Ethische Überlegungen zu klinischen Studien bei Minderjährigen

9.Tagung des pädiatrischen Hochschulkonvents, Dresden
26. 1. 2018

Prof. Dr. Joerg Hasford

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 Auffassung des Referenten und repräsentieren nicht notwendigerweise die Auffassungen des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in Deutschland.

Interessenskonflikt: Bin selbst Forscher.

Gliederung

- Ausgangslage
- Rechtslage
- Ethical Considerations
- Entstehungsgeschichte
- Zusammenfassung

Ethische Aporie der Therapie:

Es ist unethisch eine Therapie anzuwenden, deren Sicherheit und Wirksamkeit nicht wissenschaftlich geprüft ist.

Es ist aber auch unethisch, die Wirksamkeit einer Therapie wissenschaftlich zu untersuchen, wegen des nicht auszuschließenden Risikos einer Schädigung des Patienten.

Toellner 1990

Aporie: Unmöglichkeit, in einer bestimmten Situation
<u>die</u> richtige Entscheidung zu treffen; Ausweglosigkeit.

Folgen dieser Aporie

- **Therapieforschung ist zwingend geboten.**
- **Therapieforschung mit Menschen ist aber nur legitim, wenn das notwendige Wissen ohne Humanforschung nicht zu erlangen ist.**
- **Humanforschung muss so angelegt sein, dass aussagekräftige Ergebnisse mit möglichst wenigen Patienten und mit möglichst geringen Risiken und Belastungen erlangt wird.**

Grundlagen der Ethik in der med. Forschung

Prinzipien-Ethik (z.B. Belmont Report, Beauchamp und Childress):

- **<u>Vier gleichrangige Grundsätze</u>:**
  - **Autonomie und Respekt** für die Würde des Patienten oder Probanden, z.B. Erfordernis der Zustimmung nach Aufklärung, ‘der Mensch darf nicht Mittel zum Zweck werden’.
  - **Wohltun, Wohlergehen fördern**

Grundlagen der Ethik in der med. Forschung

Prinzipien-Ethik:

- Nicht schaden, Schaden minimieren
- Gerechtigkeit → faire Verteilung von Nutzen, Risiken und Kosten

Keine hierarchische Ordnung !

→ handlungsorientiert

Verfahren zur Lösung dieser ethischen Konfliktsituation

- Präklinische Untersuchungen → Risiko-minimierung
- Detaillierter Prüfplan
- Genehmigung durch zuständige Behörde
- Prüfung durch zuständige Ethik-Kommis-sion
- Erfordernis der Zustimmung nach Aufklär-ung

Verfahren zur Lösung dieser ethischen Konfliktsituation

- Recht, die Zustimmung jederzeit zurück-nehmen zu können
- Verpflichtung die Risiko-Nutzen-Abwäg-ung kontinuierlich zu prüfen
- Zwischenauswertungen und DSMBs
- Versicherung für etwaige Schäden
- GCP-konforme Durchführung

Rollenkonflikte in der klinischen Forschung:

- In der Krankenversorgung ‘dient’ der Arzt/die Ärztin dem Patienten ausschließlich als Therapeut.
- In der klinischen Forschung muss der Arzt aber auch als Forscher handeln, d.h. z.B., strikt prüfplankonform vorgehen.

➡ **Rollenkonflikt: Therapeut vs. klinischem Forscher**

Geschichte der Ethik-Kommissionen

- **1973** wurden die ersten Ethik-Kommissionen in Deutschland gegründet (Göttingen und Ulm)
- **1975** erstmalig in der Deklaration von Helsinki verankert (unabhängiges Komitee)
- **1983** Gründung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik.
- **1995** erstmalig im AMG verankert

Rolle der Ethik-Kommission

Seit der 12. Novelle des AMG (2004)

- Praktisch alle Arzneimittelstudien bedürfen der ‚zustimmenden Bewertung' der zuständigen EK
- Verfahrensabläufe sind gesetzlich geregelt
- Aufgaben sind rechtlich definiert:
  „ … **Schutz der Rechte, der Sicherheit und das Wohlergehen von betroffenen Personen zu sichern … und diesbezüglich Vertrauen der Öffentlichkeit zu schaffen.“** **GCP-V §3 (2c)**

Die EK wird zu einer Institution für Patientenschutz mit behördenartigem Charakter.

Ethik-Kommissionen - Definition

Ethik-Kommission ist ein ***unabhängiges Gremium*** aus im Gesundheitswesen und in nichtmedizinischen Bereichen tätigen Personen, dessen ***Aufgabe*** es ist, den ***Schutz der Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen von betroffenen Personen***… ***zu sichern*** und diesbezüglich Vertrauen der Öffentlichkeit zu schaffen, indem es unter anderem zu dem ***Prüfplan, der Eignung des Prüfers und der Angemessenheit der Einrichtungen sowie zu den Methoden, die zur Unterrichtung der betroffenen Personen und zur Erlangung ihrer Einwilligung nach Aufklärung benutzt werden*** und zu dem dabei verwendeten Informationsmaterial Stellung bezieht.

