Empfehlungen dazu beitragen, an der deutschen Universitätsmedizin Bedingungen zu schaffen, die dazu beitragen, dass im Sinne der Patientinnen und Patienten zukünftig in Deutschland vermehrt hochqualitative klinische Studien durchgeführt werden.

## 2. Anreize für die Durchführung klinischer Studien in der Universitätsmedizin

### 2.1 Hintergrund

Damit in der deutschen Universitätsmedizin stärker als bisher aus der akademischen Wissenschaft initiierte klinische Studien durchgeführt werden können, müssen Anreize geschaffen werden und Anpassungen der Rahmenbedingungen erfolgen. Insbesondere bedarf es der Schaffung von professionellen Unterstützungsstrukturen für die Universitätskliniken, für Ärztinnen und Ärzte, für Angehörige der akademisierten Gesundheitsfachberufe wie auch für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus anderen Wissenschaftsbereichen, die einen translational orientierten Schwerpunkt haben. Insgesamt ist es das Ziel der Empfehlungen, dass eine wissenschaftliche Schwerpunktsetzung im Bereich klinischer Studien für alle der oben genannten Berufsgruppen deutlich attraktiver wird.

Die Gewinnung und Entwicklung qualifizierten Personals für eine Tätigkeit in der Universitätsmedizin ist eine Grundvoraussetzung dafür, dass qualitativ hochwertige klinische Studien qualitätsgesichert durchgeführt werden können. Für alle medizinischen Berufsgruppen bieten sich auch außerhalb der Universitätsmedizin sehr gute Laufbahnoptionen. Daher müssen attraktive Angebote gemacht werden, um eine wissenschaftliche Tätigkeit im Bereich klinischer Studien in der universitären Medizin aufzunehmen und ggf. über einen längeren Zeitraum auch beizubehalten.

Die Empfehlungen adressieren vornehmlich die Universitätsmedizin, d.h. die medizinischen Fakultäten und die Universitätskliniken. Die Empfehlungen beziehen sich hauptsächlich auf die Rahmenbedingungen für das wissenschaftliche Personal, insbesondere Ärztinnen und Ärzte sowie translational ausgerichtete Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftler, die an der Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Studien beteiligt sind. Die Empfehlungen sollen die Universitätsmedizin in ihrem Auftrag der translationalen Forschung stärken sowie Anreize für *Clinician Scientists* wie auch für nicht-ärztlich tätige Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler schaffen, die Planung und Durchführung klinischer Studien als ihren wissenschaftlichen Schwerpunkt zu wählen.

### 2.2 Empfehlungen

#### Anreize für die Universitätsmedizin, klinische Studien durchzuführen

Den Universitätskliniken und Medizinischen Fakultäten wird empfohlen, die Planung und Durchführung klinischer Studien stärker als bisher als wissenschaftlichen Schwerpunkt zu etablieren. Für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler müssen Rahmenbedingungen geschaffen werden, die die Durchführung klinischer Studien in der Universitätsmedizin befördern. Hierzu bedarf es des Aufbaus und des gesicherten, langfristigen Unterhalts leistungsfähiger Strukturen, die eine kompetente Unterstützung bei der Studienplanung, Durchführung und Auswertung bieten. Der Wissenschaftsrat und das Forum Gesundheitsforschung haben zu dieser Thematik detaillierte Empfehlungen erarbeitet<sup>1,2</sup>,

---

<sup>1</sup> Wissenschaftsrat. Empfehlungen zu Klinischen Studien. Drs. 7301-18. Hannover, 2018

<sup>2</sup> [http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/GF/Strategiepapier\\_Strukturen\\_klinische\\_Studien\\_final.pdf](http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/GF/Strategiepapier_Strukturen_klinische_Studien_final.pdf)

denen sich die Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung ausdrücklich anschließt.

Klinische Studien haben für die Universitätsmedizin eine herausragende Bedeutung, die weit über den Erkenntnisgewinn, der mit jeder einzelnen Studie verbunden ist, hinausgeht. So kann über die klinische Studientätigkeit den Patientinnen und Patienten ein innovatives therapeutisches und diagnostisches Angebot gemacht werden, das im Rahmen der Regelversorgung ansonsten selbst in einem universitätsmedizinischen Umfeld nicht zur Verfügung steht. Durch die Erfahrung und Expertise, die durch die spezialisierte Versorgung von Patientinnen und Patienten im Rahmen klinischer Studien gewonnen wird, kommt es zudem zu einer Steigerung der Versorgungsqualität auch in der Routineversorgung. Damit tragen klinische Studien dazu bei, die hohe Versorgungsqualität, die die Universitätsmedizin bietet, zu erhalten und zu stärken. Gerade bei multizentrischen Studien bietet sich für die Institutionen und die beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die Möglichkeit der Vernetzung mit anderen spezialisierten Zentren und Fachgesellschaften sowie die Integration in wissenschaftliche Netzwerke und Versorgungsverbünde. Ein Schwerpunkt im Bereich klinischer Studien trägt zudem dazu bei, die Wettbewerbsfähigkeit der durchführenden Institution auf vielen Ebenen zu steigern. So bieten leistungsfähige Unterstützungsstrukturen für klinische Studien beste Voraussetzung dafür, weitere kompetitive Drittmittel im Bereich klinischer Studien einzuwerben. Sie tragen aber auch dazu bei, als Standort an großen multizentrischen Studien teilnehmen zu können. Auch bei der Rekrutierung von Ärztinnen und Ärzten sowie von translational orientierten Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftlern haben studienstarke Einrichtungen einen Vorteil. Eine starke Aktivität bei akademischen klinischen Studien belegt für diese Einrichtungen, dass translational orientierte Wissenschaft bis zur Anwendung am Menschen erfolgreich durchgeführt werden kann.

### **Wissenschaftliche Grundlagen legen und frühzeitig Interesse an klinischen Studien wecken**

Die Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung hält es für wesentlich, dass bereits während des Studiums bei den Studierenden der Medizin, der Gesundheitsfachberufe und anderer medizinisch ausgerichteter Wissenschaftsbereiche die Basis für eine mögliche spätere wissenschaftliche Tätigkeit auch im Bereich klinischer Studien gelegt wird. Dazu sollte im Medizinstudium eine Methodenkompetenz zu klinischen Studien vermittelt werden, die einerseits die Bewertung klinischer Studien erlaubt – eine Kompetenz, die im ärztlichen Berufsleben von großer Bedeutung ist – andererseits aber auch eine Grundlage dafür bietet, z.B. während einer universitären fachärztlichen Weiterbildung, die Studienkompetenz zu erweitern. Auch für Studierende der Naturwissenschaften und anderer Wissenschaften, z.B. der Informatik, die eine Spezialisierung im Bereich der translational ausgerichteten biomedizinischen Forschung anstreben, und für Studierende der Gesundheitsfachberufe sollten entsprechende Angebote in interprofessionellen Formaten gemacht werden.

Auch sollten Studierende bereits frühzeitig in geeigneter Form (z.B. im Rahmen von Praktika) die Möglichkeit erhalten, Einblicke in die praktische Durchführung klinischer Studien zu gewinnen. In einem Umfeld, das stark auf die Konzeption und Durchführung akademischer klinischer Studien ausgerichtet ist, sind z.B. im Rahmen strukturierter Programme auch Promotionen und andere eigenständige wissenschaftliche Arbeiten (z.B. Bachelor- und

Masterarbeiten) im Bereich klinischer Studien möglich<sup>3</sup>. Den Medizinischen Fakultäten wird daher empfohlen, im Bereich klinischer Studien strukturierte Promotionsprogramme und Angebote sowohl für Medizinerinnen und Mediziner, für medizinisch orientierte Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftler als auch im Bereich der Gesundheitsfachberufe auf- und auszubauen.

Für Ärztinnen und Ärzte, die während der fachärztlichen Weiterbildung eine Promotion anstreben, sind akademische klinische Studien eine Möglichkeit, eine wissenschaftliche Tätigkeit inhaltlich eng mit der klinischen Weiterbildung zu verbinden und eine spezielle klinische Expertise zu erwerben.

### **Bedingungen in der Universitätsmedizin schaffen, die die Planung und Durchführung klinischer Studien fördern**

Klinische Studien bieten die Möglichkeit, patientennah wissenschaftlich tätig zu sein. Durch die Behandlung einer spezifischen Gruppe von Patientinnen und Patienten im Kontext klinischer Studien können Ärztinnen und Ärzte sowie Angehörige der Gesundheitsfachberufe spezielle klinische Kompetenzen erwerben und sich somit für die Übernahme spezieller klinischer Verantwortlichkeiten entweder im universitätsmedizinischen Kontext oder auch außerhalb der Universitätsmedizin qualifizieren.

