

Registrierung klinischer Studien im nationalen und internationalen Kontext - Stand der Dinge

Gerd Antes

Deutsches Cochrane Zentrum
Institut für Medizinische Biometrie und Informatik
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

AWMF Deligiertenkonferenz
Frankfurt, 7. Mai 2011

Inhalt

- Rationale zur öffentlichen, umfassenden Studienregistrierung
- Internationale Entwicklung und Stand in Deutschland
- Perspektiven

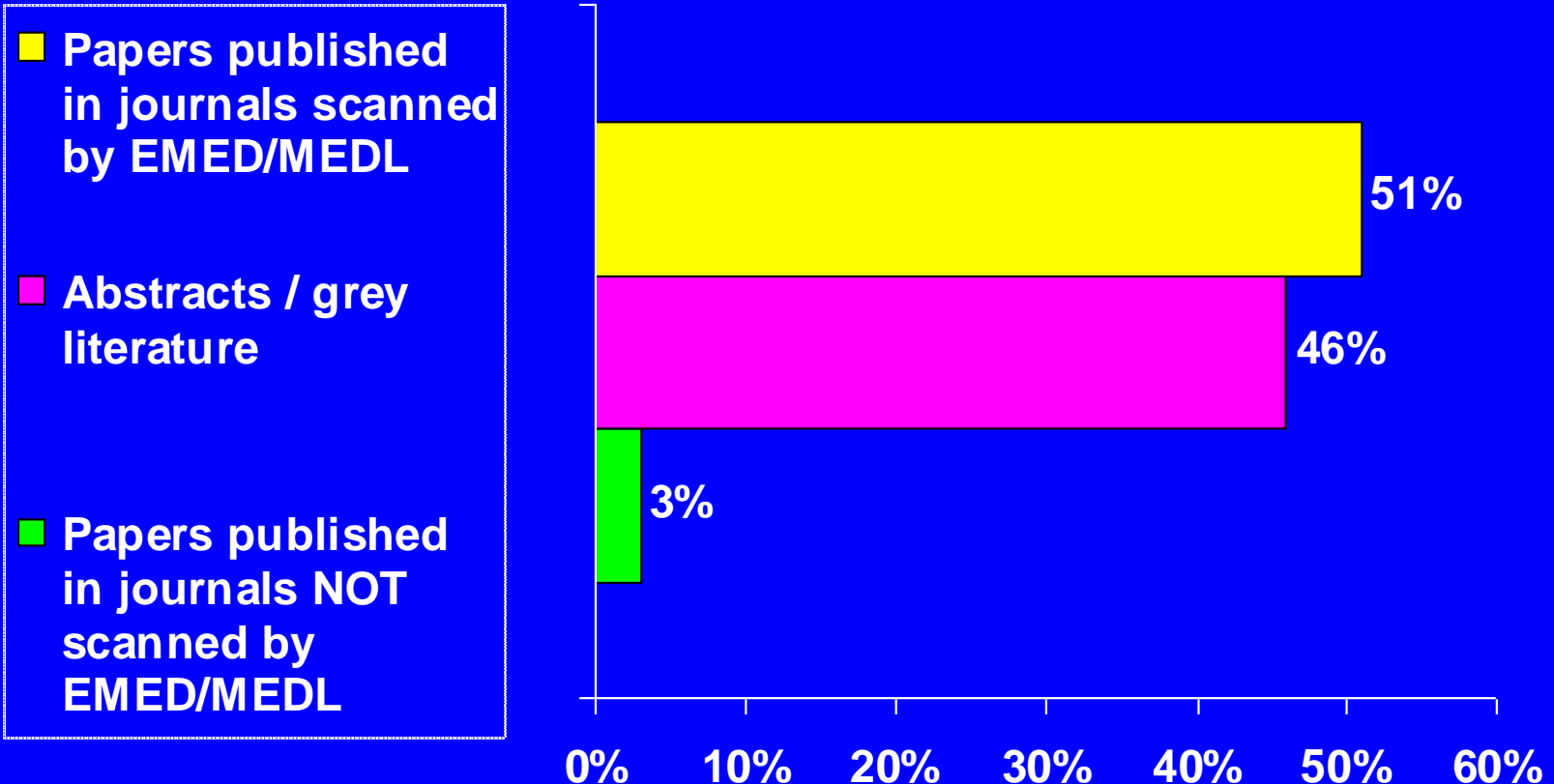
Hintergrund

- 1960 bis heute: Artikel über Defizite durch mangelnde Kenntnis von Studienergebnissen
- 1987 bis heute:
empirische Studien zeigen weltweit Nichtpublikationsraten **50+ %**

Weitgehender Konsens: Publikation von Forschungsergebnissen ist unverzichtbares Element des Wissenschaftsbetriebs

Pflicht zu publizieren ist eine ethische Forderung

Glaxo Wellcome: Accessibility of published data (Apr 97)



Widerstände und Schwierigkeiten

- Fehlende Kenntnisse der Verwerfungen und deren Auswirkungen im Studien/Publicationsprozeß
- Scheu vor Transparenz
- Gleichgültigkeit
- Mangelnde Disziplin (Ressourcen) auch bei guten Vorsätzen
- Finanzielle Interessen / Interessenkonflikte

Ziele der öffentlichen, umfassenden Studienregistrierung

- Vermeidung von unnötiger Doppelarbeit
- Weniger Bias und Fehlinformation für Gesundheitsversorgung und Forschung (Qualitätssicherung)
 - full unbiased public record on safety and effectiveness
- Information über laufende Studien für
 - Institutionen, Förderer und Ethikkommissionen
 - Studienteilnehmer, um geeignete Studien zu finden
 - Aufklärung von Studienteilnehmern
- Transparenz in klinischer Forschung: Restore public trust

Deklaration von Helsinki 2008

Paragraph 19:

"Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject."

