



ARBEITSKREIS MEDIZINISCHER ETHIK-KOMMISSIONEN
IN DER BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND E.V.

Klinische Prüfungen mit Kindern aus Sicht der Ethik-Kommissionen

19. DGRA Jahreskongress Bonn, Mai 2017

Prof. Dr. Joerg Hasford

Institut für Med. Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, LMU
München und

Vorsitzender, Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik
Deutschland e.V.

Email: has-ethik@ibe.med.uni-muenchen.de

Web: www.ak-med-ethik-komm.de

Vorbemerkung

Die Ausführungen entsprechen der persönlichen Meinung des Referenten und repräsentieren nicht notwendigerweise die Auffassungen des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in Deutschland.

Gliederung

- **Ausgangslage**
- **Rechtliche Vorgaben**
- **Ethische Aspekte**
- **Schlussfolgerungen**

Pediatric Regulation (EC) No 1901/2006

- **Verlangt grundsätzlich bei der Einreichung eines Antrags auf Zulassung eines neuen Arzneimittels einen detaillierten Nachweis der Erkenntnisse bei Kindern, ob bereits vorhanden oder geplant (PIP), ggfs. den Nachweis des behördlich genehmigten Verzichts. (Art.7)**

Klinische Prüfungen mit Minderjährigen Art. 32 CTR

(1) Klinische Prüfungen mit Minderjährigen dürfen nur dann durchgeführt werden, wenn zusätzlich zu den in Artikel 28 aufgeführten Voraussetzungen auch alle folgenden Voraussetzungen erfüllt sind:

a) ihr gesetzlicher Vertreter hat eine Einwilligung nach Aufklärung erteilt;

b) die Minderjährigen haben von im Umgang mit Minderjährigen erfahrenen oder entsprechend ausgebildeten Prüfern oder Mitgliedern des Prüfungsteams die Informationen gemäß Artikel 29 Absatz 2 über die Prüfung, ihre Risiken und ihre Vorteile in einer ihrem Alter und ihrer geistigen Reife entsprechenden Weise erhalten;

Klinische Prüfungen mit Minderjährigen Art. 32 CTR

- c) der ausdrückliche Wunsch eines Minderjährigen, der in der Lage ist, sich eine eigene Meinung zu bilden und die Informationen nach Artikel 29 Absatz 2 zu beurteilen, die Teilnahme an der klinischen Prüfung zu verweigern oder seine Teilnahme daran zu irgendeinem Zeitpunkt zu beenden, wird vom Prüfer respektiert;**
- d) über eine Entschädigung für Ausgaben und Einkommensausfälle, die sich direkt aus der Teilnahme an der klinischen Prüfung ergeben, hinaus gibt es für den Prüfungsteilnehmer oder seinen gesetzlichen Vertreter keine finanziellen oder anderweitigen Anreize;**

Klinische Prüfungen mit Minderjährigen Art. 32 CTR

e) Ziel der klinischen Prüfung ist die Erforschung von Behandlungen für einen klinischen Zustand, das nur Minderjährige betrifft, oder die klinische Prüfung ist zur Bestätigung von im Rahmen klinischer Prüfungen an einwilligungsfähigen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnener Daten in Bezug auf Minderjährige unerlässlich;

f) die klinische Prüfung steht entweder unmittelbar im Zusammenhang mit dem klinischen Zustand, unter dem der betroffene Minderjährige leidet, oder kann aufgrund ihrer Beschaffenheit nur mit Minderjährigen durchgeführt werden;

Klinische Prüfungen mit Minderjährigen Art. 32 CTR

g) es gibt wissenschaftliche Gründe für die Erwartung, dass die Teilnahme an der klinischen Prüfung:

- i) einen direkten Nutzen für den betroffenen Minderjährigen zur Folge haben wird, der die Risiken und Belastungen überwiegt, oder**
- ii) einen Nutzen für die Bevölkerungsgruppe, zu der der betroffene Minderjährige gehört, zur Folge haben wird und der betroffene Minderjährige im Vergleich zur Standardbehandlung seiner Krankheit durch die klinische Prüfung nur einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung ausgesetzt wird.**

Klinische Prüfungen mit Minderjährigen Art. 32 CTR

(2) Der Minderjährige wird seinem Alter und seiner geistigen Reife entsprechend in den Prozess der Einwilligung nach Aufklärung einbezogen.

