



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Methodische Grundlagen

Dr. rer. nat. Kathrin Klinge- Projektmanagement
 Zentrum für Klinische Studien
 Universität zu Lübeck
Kathrin.klinge@uni-luebeck.de- Tel. 0451 500 51707

IM FOCUS DAS LEBEN



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Regulatorische Grundlagen

- **Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG, neue Gesetzgebung)**
 - § 4 Sonstige Begriffsbestimmungen
- **Verordnung (EU) Nr. 536/2014 vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln (EU-VO)**
 - Art. 2 Begriffsbestimmungen
- **General Considerations for Clinical Studies ICH E8 (R1)**
 - 4. Drug Development Planning (R1)
 - Annex
- **Statistical Principles for Clinical Trials ICH E9 (R1)**



Agenda



- Ziele der Arzneimittelprüfung
 - Definitionen
- Phasen der Arzneimittelentwicklung (I – IV)
 - Studienphasen und Studientypen
- Biometrische Grundlagen
 - Methodische Grundprinzipien
- Studiendesigns
 - Parallelgruppendesign
 - Crossover-Studiendesign
 - (Gruppen)sequentielles Studiendesign



Ziele der Arzneimittelprüfung

Prüfung auf Sicherheit und
Wirksamkeit eines Arzneimittels



Definition „Klinische Studie“ EU-VO 536/2014:

jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist,

- a) die **klinischen, pharmakologischen** oder sonstigen **pharmakodynamischen Wirkungen** eines oder mehrerer **Arzneimittel** zu erforschen oder zu bestätigen,
- b) jegliche **Nebenwirkungen** eines oder mehrerer Arzneimittel festzustellen oder
- c) die **Absorption**, die **Verteilung**, den **Stoffwechsel** oder die **Ausscheidung** eines oder mehrerer Arzneimittel zu untersuchen,

mit dem Ziel, die **Sicherheit** und/oder **Wirksamkeit** dieser Arzneimittel festzustellen.



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Ziele der Arzneimittelprüfung

Prüfung auf Sicherheit und
Wirksamkeit eines Arzneimittels



Definition „Klinische Studie“ EU-VO 536/2014:

jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist,

- a) die **klinischen, pharmakologischen** oder sonstigen **pharmakodynamischen Wirkungen** eines oder mehrerer **Arzneimittel** zu erforschen oder zu bestätigen,
- b) jegliche **Nebenwirkungen** eines oder mehrerer Arzneimittel festzustellen oder
- c) die **Absorption**, die **Verteilung**, den **Stoffwechsel** oder die **Ausscheidung** eines oder mehrerer Arzneimittel zu untersuchen,

mit dem Ziel, die **Sicherheit** und/oder **Wirksamkeit** dieser Arzneimittel festzustellen.

Klinische Prüfung:

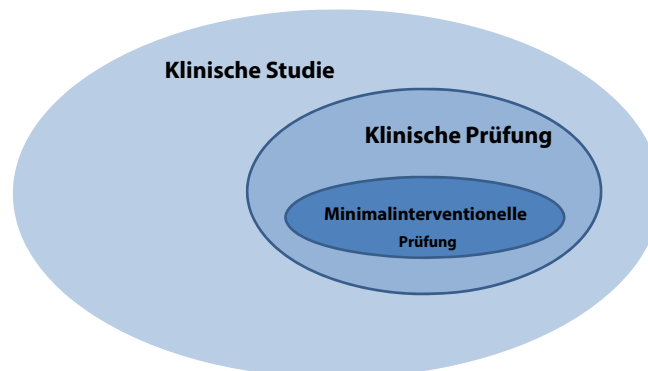
eine klinische **Studie**, die **mindestens eine** der folgenden **Bedingungen** erfüllt:

- a) Der Prüfungsteilnehmer wird **vorab** einer bestimmten **Behandlungsstrategie zugewiesen**, die nicht der normalen klinischen Praxis des betroffenen Mitgliedstaats entspricht;
- b) die Entscheidung, die **Prüfpräparate zu verschreiben**, wird **zusammen mit der Entscheidung** getroffen, **den Prüfungsteilnehmer in die klinische Studie aufzunehmen**, oder
- c) an den Prüfungsteilnehmern **werden diagnostische oder Überwachungsverfahren** angewendet, die **über die normale klinische Praxis hinausgehen**