Paragraph 30:

*"Authors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publications of the results of research. Authors have a **duty** to make publicly available the results of their research"*



Internationale Lage heute: die großen Player

- Register der NLM (NIH): ClinicalTrials.gov
 - globale Erweiterung im Herbst 2004
- Current Controlled Trials (www.current-controlled.trials.com)
 - Vergabe einer standardisierten Nummer (ISRCTN)
- International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE):
 - Publikation nur bei frühzeitiger Registrierung (Stichtag 1. 9. 05)
(heute von 942 Zeitschriften unterstützt)
- WHO: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
 - Plattform für Zugriff auf alle registrierten Register

EDITORIALS



Is This Clinical Trial Fully Registered? — A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors

In September 2004, the members of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) published a joint editorial aimed at promoting registration of all clinical trials.¹ We stated that we will consider a trial for publication only if it has been registered before the enrollment of the first patient. This policy applies to trials that start recruiting on or after July 1, 2005. Because many ongoing trials were not registered at inception, we will consider for publication ongoing trials that are registered before September 13, 2005. Our goal then and now is to foster a comprehensive, publicly available database of clinical trials. A complete registry of trials would be a fitting way to thank the thousands of participants who have placed themselves at risk by vol-

es, trial authors and sponsors want to be sure that they understand our requirements, so that reports of their research will be eligible for editorial review. The purpose of this joint and simultaneously published editorial is to answer questions about the ICMJE initiative and to bring our position into harmony with that of others who are working toward the same end.

Our definition of a clinical trial remains essentially the same as in our September 2004 editorial: "Any research project that prospectively assigns human subjects to intervention and comparison groups to study the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome." By "medical intervention" we mean any in-

**ICMJE in
NEJM
9. Juni 2005**



Home	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	FAQ
About WHO	WHO > WHO sites	Frequently asked questions
Countries	International Clinical Trials Registry Platform	<hr/> OPEN COMMENTS
Health topics	Clinical trials are one of the most important sources of scientific evidence on the safety and effectiveness of health interventions. Access to information about ongoing, completed and published clinical trials is essential for appropriate decision-making. Researchers, research funders, policy-makers, medical practitioners, patients and the general public need such information, to help guide research or to make treatment decisions.	<hr/> Disclosure Timing
Publications	To ensure transparency and to increase public trust in the conduct of clinical research, it is important that all clinical trials be registered at inception and that all results be made publicly available. With the approval of the World Health Assembly in May of 2005, the International Clinical Trials Registry Platform is taking the lead in setting international norms and standards for trial registration and reporting. The Registry Platform consults with relevant stakeholders worldwide to produce consensus-based policies that uphold scientific and ethical principles on clinical trials but that are also practical and feasible.	<hr/> ICTRP IN THE NEWS
Research tools		WHO clinical trials initiative to protect the public
WHO sites		Bulletin of the WHO - Volume 84, Number 1, January 2006
International Clinical Trials Registry Platform		<hr/> NEWSLETTER
About the registry platform		Issue 1 - November 2005 [pdf 107kb]
Background		<hr/> GLOSSARY
Search portal		
Registration portal		
Results reporting		