Der Arbeits- und Zeitaufwand einer wissenschaftlichen Tätigkeit muss in die Abläufe der ärztlichen Tätigkeit in einer Klinik oder Ambulanz integrierbar sein. Dies ist besonders anspruchsvoll für Ärztinnen und Ärzte, die sich in der fachärztlichen Weiterbildung befinden. Um eine bessere Vereinbarkeit einer wissenschaftlichen Tätigkeit mit den klinischen Aufgaben zu ermöglichen, müssen Bedingungen geschaffen werden, die die Durchführung klinischer Studien im Rahmen einer ärztlichen Tätigkeit erlauben. Auch in diesem Zusammenhang wird den Universitätskliniken empfohlen, die Verlässlichkeit und langfristige Planbarkeit der fachärztlichen Weiterbildung zu erhöhen (einschließlich der langfristigen Planbarkeit z.B. von Rotationen und von Nacht- und Wochenenddiensten), damit auch für eine Tätigkeit im Rahmen von klinischen Studien eine bessere Planbarkeit gegeben ist.

Auch industriegeförderte klinische Studien können ein wichtiger Bestandteil der Studienaktivitäten eines Universitätsklinikums sein. Ärztinnen und Ärzte können durch diese Studien wertvolle Erfahrungen als Studienärzte sammeln und Kompetenzen erwerben, auf die bei der Planung und Durchführung eigener akademischer Studien aufgebaut werden kann. Die Universitätsmedizin muss gegenüber der Industrie als konkurrenzfähiger und attraktiver Partner auf Augenhöhe auftreten können. Hierzu müssen an den Universitätskliniken entsprechende Voraussetzungen geschaffen werden, z.B. durch den Auf- und Ausbau entsprechender infrastruktureller Maßnahmen und juristischer Kompetenzen, um adäquate rechtliche und organisatorische Vereinbarungen mit der Industrie treffen zu können. Wenn möglich sollten die Universitätskliniken auf bestehende Mustervereinbarungen zurückgreifen<sup>4</sup>.

---

<sup>3</sup> Beispiel an der Medizinischen Hochschule Hannover: Klinisches StrucMed Programm, in welchem Studierende klinische Doktorarbeiten anfertigen können, gefördert durch die Else Kröner-Fresenius-Stiftung (<https://www.mh-hannover.de/30390.html>).

<sup>4</sup> Gemeinsame Empfehlungen des KKS Netzwerks, der Deutschen Hochschulmedizin und des VfA zur Erstellung einer Gesamtleistungsrechnung der Vergütung bei der Durchführung einer klinischen Prüfung in einem Prüfzentrum, [https://medizinische-fakultaeten.de/wp-content/uploads/2017/12/171012\\_-\\_finale\\_fassung\\_der\\_empfehlungen\\_zur\\_gesamtleistungsrechnung.pdf](https://medizinische-fakultaeten.de/wp-content/uploads/2017/12/171012_-_finale_fassung_der_empfehlungen_zur_gesamtleistungsrechnung.pdf)

### **Formale Qualifikationsmöglichkeiten für studienaktive Ärztinnen und Ärzte schaffen**

Ärztinnen und Ärzte in der Universitätsmedizin erwerben bei der Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Studien besondere studienspezifische Qualifikationen, die über die Anforderungen der GCP Prüfarztkurse hinausgehen, die sich aber bisher nicht mit einem formellen Qualifikationsnachweis dokumentieren lassen. Es wird daher empfohlen, analog zu Qualifizierungsangeboten etwa im Bereich der Medizindidaktik<sup>5</sup> auch für klinische Studien Angebote zu entwickeln, die eine Vergleichbarkeit der Qualifizierung sicherstellen und zu einem formalen Qualifizierungsziel, z.B. einem Zertifikat, führen. Auch die Wahrnehmung bereits etablierter Qualifizierungsangebote im Bereich klinischer Studien oder translationaler Forschung (z.B. berufs begleitende Masterstudiengänge) sollte durch die Universitätsmedizin aktiv unterstützt werden.

### **Die besonderen Umstände klinischer Studien in der universitären Leistungsbewertung berücksichtigen**

Die besonderen Bedingungen, die mit der Konzeption und Durchführung klinischer Studien in der Universitätsmedizin verbunden sind, müssen bei der inneruniversitären Leistungsbewertung Berücksichtigung finden. Ein wesentlicher Parameter der Leistungsbewertung ist häufig die Publikationstätigkeit als Erst- und/oder Letztautor. Bei klinischen Studien sind allerdings in Relation zu einer vergleichsweise langen Vorbereitungs- und Durchführungsdauer nur wenige Publikationen zu erwarten.

Der Universitätsmedizin wird empfohlen, bei der akademischen Leistungsbewertung, der leistungsorientierten Mittelvergabe und bei der Erlangung akademischer Qualifikationen (z.B. der medizinischen Habilitation), die akademischen Leistungen und die Qualität von Veröffentlichungen individuell zu betrachten. Dies gilt grundsätzlich gleichermaßen sowohl für die wissenschaftliche Tätigkeit im Rahmen grundlagenorientierter Forschung als auch im Rahmen patientennaher klinischer Forschung. Wissenschaftliche Institutionen sollten dafür Sorge tragen, dass eigenständige, individuelle wissenschaftliche Leistungen in komplexen, viele Beteiligte umfassenden Projekten, wie sie vielfach für klinische Studien charakteristisch sind, unabhängig von der Autorenposition die angemessene Anerkennung finden. Hierbei sollten auch die rechtlichen und regulatorischen Rahmenbedingungen, unter denen wissenschaftliche Projekte durchgeführt wurden, Berücksichtigung finden. Klinische Studien sind z.B. dann mit einem besonders hohen Aufwand verbunden, wenn sie unter das Arzneimittelgesetz oder das Medizinproduktegesetz fallen, wenn aufwändige Genehmigungen der Bundesoberbehörden einzuholen sind, oder wenn es sich um multizentrische Studien handelt.

---

<sup>5</sup> <http://www.medidaktik.de/kompetenzzentrum/netzwerke/medizindidaktiknetz/hintergrund-und-ziele/>

**Zusammenfassung**

- Klinische Studien haben für die Universitätsmedizin eine herausragende Bedeutung, die weit über den Erkenntnisgewinn hinausgeht, der mit jeder einzelnen Studie verbunden ist. Den Universitätskliniken und Medizinischen Fakultäten wird daher empfohlen, die Planung und Durchführung klinischer Studien stärker als bisher als einen wissenschaftlichen Schwerpunkt zu etablieren.
- Es müssen Rahmenbedingungen geschaffen werden, die Ärztinnen und Ärzte sowie nicht-ärztliche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler unterstützt, die Planung und Durchführung klinischer Studien zu ihrem wissenschaftlichen Schwerpunkt zu machen.
- Die besonderen Bedingungen, die mit der Konzeption und Durchführung klinischer Studien in der Universitätsmedizin verbunden sind, müssen auch bei der inneruniversitären Leistungsbewertung Berücksichtigung finden.

### 3. Nachwuchsförderung und Karrierewege

#### 3.1 Hintergrund

Eine ausreichende Anzahl wissenschaftlich qualifizierter Nachwuchskräfte gehört zu den essentiellen Voraussetzungen für eine qualitativ hochwertige und international kompetitive klinische Forschung. Jedoch besteht schon seit vielen Jahren ein zunehmender Mangel an Nachwuchs in der klinischen Forschung, insbesondere auch was die Durchführung von klinischen Studien betrifft. Die Problemlage des wissenschaftlichen Nachwuchses in der Gesundheitsforschung ist in der Vergangenheit vielfach thematisiert worden. Die bisherigen Analysen und Empfehlungen beschäftigen sich vor allem mit der Situationsanalyse zum wissenschaftlichen Nachwuchs in der klinischen Forschung im Allgemeinen, wozu die verschiedenen Facetten der klinischen Forschung wie die grundlagen-, krankheits- und patientenorientierte Forschung sowie die Versorgungsforschung gehören<sup>6</sup>. Dieses Kapitel beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit wissenschaftlich tätigen Ärztinnen und Ärzten (*Clinician Scientists*) sowie mit nicht-ärztlich tätigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, die einen Forschungsschwerpunkt im Bereich klinischer Studien verfolgen. Während sich zahlreiche Rahmenbedingungen für *Clinician Scientists* im Kontext klinischer Studien ähnlich gestalten wie für nicht-ärztlich tätige Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus anderen Bereichen der klinischen Forschung, so existieren doch auch wichtige Besonderheiten, die im Folgenden thematisiert werden.

