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 Russ
Susanne Busta
Axel Riedel
Gereon Zöllner
Bertfried Jost

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 require 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
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
Freqency 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 homogenous 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 explanation of trial protocol content

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.
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                           |
• 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:
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.

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/gcp-v/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_2752000/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 Einwilligungsklärungen 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
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 zuständige 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 Unter- ausschusses 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 in 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 Antragunterlagen 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].

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

Russ et al.: Bewertung klinischer Prüfungen in Deutschland durch ...
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 Prüfstelle und Prüfer. 9% der Einwände verteilen sich auf Forderungen, Hinweise und Empfehlungen, die nicht unmittelbar im Zusammenhang mit dem vorgelegten Prüfplan standen (Abb. 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.

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 Patienteninformation und Einwilligungserklärung und 45,1% aller Studienanträge (42% Phase I; 45,8% Phase II–IV) mindestens einen Einwand bezüglich der Prüfplaninhalte erhielten. Der Anteil der unvollständigen Anträge mit formalen Einwänden lag in der vorliegenden Umfrage bei 16% (10% Phase I bzw. 17,2% Phase II–IV).
Abbildung 1: Verteilung der formalen und inhaltlichen Einwände in Prozent, bezogen auf die Gesamtzahl der Einwände (Phase II–IV). 24 der 288 Studienanträge (Gesamt 8,3%; 14% der Phase-I- und 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 2: Studienanträge mit formalen und inhaltlichen Einwänden in Prozent (Phase I bis IV)
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 Patientenrekruierung 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 Scha-
dens 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 betraten 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-/Aus-
schluss- oder Abbruchkriterien (z.B. dass keine auf
behördliche oder gerichtliche Anordnung in einer An-
stalt untergebrachte Personen in die Prüfung einbezoo-
gen werden oder Einwilligungsfähigkeit des Patienten
Voraussetzung für die Studienteilnahme ist; Abbruch-
kriterien 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-Meldeadres-
se und Details zum Monitoring

Als Einwände bezüglich der Prüferqualifikation und Ei-
gerung 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 beteilig-
ten Prüfern.

• In einem Fall wurden mehrere Prüfstellen wegen
mangelnder Qualifikation der Prüfer durch eine Ethik-
Kommission abgelehnt, ohne die geforderte Qualifika-
nation 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 Maßnah-
men 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 Versi-
erungsbestätigung, 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 gegen-
über zu stellen (§ 7 Abs. 3 Nr. 14)

Eine Vielzahl von Forderungen, Hinweisen und Empfeh-
lungen, die nicht unmittelbar im Zusammenhang mit ge-
mäß § 7 Abs. 2 und 3 vorzulegenden Antragsunterlagen
standen, wurden in der Kategorie Andere Einwände zu-
sammengefasst. 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 Wissenschaft-
er 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 Pati-
entensicherheit und Qualität klinischer Prüfungen sowie
eine Harmonisierung der regulatorischen Anforderungen
im EU Raum. Inbesondere 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 grund-
sätzlich 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
der 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 Hin-
sicht 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 unter-
schiedlichen und/oder unklaren Anforderungen der ein-
zelnen Ethik-Kommissionen hinsichtlich Inhalt und Um-
fang der Antragsunterlagen zurückzuführen. Aber auch
von Seiten der Antragsteller sollte verstärkt auf die Voll-
ständigkeit und erforderliche Aussagekraft der Antrags-
unterlagen, insbesondere der Dokumentation zur Prüfer-
qualifikation und Eignung der Prüfstellen, geachtet
werden. Berücksichtigt man, dass Grundlage der hier vorlie-
genden Umfrage die Bescheide der für den Leiter der
klinischen Prüfung jeweils zuständigen Ethik-Kommission
(federführende Ethik-Kommission) sind und die für weite-
re 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 Prüferdefini-
tion sowie der Anforderungen an die Antragsunterlagen
zur weiteren Effizienzverbesserung und Beschleunigung
des Bewertungsprozesses erheblich beitragen.

Die ausgeprägte Heterogenität in den Bewertungsverfah-
ren zwischen den einzelnen Ethik-Kommissionen ist in
dieser Umfrage ganz offensichtlich geworden. Es beste-
hen zum Teil sehr unterschiedliche Anforderungen an
den Inhalt und den Umfang der Patienteninformation und
Einwilligungserklärung. Während einige Ethik-Kommissio-
nen auf der Verwendung einer eigenen Datenschutzerverkla-
rung oder Formulierungen zum Versicherungsschutz be-
stehen, verweisen andere Ethik-Kommissionen auf die
entsprechende Vorlage des Arbeitskreises der medizini-
schen 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 Auflis-
tung nur auf die wichtigsten Kriterien beschränken. Hier
sollte intensiv an einer Harmonisierung gearbeitet wer-
den, um das Verfahren kalkulierbarer und noch schneller
to 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
Mustrertexte, 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, insbe-
sondere 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 redu-
ziert werden, da er sowohl auf Seiten der Antragsteller
als auch der Ethik-Kommissionen Ressourcen bindet,
ohne die Patientensicherheit oder die Qualität der klini-
schen Prüfung zu verbessern.

Um die Machbarkeit von klinischen Prüfungen in Deutsch-
land 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 zwin-
gend notwendig sind. Bei großen multinationalen klini-
schen Prüfungen sind beispielsweise solche Amendments
auf der einen Seite oft kaum umsetzbar auf der anderen
Seite lassen sich aber nationale Besonderheiten erfah-
runsgemäß meist auch anders implementieren.

Insgesamt hat sich gezeigt, dass eine weitgehende Pro-
fessionalisierung des Bewertungsverfahrens bei den
Ethik-Kommissionen positive Auswirkungen auf die Qua-
lität und Dauer der Bewertung hat. Ethik-Kommissionen,
die als federführende Ethik-Kommissionen zahlreiche
Anträge bearbeiten und daher über eine sehr gut entwi-
ckelte 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 Zusam-
menhang, dass nur 25% der in dieser Umfrage involvier-
ten 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 federfüh-
rende Ethik-Kommission begründen.

Schlussfolgerungen

Unsere Umfrage zeigt

• eine ausgeprägte Heterogenität der Anforderungen
  und Bewertungen, insbesondere bezüglich Patienten-
information und Einwilligungserklärung sowie Prüfer-
qualifikation. 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 Ein-
wände 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 einzureichen-
den Unterlagen sowie einheitlicher und möglichst
verbindlicher Bewertungskriterien unter strikter Berück-
sichtigung der gesetzlichen Vorgaben, z.B. über Mus-
tertexte, konsequent fortgeführt werden sollte

• dass im Rahmen der nächsten Novellierung des AMG
und der GCP-Verordnung eine Klarstellung und Verein-
fachung der für die Durchführung von klinischen Prü-
fungen notwendigen Anforderungen und Antragsunter-
lagen 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 optimie-
ren und damit sowohl die Patienteninteressen zu wahren
wie auch die Position Deutschlands als attraktiven For-
schungsstandort weiter zu stärken. Dazu ist es erforder-
lich, den begonnen konstruktiven Dialog zwischen Antrag-
steller, 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/gcp-v/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_11398686/DE/Arzneimittel/1_vorDerZul/klpr_fenStatistik.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

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.