

Evaluation of clinical trials by Ethics Committees in Germany: Experience of applicants with the review of requests for opinion of the Ethics Committees - results of a survey among members of the German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies (VFA)

Abstract

The review of requests for a positive opinion of the ethics committees (application procedure) as a requirement to start a clinical trial in Germany has been completely redesigned with the transposition of EU Directive 2001/20/EC in the 12th Amendment of the German Medicines Act in August 2004. The experience of applicants (sponsors, legal representatives of sponsors in the EU and persons or organizations authorized by the sponsors to make the application, respectively) in terms of interactions with the ethics committees in Germany has been positive overall, especially with respect to ethics committee adherence to the statutory timelines applicable for review of requests. However, inconsistencies between ethics committees exist in terms of the form and content of the requirements for application documents and their evaluation.

With the objective of further improving both the quality of applications and the evaluation of those applications by ethics committees, a survey among members of the German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies (VFA) was conducted from January to April 2008. Based on reasoned opinions issued by the respective ethics committee in charge of the coordinating principal investigator (coordinating ethics committee), the type and frequency of formal and content-related objections to applications according to § 7 of the German Good Clinical Practice (GCP) Regulation were systematically documented, and qualitative and quantitative analyses performed. 21 out of 44 members of the VFA participated in the survey. 288 applications for Phase I–IV studies submitted between January and December 2007 to 40 ethics committees were evaluated.

This survey shows that about one in six applications is incomplete and has formal and/or content objections, respectively, especially those that pertain to documents demonstrating the qualification of the investigator and/or suitability of the facilities. These objections are attributable to some extent to the differing and/or unclear requirements of the individual ethics committees on the content and comprehension of the submission documents. However, applicants also need to pay more attention to the completeness and validity of the submission documents. The majority of content-related objections apply to the patient information and consent documents and study protocols submitted. Applicants on average acted upon only 3 out of 4 objections, for various reasons: the relevant information was already given in the submitted documents, but had not been taken into consideration by the ethics committees; objections were not applicable; objections lacked a legal basis. In such cases the applicants made reference to the specific information already submitted or gave reasons for not acting on the objection. This course of action was accepted by the ethics committees, with few exceptions. The survey sheds light on the existing inconsistencies in the evaluations of applications by the various ethics committees and suggests ways in

Hagen Russ¹
Susanne Busta²
Axel Riedel³
Gereon Zöllner⁴
Bertfried Jost¹

1 Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany

2 Bristol-Myers-Squibb GmbH & Co. KGaA, Munich, Germany

3 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Germany

4 Wyeth Pharma GmbH, Münster, Germany

which the existing constructive dialogue between applicants and ethics committees may provide a basis to further harmonize both the requirements regarding form and content of application documents, and the criteria for evaluation of applications by ethics committees within the legal framework.

Keywords: ethics committees, application procedure, formal and content-related objections, clinical trials

Introduction

The 12th Amendment of the German Medicines Act (AMG) [1] implemented Council Directive 2001/20/EC [2] in national law in Germany in August 2004. Further resultant changes and requirements of the later Council Directive 2005/28/EC [3] were transposed to German law in the German GCP Regulation (GCP R) [4].

Implementation of the directives has brought about many fundamental legal changes in the processing and conduct of clinical trials in Germany. These include authorization of a clinical trial by the competent regulatory authority (German Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) or Paul Ehrlich Institute (PEI)) and a positive opinion from the competent ethics committee (coordinating ethics committee) as criteria for clinical trial initiation. The general and particular requirements for a clinical trial and the procedures concerning the regulatory authority and ethics committees in Germany are set forth in German Medicines Act (AMG) §§ 40 to 42. The documents to be submitted to the competent regulatory authority and ethics committees, and the procedure and time limits for ethics committee review are specified in greater detail in GCP R § 7 and § 8. The documents to be submitted to the competent regulatory authority and ethics committees are not identical. For instance, the ethics committees additionally requires specific documents on the suitability of the investigational site and qualifications of the investigator, as well as submission of a patient informed consent document.

Recent experience and insights of applicants with ethics committee review of clinical trials are presented in the following. The analysis looks at form and content-related objections of coordinating ethics committees in their response to requests for a positive opinion. The conclusions reached are intended as a basis for improving the quality of applications and to facilitate further harmonization of the review process by ethics committees.

Methods

A VFA Clinical Research/Quality Assurance Subcommittee working party designed a survey (Attachment 1, Attachment 2) intended to investigate the type and frequency of formal and content-related objections in the decisions of coordinating ethics committees after first application for a clinical trial pursuant to GCP R § 7 (1–3). The survey questions asked for the number of first applications in the period from January to December 2007, the clinical

trial phase, therapeutic indication, and respective coordinating ethics committee. Other questions asked for information on the number of formal and content-related objections per study application along with a brief description of the case in question, the subjective evaluation and the applicant's response to the objections, and the ethics committee's decision in each case. The respondent companies also classified the objections into 6 pre-specified evaluation categories. These were: Formal deficiencies pursuant to GCP R § 8 (1) as well as 5 categories of content-related objections regarding patient information and consent document, trial protocol content, investigator and site qualifications, other application documents pursuant to GCP R § 7 (2) and (3), and requests, remarks and recommendations not directly related to the application documents submitted pursuant to GCP R § 7 (2) and (3), called "miscellaneous" here (see Figure 1).

Survey

The survey was performed from January to April 2008 among VFA member companies and was in relation to first applications dating from January to December 2007. Of the 44 companies organized in the VFA and included in the survey, 22 companies are re-presented on the VFA Clinical Research/Quality Assurance Subcommittee. 21 of those 22 took part in the survey. Survey evaluation was based on the above-described particulars on 288 applications of those 21 companies at 40 ethics committees. These account for about 21% of the 1400 applications for authorization of commercial and non-commercial clinical trials submitted to the regulatory authorities in 2007 [5], [6].

Results

A breakdown by clinical trial phase and therapeutic indication for the 288 evaluated applications is given in Table 1 and Table 2.

Frequency of formal and content-related objections in relation to total objections

53% of the total 1299 ethics committee objections reported were in reference to the patient information and consent document, followed by 19% objections related to the submitted trial protocol (Figure 1). 7% of total objections were due to formal deficiencies pursuant to GCP R § 8 (1) and 7% were due to formal deficiencies in other

Table 1: Breakdown of evaluated applications by clinical phase I–IV

Clinical trial phase	Number (n)	Proportion (%)
Phase I	50	17.4
Phase II	86	29.9
Phase III	132	45.8
Phase IV	18	6.2
Not stated	2	0.7

Table 2: Breakdown of evaluated applications by therapeutic indication

Therapeutic indication	Number (n)	Proportion (%)
Oncology	50	17.3
Neurology/Psychiatry	43	14.9
Pulmonology	35	12.1
Cardiology/Angiology	23	8.0
Infectology	18	6.2
Another 13 therapeutic indications		< 5.0
Not stated	30	11.0

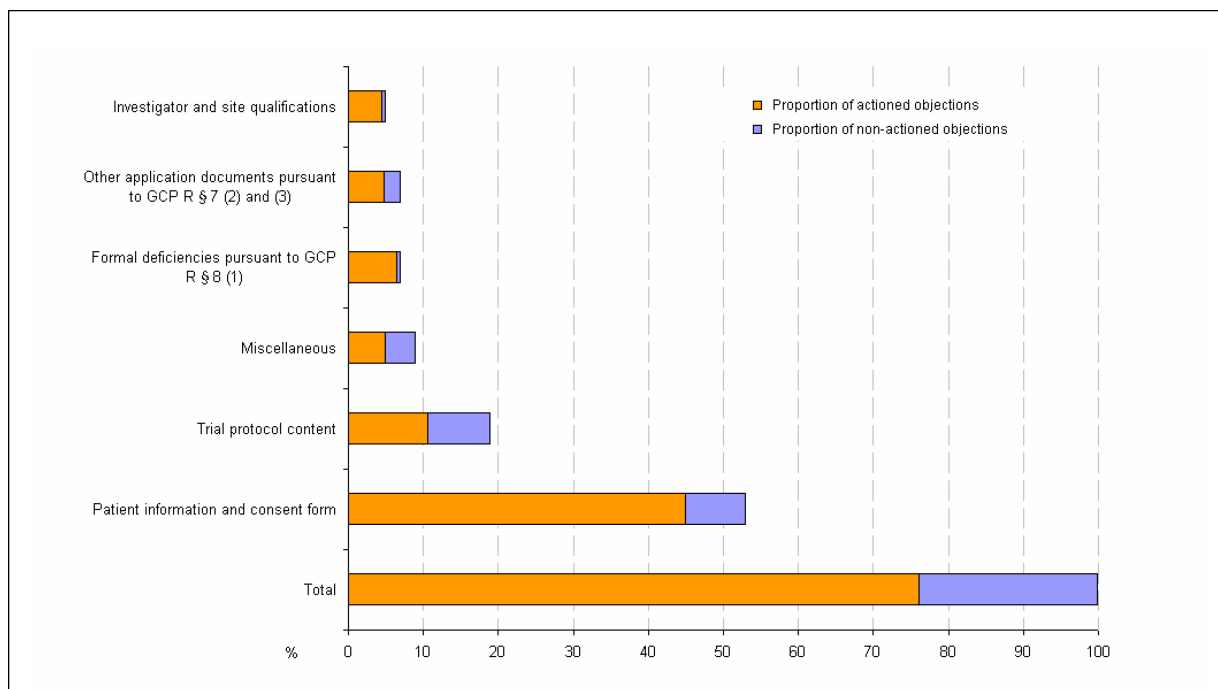


Figure 1: Breakdown of formal and content-related objections as a percentage of total objections (Phase I to IV)

application documents pursuant to GCP R § 7 (2) and (3). Only 5% of total objections were in relation to specific documents on the site or investigators. 9% of objections came under the categories of requests, remarks and recommendations not directly related to the application documents submitted pursuant to § 7 (2) and (3) (called “miscellaneous” here). The distribution pattern for review by the ethics committees of state medical boards and university hospitals is virtually identical.