Die mangelnde Vereinbarkeit einer wissenschaftlichen Tätigkeit mit der klinischen Weiterbildung bei zunehmenden Ansprüchen an eine geregelte und abnehmende Gesamtarbeitszeit zählt zu den wichtigsten Ursachen für das stark rückläufige Interesse junger Ärztinnen und Ärzte an der Forschung. Dabei wird eine Forschungstätigkeit im Bereich klinischer Studien im Vergleich zur grundlagenorientierten Forschung häufig als eine Form der Forschung angesehen, die am ehesten diese Vereinbarkeit ermöglicht. Trotzdem führt dies nicht dazu, dass sich der forschungsorientierte Nachwuchs gerade für diesen Forschungszweig interessiert. Denn bei klinischen Studien werden andere Probleme gesehen, die im Zusammenhang mit den besonderen Rahmenbedingungen und logistischen Herausforderungen klinischer Studien stehen (z.B. lange Projektlaufzeiten, weniger Publikationen im Vergleich zum Zeitaufwand, hoher regulatorischer Aufwand, weniger Möglichkeiten zur Modifikationen eines Projekts während der Laufzeit). Zu den langen Vorbereitungszeiten, die zum Teil durch die Genehmigungsverfahren bedingt sind, kommen die in der Regel langen Laufzeiten klinischer Studien, die im Gegensatz zu oft kurz befristeten Arbeitsverträgen und langfristig wenig planbaren Karrierewegen stehen. Die Möglichkeiten, die eigenen Forschungsaktivitäten durch qualitativ hochwertige Publikationen in einem überschaubaren Zeitrahmen sichtbar zu dokumentieren, werden bei klinischen Studien als weitaus schlechter eingestuft als bei grundlagenorientierten Forschungsprojekten, was als Karrierehemmnis wahrgenommen wird. Erschwerend kommt hinzu, dass eine einschlägige Aus- und Weiterbildung im Bereich klinischer Studien derzeit in Deutschland nicht in ausreichendem Maße etabliert ist. Die fachliche Qualifikation von Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftlern ist daher weniger auf standardisierte Aus- und Weiterbildungsvorgaben zurückzuführen, sondern wird vielmehr weitgehend dem individuellen Interesse bzw. den lokalen und/oder fachspezifischen Gegebenheiten überlassen. Darüber hinaus werden häufig keine klar ausgewiesenen geschützten Forschungszeiten insbesondere für Ärztinnen und Ärzte in der Weiterbildung gewährt, die in

---

<sup>6</sup> Deutsche Forschungsgemeinschaft, Denkschrift Klinische Forschung, 1999

klinischen Studien mitarbeiten, so dass die Forschungstätigkeit meist neben dem Klinikalltag erfolgt.

In der Therapie-, Hebammen- und Pflegewissenschaft in Deutschland existieren zurzeit keine Strukturen für eine systematische Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses. So gibt es nur vereinzelte Doktorandenkollegs in diesen Fächern und keinen spezifischen Zugang zu Promotionsstipendien<sup>7</sup>. Dies trägt dazu bei, dass Promotionen meist extern neben einer regelhaften beruflichen Tätigkeit durchgeführt werden. Hinzu kommt, dass ein akademischer Karriereweg in der Therapie-, Hebammen- und Pflegewissenschaft bislang nicht erkennbar etabliert ist. Die Mehrzahl der Promovenden kann keine wissenschaftliche Karriere planen. Habilitationen sind in den genannten Fächern die Ausnahme, und Lehrstühle sind für diese Disziplinen äußerst rar. Bislang verfügen nicht alle Standorte, die klinische Studien durchführen, kontinuierlich über qualifiziertes Personal. Insbesondere gibt es kein einheitliches Qualifizierungsangebot für "Study Nurses" oder Studienassistentinnen und -assistenten, sondern lediglich eine Vielzahl von Angeboten, die sich hinsichtlich vermittelter Inhalte und Umfang stark unterscheiden.

### 3.2 Empfehlungen

Kernelemente für eine Verbesserung der Situation des wissenschaftlichen Nachwuchses im Bereich klinischer Studien sind die systematische Aus- und Weiterbildung im Bereich klinischer Studien sowie die Etablierung verlässlicher Karrierewege und attraktiver, langfristiger Zielpositionen. Dies betrifft sowohl die Situation und die Perspektiven des wissenschaftlich-ärztlichen Nachwuchses (*Clinician Scientists*) als auch die der nicht-ärztlich tätigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Daraus lassen sich die folgenden Empfehlungen ableiten:

- Interprofessionelles Arbeiten im Studienteam sollte schon während der Ausbildung der beteiligten Professionen (Ärztinnen und Ärzte, nicht-ärztlich tätige Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, *Study Nurses*, Psychologinnen und Psychologen, Pflegeberufe usw.) in der Universitätsmedizin gelehrt und gelernt werden.
- In der fachärztlichen Weiterbildung sowie nach der Facharztqualifikation ist es essentiell für forschungsorientierte Medizinerinnen und Mediziner, die sich klinischen Studien widmen wollen, dass geschützte Forschungszeiten mit verbindlich festgelegtem Forschungsanteil für die Mitarbeit und die wissenschaftliche Weiterbildung im Kontext klinischer Studien gewährt werden.
- Die Landesärztekammern sind aufgefordert zu prüfen, patientennahe Tätigkeiten sowie Prüfarztqualifikationen im Rahmen klinischer Studien im Grundsatz als Weiterbildungszeiten anzuerkennen.
- Angesichts der oft langen Laufzeiten klinischer Studien sind auch längerfristige Vertragslaufzeiten mit Orientierung an den angestrebten Qualifikationszielen ein wichtiges Desiderat, um eine bessere Planbarkeit wissenschaftlicher Karrieren zu ermöglichen.

---

<sup>7</sup> Ewers M et al., Deutsche Medizinische Wochenschrift 2012; 137 (Suppl 2), 29-76

- Flankierend sollten Mentoring-Programme und bestehende Fortbildungsangebote insbesondere auch die Spezifika klinischer Studien berücksichtigen.

Alle diese Maßnahmen sollten in existierende bzw. noch zu etablierende Module eines übergreifenden Förderkonzepts für den wissenschaftlichen Nachwuchs an den Medizinischen Fakultäten integriert werden (z.B. Forschungstrack im Medizinstudium, *Clinician Scientist*-Programm, Förderinstrumente für nicht-ärztlich tätige Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler), u.a. auch um die Bandbreite der klinischen Forschung abzubilden. Die Medizinischen Fakultäten und Universitätskliniken sind aufgefordert, für klinische Studien spezifische Weiterbildungsqualifikationen (z.B. Prüfartzqualifikationen bzw. ggf. zu schaffende Zusatzqualifikation für klinische Studien) gezielt anzubieten bzw. weiterzuentwickeln. Patientennah forschende Ärztinnen und Ärzte bzw. nicht-ärztlich tätige Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sollten ebenso wie laborexperimentell tätige Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler als sichtbare Rollenmodelle auf Professuren berufen werden. Neben den Medizinischen Fakultäten und den Universitätskliniken sind alle relevanten Fachgesellschaften sowie die Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung aufgefordert, Forschung im Rahmen klinischer Studien stärker als bisher in ihre Förderkonzepte für den wissenschaftlichen Nachwuchs zu integrieren.

DFG-Nachwuchsakademien<sup>8</sup> haben sich auch im Bereich der klinischen Studien als ein gezieltes Angebot zum Aufbau spezieller Kompetenzen und zur Vorbereitung erster Drittmittelanträge bewährt<sup>9</sup>. Dieses Förderinstrument, das ohne thematische Einschränkung allen Disziplinen offensteht, wird bisher allerdings nur unzureichend genutzt. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, die im Bereich klinischer Studien etabliert sind, wird empfohlen, z.B. in Zusammenarbeit mit klinisch wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Studiengruppen oder anderen Forschungsverbänden, verstärkt Nachwuchsakademien durchzuführen, um den wissenschaftlichen Nachwuchs in strukturierter Weise und mit gezielten Mentoringaktivitäten an die Durchführung klinischer Studien heranzuführen.

Beim systematischen Auf- bzw. Ausbau zentraler Infrastrukturen und Unterstützungsstrukturen in der Klinischen Forschung sollten u.a. die besonderen Belange von Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftlern durch entsprechend zugeschnittene Informations- und Beratungsangebote berücksichtigt werden. Eine strukturierte, standortübergreifende Vernetzung der Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler sollte nicht nur in den jeweiligen Fachdisziplinen, sondern auch disziplinübergreifend und interprofessionell standortbezogen oder überregional erfolgen, um einen deutlichen Mehrwert zu erzielen.

---

<sup>8</sup> <http://www.dfg.de/foerderung/programme/einzelfoerderung/nachwuchsakademie/index.html>

<sup>9</sup> Dahmen und Krümmenauer, Evaluation der DFG-Nachwuchsakademie „Klinische Studien“ – Publikationen und Folgeförderungen, Deutsche Medizinische Wochenschrift 2016; 141: e213-e217

**Zusammenfassung**

- Die Bedingungen für den ärztlichen und den nicht-ärztlichen wissenschaftlichen Nachwuchs müssen so gestaltet werden, dass die Planung und Durchführung klinischer Studien eine attraktive Karriereoption darstellt.
- Es bedarf der Etablierung einer systematischen Aus- und Weiterbildung im Bereich klinischer Studien sowie die Schaffung verlässlicher Karrierewege und attraktiver, langfristiger Zielpositionen.
- Die Vermittlung interprofessionellen Arbeitens, geschützte Forschungszeiten, die für die fachärztliche Weiterbildung anerkannt werden, längerfristige Vertragslaufzeiten, die eine Planbarkeit der wissenschaftlichen Karriere ermöglichen, sowie Mentoring- und Fortbildungsprogramme, die die Spezifika klinischer Studien berücksichtigen, werden als zentrale Elemente der Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses angesehen.

