



Bundesärztekammer

Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern
Deutscher Ärztetag
Hauptgeschäftsführer

Berlin, 29.08.2016

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
www.baek.de

Tobias Nowoczyn

Bundesärztekammer · Postfach 12 08 64 · 10598 Berlin

Per E-Mail an SANTE-B4-GL-Ethics-Minors@ec.europa.eu

Unit B4 "Medical products – Quality, Safety and Innovation"
European Commission
F101 08/058
B-1049 Brussels

Diktatzeichen: Now/Fs/Kr

Aktenzeichen: 854.055

Konsultationsverfahren zur Revision der "Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal products conducted with Minors" vom 1. Juni 2016

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Bundesärztekammer begrüßt den von der Europäischen Kommission initiierten o. g. Konsultations- und Diskussionsprozess zu einer Revision der Empfehlungen im Zuge der Umsetzung der EU-Verordnung 536/2014 und bedankt sich für die Möglichkeit zur Positionierung im Rahmen des öffentlichen Konsultationsverfahrens.

Aus Sicht der Bundesärztekammer sind die Empfehlungen grundsätzlich als differenzierte und notwendige Klarstellungen zu begrüßen. Nachbesserungsbedürftig sind aus unserer Sicht jedoch insbesondere folgende Punkte der Empfehlungen (Nummerierungen analog zum Konsultationspapier):

Abschnitt 1 (Introduction): Die Empfehlung, beim Einschluss der verschiedenen Altersgruppen konsekutiv vorzugehen, d. h. die Älteren zuerst und dann die nachfolgenden jüngeren Altersgruppen einzuschließen, dient der Gewährung hoher Schutzstandards für besonders vulnerable pädiatrische Populationen (z. B. Neugeborene). Je jünger ein Kind ist, desto riskanter sind mögliche Einflüsse auf Wachstum und Entwicklung. Gerade in den jüngsten Populationen könnten in Folge von Studieninterventionen Effekte induziert werden, deren Konsequenzen mitunter erst nach Jahren erkannt werden. Insofern bedarf die im vorliegenden Papier getroffene Empfehlung, auf diese bewährte Schutzfunktion für besonders vulnerable Populationen zugunsten einer schnelleren Verfügbarkeit von Interventionen zu verzichten, einer nachvollziehbaren Begründung in den Empfehlungen. Für den Fall, dass auf das bewährte Vorgehen zugunsten eines früheren Einschlusses auch jüngerer Kinder verzichtet werden sollte, muss zumindest gefordert werden, dass für die einzelnen Altersgruppen die je nach Alter sehr unterschiedlichen Metabolismus- bzw. Eliminationskapazitäten berücksichtigt werden und hierzu spezifische Vorgaben im Prüfplan dokumentiert sind.

Abschnitt 6.6 (Consent, assent and agreement in emergency situations): Die EU-Verordnung 536/2014 fordert in Artikel 35 mit Blick auf „klinische Prüfungen in Notfällen“ (d. h., wenn die Einwilligung eines Prüfungsteilnehmers bzw. seines gesetzlichen Vertreters erst im Nachhinein eingeholt wird), dass solche klinischen Prüfungen u. a. einen direkten Nutzen für den Prüfungsteilnehmer haben müssen, eine lediglich gruppen- oder fremdnützige Forschung für diese Fälle also ausgeschlossen ist. Dass diese wichtige Einschränkung auch für Studien mit Minderjährigen gilt, sollte auch aus den vorliegenden Empfehlungen klar hervorgehen.

Abschnitt 9.2.1 (Use of placebo): Mit Bezug auf die Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes in der aktuellen Fassung ist zu fordern, dass ein Missbrauch der Verwendung von Placebo mit größter Sorgfalt vermieden werden muss. Beim Einschluss Minderjähriger in klinische Prüfungen ist ein besonders hohes Schutzniveau zu gewährleisten. Die Verwendung von Placebo in solchen Studien – insbesondere über längere Zeiträume – bedarf deswegen stets einer besonders kritischen Prüfung hinsichtlich des Chancen-/Risiken-Verhältnisses und der Belastungen sowohl bei Erstellung des Studiendesigns als auch bei der Prüfung durch die zuständige Ethikkommission.

Abschnitt 12.2 (Assessing trials with prospect of some benefit for the population represented by the minor) in Verbindung mit Annex 3 (Examples for levels of risks and burdens): Grundsätzlich ist zu betonen, dass im Rahmen der vorliegenden Empfehlungen vorgenommene Kategorisierungen von Verfahren als „nicht oder lediglich minimal risikobehaftet/belastend“ keinesfalls zu einer Vorwegnahme der im Einzelfall durch die zuständige Ethik-Kommission vorzunehmenden Bewertungen führen dürfen. Dementsprechend ist zu begrüßen, dass die Empfehlungen die letztendliche Entscheidung über die Belastung durch einzelne Maßnahmen ins Ermessen der beurteilenden Ethik-Kommissionen stellen.

Dabei ist zu betonen, dass die Begriffe „minimales Risiko“ und „minimale Belastung“ verbindlich als absolute Begriffe verstanden werden müssen. Es droht eine nicht hinnehmbare Relativierung dieser Begriffe, wenn die Beurteilung bezüglich minimaler Risiken und minimaler Belastungen im Kontext „der Grunderkrankung, des Gesundheitsstatus, bereits vorhandener Erfahrungen des Minderjährigen und der jeweiligen Standardtherapie“ zu treffen sein soll.