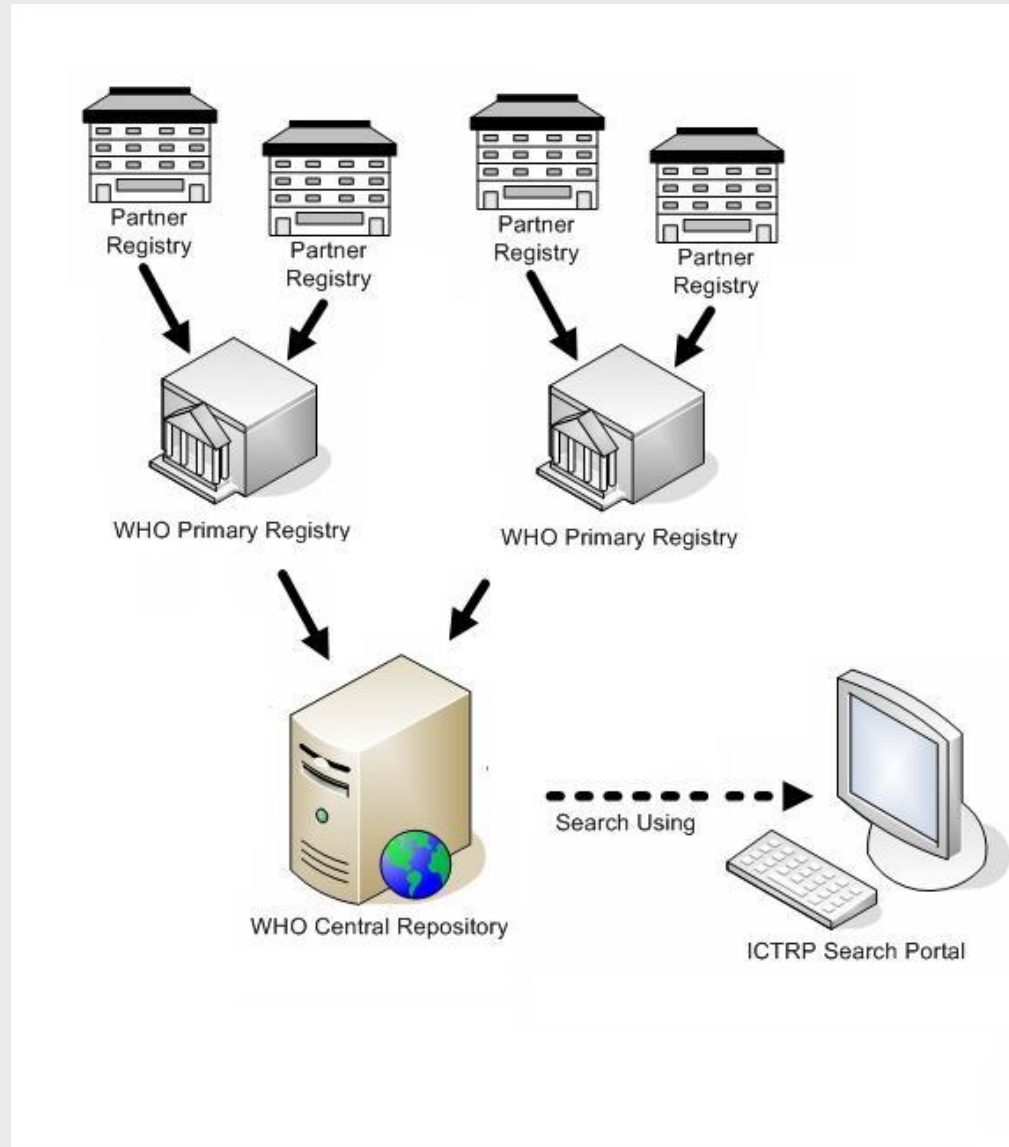
The WHO Registry Platform considers the registration of all interventional clinical trials a scientific, ethical, and moral responsibility.

WHO Minimal Dataset

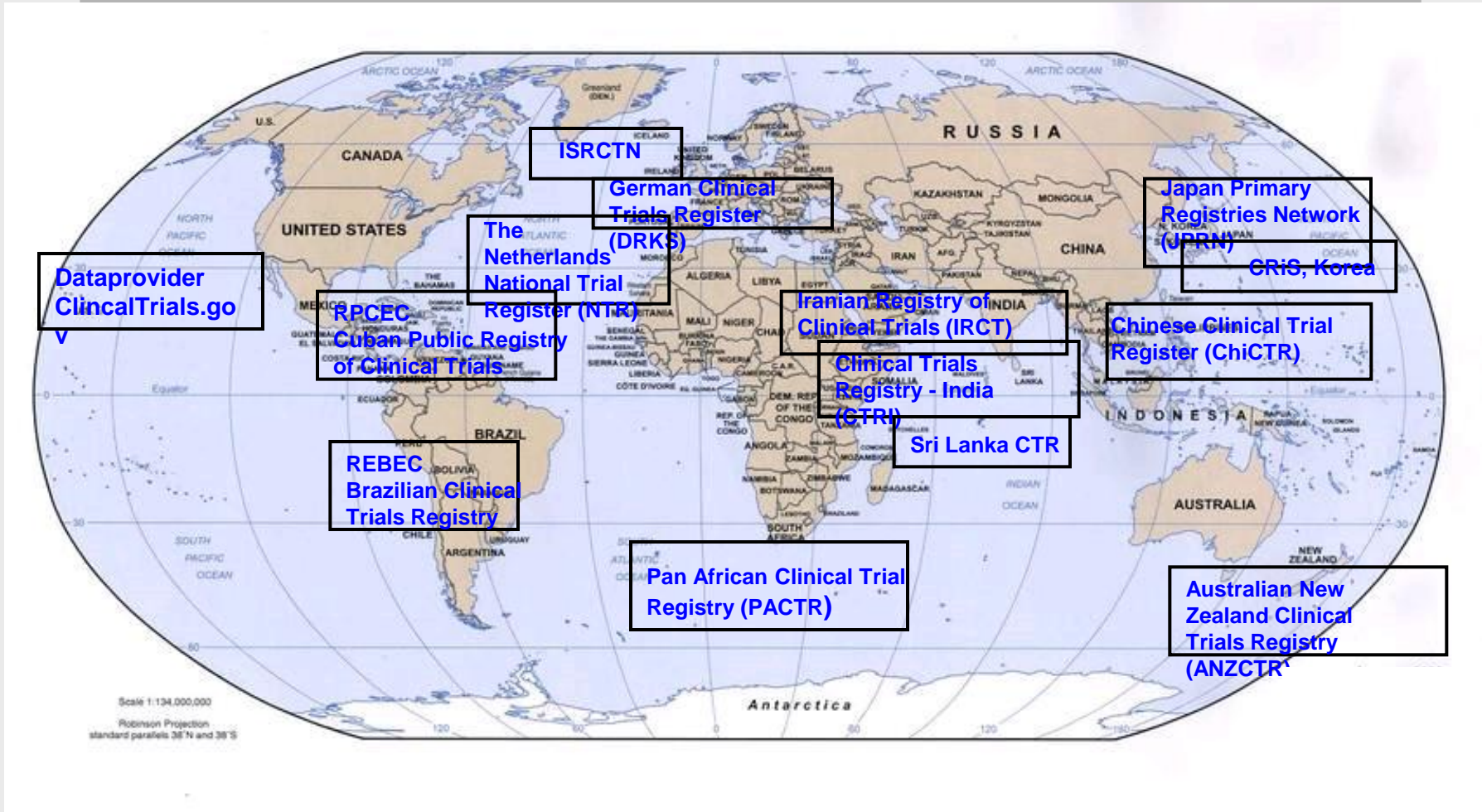
1. Primärregister-
Registrierungsnummer
2. Primärregister-Registrierungsdatum
3. Sekundäre Identifikatoren
4. Finanzierungsquellen
5. (Haupt-)Sponsor
6. Weitere(r) Sponsor(en)
7. Kontaktdaten für generelle Anfragen
8. Kontaktdaten für wissenschaftliche
Anfragen
9. Allgemeinverständlicher Titel der
Studie
10. Wissenschaftlicher Titel
11. Beteiligte Länder
12. Indikation
13. Intervention
14. Ein- und Ausschlusskriterien
15. Studienart/Studiencharakteristika
16. Geplanter bzw. tatsächlicher
Studienbeginn
17. Geplante Anzahl der
Studienteilnehmer
18. Studienstatus
19. Primäre Endpunkte
20. Wichtigste sekundäre Endpunkte