## 4. Förderung klinischer Studien mit kleinen Fallzahlen

### 4.1 Hintergrund

Aufgrund der Fortschritte in der Entwicklung neuer Therapieverfahren bei seltenen oder anderen komplexen Erkrankungen und der zunehmenden Subklassifizierung von Erkrankungen im Sinne der Präzisionsmedizin besteht die wachsende Notwendigkeit, klinische Studien mit kleinen Fallzahlen durchzuführen. Da es keine einheitliche Definition des Begriffs „kleine Fallzahlen“ gibt, wird hier als Grenze eine Größe von <20 geplanten Probandinnen und Probanden bzw. Patientinnen und Patienten vorgeschlagen. Die Entwicklung von klinischen Studien mit kleinen Fallzahlen unterliegt einer Abwägung von Wissenschaftsfreiheit, Patienteninteressen sowie strukturellen und regulatorischen Rahmenbedingungen. Die für klinische Studien geltenden ICH-GCP-Regeln wurden primär für klassische Pharmazeutika bzw. Medizinprodukte entwickelt und sind mit einem hohen regulatorischen Aufwand verbunden, der die Durchführbarkeit solcher Studien im akademischen Kontext deutlich erschwert.

Klinische Studien erfordern grundsätzlich eine risikoadaptierte Auslegung der ICH-GCP-Regeln. „Risiko“ bezieht sich hierbei auf das spezifische Risikoprofil des experimentellen Wirkstoffs/Vorgehens. Im Falle hoher medizinischer Dringlichkeit (*urgency*) werden aufgrund der schwierigen regulatorischen und finanziellen Rahmenbedingungen klinischer Studien und der damit verbundenen langen Vorlaufzeiten vielfach anstelle klinischer Studien andere experimentelle Therapieansätze gesucht. Hierunter fallen grundsätzlich alle vom akzeptierten Standard abweichenden, nicht leitliniengerechten Maßnahmen (*off-standard*) bzw. medizinische Maßnahmen, die nach dem begründeten Ausschluss einer Patientin oder eines Patienten aus einer klinischen Studie (*off-study*) durchgeführt werden. Der hieraus resultierende Bereich *off-standard-off-study* (OSOS) ist in dieser Form in der Literatur noch nicht akzeptiert. Er dient hier zur Beschreibung der „Grauzone“ wissenschaftlichen Arbeitens, in die auch die Entität der Heilversuche fällt.

Ein Heilversuch, der als solcher rechtlich nicht geregelt ist, wird als legitim erachtet, wenn er erstens einem wissenschaftlich plausiblen Ansatz und einer konkreten Risiko-Nutzen-Abwägung folgend einen therapeutischen Nutzen anstrebt und zweitens mit einer Einwilligung nach Aufklärung verbunden ist. Heilversuche und andere OSOS-Ansätze, die keine klinischen Studien darstellen, unterliegen nicht den GCP-Regeln und werden teilweise von den Kostenträgern bezahlt. In der englischen Terminologie des Heilversuchs als „individualized experimental therapy“ wird die Notwendigkeit der Abgrenzung zur sog. individualisierten Medizin bzw. Präzisionsmedizin deutlich.

Vielfach werden OSOS-Maßnahmen für wissenschaftliche Arbeiten verwendet, ohne dass hierfür klare Regeln definiert sind. Umgekehrt können verantwortungsvoll durchgeführte OSOS-Maßnahmen im klinischen Alltag sinnvoll und nützlich sein. Sie dürfen aber nicht als Ausweg für die Forschung genutzt werden, um die geltenden regulatorischen Anforderungen zu umgehen. Denn die regulatorischen Anforderungen klinischer Studien dienen neben der Patientensicherheit wesentlich dazu, ein hohes Maß der Datenqualität und damit die Reproduzierbarkeit zu gewährleisten.

Vorrangiges Ziel ist es in diesem Zusammenhang, die Durchführung klinischer Studien mit kleinen Fallzahlen zu fördern und somit OSOS-Ansätze, die zur Vermeidung des regulatorischen Aufwandes klinischer Studien durchgeführt werden, zu vermindern. Daher werden auch Empfehlungen für den Umgang mit experimentellen Therapieansätzen, die nicht

im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden, bei wissenschaftlichen Qualifikationsarbeiten, Forschungsprojektanträgen oder der Vorbereitung klinischer Studien gegeben.

## 4.2 Empfehlungen

### Patienteninteressen beachten

Patientinnen und Patienten, für die eine hohe Notwendigkeit einer experimentellen Intervention besteht, sind besonders vulnerabel. Grundsätzlich ist sowohl für den Heilversuch wie für eine klinische Studie, unabhängig von der Fallzahl, das equipoise Prinzip zu beachten: es muss eine fachlich begründete Unsicherheit hinsichtlich der Frage bestehen, ob der Testarm oder der Kontrollarm der Studie ein besseres Ergebnis zeigen wird. Diese Ausgangslage muss im Rahmen der Studienaufklärung adäquat vermittelt werden. Die Studiengruppe sollte zudem im Studiendesign hohe Standards für das Monitoring und die Interpretation potenzieller Risiken anwenden. Bewährte Mechanismen der Dokumentation von Risiken und Nebenwirkungen können dann sicherstellen, dass für die Patientinnen und Patienten das höchstmögliche Maß der Sicherheit erreicht wird, gerade weil eine klinische Studie anstelle von Heilversuchen durchgeführt wird.

### Systematische Erfassung und Dokumentation sind entscheidende Voraussetzung für die wissenschaftliche Auswertung von OSOS-Maßnahmen

OSOS-Maßnahmen sind als Weg der *ultima ratio* ein unverzichtbares Element der medizinischen Praxis, insbesondere bei Erkrankungen mit hohem Leidensdruck oder infauster Prognose, für die etablierte Therapieansätze nicht verfügbar oder ausgereizt sind.

Nicht vereinbar mit den wissenschaftlichen Standards klinischer Studien sind OSOS-Maßnahmen, die gezielt unter Umgehung der geltenden rechtlichen und ethischen Regeln durchgeführt werden. Hierzu zählen auch sog. „Serienheilversuche“ oder „strukturierte Heilversuche“, die primär durchgeführt werden, um erkenntnisleitend ausgewertet zu werden. Solche Ansätze sind nicht nur ethisch und rechtlich, sondern auch wissenschaftlich problematisch, weil die Patientensicherheit und die Qualität der erhobenen Daten nicht systematisch sichergestellt sind (z.B. bezüglich der Reproduzierbarkeit der Einflussfaktoren und der Qualität der Dokumentation).

Ethisch und rechtlich verantwortungsvoll durchgeführte OSOS-Maßnahmen sollten einer wissenschaftlichen Auswertung zugeführt werden. Dies kann aufgrund ihrer mangelnden Einheitlichkeit nur retrospektiv erfolgen und setzt die Erfüllung bestimmter Bedingungen der Qualitätssicherung und ethischen Abwägung voraus. Insbesondere ist notwendig, dass

- eine möglichst umfassende Dokumentation von Einflussfaktoren und Ergebnissen jedweder Art vorliegt,
- die Aufklärung über alternative Maßnahmen nachvollziehbar und ergebnisoffen durchgeführt wurde und
- bei der Auswertung keine einseitige Selektion der Fälle aufgrund eines erwünschten Ergebnisses stattfindet.

Wissenschaftliche Auswertungen sind daher nur in einem klinischen Umfeld möglich, in dem OSOS-Maßnahmen systematisch erfasst werden und zudem eine wissenschaftlich

hinreichende Qualitätssicherung und Dokumentationskultur gegeben ist. Dies hat auch Konsequenzen für die Gestaltung geeigneter informationstechnischer Ansätze.

### **Studien mit kleinen Fallzahlen haben Priorität vor Heilversuchen und anderen OSOS-Maßnahmen**

Bereiche, in denen eine besondere Notwendigkeit besteht, Studien mit kleinen Fallzahlen durchführen zu können, sind z.B.:

- Studien zu seltenen Erkrankungen oder besonderen (Bio-)Markerkonstellationen,
- Pilotstudien als eine Vorstufe zu größer angelegten Studien,
- Studien in Situationen mit geringen bis fehlenden therapeutischen Alternativen,
- Studien, die nur in bestimmten Altersgruppen relevant sind und daher nur limitierte Fallzahlen einschließen können (z.B. Pädiatrie, hohes Alter).

Dabei muss zwischen pharmakologischen Interventionsstudien (bei denen die rechtlichen Bestimmungen des AMG gelten) und anderen Studien unterschieden werden. Die Wahl adäquater Endpunkte ist bei Studien mit kleinen Fallzahlen eine besondere Herausforderung, da es kleine Fallzahlen naturgemäß erschweren, statistisch signifikante Unterschiede in Patienten-relevanten Endpunkten nachzuweisen. Multizentrische Kooperationen können wesentlich dazu beitragen, Fallzahlen zu erhöhen oder die Rekrutierung bei Studien mit erwartungsgemäß geringen Fallzahlen zu beschleunigen.