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Ziele der Arzneimittelprüfung: Definitionen



**Geltungsbereich
der
EU-VO 536/2014**



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Ziele der Arzneimittelprüfung: Definitionen



Minimalinterventionelle klinische Prüfung

- **klinische Prüfung**, die alle folgenden Bedingungen erfüllt:
 - die Prüfpräparate (außer Placebos) sind **zugelassen**;
 - Verwendung gemäß **Zulassung** oder **evidenzbasierte Verwendung** und
 - **zusätzliche diagnostische oder Überwachungsverfahren** stellen im Vergleich zur normalen klinischen Praxis nur **minimales zusätzliches Risiko bzw. Belastung** für die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer dar

8

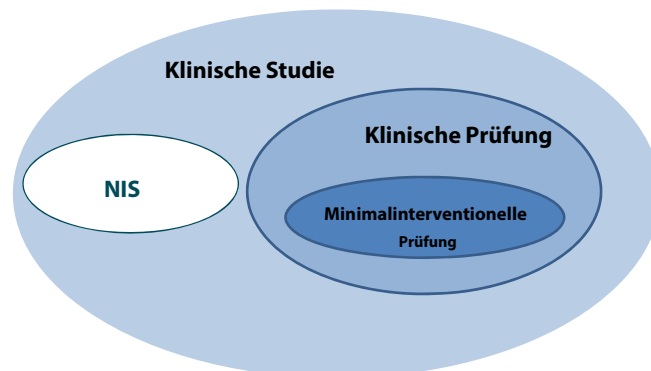
Grundlagenkurs AMG: Methodische Grundlagen | ZKS Lübeck | Kathrin Klinge | 07.05.2026

IM FOCUS DAS LEBEN



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Ziele der Arzneimittelprüfung: Definitionen



**Geltungsbereich
der
EU-VO 536/2014**

9

Grundlagenkurs AMG: Methodische Grundlagen | ZKS Lübeck | Kathrin Klinge | 07.05.2026

EU-VO 536/2014 Art. 2 Abs. 2 Nrn. 1 – 4

IM FOCUS DAS LEBEN



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Ziele der Arzneimittelprüfung: Definitionen



Nichtinterventionelle Studie: (NIS):

- Definition: Eine klinische **Studie**, die **keine** klinische **Prüfung** ist
- Z.B. Anwendungsbeobachtungen



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Phasen der Arzneimittelentwicklung



5 Jahre

2 Jahre

7 Jahre



- Sicherheitsanalyse
- Pharmakologie

Zellen

Tiermodelle

Phase I

Phase II

Phase III

Phase IV



Zulassung

10.000 Moleküle

250 Moleküle

5 Moleküle

1 Molekül



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Phasen der Arzneimittelentwicklung



Präklinische Mindestanforderungen für First-in-Man bei Arzneimitteln:

„Eine klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn eine dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende pharmakologisch-toxikologische Prüfung des Arzneimittels durchgeführt worden ist“



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Phasen der Arzneimittelentwicklung



- „**First in man**“
 - Verträglichkeit des Wirkstoffs
 - Aufnahme im menschlichen Körper/Pharmako-kinetik Wirkweise
 - I. d. R. gesunde Freiwillige
 - ⇒ Human pharmacology
- **Dosisoptimierung**
 - Ermittlung von Nebenwirkungen
 - Patienten
 - Kontrollgruppe
 - ⇒ Therapeutic exploratory
- Vergleich mit Standardtherapie oder Placebo
 - Kontrollgruppe
 - **Dosisoptimierung**
 - Ermittlung von selteneren Nebenwirkungen
 - **Zulassung**
 - ⇒ Therapeutic confirmatory
- therapeutischen Einsatz eines zugelassenen Medikaments **in der breiten Anwendung untersuchen**
 - Bestätigung der Nutzen-Risiko-Abwägung
 - Spezielle Patientengruppen
 - Feststellung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
 - ⇒ Therapeutic use





UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Biometrische Grundlagen



Vergleich mit dem
bisherigen Goldstandard/
Placebo

**Methodische
Grundprinzipien**



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Methodische Grundprinzipien



Kontroll-/ Vergleichstherapie

Studientherapie

- zu untersuchendes, innovatives (?) Therapiekonzept

Kontrollgruppe

- Placebo: selbst weitestgehend „wirkungslos“
- Allgemein akzeptierte Standardtherapie



Quelle: Clipart Microsoft Office



**Trennung der Effekte der Studientherapie von anderen
Effekten/Faktoren**



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Biometrische Grundlagen



Vergleich mit dem
bisherigen Goldstandard/
Placebo

Strukturgleichheit der zu
vergleichenden Gruppen

**Methodische
Grundprinzipien**



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Methodische Grundprinzipien



Strukturgleichheit

Randomisierung

- Die zufällige Zuteilung der Studienteilnehmer zu der Behandlungsgruppe nach Einwilligung

➡ **Egalisiert alle Einflüsse**

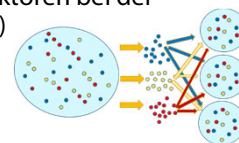
Stratifikation

- Die Berücksichtigung von möglichen, vorab bekannten Einflussfaktoren bei der Randomisierung (Zentrumseffekte, Altersklassen, Geschlecht etc.)

➡ **Egalisiert einzelne Einflüsse**



Quelle: Clipart Microsoft Office





Methodische Grundprinzipien



Quelle: Clipart Microsoft Office

Randomisierungsverfahren (1):

- **Quasi-Randomisierung:**
 - Z.B. abwechselnde Zuweisung (A-B-A-B-A-B)
- **Einfache, nicht eingeschränkte Randomisierung:**
 - Zuteilung erfolgt zufällig ohne Einschränkungen (A-B-B-B-A-B-AA...)

ICH E9



Methodische Grundprinzipien



Quelle: Clipart Microsoft Office

Randomisierungsverfahren (2):

- **Block-Randomisierung, Balancierte Randomisierung:**
 - Die N einzuschließenden (und unbekannt) Patienten werden vor Studienbeginn in Blöcke aufgeteilt.
 - In jedem Block ist dann das Verhältnis der Behandlungsarten berücksichtigt. Die Randomisierungsliste besteht dann aus den Kompositionen der einzelnen Blöcke.

Block I (20 Pat.):
 5 x Behandlungsarm A (männlich)
 5 x Behandlungsarm A (weiblich)
 5 x Behandlungsarm B (männlich)
 5 x Behandlungsarm B (weiblich)

Block II (20 Pat.):
 5 x Behandlungsarm A (männlich)
 5 x Behandlungsarm A (weiblich)
 5 x Behandlungsarm B (männlich)
 5 x Behandlungsarm B (weiblich)

Block III (20 Pat.):
 5 x Behandlungsarm A (männlich)
 5 x Behandlungsarm A (weiblich)
 5 x Behandlungsarm B (männlich)
 5 x Behandlungsarm B (weiblich)

ICH E9



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Methodische Grundprinzipien



Quelle: Clipart Microsoft Office

Randomisierungsverfahren (3):

- **Adaptive Randomisierung:**

- Dynamische Randomisierung während der Studie abhängig von der bisherigen Verteilung der Behandlungen in den einzelnen *Strata*.

ICH E9



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Biometrische Grundlagen



Vergleich mit dem
bisherigen Goldstandard/
Placebo

Strukturgleichheit der zu
vergleichenden Gruppen

**Methodische
Grundprinzipien**

Beobachtungsgleichheit

Behandlungsgleichheit

ICH E9



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Methodische Grundprinzipien



Behandlungs- und Beobachtungsgleichheit durch Verblinden

open label (vermeiden)

- jeder (Patient und Arzt) kennt die Therapie

single blind 🧐

- der Patient kennt die Therapie nicht, aber der Arzt kennt sie

double blind (perfekt) 🧐🧐

- weder Arzt noch Patient kennen die tatsächliche Therapie



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Methodische Grundprinzipien



Beobachtungsgleichheit

- prospektiv (so wird's gemacht)
 - Daten werden in der Zukunft erst generiert, Fragestellung ist vorab definiert, gleicher CRF, gleiche Motivation
- retrospektiv (so nicht)
 - bereits vorhandene Daten und nachträglich definierte Fragestellung