WHO Register Netzwerk ICTRP



ICTRP (International Clinical Trial Registry Platform) der WHO



• Harmonisierung/ Standardisierung der Arbeit (SOPs)

Deutsches Register
Klinischer Studien

German Clinical
Trials Register

Globaler Blick auf „Geburtsurkunden“ von Studien

Anforderungen der Zeitschriften

- Berücksichtigung bisheriger wissenschaftlicher Evidenz dringend gefordert
- Daten aus Registern dafür sinnvoll nutzbar
- Auswertung von Robinson & Goodman, 2011:
 - 227 Metaanalysen über insgesamt 1523 RCTs aus 1963-2004
 - weniger als 25% der jeweils vorhergehenden Studien wurden zitiert

Ann Intern Med. 2011;154:50-55.

Anforderungen der Zeitschriften

Lancet: Information for Authors

Putting research into context

- From August 1, 2010, authors are invited to submit their research papers with a section in the Discussion that puts the results into context with previous work (see *Lancet* 2010; 376: 10–11). Authors should provide a Panel explaining in brief how they arrived at their bottom line message
- The Discussion section should contain a full description and discussion of the context. Authors are also invited to either report their own, up-to-date systematic review or cite a recent systematic review of other trials, putting their trial into context of the review

WHO's International Clinical
Trial Registry Platform

[http://www.who.int/ictrp/
network/trds/en/index.html](http://www.who.int/ictrp/network/trds/en/index.html)

CONSORT 2010 guidelines

[http://www.consort-statement.
org/consort-statement/
overview0/](http://www.consort-statement.org/consort-statement/overview0/)

CONSORT extended guidelines

[http://www.consort-statement.
org/extensions/extensions/](http://www.consort-statement.org/extensions/extensions/)

STARD guidelines

[http://www.stard-statement.
org/](http://www.stard-statement.org/)

Research in context

Research in context

Systematic review

This section should include a description of how authors searched for all the evidence. Authors should also say how they assessed the quality of that evidence—ie, how they selected and how they combined the evidence.

Interpretation

Authors should state here what their study adds to the totality of evidence when their study is added to previous work.

Vorteile eines nationalen Registers klinischer Studien in Deutschland

- Information der Öffentlichkeit auf Deutsch
- Einfache Suche ohne Konsultation mehrerer (internationaler) Register
- Überblick über klinische Forschung in Deutschland
- Zugriff auf alle Daten / Auswertungsmöglichkeit
- Rolle als Primärregister der WHO

Homepage DRKS

Navigationspfad: [Home](#)

Home

[Wir über uns](#)

[Ziele](#)

[Organisation](#)

[Internationale Vernetzung](#)

[Studien suchen](#)

[Studien registrieren](#)

[Benutzerregistrierung](#)

[Nützliche Links](#)

[Glossar](#)

[Beschreibung der Eingabefelder](#)

[FAQ](#)

[Kontakt](#)

[Impressum](#)

[Barrierefreiheit](#)

Internetportal des Deutschen Registers Klinischer Studien (DRKS)

Herzlich willkommen!

Das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) bietet Ihnen die Möglichkeit, Informationen zu laufenden und abgeschlossenen klinischen Studien in Deutschland zu [suchen](#) oder eigene Studien über die [Registrierung](#) anderen zugänglich zu machen.

Zu jeder Studie finden Sie bei uns Eckdaten wie Studientitel, Kurzbeschreibungen, Ein- und Ausschlusskriterien, Studienstatus und Endpunkte.

Für die Suche können Sie entweder Ihren Suchbegriff direkt in die Suchbox eingeben oder die [erweiterte Suche](#) nutzen, um Ihre Suche weiter einzugrenzen. So können Sie beispielsweise gezielt nach Studien suchen, die im Moment Patienten einschließen.

Das DRKS ist kostenfrei und öffentlich zugänglich. Das Projekt wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert und von einer non-Profit-Institution verwaltet.

Das DRKS ist seit Oktober 2008 als [WHO-Primär-Register](#) anerkannt und erfüllt damit die Anforderungen des [ICMJE](#).