(3) Hat der Minderjährige während der klinischen Prüfung gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaats die rechtliche Fähigkeit zur Einwilligung nach Aufklärung erreicht, so muss seine ausdrückliche Einwilligung nach Aufklärung eingeholt werden, bevor dieser Prüfungsteilnehmer die Teilnahme an der klinischen Prüfung weiterführen kann.

Klin. Prüfungen – Voraussetzungen CTR Art.28 (1)

(1) Eine klinische Prüfung darf nur unter folgenden Voraussetzungen durchgeführt werden:

e) die klinische Prüfung ist so geplant, dass sie mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und allen anderen vorhersehbaren Risiken für die Prüfungsteilnehmer verbunden ist und *sowohl die Risikoschwelle als auch das Ausmaß der Belastung im Prüfplan eigens definiert und ständig überprüft werden;*

Einwilligung nach Aufklärung CTR Art. 29 (5)

Während des in Absatz 2 Buchstabe c genannten Gesprächs (i.e. ärztlichem Aufklärungsgespräch) wird sichergestellt, dass der Prüfungsteilnehmer die Informationen *verstanden* hat.

→ **Wie wird das nachvollziehbar geprüft ?**

AMG § 40b Besondere Voraussetzungen für die klinische Prüfung*

(3) Eine klinische Prüfung darf bei einem Minderjährigen, der in der Lage ist, das Wesen, die Bedeutung und die Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und seinen Willen hiernach auszurichten, nur durchgeführt werden, wenn auch seine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung gemäß Artikel 29 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 zusätzlich zu der schriftlichen Einwilligung, die sein gesetzlicher Vertreter nach Aufklärung erteilt hat, vorliegt. Erklärt ein Minderjähriger, der **nicht** in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und seinen Willen hiernach auszurichten, nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen zu wollen, oder bringt er dies in sonstiger Weise zum Ausdruck, so gilt dies als ausdrücklicher Wunsch im Sinne des Artikels 31 Absatz 1 Buchstabe c der Verordnung (EU) Nr. 536/2014.

Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors (2017)

- **Neufassung einer Stellungnahme der European Commission Expert Group on Clinical Trials von 2008 infolge der CTR 536/2014**
- **45 Seiten, dürfte im Mai 2017 verabschiedet werden.**
- **Schwerpunkte: Zustimmung/Einwilligung, Studiendesigns, Risiko-Nutzen-Belastung, erforderliche Qualifikationen, Monitoring von Risiken und Belastungen.**

Altersgruppen und Informed Consent

- **Vorschulkinder** **2 - 5 Jahre**
- **Schulkinder** **6 – 9 Jahre**
- **Jugendliche** **10 – 18 Jahre**

Entsprechend ihrer Reife müssen Kinder ab 2 Jahren altersgerecht in den Zustimmungsprozess einbezogen werden. → Altersgerechte Aufklärungsmaterialien (z.B. auch Cartoons, Videos).

Zustimmung und Einwilligung werden als ein dynamischer, andauernder Prozess verstanden.

Trennung von behandelndem Arzt und Aufklärendem empfohlen.

Informed Assent Form Template for Minors from the WHO

Part I: Information Sheet

Introduction

This is a brief introduction to ensure the child knows who you are and that this is a research study. Give your name, say what you do and clearly state that you are doing research. Inform the child that you have spoken to their parents and that parental consent is also necessary. Let them know that they can speak to anyone they choose about the research before they make up their mind.

Informed Assent Form Template for Minors

- **Purpose: Why are you doing this research?**
- **Choice of participants: Why are you asking me?**
- **Participation is voluntary: Do I have to do this?**
 - ✓ I have checked with the child and they understand that participation is voluntary
__(initial)
- **Information on the Trial Drug [Name of Drug]:
What is this drug and what do you know about it?**

Informed Assent Form Template for Minors

- **Procedures: What is going to happen to me?**
 - ✓ I have checked with the child and they understand the procedures _____(initial))
- **Risks: Is this bad or dangerous for me?**
- **Discomforts: Will it hurt?**
 - ✓ I have checked with the child and they understand the risks and discomforts _____(initial)

Informed Assent Form Template for Minors

- **Benefits:** Is there anything good that happens to me?
 - ✓ I have checked with the child and they understand the benefits_____ (initial)
- **Reimbursements:** Do I get anything for being in the research?
- **Confidentiality:** Is everybody going to know about this?
- **Compensation:** What happens if I get hurt?