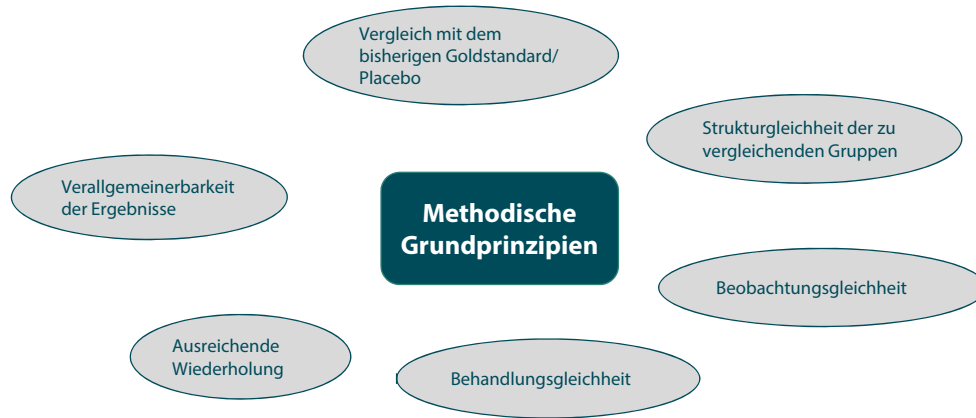


Quelle: Clipart Microsoft Office



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Biometrische Grundlagen



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Methodische Grundprinzipien




Verallgemeinerbarkeit

Mono – oder Multizentrisch
National oder Multinational




Quelle: Clipart Microsoft Office

- die Teilnahme vieler Zentren und Länder macht die Ergebnisse eher allgemeingültig und auf die Allgemeinheit übertragbar (ethnische Gruppen beachten)
- jedes Zentrum sollten eine Mindestzahl an Patienten einbringen



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Biometrische Grundlagen

Randomisierte und kontrollierte klinische Studie (RCT):

Vergleich mit dem bisherigen Goldstandard/ Placebo

Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse

Methodische Grundprinzipien

Strukturgleichheit der zu vergleichenden Gruppen


Ausreichende Wiederholung

Beobachtungsgleichheit


Behandlungsgleichheit

27 Grundlagenkurs AMG: Methodische Grundlagen | ZKS Lübeck | Kathrin Klinge | 07.05.2026

ICH E9
IM FOCUS DAS LEBEN



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Methodische Grundprinzipien

- Weitere methodische Prinzipien:

Prinzip	Zweck
Klinisch relevantes Zielkriterium	Klinische Relevanz des Ergebnisses
Statistische Fallzahlplanung	Beschränkung des Zufallsfehlers
Intention-to-treat Auswertung	Erhalt der Strukturgleichheit
Weiterbeobachtung der Patienten nach Protokollabweichung	Voraussetzung für Intention-to-treat Auswertung
Geplante Subgruppenanalysen	Interpretierbarkeit der Studienergebnisse

28 Grundlagenkurs AMG: Methodische Grundlagen | ZKS Lübeck | Kathrin Klinge | 07.05.2026

ICH E9
IM FOCUS DAS LEBEN



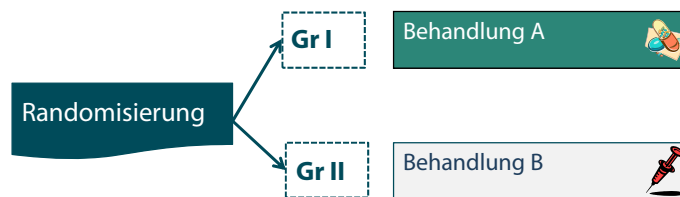
UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Studiendesign: Parallelgruppen-Design



