



# Klinische Studien mit Minderjährigen und die Aufgaben der Ethik-Kommissionen

***VfA-Veranstaltung, Frankfurt/Main 21.11.2018***

Prof. Dr. Joerg Hasford

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

Email: [has-ethik@ibe.med.uni-muenchen.de](mailto:has-ethik@ibe.med.uni-muenchen.de)

Web: [www.ak-med-ethik-komm.de](http://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

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

# 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)

# 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)

# Weitere rechtliche Grundlagen

- **Spezialgesetzliche Regelungen wie MPG, GCP-V, StrlSchG**
- **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)**

# 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)

# 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

# **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**
- **47 Seiten, wurde September 2017 veröffentlicht**
- **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.

# Staggered Approach

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

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

# Studiendesigns und statistische Planung

- **Es wird großer Wert auf die Einbeziehung erfahrener Biometriker gelegt.**
- **Neue, innovative kindergerechte Studiendesigns sind zu erproben und anzuwenden.**
- **Eltern sind nach Möglichkeit in die Studienplanung miteinzubeziehen.**
- **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 & Ausblick

- Die klinische Prüfung mit Minderjährigen ist und 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 mit der CTR 536/2014.
- Konzepte zur Messung von ‚Belastungen‘ fehlen.

# Schlussfolgerungen

- **Es bleibt abzuwarten, ob die CTR 536/2014 und die Neufassung der Ethical Considerations die Durchführung klinischer Studien mit Minderjährigen positiv beflügelt.**
- **Die Vorbereitung der Novellierung der Pediatric Regulation (und der Orphan Drug Regulation) hat begonnenen.**
- **Das Schutzniveau für Minderjährige ist sehr hoch.**