It is interesting to note that applicants did not act on 24% of objections: either because the relevant information was already given in the submitted documents, but had not been taken into consideration by the ethics committees, or because the objections lacked a legal basis. In such cases, the applicants made reference to the submitted documents or provided detailed explanations for not acting on the objections. Ethics committees accepted this, with 5 exceptions. The proportion of non-actioned

objections was highest in the categories of „Trial protocol content“ (44%), „Other documents pursuant to GCP R § 7 (2) and (3)“ (33%), and „Miscellaneous“ (46%). Applicants acted on the majority of objections in the categories „investigator and site qualifications“ and „patient information and consent document“, with actioning rates of 87% and 85%, respectively.

Frequency of formal and content-related objections in relation to study applications

A look at study applications in terms of formal and content-related objections (cf. Figure 2) shows that 78.5% of all study applications (76% Phase I; 79% Phase II–IV) received at least one objection relating to the submitted patient information and consent document, and 45.1% of all study applications (42% Phase I; 45.8% Phase II–IV) received at least one objection in terms of trial protocol content. The proportion of incomplete applications with formal objections was 16% in this survey (10% Phase I and 17.2% Phase II–IV). 24 out of the 288 study applications (total 8.3%; 14% of Phase I and 7.1% of Phase II–IV studies) had neither formal nor content-related objections, while 3 study applications were rejected on grounds of study design. The 10-day time limit for formal ethics committee review was missed only in the case of a single application. The ethics committee exceeded the 60-day processing time for content-based review for a total of 8 applications (2.8%).

Breakdown of study applications and breakdown of frequency of formal and content-related objections in relation to the ethics committees involved in the survey

54.9% of the 288 study applications were submitted to 14 state/medical board ethics committees. 45.1% were submitted to 26 university hospital ethics committees. Only 10 (25%) of the total of 40 ethics committees involved in this survey each reviewed at least 10 applications, amounting to a total of 155 applications and hence accounting for more than half (53.8%) of all study applications.

Figure 3 shows the number of study applications per ethics committee.

Stratification into two groups of all the ethics committees involved in this survey by the number of applications reviewed by each (cf. Table 3) shows that 23 ethics committees (57.5%) each reviewed only up to 5 study applications (total 78), i.e. 27.1% of all study applications. These ethics committees on average raised more objections per application than the committees in the ethics committee group that each reviewed more than 5 applications. The latter ethics committees were much more homogeneous overall in their review of study applications. This

ethics committee group represents 42.5% of the 40 involved ethics committees and reviewed 72.9% of the total 288 study applications.

The frequency distribution of the objections matched to the respective review categories (trial protocol content, investigator and site qualifications etc.) shows a very heterogeneous picture between the ethics committees (Figure 4).

Type of formal and content-related objections

Pursuant to GCP R § 8, content-related review by an ethics committee begins only after the application has been deemed in order. If there are formal deficiencies, i.e. missing or incomplete documents pursuant to GCP R § 7 (2) and (3), the applicant has 14 calendar days in which to address those deficiencies. The 30-day (for mono-centre clinical trials) and 60-day time limit (for multi-centre clinical trials) for content-related review of the study application begins only after receipt of an application deemed to be in order. Incomplete applications defer the review phase and prolong the overall procedure. The formal and content-related objections are listed in the following in descending order of frequency.

Formal objections

These are the most common formal deficiencies pursuant to GCP R § 8 (1):

- Missing or incomplete information on the qualifications of investigators/and or site suitability, e.g. missing proofs of qualifications (CVs, GCP knowledge), inadequate description of patient recruitment process, and incomplete representations of investigative site capacity
- Missing statement on inclusion of any persons dependent upon the sponsor or investigator pursuant to GCP R § 7 (3) (4)
- Missing statement on compliance with data protection pursuant to GCP R § 7 (3) (15)
- Missing or inadequate proof of insurance pursuant to GCP R § 7 (3) (13)

Content-related objections

In keeping with the outcome of the survey, by far the most common content-related objections concern the submitted *patient information and consent documents*. Typical objections:

- Present patient information in language accessible to laypersons and explain jargon
- Present patient information with contact details and address of investigator/site, e.g. in the form of letter-head

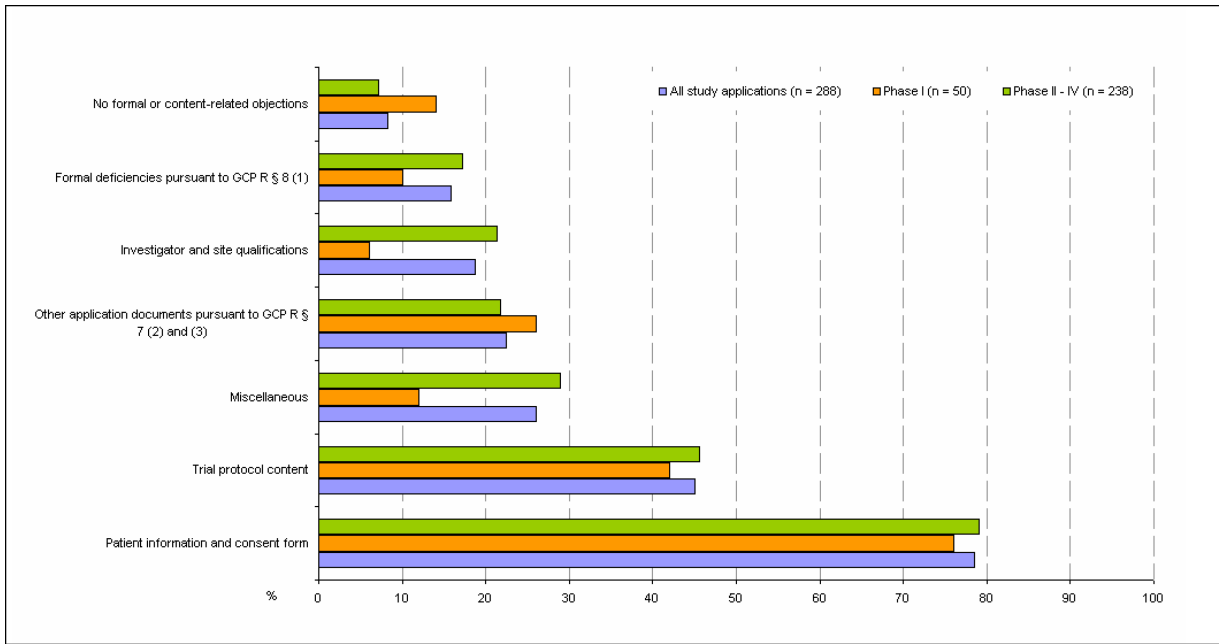


Figure 2: Study applications with formal and content-related objections in percent (Phase I to IV)

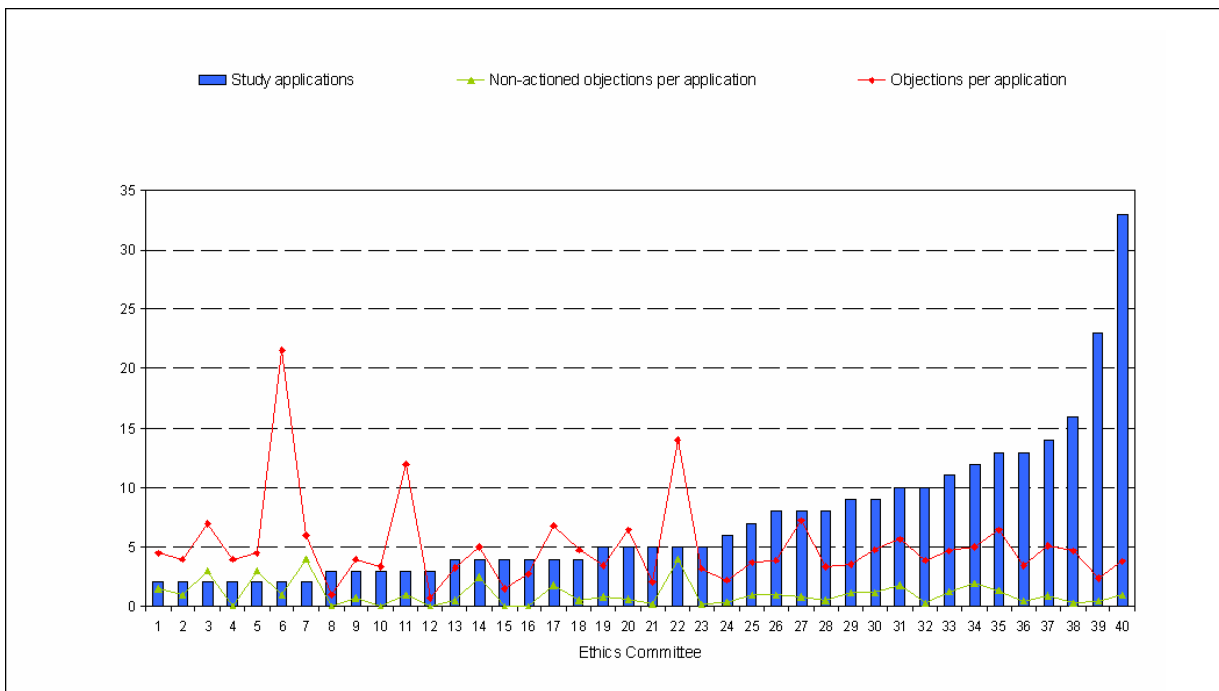


Figure 3: Number of study applications and number of objections per application; breakdown among the 40 ethics committees involved in the survey