- **Jeder Patient erhält nur eine Behandlung**

➔ die Behandlungen werden in **separaten** Gruppen (Stichproben) untersucht



ICH E9



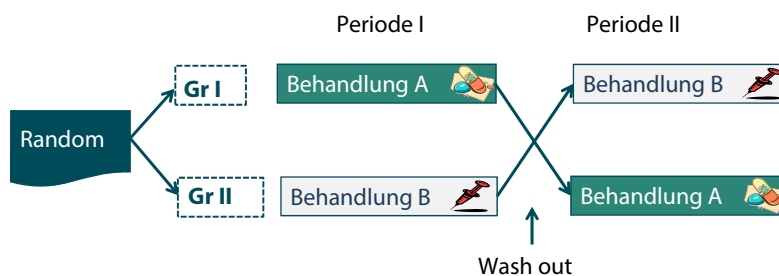
UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Studiendesign: Crossover-Studiendesign



- **Jeder Patient erhält in randomisierter Abfolge jede Behandlung**

➔ Die Behandlungen werden in den **selben** Stichproben untersucht



ICH E9

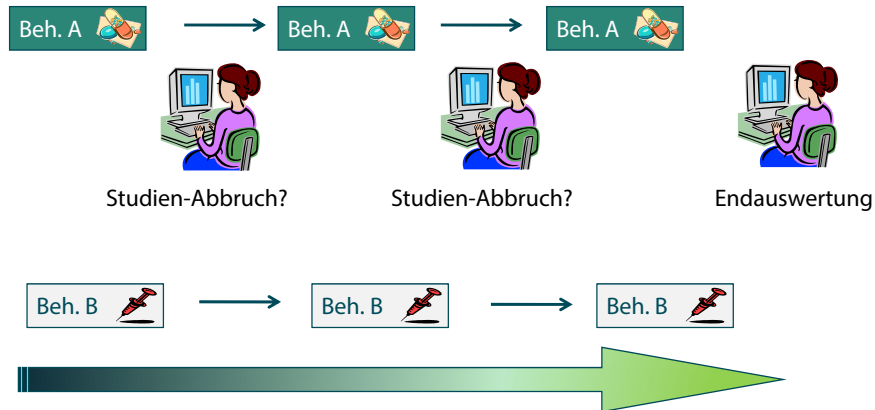


UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Studiendesign: (Gruppen-) Sequentielles Design



Zwischenauswertungen



31 Grundlagenkurs AMG: Methodische Grundlagen | ZKS Lübeck | Kathrin Klinge | 07.05.2026

ICH E9
IM FOCUS DAS LEBEN

UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Take Home Messages



Die **Phasen der Arzneimittelentwicklung** umfassen:

- **Entdeckung und Entwicklung:** Identifizierung neuer Wirkstoffe
- **Präklinische Forschung:** Labor- und Tierversuche zur Bewertung der Sicherheit
- **Klinische Versuche:** Durchführung von klinischen Prüfungen am Menschen
in mehreren Phasen (**Phase I, II, III**).
- **Zulassung:** Prüfung durch Behörden
- **Nach der Markteinführung:** Überwachung in der breiten Anwendung

32 Grundlagenkurs AMG: Methodische Grundlagen | ZKS Lübeck | Kathrin Klinge | 07.05.2026

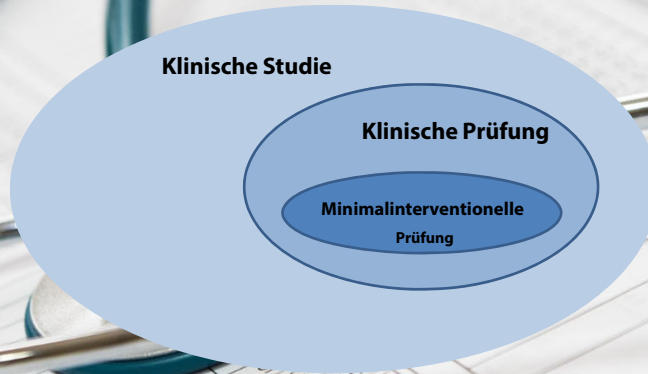
IM FOCUS DAS LEBEN



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Take Home Messages



Geltungsbereich der EU-VO 536/2014



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Take Home Messages

Optimale Klinische Prüfung:

- Prospektiv:
- Multizentrisch
- Doppelblind
- Randomisiert und stratifiziert
- Kontrolliert mit Placebo und Standardtherapie

➔ **Randomisierte und kontrollierte Studie (RCT)**



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



HABEN SIE NOCH FRAGEN?



Quelle: Clipart Microsoft Office