Letzte Änderung: 18.04.2011

Aktuelle Meldungen

EU-Register für Arzneimittelstudien seit Ende März öffentlich

14.04.2011

[Newsarchiv](#)

Studiensuche

Suchbegriff:

 [Suchen](#)

[Erweiterte Suche](#)

Anforderungen eines zweisprachigen Registers

http://10.230.20.89:9080 - DRKS Data Management - Iceweasel

Deutsches Register Klinischer Studien
German Clinical Trials Register

Studie bearbeiten

Änderungen verwerfen
 Änderungen übernehmen
 Zwischenspeichern
 Andere
 Studie
 Notizen
 Prüfergebnisse
 Hilfe anzeigen

Studie

Organisatorische Daten

<input checked="" type="checkbox"/> DRKS-ID der Studie	DRKS00000002	<input checked="" type="checkbox"/>	DRKS-ID	DRKS00000002
<input checked="" type="checkbox"/> Registrierungsdatum im DRKS	05/05/2009	<input checked="" type="checkbox"/>	Date of Registration in DRKS	05/05/2009
<input checked="" type="checkbox"/> Registrierungsdatum im Partner-Register		<input checked="" type="checkbox"/>	Date of Registration in Partner Registry	
<input checked="" type="checkbox"/> Wissenschaftsinitiierte Studie (IST/IIT)	Ja	<input checked="" type="checkbox"/>	Investigator Sponsored/Initiated Trial (IST/IIT)	Yes
<input checked="" type="checkbox"/> Votum der Ethikkommission	Positives Votum/Zustimmende Bewertung	<input checked="" type="checkbox"/>	Ethics Approval/Approval of the Ethics Committee	Approved
<input checked="" type="checkbox"/> Datum des positiven Votums / der zustimmenden Bewertung	27/04/2009	<input checked="" type="checkbox"/>	Date of Ethics Committee Approval	27/04/2009
<input checked="" type="checkbox"/> Antragsdatum bei der EK	03/03/2009	<input checked="" type="checkbox"/>	Date of Ethics Committee Application Approval	03/03/2009

Gesetzlicher Rahmen

<input checked="" type="checkbox"/> Gesetzlicher Rahmen	Non-AMG/non-MPG	<input checked="" type="checkbox"/>	Corresponding Law	Non-AMG/non-MPG
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere gesetzliche Rahmen		<input checked="" type="checkbox"/>	Other Corresponding Laws	

Sekundäre IDs

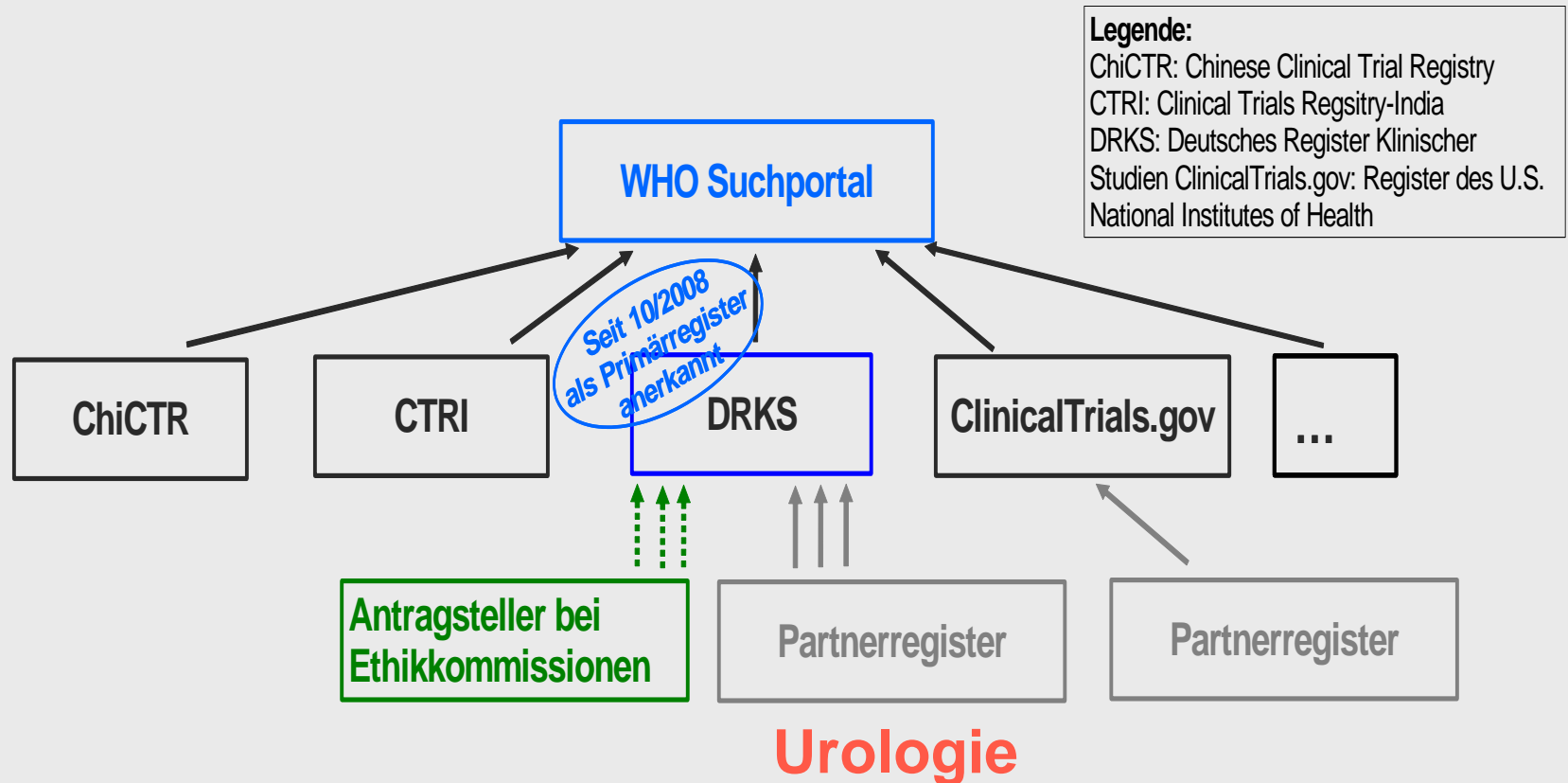
<input checked="" type="checkbox"/> Universal Trial Reference Number (UTRN-Nr.)	11111111199	<input checked="" type="checkbox"/>	Universal Trial Reference Number (UTRN-Number)	11111111199	
<input checked="" type="checkbox"/> sekundäre ID - EudraCT-Nr.	2009-123456-02	<input checked="" type="checkbox"/>	Secondary ID - EudraCT-Number	2009-123456-02	
<input checked="" type="checkbox"/> sekundäre ID - (federführende) Ethikkommissions Vorlage-Nr.	103/09	Ethikkommission der Universität Musterstadt	Secondary ID - (leading) Ethics Committee	103/09	Ethikkommission der Universität Musterstadt
<input checked="" type="checkbox"/> sekundäre ID - Primär-Register-ID			Secondary ID - Primary Registry-ID		
<input checked="" type="checkbox"/> sekundäre ID - Partner-Register-ID			Secondary ID - Partner Registry-ID		