Table 3: Number of study applications and number of objections per application; breakdown into 2 groups of ethics committees involved in the survey

Number of applications/ EC	Number of ECs	(%) of 40 ECs	Number of study applications reviewed	Proportion of study applications (%)	Objections/ application (mean)	Objections/ application (median)
≤ 5	23	57.7	78	27.1	5.5	4.0
> 5	17	42.5	210	72.9	4.3	3.9
Total	40		288		5.0	4.0

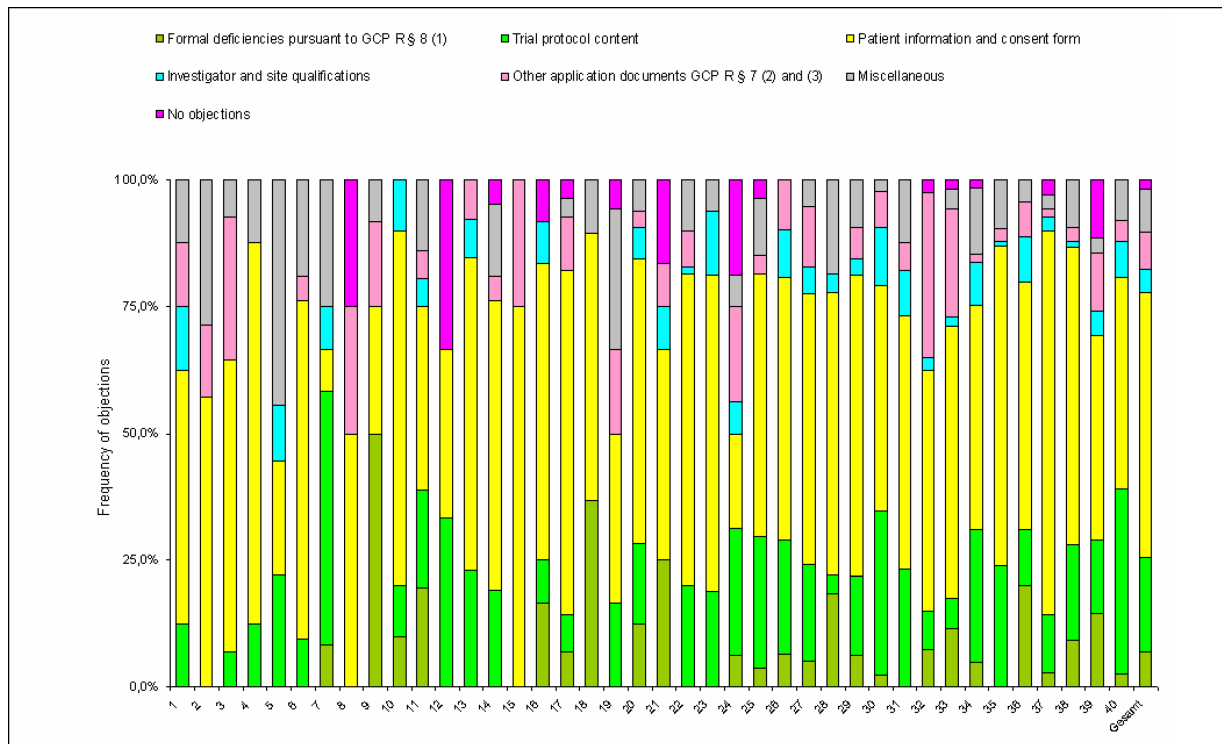


Figure 4: Frequency of objections in percent; breakdown among the 40 ethics committees involved in the survey

- Present more clearly or add information on risks, adverse effects or side effects stating the percent frequency, based on the investigator brochure or package leaflet
- Provide more specific details about the pseudonymization process in the data protection section
- Point out in the insurance cover section that the insurance terms are to be handed out to patients, and state clearly what the patient should do in the event of a possible injury/claim or emergency
- Clearly and precisely state the allowed birth control methods
- State that the primary care physician is to be informed of the patient’s study participation with the patient’s consent

Other content-related objections concerned the submitted *trial protocol*. The respondent companies cited the following items as being the most common requests in connection with trial protocol content:

- More extensive presentation of inclusion/exclusion or discontinuation criteria (e.g. that the trial does not recruit subjects committed to an institution by official or court order, or that the patient’s ability to give consent is a criterion for study participation; specify discontinuation criteria for the individual subject and for the entire clinical trial)
- More precise particulars about contraception
- Justify the study design, placebo arm in particular
- Include publication policy, SAE report address and monitoring details

Objections relating to *investigator qualifications and site suitability* were reported as follows:

Investigator qualifications:

- Inadequate proof of existing GCP knowledge; mention of the need for an AMG/GCP course. In some cases, proofs of other skills are requested, e.g. ECG Proficiency Certificate.
- Information missing on other investigators involved in the study.
- In one case, several sites were rejected by an ethics committee on the grounds of lack of investigator qualifications, but the ethics committee did not specify which particular qualifications were lacking.

Site suitability:

- Requests for hospital director or head of department’s consent to study conduct.
- Missing information on parallel and/or rival studies and any measures to ensure recruitment.

Typical objections concerning *application documents pursuant to GCP R § 7 (2) and (3)* were:

- Provide more details of the publication clause in the sponsor-site agreement (§ 7 (3) (16))
- Request for study-specific insurance certificate despite the presentation of proof of insurance pursuant to AMG § 40 (§ 7 (3) (13))
- Provide a more detailed breakdown of investigator remuneration alongside the medical services performed (§ 7 (3) (14))

A large number of requests, remarks and recommendations not directly related to the application documents to be submitted pursuant to § 7 (2) and (3) were summarized in the *Other objections* category. The most common were:

- Recommendation (or demand, in some cases) to take out accident en-route insurance
- Demand for explanation or amendment of publication strategy
- Demand for sponsor confirmation that every investigator was informed of pharmacology/toxicology results by a scientist responsible for pharmacology/toxicology testing and the risks likely associated with the clinical trial (cf. § 40 (1) (7))

Discussion

The procedure for evaluation of clinical trials by ethics committees changed radically in August 2004 with the implementation in Germany of European Directive 2001/20/EC through the 12th Amendment of the German Medicines Act and the associated implementing regulations. The objective was further improvement of patient safety and clinical trial quality and harmonization of regulatory requirements in the EU. EU harmonization of application procedures in particular has made things easier for applicants, despite the significantly higher requirements in terms of the amount of application documents required. Hence, national or indeed local special regulations should be viewed with criticism on a fundamental level.

From the point of view of the pharmaceutical companies represented in the VFA, the new procedure is fundamentally positive, for example the reduction to a single ethics committee opinion and the introduction of time limits. This can be clearly seen from the present survey among a broad and eminently representative database.

However, the survey also shows that there is room for improvement in many respects. For instance, 16% to 23% of applications had formal deficiencies (GCP R § 8 (1)) and gave rise to formal and/or content-related objections with respect to the application documents (§ 7 (2) and (3)). These are partly due to different and/or unclear requirements of individual ethics committees in terms of content and extent of application documents. Nevertheless, applicants too should pay more attention to completeness and meaningfulness of application documents, in particular with respect to documentation of investigator qualifications and site suitability. If one considers that the basis of this survey is the decision of the respective ethics committee in charge of the coordinating principal investigator (coordinating ethics committee), and the ethics committees competent for other investigators (involved ethics committees) generally address objections and queries regarding investigator qualifications and site suitability straight to the applicant, the actual proportion is likely to be even higher. As far as this aspect is concerned, a legal clarification of the definition of investigator and of the requirements for application documents would contribute significantly toward further improvement of efficiency and acceleration of the review process.

The major heterogeneity in the evaluation procedures between the different ethics committees has become

very clear in this survey. There are major differences in some cases in terms of requirements for content and length of patient information and consent documents. While some ethics committees insist upon the use of their own data protection statement or formulations concerning insurance cover, other ethics committees refer applications to the template drafted by the Working Party of Medical Ethics Committees in Germany. There are also major discrepancies in the approaches of different ethics committees as regards inclusion and exclusion criteria. Some ethics committees encourage applicants to omit a list of inclusion and exclusion criteria entirely; other ethics committees say the listing should be limited to the most important criteria. Harmonization should be sought intensively, in order to make the procedure more calculable and even quicker. Applicants are particularly keen to see the establishment and general acceptance of binding standards, e.g. the templates drafted by the German Medical Ethics Committee Working Party.

The high proportion of non-actioned objections revealed in the survey is attributable to the fact that some objections lacked any legal basis; that the information requested by ethics committee was already available in the submitted documents, trial protocol in particular, but had not been taken into account by the ethics committee in its review; and that a large number of objections were untenable. This proportion should be reduced significantly since it takes up resources both on the part of the applicant and on the part of the ethics committees with no associated benefits for patient safety or clinical trial quality.

To ensure that clinical trials can continue to be performed in Germany in future, it is important to check closely whether ethics committee demands for further specification of inclusion and exclusion criteria or discontinuation criteria for individual subjects, for example in the form of a trial protocol amendment, are really necessary from an ethical point of view. In large multinational clinical trials, for instance, amendments of the kind are, firstly, virtually impossible to implement; and, secondly, national particularities can generally be implemented by other means.

The overall conclusion is that more professionalization of the ethics committee review procedure has had a positive impact on the quality and duration of review. Ethics committees which process a large number of applications as coordinating ethics committees and so have a very well developed infrastructure and abundant experience issue fewer objections overall. This observation applies in particular to objections relating to the trial protocol. It is noteworthy that only 25% of the 40 ethics committees involved in this survey evaluated more than half (53.8%) of the total number of clinical trial applications. This situation is essentially being determined by the applicants which constitute the coordinating ethics committee with their selection of the coordinating principal investigator.