### **Kein Bedarf für Daten aus Heilversuchen oder anderen OSOS-Maßnahmen als Vordaten für Forschungsanträge oder Genehmigungsverfahren**

Bei Forschungsanträgen (insbesondere bei klinischen Studien) dürfen Daten aus Heilversuchen oder anderen OSOS-Therapieansätzen keine Voraussetzung sein. Solche Daten können zwar in der retrospektiven Analyse hypothesenbildend wirken, haben aber aufgrund der Singularität und variabler Rahmenbedingungen per se keine verifizierende oder falsifizierende Aussagekraft. Daher haben in der Regel weder für die Aufsichtsbehörden noch für die Ethikkommissionen OSOS-Daten eine Relevanz für die Genehmigung klinischer Prüfungen. Heilversuche oder andere OSOS-Therapieversuche sind somit auch nur in Ausnahmefällen als Vordaten im Rahmen eines Genehmigungsverfahrens explizit erwünscht.

### **Regulatorische Beratung suchen**

Für Studien mit kleinen Fallzahlen muss ein Weg gefunden werden, die ICH-GCP-Regeln adaptiert anzuwenden, damit regulatorische Auflagen nicht zur unnötigen Verzögerung einer Studie bzw. dem Ausweg in OSOS-Maßnahmen führen. Die zuständigen Bundesbehörden (PEI und BfArM) bieten für Initiatoren klinischer Studien die Möglichkeit an, sich zu einem frühen Zeitpunkt der Planung einer klinischen Studie beraten zu lassen. Die Erfahrungen bezüglich der Beratungskultur des PEI und des BfArM sind von Seiten der universitären Medizin sehr positiv. Bei minimalinterventionellen klinischen Prüfungen gelten bereits jetzt bei einigen Anforderungen weniger strenge Regeln.

## Internationale Harmonisierung fördern

Vergleichbare Themen werden aktuell auf europäischer und internationaler Ebene von verschiedenen Organisationen diskutiert. Die internationalen Aktivitäten von EU, USA und WHO haben das Ziel der Harmonisierung, Beschleunigung, Vereinfachung und Kostensenkung der Regulierung klinischer Studien. Allen diesen Aktivitäten gemeinsam ist der Fokus auf risiko-adaptierte Ansätze für die Regulierung von „low-risk“ Forschung. Auch wissenschaftliche Projekte, so z.B. „Advances in Small Trials dEsign for Regulatory Innovation and eXcellence (ASTERIX)”<sup>10</sup>, gefördert von der EU, sowie „Structure and Transparency in Translational Research (STRUCTURES)”<sup>11</sup>, gefördert von der DFG, beschäftigen sich mit Risiken/Nutzen-Analysen bei Studien an kleinen Fallzahlen.

## Vorschlag für einen lösungsorientierten Ansatz: *urgency-based*

Es besteht ein großer Bedarf für lösungsorientierte *best practice* Beispiele von aus der akademischen Wissenschaft initiierten klinischen Studien. Insbesondere in Fällen hoher klinischer Notwendigkeit und hohem Innovationsgrad muss der Handlungsspielraum bei der Auslegung von ICH-GCP-Regeln beleuchtet werden. Hinsichtlich der besonders wichtigen Abgrenzung zu Heilversuchen könnte der bisherige Ansatz der Risiko-basierten Betrachtung („*risk-based*“), die von der Gefahr der Nebenwirkungen geleitet ist<sup>12</sup>, durch eine dringlichkeitsbasierten Betrachtung („*urgency-based*“) ergänzt werden. Beispiele dafür sind neue Therapieansätze bei ansonsten nicht therapierbaren, schweren seltenen Erkrankungen oder progrediente Erkrankungen mit besonderer Biomarkerkonstellation. Für solche Fälle gibt es zwar regulatorische Ausnahmen für die Sonderanwendung experimenteller Therapiemaßnahmen (FDA: emergency exemption<sup>13</sup>; EMA: compassionate use<sup>14</sup>); jedoch führt dies nur zur konditionalen Erlaubnis von Heilversuchen, ohne Studien an kleinen Fallzahlen zu fördern. Die Darstellung von *best practice* Beispielen für Studien an kleinen Fallzahlen soll daher einen Orientierungsrahmen geben, unter Beachtung der Beratungsverfahren von Regulatoren. Die mögliche Ausgestaltung einer dringlichkeitsbasierten Betrachtung sollte in enger Interaktion zwischen erfahrenen klinischen Prüfern, Regulatoren, Ethik- und Biometrieexperten erfolgen.

## Studiendesign und Statistik anpassen

Auf die besondere Bedeutung der biostatistischen Methodologie, Analytik und Definition der Endpunkte bei kleinen klinischen Studien wurde bereits an anderer Stelle intensiv eingegangen<sup>15</sup>. Beachtenswert ist gerade auch im Fall kleiner Fallzahlen die Reflektion bzw. Partizipation von Patienteninteressen in der Definition der Endpunkte und generell die

---

<sup>10</sup> <http://www.asterix-fp7.eu/>

<sup>11</sup> [https://www.mh-hannover.de/fileadmin/institute/geschichte\\_medizin/downloads/STRUCTURES.pdf](https://www.mh-hannover.de/fileadmin/institute/geschichte_medizin/downloads/STRUCTURES.pdf)

<sup>12</sup> Guideline on the risk-based approach according to annex 1, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products

<sup>13</sup> “Emergency use is defined as the use of an investigational drug or biological product with a human subject in a life-threatening situation in which no standard acceptable treatment is available and in which there is not sufficient time to obtain IRB approval”; <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126491.htm>

<sup>14</sup> “Compassionate use is a treatment option that allows the use of an unauthorised medicine. Under strict conditions, products in development can be made available to groups of patients who have a disease with no satisfactory authorised therapies and who cannot enter clinical trials.”

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000293.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp)

<sup>15</sup> Evans CH, Ildstad ST (eds.). Small clinical trials: Issues and challenges. National Academy of Sciences (2001), <http://nap.edu/10078>

Zurückhaltung in der Interpretation der Daten. Der komplexe Diskurs um die Besonderheiten von Studiendesign und Statistik bei Studien mit kleinen Fallzahlen sollte gerade auch den Verfassern von wissenschaftlichen Qualifikationsarbeiten vertraut sein, die sich auf solche Entitäten beziehen. Denn die Chancen überwiegen die Risiken: Vielfältige Lösungsansätze für Studiendesign und Biometrie<sup>15</sup> ebenso wie der wissenschaftliche Bedarf sprechen für eine Ausweitung der Nutzung von Studien mit kleinen Fallzahlen.

### **Awareness fördern**

Die Abgrenzung von OSOS-Maßnahmen von klinischen Studien mit kleinen Fallzahlen betrifft alle translational aktiven medizinischen und nicht-medizinischen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. In Schulungen sollen vermehrt regulatorische und sonstige wissenschaftliche Anforderungen an klinische Studien vermittelt werden. Auch hier besteht die Chance für ein national einheitliches Vorgehen durch Ausarbeitung öffentlich verfügbarer Lehrmaterialien. Darüber hinaus empfiehlt die Senatskommission in Zusammenarbeit mit Koordinierungszentren Klinischer Studien, Zentren Klinischer Studien und Patientenvertretungen einen Instrumentenkasten mit genehmigten Studienanträgen zu entwickeln, die exemplarische Lösungen für Studienleiter und ihre Teams enthalten.

### **Daten aus OSOS-Maßnahmen nur eingeschränkt für wissenschaftliche Arbeiten verwenden**

Den medizinischen Fakultäten wird empfohlen, Richtlinien zur wissenschaftlichen Verwendung von Daten aus OSOS-Maßnahmen zu entwickeln. Folgende Elemente sollten darin mindestens enthalten sein:

- Qualifikationsarbeiten sollen nicht mehrheitlich auf retrospektiven Analysen von Heilversuchen oder anderen OSOS-Maßnahmen gegründet sein, da diese keine sichere Grundlage für reproduzierbare Daten bieten. Zwar können sie wertvolle Hypothesen liefern und Lösungsansätze aufzeigen, jedoch schaffen sie für sich eben keinen Beweis, auch keinen des Prinzips (*proof of concept*), und können daher auch für eine persönliche wissenschaftliche Qualifikation nicht als ausreichend angesehen werden.
- Die Diskussion von OSOS-Daten sollte explizit verbleibende Schwächen und Unsicherheiten der Datenlage herausarbeiten und daraus abgeleitete Hypothesen sowie gezielte Anregungen für optimierte Studiendesigns enthalten.
- Die Dokumentation der OSOS-Maßnahmen in gesicherten Informationsstrukturen erhöht die Qualität der wissenschaftlichen Arbeiten, die deren Daten verwenden (vgl. Empfehlung zur systematischen Erfassung und Dokumentation). Im Heilversuch gibt es ohne verbindliche Auflagen der Dokumentation beispielsweise kein transparentes Berichtswesen für unerwartete Ereignisse. Auch neutrale oder negative Ergebnisse von Heilversuchen sollten publiziert bzw. interessierten Forschenden zugänglich werden.