Adressen

http://10.230.20.89:9080/ui_data_web/DrksUI.html#



Datenfluss zur WHO



Herausforderungen

- Mehrfacherfassungen (Deduplication)
- Aktualität (Statusbeschreibung)
- Zweisprachigkeit

Idealerweise

- Direkte Kopplung der Registrierung an das Votum der Ethikkommission
 - der einzige Punkt, wo *alle* Studien erfaßbar sind
 - technisch einfach bei geeigneter IT-Unterstützung

Registrierung und Publikation im AMG (AMNOG)

- Registrierung: Fehlanzeige

§ 42b Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Prüfungen

Änderungen / Synopse | 1 Gesetz verweist aus 2 Artikeln auf § 42b

(1) ¹Pharmazeutische Unternehmer, die im Geltungsbereich dieses Gesetzes ein Arzneimittel in den Verkehr bringen, das der Pflicht zur Zulassung oder Genehmigung für das Inverkehrbringen unterliegt und zur Anwendung bei Menschen bestimmt ist, haben Berichte über alle Ergebnisse konfirmatorischer klinischer Prüfungen zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der zuständigen Bundesoberbehörde zur Eingabe in die Datenbank nach § 67a Absatz 2 zur Verfügung zu stellen. ²Diese Berichte sind innerhalb von sechs Monaten nach Erteilung der Zulassung oder der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Verfügung zu stellen.

(2) Wird eine klinische Prüfung mit einem bereits zugelassenen oder für das Inverkehrbringen genehmigten Arzneimittel durchgeführt, hat der Sponsor die Ergebnisse der klinischen Prüfung innerhalb eines Jahres nach ihrer Beendigung entsprechend Absatz 1 zur Verfügung zu stellen.

(3) ¹Die Berichte nach den Absätzen 1 und 2 müssen alle Ergebnisse der klinischen Prüfungen unabhängig davon, ob sie günstig oder ungünstig sind, enthalten. ²Es sind ferner Aussagen zu nachträglichen wesentlichen Prüfplanänderungen sowie Unterbrechungen und Abbrüchen der klinischen Prüfung in den Bericht aufzunehmen. ³Im Übrigen ist der Ergebnisbericht gemäß den Anforderungen der Guten Klinischen Praxis abzufassen. ⁴Mit Ausnahme des Namens und der Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers oder des Sponsors sowie der Angabe des Namens und der Anschrift von nach § 4a des Bundesdatenschutzgesetzes einwilligender Prüfärzte dürfen die Berichte nach Satz 1 keine personenbezogenen, insbesondere patientenbezogenen Daten enthalten. ⁵Der Bericht kann in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein. ⁶§ 63b Absatz 5b Satz 1 ist nicht anzuwenden. ⁷Die Vorschriften zum Schutz des geistigen Eigentums und zum Schutz von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen bleiben ebenso wie die §§ 24a und 24b unberührt.



PRS and U.S. Public Law 110-85

General Requirements

[U.S. Public Law 110-85](#) (Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 or FDAAA), Title VIII, Section 801 mandates that a "responsible party" (i.e., the sponsor or designated principal investigator) register and report results of certain "applicable clinical trials":

Trials of Drugs and Biologics: Controlled, clinical investigations, other than Phase I investigations, of a product subject to FDA regulation;

Trials of Devices: Controlled trials with health outcomes of a product subject to FDA regulation (other than small feasibility studies) and pediatric postmarket surveillance studies.