Conclusions

Our survey shows

- Major heterogeneity in terms of requirements and evaluations, in particular with respect to patient information and consent document and investigator qualifications. From the applicants' point of view, the requirements seem to be subjective in many cases rather than based on definite legal specifications
- That constructive solutions are found in most cases of dissent between applicant and ethics committees which enable both the implementation and justified non-implementation of action on the objections in question
- That the positive approach initiated by the Working Party of Medical Ethics Committees in Germany toward formal standardization of application in terms of uniform requirements on the extent of documents to be submitted and uniform and binding review criteria based on strict compliance with legal requirements, e.g. via templates, should be continued in a systematic fashion
- That the next amendment of the AMG and GCP Regulation must involve clarification and simplification of the requirements and application documents necessary for the conduct of clinical trials.

The survey presented here on the experiences of the pharmaceutical companies represented in the VFA with respect to clinical trial review procedures by ethics committees identifies effective ways toward further optimization of the quality and efficiency of this procedure, with the aim both of protecting patients' interests and strengthening Germany's position as an attractive research location. It is necessary to continue the initiated constructive and common dialogue between applicants, ethics committees and regulatory authorities in order to achieve further progress toward those ends.

Notes

Conflicts of interest

The authors are employees of VFA member companies.

Acknowledgements

The authors wish to thank the VFA member companies that participated in the survey, and Dr. F. Hundt and Dr. T. Ruppert for critical review of the manuscript.

Attachments

Available from

<http://www.egms.de/en/gms/2009-7/000066.shtml>

1. Questionnaire_page1.tif (94 KB)
Questionnaire, Page 1
2. Questionnaire_page2.tif (84 KB)
Questionnaire, Page 2

References

1. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittel - AMG). Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 9 Abs. 1 des Gesetzes vom 23. November 2007 (BGBl. I S. 2631) geändert worden ist [German Drug Law/German Medicines Act]. Berlin: Bundesministerium der Justiz; [cited 2009 Jul 07]. Available from: http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/index.html
2. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Union 2001;L 121, 1/5/2001:34-44. Available from: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf
3. Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products. Official Journal of the European Union 2005;L 91, 9/4/2005:13-9. Available from: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2005_28/dir_2005_28_en.pdf
4. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen [Regulation on the implementation of Good Clinical Practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use]. GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 4 der Verordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523) geändert worden ist. Berlin: Bundesministerium der Justiz; [cited 2009 Jul 07]. Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/gcpv/index.html>
5. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [Statistics of the Federal Institute for Drugs and Medical Devices]. Genehmigungsverfahren Statistik. Bonn: BfArM; [updated: 2008 Feb 26; cited 2009 Jul 07]. Available from: http://www.bfarm.de/cln_012/nn_1198686/DE/Arzneimittel/1__vorDerZul/klinPr/klin__prf__genehm/Statistik.html
6. Paul-Ehrlich-Institut. Statistics on the requests for clinical trial authorisations. Langen: PEI; [created: 2007 Feb 27; updated: 2009 Feb 05; cited 2009 Jul 07]. Available from: http://www.pei.de/cln_116/nn_275200/EN/infos-en/pu-en/02-clinical-trials-pu-en/statistics/statistics-content-en.html#doc275246bodyText9

Corresponding author:

Hagen Russ

Lilly Deutschland GmbH, Medical Department, Werner-Reimers-Strasse 2-4, 61352 Bad Homburg, Germany
russ_hagen@lilly.com

Please cite as

Russ H, Busta S, Riedel A, Zöllner G, Jost B. Evaluation of clinical trials by Ethics Committees in Germany: Experience of applicants with the review of requests for opinion of the Ethics Committees - results of a survey among members of the German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies (VFA). GMS Ger Med Sci. 2009;7:Doc07.

This article is freely available from

<http://www.egms.de/en/gms/2009-7/000066.shtml>

Received: 2009-02-12

Revised: 2009-06-07

Published: 2009-07-16

Copyright

©2009 Russ et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You are free: to Share — to copy, distribute and transmit the work, provided the original author and source are credited.

Bewertung klinischer Prüfungen in Deutschland durch die Ethik-Kommissionen: Erfahrungen von Antragstellern mit dem Bewertungsverfahren klinischer Prüfungen bei den Ethik-Kommissionen - Ergebnisse einer Umfrage bei Mitgliedsunternehmen des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)

Zusammenfassung

Das Verfahren bei der Ethik-Kommission (EK) als Voraussetzung für den Beginn einer klinischen Prüfung, wurde in Deutschland im August 2004 mit der Umsetzung der EU-Richtlinie 2001/20/EG in der 12. AMG-Novelle grundlegend neu geregelt. Die bisherigen Erfahrungen von Antragstellern (Sponsoren, gesetzliche Vertreter von Sponsoren in der EG bzw. Personen oder Organisationen, die von den Sponsoren zur Antragstellung bevollmächtigt sind) in der Zusammenarbeit mit den Ethik-Kommissionen sind im Allgemeinen positiv, besonders was die Einhaltung der Fristen bei der Antragsbearbeitung durch die Ethik-Kommissionen betrifft. Inkonsistenzen existieren allerdings in den formalen und inhaltlichen Anforderungen an die eingereichten Antragsunterlagen und deren Bewertung durch die verschiedenen Ethik-Kommissionen.

Mit dem Ziel einer weiteren Qualitätssteigerung der Antragstellung sowie der Bewertung durch die Ethik-Kommissionen, wurden mittels einer von Januar bis April 2008 durchgeführten Umfrage bei Mitgliedsunternehmen des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) systematisch Art und Häufigkeit von formalen und inhaltlichen Einwänden erfasst sowie qualitativ und quantitativ ausgewertet. Grundlage waren Bescheide der für den Leiter der klinischen Prüfung jeweils zuständigen Ethik-Kommission (federführende Ethik-Kommission) bei Erstantragstellung einer klinischen Prüfung gemäß § 7 GCP-V.

21 der 44 Mitgliedsunternehmen des VFA haben sich an der Umfrage beteiligt. Ausgewertet wurden 288 Antragsverfahren auf zustimmende Bewertung einer klinischen Prüfung der Phasen I bis IV, die im Zeitraum Januar bis Dezember 2007 bei 40 Ethik-Kommissionen gestellt wurden. In der vorliegenden Umfrage ist etwa jeder sechste Antrag unvollständig bzw. weist formale und/oder inhaltliche Einwände zu den Antragsunterlagen, insbesondere bezüglich der Dokumentation der Prüferqualifikation und/oder Eignung der Prüfstelle auf. Diese Einwände sind zum Teil auf die unterschiedlichen und/oder unklaren Anforderungen der einzelnen Ethik-Kommissionen hinsichtlich Inhalt und Umfang der Antragsunterlagen zurückzuführen. Aber auch von Seiten der Antragsteller ist verstärkt auf die Vollständigkeit und erforderliche Aussagekraft der Antragsunterlagen zu achten. Die meisten inhaltlichen Einwände bezogen sich auf die vorgelegten Patienteninformationen und Einwilligungserklärungen sowie die Prüfpläne. Insgesamt betrachtet, sind die Antragsteller allerdings im Durchschnitt nur 3 von 4 Einwänden nachgekommen, da die von den Ethik-Kommissionen angeforderten Informationen mit den eingereichten Unterlagen bereits vorlagen, aber bei der Bewertung durch die Ethik-Kommissionen nicht berücksichtigt wurden, eine Vielzahl der Einwände nicht gerechtfertigt war oder die gesetzlichen Voraussetzungen für die Einwände fehlten. In diesen Fällen verwiesen die Antragsteller auf die vorgelegten Unterlagen oder begründeten durch

Hagen Russ¹
Susanne Busta²
Axel Riedel³
Gereon Zöllner⁴
Berfried Jost¹

1 Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland

2 Bristol-Myers-Squibb GmbH & Co. KGaA, Munich, Deutschland

3 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Deutschland

4 Wyeth Pharma GmbH, Münster, Deutschland

nähere Erläuterungen und Stellungnahmen die Nicht-Umsetzung der Einwände. Dies wurde bis auf wenige Ausnahmen von den Ethik-Kommissionen akzeptiert. Die Umfrage beleuchtet die bestehende Heterogenität in den Bewertungen durch die verschiedenen Ethik-Kommissionen und zeigt Möglichkeiten auf, wie der bestehende konstruktive Dialog zwischen Antragsteller und Ethik-Kommissionen dazu dienen kann, die formalen und inhaltlichen Anforderungen an die einzureichenden Unterlagen sowie die Kriterien im Bewertungsverfahren klinischer Prüfungen bei den Ethik-Kommissionen innerhalb der gesetzlichen Rahmenbedingungen weiter zu harmonisieren.

Schlüsselwörter: Ethik-Kommissionen, Antragsverfahren, formale und inhaltliche Einwände, klinische Prüfung

Einführung

Im August 2004 erfolgte mit der 12. Novellierung des Arzneimittelgesetzes (AMG) [1] in Deutschland die Umsetzung der Europäischen Richtlinie 2001/20/EG [2] in nationales Recht. Weitere daraus resultierende Änderungen sowie Vorgaben der späteren Richtlinie 2005/28/EG [3] wurden in der deutschen GCP-Verordnung (GCP-V) [4] umgesetzt.