GCP-V §3(2c)

Selbstverständnis der Ethik-Kommissionen

- **Patientenschutz *und* Forschungsfreiheit sicherzustellen, d.h. ethisch-rechtlichen Standards entsprechende Forschung pro-aktiv zu ermöglichen**
- **gesetzeskonforme Erfüllung der Aufgaben**
- **kollegiale Beratung**
- **KollegInnen vor Haftungs- und sonstigen Risiken zu schützen**

Prüfauftrag der Ethik-Kommission

- die wissenschaftliche Qualität der klinischen Prüfung
- die rechtliche Zulässigkeit
- die ethische Vertretbarkeit
- die ärztliche Vertretbarkeit

Prüfauftrag der Ethik-Kommission

- Relevanz der klinischen Prüfung und ihrer Planung
- Angemessenheit der Bewertung des erwarteten Nutzens und der erwartbaren Risiken für die Versuchsperson
- den Prüfplan
- die Qualifikation des Prüfers (FA für Kinderheilkunde) und seiner Mitarbeiter
- die Prüferinformation

Prüfauftrag der Ethik-Kommission

- die Eignung der Prüfstelle(n)
- das komplette Prozedere beim Einholen der Zustimmung nach Aufklärung
- die Versicherung des Studienteilnehmers (verschuldensunabhängig)
- die Beträge und Modalitäten einer Vergütung von Prüfer, Prüfzentrum und Teilnehmer
- die Modalitäten für die Auswahl der Prüfungsteilnehmer

Rechtlicher Rahmen für klinische Prüfungen mit (gesunden) Kindern

(3) Auf eine klinische Prüfung bei ***Minderjährigen*** finden die ……. mit folgender Maßgabe Anwendung

1. Das Arzneimittel muss zum **Erkennen** oder zum **Verhüten** von Krankheiten bei Minderjährigen bestimmt und die Anwendung des Arzneimittels nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um bei dem Minderjährigen Krankheiten zu erkennen oder ihn vor Krankheiten zu schützen. **Angezeigt ist das Arzneimittel, wenn seine Anwendung bei dem Minderjährigen medizinisch indiziert ist. (→ kein Placebo)**
2. Die klinische Prüfung an Erwachsenen oder andere Forschungsmethoden dürfen nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft keine ausreichenden Prüfungsergebnisse erwarten lassen. *(§42 (4) AMG)*

Rechtlicher Rahmen für klinische Prüfungen mit (gesunden) Kindern

3. Die Einwilligung wird durch-den gesetzlichen Vertreter abgegeben, nachdem er…aufgeklärt worden ist. Sie muss dem mutmaßlichen Willen des Mj.entsprechen, soweit ein solcher feststellbar ist. Der Mj.ist vor Beginn der klin. Prüfung von einem im Umgang mit Mj. erfahrenen Prüfer über die Prüfung, die Risiken und den Nutzen aufzuklären, soweit dies in Hinblick auf sein Alter und seine geistige Reife möglich ist; erklärt der Mj., nicht an der klin. Prüfung teilnehmen zu wollen, *oder bringt er dies in sonstiger Weise zum Ausdruck*, so ist dies zu beachten. Ist der Mj. in der Lage, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klin.Prüfung zu erkennen und seinen Willen hiernach auszurichten, so ist auch seine Einwilligung erforderlich.

(§42 (4) AMG)

Rechtlicher Rahmen für klinische Prüfungen mit (gesunden) Kindern

4. Die klin. Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn sie für die betroffene Person mit möglichst wenigen Belastungen und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden ist; sowohl der Belastungsgrad als auch die Risikoschwelle müssen im Prüfplan eigens definiert und vom Prüfer ständig überprüft werden.
5. Vorteile mit Ausnahme einer angemessenen Entschädigung dürfen nicht gewährt werden.

(§42 (4) AMG)

Rechtlicher Rahmen für klinische Prüfungen mit kranken Kindern

Auf eine klin. Prüfung bei einem Mj., der an einer Krankheit leidet, zu deren Behandlung das zu prüfende AM angewendet werden soll, findet § 40 Abs.1-4 mit folgender Maßgabe Anwendung:

1. Die Anwendung des zu prüfenden AM muss nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um das Leben der betroffenen Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern (→ **Eigennutzen**), ODER
2. a) die klinische Prüfung muss für die **Gruppe der Patienten**, die an der gleichen Krankheit leiden wie die betroffene Person, mit einem direkten Nutzen verbunden sein,

   b) die Forschung muss für die Bestätigung von Daten, die bei klin. Prüfungen an anderen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, unbedingt erforderlich sein.