Informed Assent Form Template for Minors

- **Sharing the Findings: Will you tell me the results?**
- **Right to Refuse or Withdraw: Can I choose not to be in the research? Can I change my mind?**
- **Who to Contact: Who can I talk to or ask questions to?**
- **If you choose to be part of this research I will also give you a copy of this paper to keep for yourself. You can ask your parents to look after it if you want.**

I have read this information (or had the information read to me) I have had my questions answered and know that I can ask questions later if I have them.

I agree to take part in the research.

OR

I do not wish to take part in the research and I have not signed the assent below. _____(initialled by child/minor)

Only if child assents:

Print name of child _____

Signature of child: _____

**Date: _____
 day/month/year**

If illiterate:

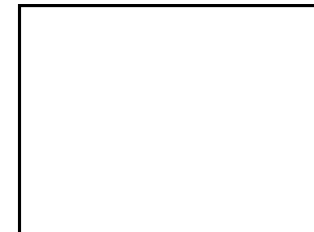
A literate witness must sign (if possible, this person should be selected by the participant, not be a parent, and should have no connection to the research team). Participants who are illiterate should include their thumb print as well.

I have witnessed the accurate reading of the assent form to the child, and the individual has had the opportunity to ask questions. I confirm that the individual has given consent freely.

Print name of witness (not a parent) _____ AND Thumb print of participant

Signature of witness _____

**Date _____
 Day/month/year**



I have accurately read or witnessed the accurate reading of the assent form to the potential participant, and the individual has had the opportunity to ask questions. I confirm that the individual has given assent freely.

Print name of researcher _____

Signature of researcher _____

Date _____
Day/month/year

Statement by the researcher/person taking consent

I have accurately read out the information sheet to the potential participant, and to the best of my ability made sure that the child understands that the following will be done:

- 1.**
- 2.**
- 3.**

I confirm that the child was given an opportunity to ask questions about the study, and all the questions asked by him/her have been answered correctly and to the best of my ability. I confirm that the individual has not been coerced into giving consent, and the consent has been given freely and voluntarily.

A copy of this assent form has been provided to the participant.

Print Name of Researcher/person taking the assent _____

Signature of Researcher /person taking the assent _____

Date _____
Day/month/year



Staggered Approach

Altersgestuftes Vorgehen bei der klinischen Prüfung, erst ältere dann jüngere Kinder.

Die EMA dürfte darauf nicht mehr bestehen, da es zur Verzögerung/Verhinderung der Erkenntnisgewinnung bei den jüngeren Altersgruppen führt.

Studiendesigns und stat. Planung

Es wird großer Wert auf die Einbeziehung erfahrener Biometriker gelegt.

Neue, innovative kindergerechte Studiendesigns sind zu erproben und anzuwenden.

Das Monitoring von Risiken und Belastungen ist zu verbessern.

Leerstellen

- **Klinische Prüfungen mit Embryos / Feten**
- **Klinische Prüfungen mit institutionalisierten Minderjährigen, z.B. Heimkindern oder professionell betreuten Kindern.**

Schlussfolgerungen

- Die klinische Prüfung mit Minderjährigen bleibt rechtlich sehr detailliert geregelt.
- An die Aufklärung der Sorgeberechtigten und des Minderjährigen werden hohe Anforderungen gestellt. Der IC wird als kontinuierliche Aufgabe begriffen.
- Das bisherige ‚Verbot‘ placebokontrollierter Studien mit Minderjährigen (s. AMG Art.40 (4) 1. und 41 (2)1. entfällt m.E..
- Es fehlen tragfähige Konzepte für ‚Belastungen‘.

Schlussfolgerungen

- **Es bleibt abzuwarten, ob die CTR 536/2014 und die Neufassung der Ethical Considerations..... die Durchführung klinischer Studien mit Minderjährigen positiv beflügelt.**