**Zusammenfassung**

- Für die Durchführung klinischer Studien mit kleinen Fallzahlen besteht bei seltenen oder komplexen Erkrankungen sowie aufgrund zunehmender Subklassifizierungen von Erkrankungen eine wachsende Notwendigkeit.
- Es werden Empfehlungen zur Durchführung von klinischen Studien mit kleinen Fallzahlen sowie zu Therapieansätzen gemacht, die vom akzeptierten Standard abweichen sowie außerhalb von klinischen Studien durchgeführt werden.

## 5. Qualitätssicherung klinischer Studien

### 5.1 Hintergrund

Klinische Studien sind ein zentrales Instrument zur Erlangung neuer Erkenntnisse über die Gesundheit und Krankheit des Menschen. Sie werden direkt an und mit Patientinnen und Patienten sowie gesunden Probandinnen und Probanden durchgeführt. Das hohe Schutzgut der Gesundheit und der Rechte der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die Einhaltung der Regeln guter Klinischer Praxis, aber auch die begrenzte Verfügbarkeit der erforderlichen Ressourcen machen die Sicherstellung einer hohen Qualität solcher Studien zwingend. Das gilt sowohl für die Durchführung jeder einzelnen Studie, als auch für das gesamte Forschungsumfeld, in dem klinische Studien durchgeführt werden. Die Artikelreihe „Increasing value, reducing waste“, erschienen in *The Lancet*<sup>16</sup>, setzt sich umfassend mit den Faktoren auseinander, die die Qualität klinischer Studien beeinflussen können. Die Diskussion aufgreifend, die durch diese Artikelserie angeschoben wurde, hat sich auch die Senatskommission für Grundsatzfragen der Klinischen Forschung im Rahmen von zwei Rundgesprächen im Jahr 2015 mit diesen Themen auseinandergesetzt<sup>17,18</sup>. Ergänzend zu diesen spezifischen Aktivitäten hat die DFG auch grundsätzliche Empfehlungen zur Qualität von Forschung erarbeitet, die an alle Wissenschaftsbereiche<sup>19</sup> bzw. an die medizinische und biomedizinische Forschung<sup>20</sup> gerichtet sind und die im Folgenden ebenfalls für die klinischen Studien eingeordnet werden. Macleod et al.<sup>21</sup> haben die möglichen Einflussfaktoren auf die Qualität klinischer Studien fünf Ebenen zugeordnet, die in den nachfolgenden Empfehlungen adressiert werden.

### 5.2 Empfehlungen

#### Auswahl von Themen und Studienfragen

Die Forschungsthematik und die eigentliche Forschungsfrage einer klinischen Studie bedürfen einer sorgfältigen inhaltlichen Prüfung und Begründung sowohl durch die Studieninitiatoren als auch durch die Universitätsmedizin, Förderer, Ethikkommissionen, Zulassungsbehörden etc. Allein aus ethischen Gründen muss eine klinische Studie am Menschen eine klar erkennbare Relevanz und Aktualität besitzen, ebenso wie hinreichende Evidenz für die geplante Intervention. Auch die Intention zur Durchführung einer Studie muss klar erkennbar sein. So sind von Firmen gesponserte Zulassungsstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit neuer Therapeutika zwingende Voraussetzungen für deren Marktzulassung. Wissenschaftsinitiierte

<sup>16</sup> *Lancet*, Vol. 383 (2014)

<sup>17</sup> DFG-Rundgespräch „Qualitätskriterien patientenorientierter Forschung als Grundlage für Erkenntnisgewinn“, 3. bis 4. März 2015 in Bonn, [http://www.dfg.de/dfg\\_profil/gremien/senat/klinische\\_forschung/veranstaltungen/workshop\\_0315/index.html](http://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/klinische_forschung/veranstaltungen/workshop_0315/index.html)

<sup>18</sup> DFG-Rundgespräch „Die Gewährleistung von Replizierbarkeit und die Unterstützung von Replikation in den DFG-Förderformaten in der Biomedizin und Psychologie“, 15.12.2015 in Bonn, [http://www.dfg.de/dfg\\_profil/gremien/senat/klinische\\_forschung/veranstaltungen/workshop\\_1215/index.html](http://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/klinische_forschung/veranstaltungen/workshop_1215/index.html)

<sup>19</sup> DFG-Stellungnahme „Replizierbarkeit von Forschungsergebnissen“, [http://www.dfg.de/download/pdf/dfg\\_im\\_profil/reden\\_stellungnahmen/2017/170425\\_stellungnahme\\_replizierbarkeit\\_forschungsergebnisse\\_de.pdf](http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/2017/170425_stellungnahme_replizierbarkeit_forschungsergebnisse_de.pdf)

<sup>20</sup> Impulspapier „Replikation und Reproduzierbarkeit von Ergebnissen in der Medizin und Biomedizin“ der AG „Qualität in der Klinischen Forschung“ der Ständigen Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung, 2018, [http://www.dfg.de/download/pdf/dfg\\_im\\_profil/reden\\_stellungnahmen/2018/180507\\_stellungnahme\\_replizierbarkeit\\_sgkf.pdf](http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/2018/180507_stellungnahme_replizierbarkeit_sgkf.pdf)

<sup>21</sup> Macleod MR, Michie S, Roberts I, Dirnagl U, Chalmers I, Ioannidis JPA, Al-Shahi Salman R, Chan AW, Glasziou P, 2014: Comment: Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet*, Vol. 383, pp. 101–104

Studien können hingegen auch Fragestellungen ohne die Intention einer Marktzulassung oder einer direkten klinischen Anwendung adressieren. Diese prüfen dann z.B. industrieunabhängig Mechanismen und neue Wirkprinzipien, Ansätze, an denen kein kommerzielles Interesse besteht, oder auch bereits im klinischen Alltag angewendete, aber für eine bestimmte Indikation noch nicht hinreichend validierte Verfahren. Darüber hinaus sind insbesondere wissenschaftsinitiierte industrieunabhängige Vergleichsstudien von Therapieverfahren von hoher Bedeutung, z.B. für die Erstellung medizinischer Leitlinien. Stiftungen, Patientenorganisationen, Krankenkassen oder öffentliche Einrichtungen wird empfohlen, derartige wissenschaftsinitiierte Studien zu fördern. Während die Relevanz für die Patienten erkennbar gegeben sein muss, sollte die darüberhinausgehende Relevanz für Wissenschaft, Gesellschaft oder Behörden je nach Bedarf unterschiedlich gewichtet sein. Dies spricht für ein pluralistisches System der Generierung und Förderung von Forschungsfragen unter Sicherstellung der Patientenrelevanz. Um dies zu erreichen, sollten folgende Maßnahmen gelten:

- Die Förderung klinischer Studien durch unterschiedliche Mittelgeber ist eine notwendige Grundlage für eine erfolgreiche und den Patienten erreichende translationale Forschung. Die verschiedenen Förderintentionen müssen eindeutig benannt und – für alle Förderer einheitlich – mit international konsentierten Kriterien für klinische Studien unterlegt sein. Grundlage für alle Förderentscheidungen müssen klar erkennbare Prämissen bzw. Evidenz und klinische Relevanz für die Patienten sein.
- In Anträgen muss der aktuelle Evidenzgrad zur Durchführung der Studie dargelegt werden. Dazu sollen eigene Daten und eine umfassende systematische Sichtung der Literatur und einschlägiger Studienregister zum aktuellen Stand der Forschung dargestellt sein. Das kann, muss aber nicht zwingend eine umfassende Metaanalyse beinhalten. Mindestens müssen aber Datenbanken und Suchbegriffe beziehungsweise Strategien benannt werden, mit denen die Literatursichtung durchgeführt und die Ergebnisse bewertet wurden. Konkrete Datenbanken, die auf jeden Fall recherchiert werden müssen, sollten vorgegeben werden. Gutachter und die Entscheidungsgremien der Förderorganisationen müssen die Kompetenz haben, dies inhaltlich nachzuvollziehen.
- Studien müssen vor Beginn in einem öffentlich zugänglichen, WHO-kompatiblen Studienregister registriert werden<sup>22</sup>. Zudem sollen die Studienprotokolle, der Analyseplan sowie die CRFs vor Studienbeginn in einem öffentlich zugänglichen Register oder im Rahmen einer Publikation veröffentlicht werden. So lassen sich überflüssige Wiederholungen vermeiden und Ärzte sowie interessierte Patienten bzw. Patientengruppen können Zugang zu laufenden Studien finden.
- Die Fragestellung muss dem derzeit bestehenden Evidenzgrad angemessen sein. Wenn die existierende Evidenz noch nicht für die Durchführung einer confirmatorischen Studie ausreicht, müssen zunächst weitere explorative Studien durchgeführt werden. Dadurch sollen auch Machbarkeit und/oder Umsetzbarkeit von Methoden und Abläufen sowie mögliche Effektgrößen im Rahmen kleinerer Studien voruntersucht werden.
- Auch Studien zur Überprüfung bereits veröffentlichter Studienergebnisse (Replikationsstudien) sollten unter bestimmten Umständen durch öffentliche Förderer unterstützt werden. Wie im DFG-Impulspapier „Replikation und Reproduzierbarkeit von

---

<sup>22</sup> z.B. [www.drks.de](http://www.drks.de)

Ergebnissen in der Medizin und Biomedizin“<sup>23</sup> empfohlen, sollten spezifische Qualitäts- und Bewertungskriterien für Replikationsstudien auch für den Bereich der klinischen Forschung erarbeitet werden.