(§41 (2) AMG)

Nutzenchancen eines Forschungsvorhabens

- **Individueller bzw. Eigennutzen**: Es gibt die ***Chance*** eines ***direkten*** gesundheitlichen Nutzens für die in das Vorhaben einbezogenen Patienten bzw. Studienteilnehmer (Stn).

- **Gruppennutzen:** Es wird zwar kein individueller Nutzen für die Studienteilnehmer erwartet, wohl aber eine ***Nutzenchance*** für weitere (zukünftige) **Gruppen** von Patienten/ Stn. desselben Alters bzw. für solche, die sich in der gleichen Situation (z.B. Krankheit, Risikoexposition) befinden;

- **Fremdnutzen:** Es wird eine ***Nutzenchance*** ausschließlich für die medizinische Wissenschaft erwartet.

Rechtlicher Rahmen für klinische Prüfungen mit kranken Kindern

c) die Forschung muss sich auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem der betroffene Mj. leidet UND

d) die Forschung darf für die betroffene Person nur mit einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung verbunden sein; die Forschung weist nur ein minimales Risiko auf, wenn nach Art und Umfang der Intervention zu erwarten ist, dass sie allenfalls zu einer sehr geringfügigen und vorübergehenden Beeinträchtigung der Gesundheit der betroffenen Person führen wird; sie weist eine minimale Belastung auf, wenn zu erwarten ist, dass die Unannehmlichkeiten für die betroffene Person allenfalls vorübergehend auftreten und sehr geringfügig sein werden.

(§41 (2) AMG)

Minimale Risiken und minimale Belastungen

„Messen, Wiegen, Befragen, Beobachten, Auswerten von Speichel-, Urin- und Stuhlproben, Auswerten bereits gewonnener Blutproben, zusätzliche Entnahme einer geringen Menge an Blut aus einem bereits vorhandenen Venenzugang, funktionsdiagnostische Untersuchungen wie EEG und EKG sowie Kapillarblutentnahmen, soweit dies für die Arzneimittelprüfung erforderlich ist….“

(Gesundheitsausschuss des Dtsch. Bundestags bei der 12. AMG-Novelle, 2004)

Weitere rechtliche Grundlagen

- Spezialrechtliche Regelungen wie AMG, MPG, GCP-V, StrlSch- und Rö-V
- Grundgesetz, z.B. Art. 1 (Würde des Menschen), Art. 2 (Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit, Benachteiligungsverbot), Art.5 (Freiheit der Forschung)
- Die Institutionalisierung von Ethik-Kommissionen ist landesrechtlich geregelt.
- Ärztliches Berufsrecht ist landesrechtlich geregelt (→ 17 LÄK)

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 kli-nischen Prüfung ergeben, hinaus gibt es für den Prüfungs-teilnehmer oder seinen gesetzlichen Vertreter keine fi-nanziellen 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;→ systematischer Review

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) <u>Der Minderjährige wird seinem Alter und seiner geistigen Reife entsprechend in den Prozess der Einwilligung nach Aufklärung einbezogen.</u>

(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 <u>nur</u> 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 <u>als auch das Ausmaß der Belastung im Prüfplan eigens definiert und ständig überprüft werden;</u>*

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 ? Bei Kindern?

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 (27 S.) infolge der CTR 536/2014.
- 48 Seiten, wurden im September 2017 verabschiedet und in EudraLex veröffentlicht.
- Schwerpunkte: Zustimmung/Einwilligung, Studiendesigns, Risiko-Nutzen-Belastung, erforderliche Qualifikationen, Monitoring von Risiken und Belastungen.

Intention

These recommendations should serve as a starting point, and stimulate reflection on the best interests of the children involved in trials. Some situations may ask for deviation from these recommendations; deviations should be justified in the protocol to allow review by assessors and ethics committees. (2.)

Basis

Die vier Prinzipien:

- **Respekt , Autonomie**
- **Wohltun**
- **Nichtschaden-Prinzip**
- **Gerechtigkeit**

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, Comics, Videos).

Beide Elternteile sollten ermutigt werden am Informed Consent Prozess teilzunehmen.