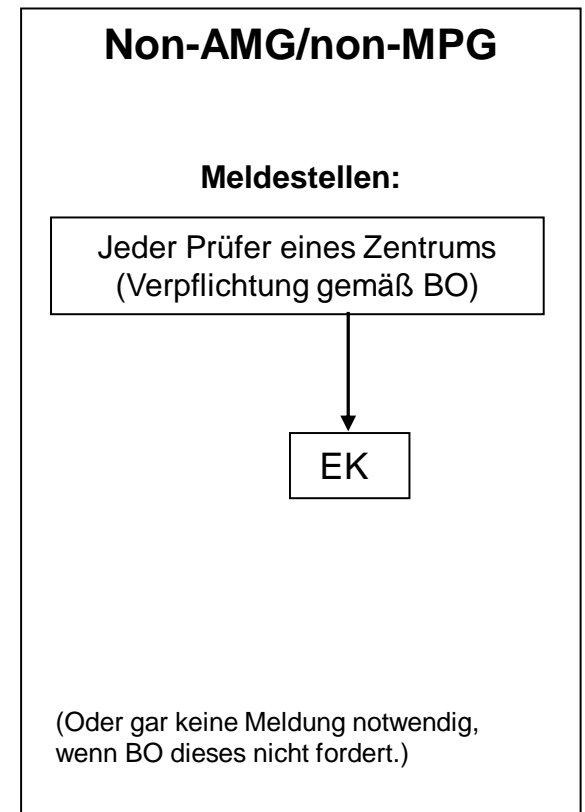
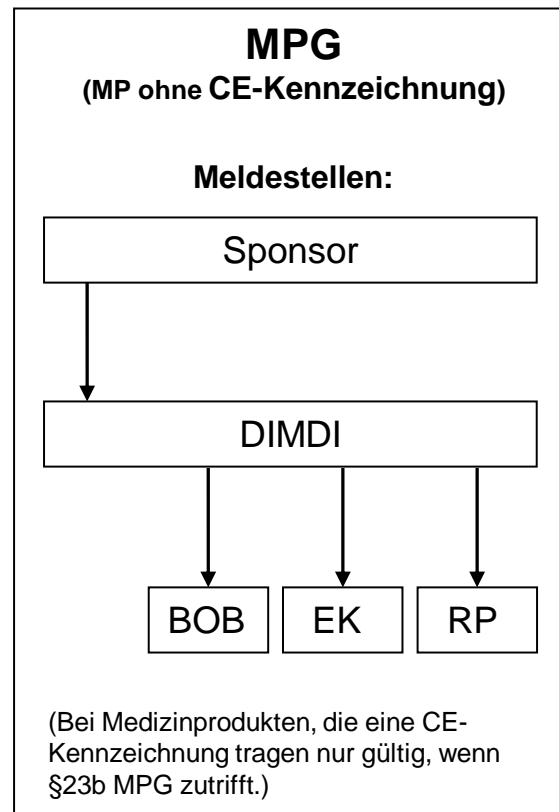
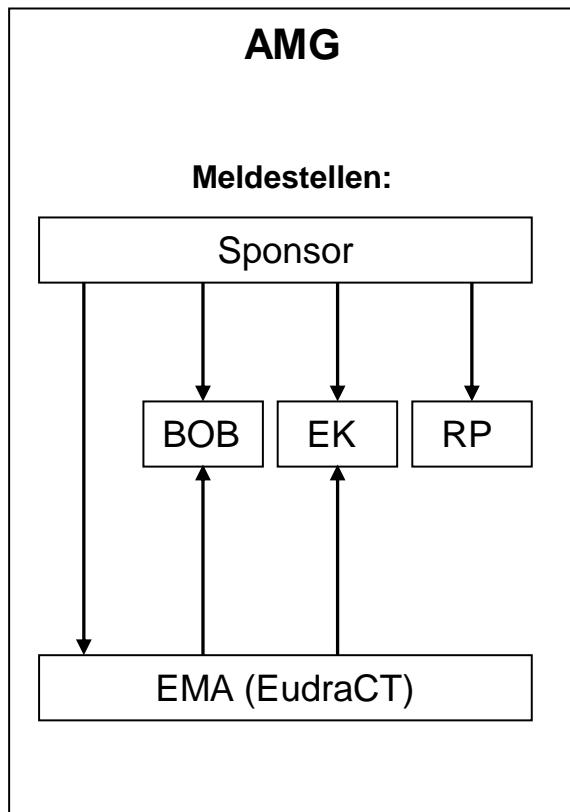
"Applicable clinical trials" generally include interventional studies (with one or more arms) of drugs, biological products, or devices that are subject to FDA regulation, meaning that the trial has one or more sites in the U.S., involves a drug, biologic, or device that is manufactured in the US (or its territories), or is conducted under an investigational new drug application (IND) or investigational device exemption (IDE). For the complete statutory definitions and more detailed information on the agency's current thinking about their meaning, see this [pdf document](#).