Mit der Implementierung der Richtlinien haben sich viele grundlegende gesetzliche Änderungen bei der Vorbereitung und Durchführung von klinischen Prüfungen in Deutschland ergeben. Dazu gehört u.a. die Genehmigung einer klinischen Prüfung durch die zuständige Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM oder Paul-Ehrlich-Institut, PEI) und die zustimmende Bewertung durch die zuständige Ethik-Kommission (federführende Ethik-Kommission) als Voraussetzung für deren Durchführung. Die allgemeinen und besonderen Voraussetzungen der klinischen Prüfung sowie das Verfahren bei der Bundesoberbehörde und der Ethik-Kommission in Deutschland, sind in §§ 40 bis 42 AMG festgelegt. Die bei der Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission einzureichenden Unterlagen sowie der Ablauf und die Fristen bei der Bewertung durch die Ethik-Kommission sind in § 7 bzw. § 8 GCP-V genauer spezifiziert. Dabei sind die bei der Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission einzureichenden Unterlagen nicht identisch. So sind bei der Ethik-Kommission zusätzlich spezifische Unterlagen zur Eignung der Prüfstelle und der Qualifikation des Prüfers sowie die Patienteninformation und Einwilligungserklärung vorzulegen.

Im Folgenden werden aktuelle Erfahrungen und Erkenntnisse von Antragstellern mit dem Bewertungsverfahren klinischer Prüfungen bei den Ethik-Kommissionen dargestellt. Erfasst wurden die formalen und inhaltlichen Einwände der federführenden Ethik-Kommissionen bei deren Beurteilung des Antrages auf zustimmende Bewertung. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse sollen dazu dienen, die Qualität der Antragstellung zu verbessern sowie eine weitere Harmonisierung des Bewertungsverfahrens durch die Ethik-Kommissionen zu erzielen.

Methodik

Mit dem Ziel, die Art und Häufigkeit formaler und inhaltlicher Einwände aus Bescheiden der federführenden Ethik-Kommissionen nach Erstantragstellung einer klinischen Prüfung gemäß § 7 Abs. 1–3 GCP-V zu erfassen und auszuwerten, entwarf eine Arbeitsgruppe des VFA Unterausschusses Klinische Forschung/Qualitätssicherung einen Fragebogen (Anhang 1, Anhang 2). Gefragt wurde nach der Anzahl der Erstanträge im Zeitraum von Januar bis Dezember 2007, der Studienphase, dem therapeutischen Gebiet und der jeweiligen federführenden Ethik-Kommission. Ferner wurden Angaben zur Anzahl der formalen bzw. inhaltlichen Einwände pro Studienantrag mit einer kurzen Beschreibung des jeweiligen Sachverhaltes, der subjektiven Einschätzung und die Reaktion der befragten Antragsteller auf diese Einwände sowie die jeweilige Entscheidung der Ethik-Kommission abgefragt. Außerdem ordneten die befragten Unternehmen die Einwände 6 vorgegebenen Bewertungskategorien zu. Diese waren: Formale Einwände nach § 8 Abs. 1 GCP-V sowie die 5 Kategorien inhaltlicher Einwände bezüglich Patienteninformation und Einwilligungserklärung, Prüfplaninhalt, Prüfer- und Prüfstellenqualifikation, sonstige Antragsunterlagen nach § 7 Abs. 2 und 3 GCP-V und Andere (siehe Abbildung 1).

Umfrage

Die Umfrage wurde von Januar bis April 2008 unter den Mitgliedsunternehmen des VFA durchgeführt und bezog sich auf Erstanträge im Zeitraum von Januar bis Dezember 2007. Von den im VFA organisierten und befragten 44 Unternehmen sind 22 Unternehmen im VFA-Unterausschuss Klinische Forschung/Qualitätssicherung vertreten. Von diesen Unternehmen haben sich 21 an der Umfrage beteiligt. Der Auswertung dieser Umfrage liegen die oben beschriebenen Angaben zu 288 Antragsverfahren dieser 21 Unternehmen bei 40 Ethik-Kommissionen zugrunde. Diese stellen rund 21% der 1400 bei den Bundesoberbehörden 2007 gestellten Anträge auf Genehmigung kommerzieller und nicht-kommerzieller klinischer Prüfungen dar [5], [6].

Tabelle 1: Verteilung der ausgewerteten Antragsverfahren auf die klinischen Prüfungen der Phasen I–IV

Phase der klinischen Prüfung	Anzahl (n)	Anteil (%)
Phase I	50	17,4
Phase II	86	29,9
Phase III	132	45,8
Phase IV	18	6,2
Keine Angaben	2	0,7

Tabelle 2: Verteilung der ausgewerteten Antragsverfahren auf therapeutische Gebiete

Therapeutisches Gebiet	Anzahl (n)	Anteil (%)
Onkologie	50	17,3
Neurologie/Psychiatrie	43	14,9
Pneumologie	35	12,1
Kardiologie/Angiologie	23	8,0
Infektiologie	18	6,2
13 weitere Indikationen <u>jeweils</u>		< 5,0
Keine Angaben	30	11,0

Ergebnisse

Die Verteilung der ausgewerteten 288 Antragsverfahren auf die verschiedenen Phasen der klinischen Prüfung und der therapeutischen Gebiete, ist Tabelle 1 und Tabelle 2 zu entnehmen.

Häufigkeit der formalen und inhaltlichen Einwände, bezogen auf die Gesamtzahl der Einwände

53% der insgesamt berichteten 1299 Einwände seitens der Ethik-Kommissionen bezogen sich auf Patienteninformation und Einwilligungserklärung, gefolgt von 19% der Einwände, die im Zusammenhang mit dem vorgelegten Prüfplan standen (Abbildung 1). Jeweils 7% der Gesamteinwände ließen sich auf Formmängel nach § 8 Abs. 1 GCP-V bzw. sonstige Antragsunterlagen nach § 7 Abs. 2 und 3 GCP-V zurückführen. Nur 5% aller Einwände bezogen sich auf spezifische Unterlagen zur Prüfstation und Prüfer. 9% der Einwände verteilen sich auf Forderungen, Hinweise und Empfehlungen, die nicht unmittelbar im Zusammenhang mit gemäß § 7 Abs. 2 und 3 vorzulegenden Antragsunterlagen stehen (hier „Andere“ genannt). Dieses Verteilungsmuster ist bei der Bewertung durch Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern oder der Universitätskliniken nahezu identisch.

Zu beachten ist, dass die Antragsteller 24% der Einwände nicht nachgekommen sind, da die relevanten Informationen mit den eingereichten Unterlagen bereits vorlagen,

aber bei der Bewertung durch die Ethik-Kommissionen nicht berücksichtigt wurden oder die gesetzlichen Voraussetzungen für die Einwände fehlten. In diesen Fällen wurde auf die vorgelegten Unterlagen verwiesen oder ggf. durch nähere Erläuterungen die Nicht-Umsetzung der Einwände von den Antragstellern begründet. Dies wurde bis auf 5 Ausnahmen von den Ethik-Kommissionen akzeptiert. Der Anteil der nicht umgesetzten Einwände war in den Bewertungskategorien „Prüfplaninhalt“ (44%), „sonstige Antragsunterlagen nach § 7 Abs. 2 und 3 GCP-V“ (33%) und „Andere“ (46%) am höchsten. Den Einwänden bezüglich „Prüfer- und Prüfstellenqualifikation“ sowie „Patienteninformation und Einwilligungserklärung“ wurde mit einer Umsetzungsrate von 87% bzw. 85% weitgehend nachgekommen.

Häufigkeit der formalen und inhaltlichen Einwände, bezogen auf die Studienanträge

Betrachtet man die Studienanträge hinsichtlich formaler und inhaltlicher Einwände (vgl. Abbildung 2), so ist festzustellen, dass 78,5% aller Studienanträge (76% Phase I; 79% Phase II–IV) mindestens einen Einwand bezüglich der vorgelegten Patienteninformation und Einwilligungserklärung und 45,1% aller Studienanträge (42% Phase I; 45,8% Phase II–IV) mindestens einen Einwand bezüglich des Prüfplaninhaltes erhielten. Der Anteil der unvollständigen Anträge mit formalen Einwänden lag in der vorliegenden Umfrage bei 16% (10% Phase I bzw. 17,2% Phase

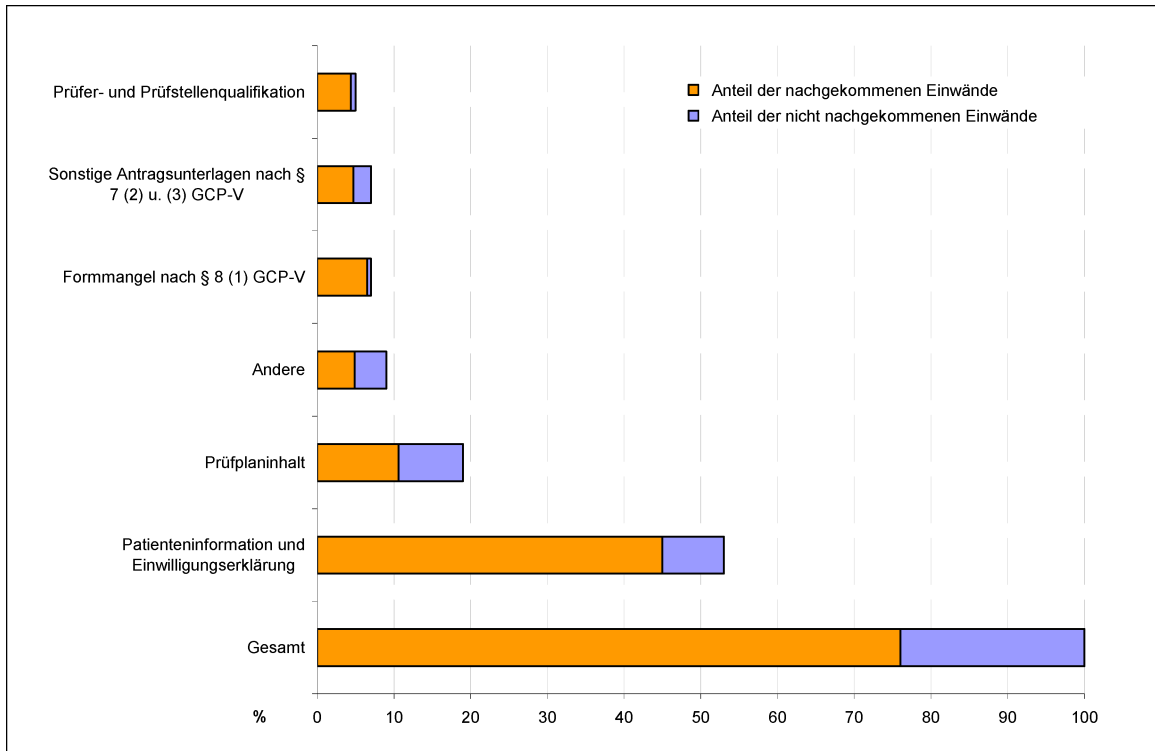


Abbildung 1: Verteilung der formalen und inhaltlichen Einwände in Prozent, bezogen auf die Gesamtzahl der Einwände (Phase I bis IV)