Informed Consent

- **Trennung von behandelndem Arzt und Aufklärendem empfohlen.**
- **Der/die Aufklärende muss über Erfahrungen im Umgang mit Kindern verfügen.**
- **Zustimmung und Einwilligung werden als ein dynamischer, andauernder Prozess verstanden.**
- **Ggfs. muss eine kompetenter Übersetzer/in beigezogen werden.**

Pädiatrische Expertise in Ethik-Kommissionen

- **Erfahrung mit Kinderheilkunde, klinischen Prüfungen mit Kindern und Kenntnisse in päd. klinischer Pharmakologie. → ggfs. mehrere Mitglieder mit pädiatrischer Expertise.**
- **Methodische Expertise mit pädiatrischen Studiendesigns.**

Studienplanung bei Kindern

- Keine Wiederholungsforschung* → syst. Review
- Beschreibung, wie dem Kind die applizierten studienbedingten Prozeduren erklärt werden, und wie möglicher Distress gelindert wird.
- Equipoise-Annahme zu Beginn der Studie: kein Kind sollte eine Therapie erhalten, die schlechter als der Standard ist.
- Der Prüfplan und die Aufklärungsmaterialien sollten mit Eltern und, wenn möglich, auch Patienten entwickelt werden. Falls nicht: Begründungspflicht ! (9.2)

* s. auch 18.

Studienplanung bei Kindern

- Altersgerechte Dareichungsform des AM
- Altersgerechte Zielgrößen
- DSMB mit Expertise mit pädiatr. Studien
- Sicherstellung, dass die Risiken/Belastungen – Nutzen-Balance während der ganzen Studie gewährleistet ist.
- Pflicht zur Minimierung von Risiken und Belastungen für Kinder und Eltern
- Kindgerechte Studiendesigns, ggfs. Extrapolationen/Simulationen → Scientific Advice einholen

Risiko

- **Das Gesamtrisiko ist eine Funktion der Einzelrisiken,z.B. Komplikationen, UAW, deren Auftretenswahrscheinlichkeiten, und deren Bedeutung, z.B. Einfluss auf Lebensqualität.** (J. Yates u. E. Stone)

Belastungen - Definition

Belastungen sind meist subjektiv wahrgenommene, durch die Studie bedingte, Beschwernisse von Kind oder Angehörigen wie: Schmerzen, Angst, Unannehmlichkeiten, Störungen des Tagesablaufs (z.B. Fehlen in der Schule) und des Privatlebens. Belastungen können physischer, psychischer oder sozialer Art sein. Sie hängen von der Stärke, vom Alter, der Dauer und der Häufigkeit ab.

→ Es gibt m.W. keine etablierten Messinstrumente für Belastungen bei Kindern u. deren Angehörigen.

Belastungen

- Die gesamte Studienumgebung muss alters-gerecht sein, z.B. Möbel, Spielzeug
- Belastungen müssen fortlaufend beobachtet und ggfs. minimiert werden.

Minimal heisst: vergleichbar mit den üblichen Alltagsrisiken und –belastungen.

Risiko-Belastungen / Nutzen-Abwägung

Bei Studien mit Eigennutzenchance: Nutzen > R+B

Bei Studien mit Gruppennutzenchance: nur minimale Risiken und Belastungen erlaubt.

Cave: Studien mit Eigen- u n d Gruppennutzenchancen zugleich sind häufig.

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. Alle Beteiligten sind zu ermutigen UEs/UAWs und studienbedingte Belastungen zu melden.

Staggered Approach

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

Die EMA besteht darauf nicht mehr, da es zur Verzögerung/Verhinderung der Erkenntnisgewinnung bei den jüngeren Altersgruppen führen kann.

Datenschutz

- **Ist besonders sorgfältig zu handhaben.**
- **Kind muss altersgerecht in die Aufklärung und Einwilligung einbezogen werden. Spätestens mit der Volljährigkeit muss eine Aufklärung und Einwilligung entsprechend BDSG erfolgen.**

Annexe

I List of issues for a clinical trial involving minors.

II Information for informed consent and assent/agreement.

III Examples for levels of risks and burden of study procedures.

Leerstellen

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

Zusammenfassung

- ✓ Die Arzneimittelforschung mit Minderjährigen ist in Deutschland rechtlich sehr detailliert geregelt und die Anforderungen sind nicht leicht zu erfüllen. Das rechtliche Schutzniveau für Minderjährige ist sehr hoch.
- ✓ Die EU V 536/2014 stärkt das Schutzniveau, läßt allerdings Placebokontrollen zu.
- ✓ Insbesondere im Bereich der Belastungsmessung und der Aufklärung von Kleinkindern ist Forschung notwendig.

Zusammenfassung

- **Die Ethical Considerations beschreiben sehr umfassend ethische Gesichtspunkte bei und Anforderungen an pädiatrische Studien. Es sind mit Absicht keine expliziten Recommendations.**
- **Abweichungen sollten i.d.R. im Studienplan begründet werden.**
- **Bei zu strikter Anwendung besteht m.E. das Risiko, dass pädiatrische Studien nicht durchgeführt werden.**

Weblinks

- Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen:

  www.amek.de

- Declaration of Helsinki 2013:

  www.wma.net