- Um die Relevanz für die Patientinnen und Patienten zu bestimmen, sind diese bzw. ihre Vertretungen frühzeitig in Themenauswahl, Planung, Durchführung und Ergebnisverwertung sowie in die Erstellung von Studienmaterialien, einschließlich der Einverständniserklärungen und die Auswahl klinischer Studien einzubinden. Eine Professionalisierung der Patientenvertretungen sollte mit öffentlichen und industrieunabhängigen Mitteln, z.B. des Bundesministeriums für Gesundheit oder der Sozialministerien der Länder unterstützt werden.
- Outcome-Parameter müssen der Forschungsfrage angemessen und möglichst patientenrelevant sein. Surrogat-Parameter, die insbesondere bei explorativen Studien Anwendung finden können, müssen ausreichend validiert und deren klinische Relevanz belegt sein.

### Regulation und Management von Klinischer Forschung

Zu Studien mit Arzneimitteln sowie Medizinprodukten gibt es detaillierte gesetzliche Vorgaben auf EU- bzw. nationaler Ebene (Arzneimittelgesetz und Medizinproduktegesetz), die auch Maßnahmen zur Studienqualität und insbesondere auch Datenintegrität vorschreiben. Diese leiten sich aus den internationalen ICH-Richtlinien<sup>24</sup> ab, die mit einem Fokus auf Zulassungsstudien verfasst wurden. Andere Studientypen (z.B. chirurgische oder psychotherapeutische Fragestellungen) unterliegen hingegen nicht zwingend dem AMG bzw. MPG. Hier greifen aber immer die berufsrechtlichen Regelungen für Ärzte (z.B. die Deklaration von Helsinki) oder Vorgaben von Förderern und Sponsoren. Eine wesentliche berufsrechtliche Vorgabe zur Qualitätssicherung ist die mittlerweile gut etablierte, zwingende Beratung durch eine Ethikkommission. Auch bestehen Beratungsangebote der zuständigen Zulassungsbehörden vor der Einreichung von Anträgen auf Studienzulassung, die helfen sollten, die Qualität von Studien zu sichern. Bedenken bestehen jedoch auch hinsichtlich einer übermäßigen Regulierung durch die bestehenden Gesetze und Regularien, die die Durchführbarkeit von Studien gefährden kann<sup>25</sup>. Im Bereich der wissenschaftsinitiierten Studien, die häufig durch öffentliche Förderer oder private Stiftungen finanziert werden, besteht eine besondere Verantwortung, die Qualität der geförderten Studien zu sichern. Dies bezieht sich nicht nur auf die Auswahl und Finanzierung von Anträgen, sondern auch auf die Begleitung und den Abschluss einschließlich der Veröffentlichung der Ergebnisse. Daraus leiten sich die folgenden Empfehlungen ab:

- Die regulatorischen Rahmenbedingungen klinischer Studien (AMG, MPG, ICH-GCP) sind aufwändig und orientieren sich vornehmlich an Studien mit dem Ziel der Marktzulassung. Anpassungen beim Durchführungsaufwand sollten möglich sein,

<sup>23</sup> Impulspapier „Replikation und Reproduzierbarkeit von Ergebnissen in der Medizin und Biomedizin“ der AG „Qualität in der Klinischen Forschung“ der Ständigen Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung, 2018, [http://www.dfg.de/download/pdf/dfg\\_im\\_profil/reden\\_stellungnahmen/2018/180507\\_stellungnahme\\_replizierbarkeit\\_sgkf.pdf](http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/2018/180507_stellungnahme_replizierbarkeit_sgkf.pdf)

<sup>24</sup> <http://www.ich.org/products/guidelines.html>

<sup>25</sup> Al-Shahi Salman R, Beller E, Kagan J., Hemminki E, Phillips RS, Savulescu J, Macleod MR, Wisely J, Chalmers I, 2014: Research: increasing value, reducing waste 3: Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. *Lancet*, Vol. 383, pp. 176–85

wenn nur geringe Studienrisiken oder eine hohe Dringlichkeit bestehen. Initiativen, die Vorschläge für adäquate Anpassungen für andere Studientypen ohne Einschränkungen der Studienqualität bzw. Patientensicherheit erarbeiten, sollten unterstützt werden<sup>26</sup>.

- Ethikkommissionen müssen adäquat ausgestattet und mit den erforderlichen Kompetenzen besetzt sein, um zügige und fundierte Empfehlungen abgeben zu können. Dies schließt insbesondere auch spezielle statistische Expertise zu klinischen Studien ein. Die örtlichen Ethikkommissionen müssen in die Lage versetzt werden, die zukünftigen Anforderungen, die durch die Umsetzung der neuen EU-Verordnung 536/2014 entstehen, angemessen erfüllen zu können.
- An Standorten der Universitätsmedizin sollten Einheiten mit ausgewiesener Expertise in der Regulatorik für eine frühzeitige Beratung und Unterstützung zur Verfügung stehen und genutzt werden (z.B. Koordinierungszentren Klinischer Studien, Zentren Klinischer Studien). Die Grundfinanzierung und die Vorhaltekosten für solche Einheiten sind erheblich und sollten als notwendige Infrastruktur für Klinische Forschung in den Landeszuführungsbeträgen ausreichend und angemessen berücksichtigt werden.
- Die Förderung von klinischen Studien erfordert klare Förderkriterien und Verfahren. Die Förderverfahren sind iterativ zu gestalten, damit vor Studienbeginn die Möglichkeit besteht, auf der Basis von Gutachterempfehlungen qualitative Verbesserungen am Studienprotokoll vorzunehmen und umzusetzen.
- Wenn Studien nicht bei einem Förderer mit Peer-Review-Verfahren eingereicht werden, sollten die Studienprotokolle für prospektive Studien einer unabhängigen Begutachtung durch fachspezifische, studienerefarne Kliniker und Methodiker unterzogen werden. Entsprechende Begutachtungsverfahren können institutionell oder extern z.B. bei Fachgesellschaften angesiedelt sein.
- Forschungsanträge müssen nachvollziehbare Angaben zur wissenschaftlichen Qualifikation der Antragsteller und ihres Umfelds sowie zu den strukturellen Voraussetzungen zur Durchführung klinischer Studien beinhalten. Dazu müssen belegte und gegebenenfalls publizierte Erfahrung im Studienteam abgefragt werden. Die Bewertung von deren Umfang sollte allerdings kontextabhängig erfolgen, um auch Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftlern sowie neuen Studiengruppen Förderchancen zu gewähren.
- Die Begleitung laufender Studien durch die Förderer muss klar strukturiert sein. Aufbauend auf einem angemessenen und zielführenden Berichtswesen müssen Beratungs- und Entscheidungskompetenzen bei den Förderern vorliegen, um bei Bedarf begründete Anpassungen am Studiendesign, der Finanzierung oder eine geregelte vorzeitige Studienbeendigung vorzunehmen.
- Förderformate und Förderbedingungen sind so zu gestalten, dass sie auch komplexe und langdauernde klinische Studien ermöglichen.

---

<sup>26</sup> S. z.B. <http://moretrials.net/>

## Angemessenheit des Studiendesigns, der Methoden und Analysen

Untersuchungen haben gezeigt, dass viele veröffentlichte Studien keine ausreichende, der Fragestellung angemessene, statistische Planung und Auswertung aufweisen<sup>27</sup>. Auch fehlen häufig Maßnahmen, um einen potentiellen Bias bei der Planung, Durchführung und Auswertung zu reduzieren. Folgende Maßnahmen sollten ergriffen werden, um dies zu verbessern:

- Bei der Planung ist frühzeitig biometrische Expertise hinzuzuziehen.
- Ein Analyseplan ist vor Studienbeginn vollständig auszuarbeiten und festzulegen.
- Methodenforschung zu neuen Studiendesigns (z.B. Adaptive Designs, Studien mit kleinen Fallzahlen) und deren Validierung ist durch öffentliche Förderer zu unterstützen.
- Die Validierung von Surrogatparametern, die insbesondere in früheren Studienphasen erforderlich sind, sollte durch entsprechende Fördermöglichkeiten unterstützt werden.