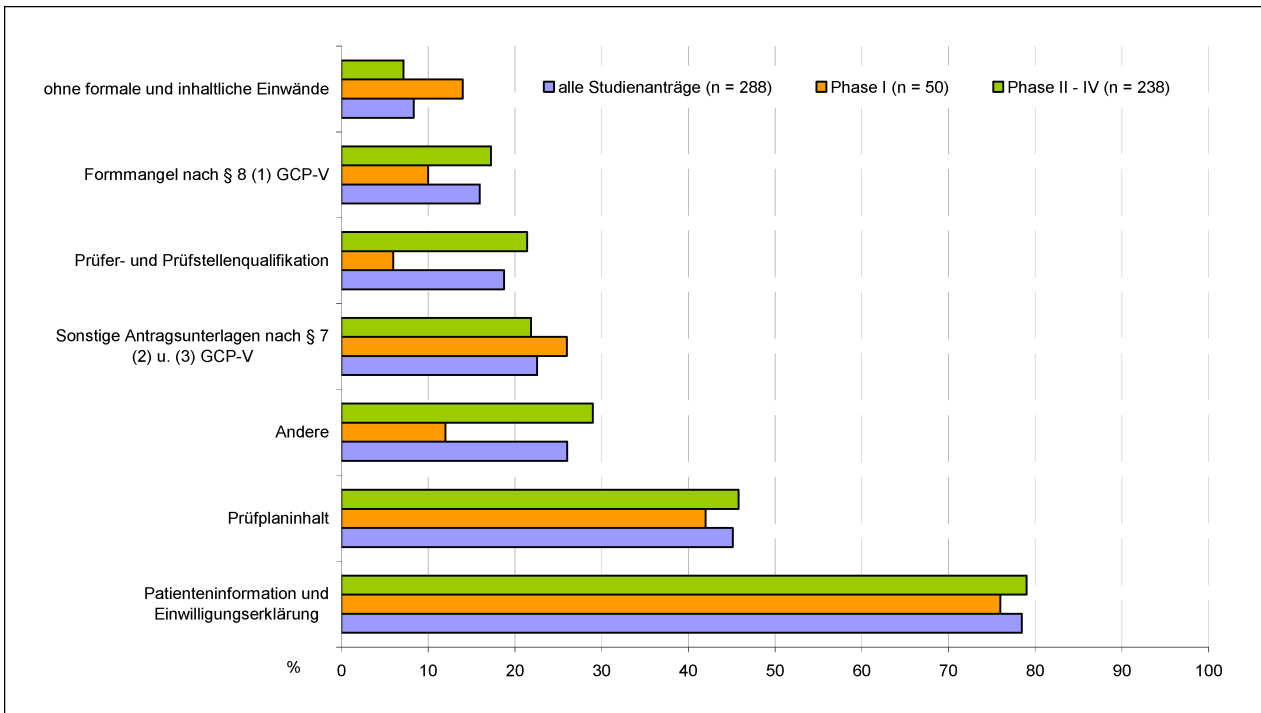


Abbildung 2: Studienanträge mit formalen und inhaltlichen Einwänden in Prozent (Phase I bis IV)

II–IV). 24 der 288 Studienanträge (Gesamt 8,3%; 14% der Phase-I bzw. 7,1% der Phase-II- bis IV-Studien) hatten weder formale noch inhaltliche Einwände, während 3 Studienanträge aufgrund des Studiendesigns abgelehnt wurden. Für nur einen Antrag wurde die 10-tägige Frist für die formale Prüfung durch die Ethik-Kommission nicht eingehalten. Bei insgesamt 8 Anträgen (2,8%) wurde die

60-tägige Bearbeitungszeit für die inhaltliche Prüfung durch die Ethik-Kommissionen überschritten.

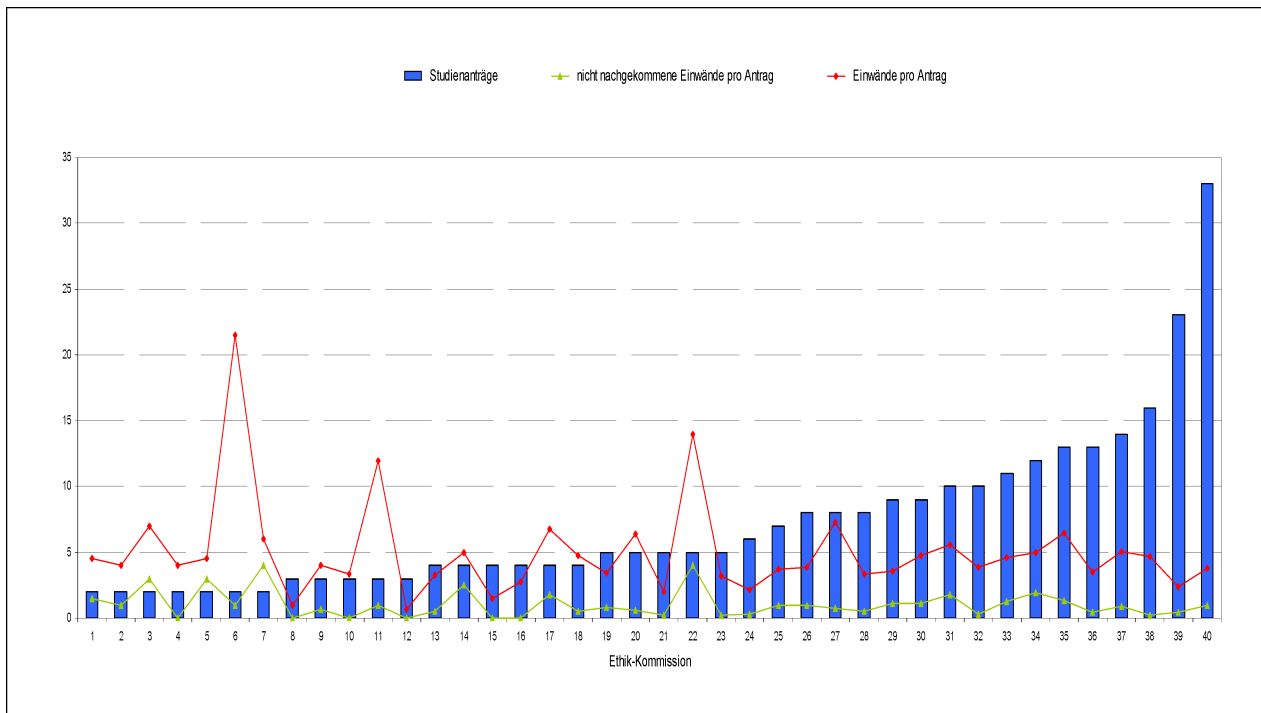


Abbildung 3: Anzahl der Studienanträge und Anzahl der Einwände pro Antrag; Verteilung auf die in der Umfrage involvierten 40 Ethik-Kommissionen

Verteilung der Studienanträge sowie Verteilung der Häufigkeit der formalen und inhaltlichen Einwände auf die in der Umfrage involvierten Ethik-Kommissionen

54,9% der 288 Studienanträge wurden bei 14 Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern und Länder, 45,1% der Anträge bei 26 Ethik-Kommissionen der Universitätsklinika zur Bewertung eingereicht. Nur 10 (25%) der insgesamt in diese Umfrage involvierten 40 Ethik-Kommissionen bewerteten jeweils mindestens 10 Anträge, insgesamt aber 155 Anträge und damit mehr als die Hälfte (53,8%) aller Studienanträge.

Abbildung 3 zeigt die Anzahl der Studienanträge pro Ethik-Kommission.

Stratifiziert man alle in diese Umfrage involvierten Ethik-Kommissionen entsprechend der Anzahl der von ihnen jeweils bewerteten Anträge in 2 Gruppen (s. Tabelle 3) so kann festgestellt werden, dass 23 Ethik-Kommissionen (57,5%) maximal jeweils 5 Studienanträge insgesamt 78 und damit 27,1% aller Studienanträge bewertet haben. Bei diesen Ethik-Kommissionen ist zu beobachten, dass im Mittel mehr Einwände pro Antrag erhoben wurden als in der Gruppe der Ethik-Kommissionen, die jeweils mehr als 5 Anträge bewerteten. Diese Ethik-Kommissionen beurteilten insgesamt betrachtet die Studienanträge wesentlich homogener. Diese Gruppe der Ethik-Kommissionen repräsentiert 42,5% der 40 involvierten Ethik-Kommissionen und bewertete 72,9% der insgesamt 288 Studienanträge.