- [December 7, 2009 DHHS Unified Agenda \(pp. 101-102\) \(pdf\)](#) - describes the public process for the expansion of ClinicalTrials.gov under FDAAA 801. (Earlier Federal Register Notice from [May 21, 2008](#))
- [Certification of Compliance to FDA](#) - to accompany Drug, Biological Product, and Device applications or submissions
- [Statement on Pediatric Postmarket Surveillance of Devices](#) - Pediatric postmarket surveillance of devices ordered under

EudraCT

(European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials

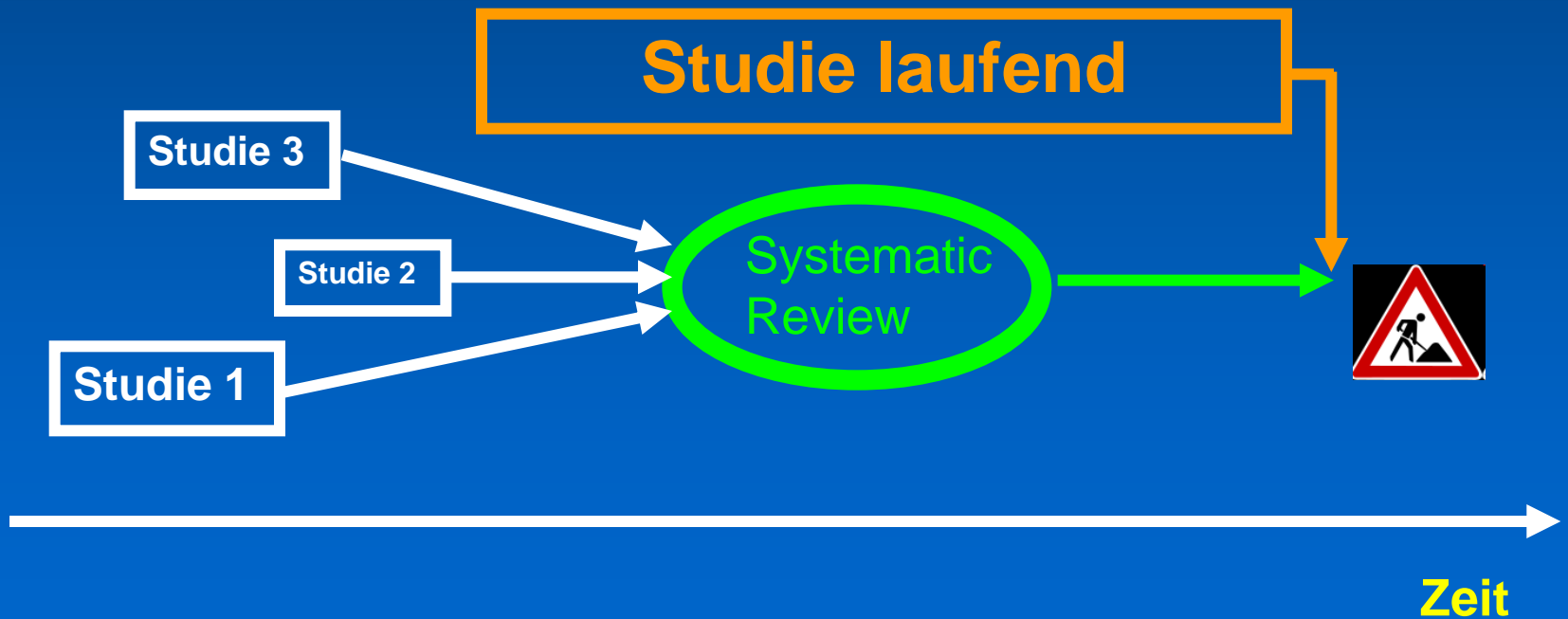
- Öffentlicher Zugang zu Teilen (WHO Parameter) Ende März 2011
- Alle in Europa durchgeführten Humanstudien seit 2004
- Nur Arzneimittelstudien
- WHO Minimal Dataset für europäische Arzneimittelstudien offen
- Sichtbar in WHO – Portal? Sichtbarkeit in deutscher Sprache?



20 WHO-Parameter (Trial Registration Data Set: TRDS)

- | | | |
|---|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Primärregister-Registrierungsnummer 2. Primärregister-Registrierungsdatum 3. Sekundäre Identifikatoren 4. Finanzierungsquellen 5. (Haupt-)Sponsor 6. Weitere(r) Sponsor(en) 7. Kontaktdaten für generelle Anfragen 8. Kontaktdaten für wissenschaftliche Anfragen | <ol style="list-style-type: none"> 9. Allgemeinverständlicher Titel der Studie 10. Wissenschaftlicher Titel 11. Beteiligte Länder 12. Indikation 13. Intervention 14. Ein- und Ausschlusskriterien 15. Studienart/Studiencharakteristika 16. Geplanter bzw. tatsächlicher Studienbeginn | <ol style="list-style-type: none"> 17. Geplante Anzahl der Studienteilnehmer 18. Studienstatus 19. Primäre Endpunkte 20. Wichtigste sekundäre Endpunkte |
|---|---|---|

Berücksichtigung laufender Studien in systematischen Übersichtsarbeiten



Perspektiven

- Auch Ergebnisse in Registern „publizieren“
- Weitere Studientypen (Beobachtungs-, Registerstudien, Systematische Übersichtsarbeiten etc.) registrieren?
- Zentrale Frage:
Vollständigkeit, Qualität und Ressourcen in Einklang bringen

Zusammenfassung

- Studienregistrierung:
ethische, wissenschaftliche und ökonomische Notwendigkeit
- Verbessert die Qualität des Wissenschaftsprozesses
- Nützt (und schützt) der Forschergruppe bei Publikation
- Informiert die Gesundheitsversorgung über Behandlungen in Studien (notwendig: in deutscher Sprache)