## Studiendaten

Die im Rahmen von klinischen Studien erhobenen Daten müssen gemäß den gesetzlichen Vorgaben (AMG, MPG) bzw. den Empfehlungen zur guten Wissenschaftlichen Praxis erhoben, qualitätsgesichert und archiviert werden. Folgende Maßnahmen sollten dabei besonders berücksichtigt werden:

- Wie die Ergebnisse der ADAMON-Studie<sup>28</sup> zeigen, gibt es zwischen Studien, die ein vollumfängliches Datenmonitoring bzw. ein dem Risiko der Studie angepasstes Monitoring implementiert haben, keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Feststellung von Protokollverletzungen. Die Konzepte zur Datenprüfung und das vorgeschriebene Monitoring sollten daher an die jeweilige Risikostufe der Studie angepasst werden und dafür auch der gesetzliche Rahmen gegeben sein.
- Die Möglichkeiten der Digitalisierung sollten genutzt werden, um verstärkt auch off-site Monitoring und Plausibilitäts-gestützte Algorithmen für die Qualitätssicherung der Daten einzusetzen. Projekte zur Weiterentwicklung solcher Ansätze sind durch öffentliche Förderer zu unterstützen.
- Bei der Studienkonzeption müssen frühzeitig die Prozesse der Qualitätssicherung sowie die Aufgaben des Data Safety Monitoring Boards (DSMB) adäquat zu den Studienrisiken festgelegt werden. Das DSMB ist den Aufgaben entsprechend mit unabhängiger Expertise zu besetzen<sup>29</sup>.

<sup>27</sup> Ioannidis JPA, Greenland S, Hlatky MA, Khoury MJ, Macleod MR, Moher D, Schulz KF, Tibshirani R, 2014: Research: increasing value, reducing waste 2: Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet*, Vol. 383, pp. 166–75

<sup>28</sup> ADAMON (Risk-adapted monitoring is not inferior to extensive on-site monitoring: Results of the ADAMON cluster-randomised study.)

Brosteanu O, Schwarz G, Houben P, Paulus U, Strenge-Hesse A, Zettermeyer U, Schneider A, Hasenclever D. *Clin Trials*. 2017 Dec;14(6):584-596. doi: 10.1177/1740774517724165. Epub 2017 Aug 8.

<sup>29</sup> EMA Guideline on Data Monitoring Committees, 2005,

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003635.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003635.pdf)

## Studienberichte und Veröffentlichungen

Viele Untersuchungen zeigen, dass unabhängig von Studienart und Sponsor deutlich mehr Studien mit positiven Ergebnissen veröffentlicht werden als Studien ohne Wirksamkeitsnachweis<sup>30</sup>. Zudem sind viele veröffentlichte Publikationen zu Studienergebnissen unvollständig oder inkonsistent<sup>31</sup>. Um dem entgegenzuwirken, sollten folgende Maßnahmen getroffen werden:

- Die Förderer sollten darauf bestehen, dass grundsätzlich alle Studien unabhängig von ihrem Ergebnis veröffentlicht werden. Vorzugsweise sollte dies in Form einer international sichtbaren Publikation der Ergebnisse in wissenschaftlichen, öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften erfolgen. Die jeweiligen Beiträge aller Autoren sind darin darzustellen und die Journale aufgefordert, dies zu ermöglichen.
- Die Publikation der Ergebnisse soll in einem angemessenen Zeitraum von maximal zwei Jahren nach Schließung der Studiendatenbank geschehen. Abschlussberichte sollten erst anerkannt werden, wenn die primären Studienergebnisse veröffentlicht wurden. Ausnahmen davon müssen sehr gut begründet werden.
- Eine Zusammenfassung der Ergebnisse und ein Verweis auf die Veröffentlichung muss spätestens zu gleicher Zeit auch in dem öffentlich zugänglichen Studienregister hinterlegt werden, sofern gesetzliche Regelungen nicht schon eine frühere Veröffentlichung eines Ergebnisberichts erfordern. Die bestehenden Studienregister, insbesondere das Deutsche Register für Klinische Studien (DRKS), müssen eine strukturierte Darstellung der Ergebnisse ermöglichen.
- In Förderanträgen, aber auch in Studienregistern sowie in den Ergebnispublikationen sollten die Kriterien und der Zugangsweg zu den Studiendaten (*data sharing plan*) zur Auswertung durch Dritte festgeschrieben und transparent gemacht werden<sup>32</sup>.
- Für Berichte, Veröffentlichungen und Studiendokumentationen sollte die Verwendung der Richtlinien der EQUATOR-Netzwerks<sup>33</sup> verbindlich durch Journale und Förderer festgeschrieben werden.
- Kliniker und Methodiker sollten Anerkennung und Unterstützung für ihre aktive Mitarbeit in nationalen sowie internationalen Netzwerken zur wissenschaftsgeleiteten Erarbeitung und Umsetzung von Standards im Bereich klinischer Studien finden (z.B. EQUATOR-Netzwerk o.a.).

---

<sup>30</sup> Chan AW, Song F, Vickers A, Jefferson T, Dickersin K, Gøtzsche PC, Krumholz HM, Ghersi D, van der Worp HB, 2014: Research: increasing value, reducing waste 4: Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet*, Vol. 383, pp. 257–66

<sup>31</sup> Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, Boutron I, Clarke M, Julious S, Michie S, Moher D, Wager E, 2014: Research: increasing value, reducing waste 5: Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet*, Vol. 383, pp. 267–76

<sup>32</sup> Stellungnahme der Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung gemeinsam mit dem MFT, dem KKS-Netzwerk und der TMF zum Vorschlag des ICMJE zur Bereitstellung von Primärdaten klinischer Studien

([http://www.dfg.de/download/pdf/dfg\\_im\\_profil/reden\\_stellungnahmen/2016/161103\\_comments\\_icmje\\_initiative.pdf](http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/2016/161103_comments_icmje_initiative.pdf))

<sup>33</sup> <http://www.equator-network.org/>

### **Zusammenfassung**

- Die Sicherstellung einer hohen Qualität klinischer Studien ist aufgrund der Rechte und zum Schutz der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, zur Einhaltung der Regeln der guten Klinischen Praxis und vor dem Hintergrund beschränkter Ressourcen zwingend erforderlich.
- Die Auswahl von Themen und Studienfragen bedürfen einer sorgfältigen inhaltlichen Prüfung und Begründung.
- Die Angemessenheit des Studiendesigns, der Methoden und Analysen ist durch Einbeziehung entsprechender Expertise und durch sorgfältige Planung sicher zu stellen.
- Neben den gesetzlichen Vorgaben bedarf es Konzepte zur Datenprüfung sowie zum Risiko-adaptierten Monitoring.
- Klinische Studien sind unabhängig von ihrem Ergebnis max. zwei Jahre nach Schließung der Studiendatenbank gemäß den Richtlinien des EQUATOR-Netzwerks zu veröffentlichen. Kriterien und Zugangswege zur Nachnutzung von Studiendaten sind transparent zu machen.

## **Zusammensetzung der Ständigen Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung**

### **Mitglieder der Senatskommission**

Vorsitz: Professorin Dr. Leena Bruckner-Tuderman, Freiburg

Professor Dr. Christopher Baum\*, Hannover

Professor Dr. Klaus-Michael Debatin, Ulm

Professor Dr. Georg Duda, Berlin

Professor Dr. Bernd Fleischmann, Bonn

Professorin Dr. Simone Fulda\*, Frankfurt

Professorin Dr. Annette Grüters-Kieslich\*, Berlin

Professor Dr. Wolfgang Herr\*, Regensburg

Professor Dr. Wieland B. Huttner, Dresden

Professor Dr. Jörg Kalff, Bonn

Professorin Dr. Christine Klein, Lübeck

Professor Dr. Heyo Klaus Kroemer, Göttingen

Professor Dr. Andreas Meyer-Lindenberg\*, Mannheim

Professorin Dr. Erika von Mutius\*, München

Professorin Dr. Elke Roeb\*, Gießen

Professor Dr. Hendrik Schulze-Koops\*, München

Professorin Dr. Esther von Stebut-Borschitz, Mainz

Professorin Dr. Brigitte Vollmar, Rostock

### **Gäste**

Jana Holland LL.M., Bonn

Dr. Renate Loskill, Berlin

Dr. Beatrix Schwörer, Köln

Dr. Frank Wissing\*, Berlin

### **Betreuung der Kommission und der Arbeitsgruppe „Klinische Studien“ seitens der DFG-Geschäftsstelle**

Dr. Eckard Picht, Bonn

### **Kommissionssekretariat**

Dr. Karin Werner, Freiburg

Corina Schnabel M.A., Freiburg

### **Webseite der Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung**

[www.dfg.de/sgkf](http://www.dfg.de/sgkf)

\* Mitglieder der AG „Klinische Studien“ unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops.







**Deutsche Forschungsgemeinschaft**

Kennedyallee 40 · 53175 Bonn

Postanschrift: 53170 Bonn

Telefon: +49 228 885-1

Telefax: +49 228 885-2777

[postmaster@dfg.de](mailto:postmaster@dfg.de)

[www.dfg.de](http://www.dfg.de)