Auch die Häufigkeitsverteilung der den entsprechenden Bewertungskategorien (Prüfplaninhalt, Prüfer- und Prüfstellenqualifikation etc.) zugeordneten Einwände zeigt ein ausgesprochen heterogenes Bild zwischen den Ethik-Kommissionen (Abbildung 4).

Art der formalen und inhaltlichen Einwände

Gemäß § 8 GCP-V beginnt die inhaltliche Bearbeitung durch die Ethik-Kommissionen erst dann, wenn der Antrag als ordnungsgemäß bewertet ist. Bei Formmängeln, d.h. fehlenden oder unvollständigen Unterlagen entsprechend § 7 Abs. 2 und 3 GCP-V, hat der Antragsteller 14 Kalendertage Zeit, diese zu beheben. Erst nach Eingang eines ordnungsgemäßen Antrags beginnt die 30-Tage- (für monozentrische klinische Prüfungen) bzw. 60-Tage-Frist (für multizentrische klinische Prüfungen) der inhaltlichen Prüfung des Studienantrages. Unvollständige Anträge verschieben die Bewertungsphase und verlängern das Gesamtverfahren.

Im Folgenden werden die formalen und inhaltlichen Einwände in absteigender Häufigkeit ihres Auftretens aufgeführt.

Formale Einwände

Folgende formale Einwände nach § 8 Abs. 1 GCP-V wurden am häufigsten genannt:

Tabelle 3: Anzahl der Studienanträge und Anzahl der Einwände pro Antrag; Verteilung auf 2 Gruppen der in der Umfrage involvierten Ethik-Kommissionen

Zahl der Anträge/EK	Anzahl der EK	(%) von 40 EK	Zahl der bewerteten Studienanträge	Anteil der Studienanträge (%)	Einwände/Antrag (Mittel)	Einwände/Antrag (Median)
≤ 5	23	57,5	78	27,1	5,5	4,0
> 5	17	42,5	210	72,9	4,3	3,9
Gesamt	40		288		5,0	4,0



Abbildung 4: Häufigkeit der Einwände in Prozent; Verteilung auf die in der Umfrage involvierten 40 Ethik-Kommissionen

- Fehlende oder unvollständige Angaben zur Qualifikation der Prüfer und/oder Eignung der Prüfstelle wie z.B. fehlende Qualifikationsnachweise (Lebensläufe, GCP-Kenntnisse), unzureichende Erläuterungen zum Ablauf der Patientenrekrutierung und unvollständige Darstellungen der Kapazität des Prüfzentrums
- Fehlende Erklärung zur Einbeziehung möglicherweise vom Sponsor oder Prüfer abhängiger Personen gemäß GCP-V § 7 Abs. 3 Nr. 4
- Fehlende Erklärung zur Einhaltung des Datenschutzes gemäß GCP-V § 7 Abs. 3 Nr. 15
- Fehlender oder unzureichender Nachweis einer Versicherung gemäß GCP-V § 7 Abs. 3 Nr. 13

Inhaltliche Einwände

Entsprechend dem Umfrageergebnis bezogen sich mit Abstand die häufigsten inhaltlichen Einwände auf die

vorgelegten *Patienteninformationen und Einwilligungserklärungen*. Die wiederholt genannten Einwände waren:

- Die Patienteninformation in einer laienverständlichen Sprache zu verfassen und Fachbegriffe zu erklären
- Die Patienteninformation mit den Kontaktdaten und der Anschrift des Prüfers bzw. des Prüfzentrums z.B. mittels Briefkopf zu versehen
- Die Risiken, unerwünschte Wirkungen oder Nebenwirkungen unter Angabe der prozentualen Häufigkeit in Anlehnung an Prüferinformation bzw. die Gebrauchsinformation übersichtlicher darzustellen oder zu ergänzen
- Den Datenschutzpassus hinsichtlich des Verfahrens der Pseudonymisierung zu konkretisieren
- In dem Passus zum Versicherungsschutz darauf hinzuweisen, dass die Versicherungsbedingungen an den Patienten auszuhändigen sind und klar darzustellen,

wie sich der Patient im Falle eines vermuteten Schadens oder eines Notfalles zu verhalten hat

- Die erlaubten Methoden zur Kontrazeption präzise zu benennen
- Dass der Hausarzt, nach Zustimmung des Patienten, von der Studienteilnahme zu informieren ist

Weitere inhaltliche Einwände betrafen den vorgelegten *Prüfplan*. Von den befragten Firmen wurden folgende Punkte als die am häufigsten mitgeteilten Forderungen im Zusammenhang mit Prüfplaninhalten genannt:

- Weitergehende Spezifizierung von Einschluss-/Ausschluss- oder Abbruchkriterien (z.B. dass keine auf behördliche oder gerichtliche Anordnung in einer Anstalt untergebrachte Personen in die Prüfung einbezogen werden oder Einwilligungsfähigkeit des Patienten Voraussetzung für die Studienteilnahme ist; Abbruchkriterien für den einzelnen Studienteilnehmer sowie die gesamte klinische Prüfung präzisieren)
- Nähere Angaben zur Kontrazeption
- Begründung des Studiendesigns, insbesondere eines Placebo-Arms
- Aufnahme der Publikationsregeln, der SAE-Meldeadresse und Details zum Monitoring

Als Einwände bezüglich der *Prüferqualifikation und Eignung der Prüfstelle* wurden berichtet:

Prüferqualifikation:

- Unzureichender Nachweis der vorhandenen GCP-Kenntnisse mit Hinweis auf die Notwendigkeit eines AMG/GCP-Kurses. In einigen Fällen wird der Nachweis anderer Kenntnisse, wie z.B. der Fachkunde zur EKG-Auswertung, gefordert.
- Fehlende Angaben zu weiteren an der Studie beteiligten Prüfern.
- In einem Fall wurden mehrere Prüfstellen wegen mangelnder Qualifikation der Prüfer durch eine Ethik-Kommission abgelehnt, ohne die geforderte Qualifikation näher zu erläutern.

Eignung der Prüfstelle:

- Nachforderungen des schriftlichen Einverständnisses des Klinikdirektors bzw. Abteilungsleiters zur Studien-durchführung.
- Fehlende Angaben zu parallel verlaufenden und/oder konkurrierenden Studien und gegebenenfalls Maßnahmen zur Sicherstellung der Rekrutierungszusagen.

Die hinsichtlich der *Antragsunterlagen nach § 7 Abs. 2 und 3 GCP-V* wiederholt genannten Einwände waren:

- Die Publikationsklausel in dem zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle vorgesehenen Vertrag zu präzisieren (§ 7 Abs. 3 Nr. 16),
- Die Forderung nach einer studienspezifischen Versicherungsbestätigung, obwohl der Nachweis einer Versicherung nach § 40 AMG vorlag (§ 7 Abs. 3 Nr. 13)

- Die Vergütung des Prüfarztes näher aufzuschlüsseln und den zu erbringenden ärztlichen Leistungen gegenüber zu stellen (§ 7 Abs. 3 Nr. 14)

Eine Vielzahl von Forderungen, Hinweisen und Empfehlungen, die nicht unmittelbar im Zusammenhang mit gemäß § 7 Abs. 2 und 3 vorzulegenden Antragsunterlagen standen, wurden in der Kategorie *Andere Einwände* zusammengefasst. Am häufigsten wurden berichtet:

- Die Empfehlung (teilweise Forderungen) zum Abschluss einer Wegeunfallversicherung
- Die Forderung nach einer Erläuterung bzw. Änderung der Publikationsstrategie
- Die Forderung nach einer Bestätigung des Sponsors, dass jeder Prüfer durch einen für die pharmakologisch-toxikologische Prüfung verantwortlichen Wissenschaftler über deren Ergebnisse und die voraussichtlich mit der Klinischen Prüfung verbundenen Risiken informiert wurde (vgl. § 40 Abs. 1 Nr. 7)

Diskussion

Das Verfahren zur Bewertung von klinischen Prüfungen durch Ethik-Kommissionen wurde im August 2004 mit der Umsetzung der europäischen Richtlinie 2001/20/EG durch die 12. AMG Novelle und die entsprechenden Ausführungsverordnungen in Deutschland grundsätzlich neu geregelt. Ziel war eine weitere Optimierung von Patientensicherheit und Qualität klinischer Prüfungen sowie eine Harmonisierung der regulatorischen Anforderungen im EU Raum. Insbesondere die EU-weite Harmonisierung der Antragsverfahren hat trotz der erheblich gestiegenen Anforderungen an den Umfang der Antragsunterlagen zu einer Erleichterung für die Antragssteller geführt. Daher sind nationale oder gar lokale Sonderregelungen grundsätzlich kritisch zu betrachten.

Das eingeführte Verfahren hat sich aus Sicht der im VFA vertretenen pharmazeutischen Unternehmen durch z.B. die Reduzierung auf ein Ethik-Votum und die Einführung von Fristen grundsätzlich bewährt. Dies macht auch die vorliegende Umfrage auf Grundlage einer breiten und durchaus repräsentativen Datenbasis deutlich.

Allerdings zeigt die Umfrage auch, dass in vielerlei Hinsicht noch Raum für weitere Optimierung besteht. So wiesen 16% bis 23% der Anträge Formmängel (§ 8 Abs. 1 GCP-V) bzw. formale und/oder inhaltliche Einwände zu den Antragsunterlagen

(§ 7 Abs. 2 und 3) auf. Diese sind zum Teil auf die unterschiedlichen und/oder unklaren Anforderungen der einzelnen Ethik-Kommissionen hinsichtlich Inhalt und Umfang der Antragsunterlagen zurückzuführen. Aber auch von Seiten der Antragsteller sollte verstärkt auf die Vollständigkeit und erforderliche Aussagekraft der Antragsunterlagen, insbesondere der Dokumentation zur Prüferqualifikation und Eignung der Prüfstellen, geachtet werden. Berücksichtigt man, dass Grundlage der hier vorliegenden Umfrage die Bescheide der für den Leiter der klinischen Prüfung jeweils zuständigen Ethik-Kommission

(federführende Ethik-Kommission) sind und die für weitere Prüfer zuständigen Ethik-Kommissionen (beteiligte Ethik-Kommissionen) Einwände und Rückfragen zur Prüferqualifikation und Eignung der Prüfstellen in der Regel direkt mit dem Antragsteller adressieren, so ist zu vermuten, dass dieser Anteil tatsächlich höher ist. Hier würde z.B. eine gesetzliche Klarstellung der Prüferdefinition sowie der Anforderungen an die Antragsunterlagen zur weiteren Effizienzverbesserung und Beschleunigung des Bewertungsprozesses erheblich beitragen.

Die ausgeprägte Heterogenität in den Bewertungsverfahren zwischen den einzelnen Ethik-Kommissionen ist in dieser Umfrage ganz offensichtlich geworden. Es bestehen zum Teil sehr unterschiedliche Anforderungen an den Inhalt und den Umfang der Patienteninformation und Einwilligungserklärung. Während einige Ethik-Kommissionen auf der Verwendung einer eigenen Datenschutzerklärung oder Formulierungen zum Versicherungsschutz bestehen, verweisen andere Ethik-Kommissionen auf die entsprechende Vorlage des Arbeitskreises der medizinischen Ethik-Kommissionen. Auch hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien, weichen die Ansätze der Ethik-Kommissionen erheblich voneinander ab. Von einigen Ethik-Kommissionen wird z.B. angeregt, die Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien ganz entfallen zu lassen; andere Ethik-Kommissionen dagegen möchten die Auflistung nur auf die wichtigsten Kriterien beschränken. Hier sollte intensiv an einer Harmonisierung gearbeitet werden, um das Verfahren kalkulierbarer und noch schneller zu machen. Dabei kommt aus Sicht der Antragsteller der Etablierung und generellen Akzeptanz von möglichst verbindlichen Standards, z.B. der von dem Arbeitskreis der medizinischen Ethik-Kommissionen erarbeiteten Mustertexte, eine besondere Bedeutung zu.

Der in der Umfrage widerspiegelte hohe Anteil nicht nachgekommener Einwände ist darauf zurückzuführen, dass die gesetzlichen Voraussetzungen für die Einwände fehlten, die von den Ethik-Kommissionen angeforderte Informationen mit den eingereichten Unterlagen, insbesondere des Prüfplans, bereits vorhanden waren, aber bei der Bewertung durch die Ethik-Kommissionen nicht berücksichtigt wurden oder eine Vielzahl der Einwände nicht gerechtfertigt war. Dieser Anteil sollte deutlich reduziert werden, da er sowohl auf Seiten der Antragsteller als auch der Ethik-Kommissionen Ressourcen bindet, ohne die Patientensicherheit oder die Qualität der klinischen Prüfung zu verbessern.

Um die Machbarkeit von klinischen Prüfungen in Deutschland auch in Zukunft zu gewährleisten, sollte stets kritisch geprüft werden, ob Forderungen von Ethik-Kommissionen etwa nach einer weiteren Spezifizierung von Ein- und Ausschlusskriterien oder Abbruchkriterien für den einzelnen Studienteilnehmer, etwa in Form eines Prüfplan-Amendment, aus ethischer Sicht wirklich zwingend notwendig sind. Bei großen multinationalen klinischen Prüfungen sind beispielsweise solche Amendments auf der einen Seite oft kaum umsetzbar auf der anderen Seite lassen sich aber nationale Besonderheiten erfahrungsgemäß meist auch anders implementieren.

Insgesamt hat sich gezeigt, dass eine weitgehende Professionalisierung des Bewertungsverfahrens bei den Ethik-Kommissionen positive Auswirkungen auf die Qualität und Dauer der Bewertung hat. Ethik-Kommissionen, die als federführende Ethik-Kommissionen zahlreiche Anträge bearbeiten und daher über eine sehr gut entwickelte Infrastruktur und Erfahrung verfügen, erheben im Durchschnitt weniger Einwände. Dies war besonders bei Einwänden zu beobachten, die sich auf den vorgelegten Prüfplan bezogen. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass nur 25% der in dieser Umfrage involvierten 40 Ethik-Kommissionen mehr als die Hälfte (53,8%) aller Studienanträge bewerteten. Diese Situation wird wesentlich durch die Antragsteller bestimmt, die durch die Wahl des Leiters der klinischen Prüfung die federführende Ethik-Kommission begründen.

Schlussfolgerungen

Unsere Umfrage zeigt

- eine ausgeprägte Heterogenität der Anforderungen und Bewertungen, insbesondere bezüglich Patienteninformation und Einwilligungserklärung sowie Prüferqualifikation. Die Maßstäbe sind dabei aus Sicht der Antragsteller in vielen Fällen eher subjektiv als von nachvollziehbaren Vorschriften bestimmt
- dass bei Dissens zwischen Antragsteller und Ethik-Kommissionen meist konstruktive Lösungen gefunden werden können, die sowohl die Umsetzung als auch die begründete Nicht-Umsetzung der erhobenen Einwände ermöglicht
- dass der durch den Arbeitskreis der medizinischen Ethik-Kommissionen begonnene positive Ansatz der formalen Vereinheitlichung des Antrages im Sinne einheitlicher Vorgaben zum Umfang der einzureichenden Unterlagen sowie einheitlicher und möglichst verbindlicher Bewertungskriterien unter strikter Berücksichtigung der gesetzlichen Vorgaben, z.B. über Mustertexte, konsequent fortgeführt werden sollte
- dass im Rahmen der nächsten Novellierung des AMG und der GCP-Verordnung eine Klarstellung und Vereinfachung der für die Durchführung von klinischen Prüfungen notwendigen Anforderungen und Antragsunterlagen weiter vorangetrieben werden muss.

Die hier vorgestellte Umfrage zu den Erfahrungen der im VFA repräsentierten forschenden Arzneimittelhersteller mit dem Bewertungsverfahren von klinischen Prüfungen durch die Ethik-Kommissionen zeigt gute Wege auf, die Qualität und Effizienz dieses Verfahrens weiter zu optimieren und damit sowohl die Patienteninteressen zu wahren wie auch die Position Deutschlands als attraktiven Forschungsstandort weiter zu stärken. Dazu ist es erforderlich, den begonnen konstruktiven Dialog zwischen Antragsteller, Ethik-Kommissionen und Behörden gemeinsam fortzuführen, um so weitere Fortschritte zu erzielen.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die Autoren sind Mitarbeiter von VFA-Mitgliedsunternehmen.

Danksagung

Die Autoren danken den VFA-Mitgliedsunternehmen, die sich an der vorliegenden Umfrage beteiligten sowie Herrn Dr. F. Hundt und Herrn Dr. T. Ruppert für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Anhänge

Verfügbar unter

<http://www.egms.de/en/gms/2009-7/000066.shtml>

1. Fragebogen_Seite1.tif (94 KB)
Fragebogen, Seite 1
2. Fragebogen_Seite2.tif (84 KB)
Fragebogen, Seite 2

Literatur

1. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittel - AMG). Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 9 Abs. 1 des Gesetzes vom 23. November 2007 (BGBl. I S. 2631) geändert worden ist [German Drug Law/German Medicines Act]. Berlin: Bundesministerium der Justiz; [cited 2009 Jul 07]. Available from: http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/index.html
2. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Union 2001;L 121, 1/5/2001:34-44. Available from: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf
3. Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products. Official Journal of the European Union 2005;L 91, 9/4/2005:13-9. Available from: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2005_28/dir_2005_28_en.pdf

4. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen [Regulation on the implementation of Good Clinical Practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use]. GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 4 der Verordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523) geändert worden ist. Berlin: Bundesministerium der Justiz; [cited 2009 Jul 07]. Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/gcpv/index.html>
5. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [Statistics of the Federal Institute for Drugs and Medical Devices]. Genehmigungsverfahren Statistik. Bonn: BfArM; [updated: 2008 Feb 26; cited 2009 Jul 07]. Available from: http://www.bfarm.de/clin_012/nn_1198686/DE/Arzneimittel/1__vorDerZul/klinPr/klin__prf__genehm/Statistik.html
6. Paul-Ehrlich-Institut. Statistics on the requests for clinical trial authorisations. Langen: PEI; [created: 2007 Feb 27; updated: 2009 Feb 05; cited 2009 Jul 07]. Available from: http://www.pei.de/clin_116/nn_275200/EN/infos-en/pu-en/02-clinical-trials-pu-en/statistics/statistics-content-en.html#doc275246bodyText9

Korrespondenzadresse:

Hagen Russ
Lilly Deutschland GmbH, Medizinische Abteilung, Werner-Reimers-Strasse 2-4, 61352 Bad Homburg, Deutschland
russ_hagen@lilly.com

Bitte zitieren als

Russ H, Busta S, Riedel A, Zöllner G, Jost B. Evaluation of clinical trials by Ethics Committees in Germany: Experiences of applicants with the review of requests for opinion of the Ethics Committees – results of a survey among members of the German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies (VFA). *GMS Ger Med Sci.* 2009;7:Doc07.

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/gms/2009-7/000066.shtml>

Eingereicht: 12.02.2009

Überarbeitet: 07.06.2009

Veröffentlicht: 16.07.2009

Copyright

©2009 Russ et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.