Darüber hinaus werden die in diesem Zusammenhang im Annex 3 vorgenommenen Einstufungen einiger Verfahren äußerst kritisch bewertet, da hier nach Ansicht der Bundesärztekammer die Grenzen für ein minimales Risiko bzw. eine minimale Belastung überschritten werden (z. B. bei Diagnostik mit Röntgenstrahlen oder invasiven Maßnahmen wie Punktionen).

Abschnitt 15 (Trials with healthy minors): Die Einbeziehung gesunder Minderjähriger in ausschließlich fremdnützige klinische Prüfungen ist grundsätzlich abzulehnen. Ausnahmen von dieser Regel dürfen nur in äußerst eng gestecktem Rahmen erfolgen, wie gehandhabt zum Beispiel im Bereich der in den Empfehlungen erwähnten Impfstudien.

In diesem Zusammenhang wird der Versuch äußerst kritisch gewertet, den Begriff der „gruppennützigen Forschung“ aufzuweichen: Dass Forschung prinzipiell als „gruppennützig“ erlaubt sein soll, wenn die „Population gesunder Kinder“ als die potentiell profitierende Gruppe definiert wird, ist insbesondere auch mit Blick auf den im Wortlaut des Artikels 32 Abs. 1 lit. g ii) der EU-Verordnung 536/2014 enthaltenen Krankheitsbezug abzulehnen.

Wir wären Ihnen dankbar, wenn Sie die Positionen der Bundesärztekammer bei Ihrer Meinungsbildung zur Überarbeitung der Empfehlungen berücksichtigen würden.

Mit freundlichen Grüßen



Tobias Nowoczyn



**German Medical
Association**
Working Group of German
medical associations
German Medical Assembly
General Managing Director

Berlin, 29 August 2016

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
www.baek.de

Tobias Nowoczyn

ref. Now/Fs/Kr
File number: 854.055

German Medical Association
PO Box 12 08 64 10598 Berlin

Sent by email to SANTE-B4-GL-Ethics-
Minors@ec.europa.eu

Unit B4
"Medical products – Quality, Safety and
Innovation"
European Commission
F101 08/058
B-1049 Brussels

Consultation procedure for the revision of "Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal products conducted with Minors" of 1 June 2016

Dear Sir/Madam,

The German Medical Association welcomes the above-mentioned consultation and discussion procedure for updating the recommendations for the implementation of Regulation (EU) 536/2014 and is grateful for the opportunity to express its opinion through the public consultation process.

In the Association's view, the recommendations are in principle to be welcomed as nuanced, necessary clarifications. However, we feel that the following points of the recommendations could be improved on (the numbering follows that of the consultation paper):

Section 1 (introduction): The recommendation of staggering the inclusion of the different age groups i.e. first the oldest, followed by the younger age groups, serves to guarantee higher

protection standards for particularly vulnerable paediatric groups (e.g. new-borns). The younger the child, the greater the risk of possible effects on growth and development. It is precisely in the youngest population groups that research interventions may have consequences which are recognised only years later. Consequently, the recommendation made in the consultation paper to refrain from this established protection for particularly vulnerable population groups so that interventions can become available more rapidly requires sound justification in the recommendations. If, to ensure earlier inclusion of young children, the tried-and-tested procedure is to be waived, there should at least be the requirement that for individual age groups account is taken of the very different metabolisms or elimination capacities that depend on age, and for this specific guidelines should be set out in the trial plan.

Section 6.6 (Consent, assent and agreement in emergency situations): Article 35 of Regulation 536/2014 'Clinical trials in emergency situations' (i.e. when consent of the participant or his or her legally designated representative is obtained only after inclusion in a trial) lays down that such clinical trials must, inter alia, be of direct benefit to the participant in the trial, so research simply for the benefit of a group or others is inadmissible in such cases. That this important restriction also applies to trials involving minors should also be made clear in the recommendations.

Section 9.2.1 (Use of placebo): With reference to the latest version of the World Medical Association Declaration of Helsinki, extreme care must be taken to avoid the misuse of placebos. When minors are included in clinical trials, a particularly high level of protection should be ensured. The use of placebos in such trials, particularly over longer periods, therefore always requires particularly critical analysis regarding the risk:benefit ratio and the burden involved, both when designing the trial and in the examination by the responsible ethics committee.

Section 12.2 (Assessing trials with prospect of some benefit for the population represented by the minor) in conjunction with Annex 3 (Examples for levels of risks and burden):

It must be stressed that the categories of procedures described in the recommendations as 'no or minimal risk or burden' should in no case anticipate the outcome of the assessment of each individual case by the competent ethics committee.

It is therefore to be welcomed that the recommendations leave the final decision on the burden of individual measures to the judgment of the ethics committee in question.

It should be stressed that the concepts of 'minimal risk' and 'minimal burden' must be understood as absolute. There is a risk that these concepts could be watered down unacceptably if they are assessed in relation to 'the basic illness, the health status, the minor's experiences and the standard treatment'.

Furthermore, the German Medical Association is extremely critical of the classification of some procedures in Annex 3, since in its view the limits for a minimal risk or minimal burden are overstepped (e.g. diagnosis using X-rays or invasive measures such as punctures).

Section 15 (Trials with healthy minors): The inclusion of healthy minors in clinical trials exclusively for the benefit of others should be fundamentally rejected. Exceptions to this rule may be allowed only in very strict conditions, for instance in the vaccine trials mentioned in the recommendations.

In this connection the German Medical Association is highly critical of the attempt to weaken the concept of 'research of benefit to a population'. The idea that research should in principle be allowed as 'benefitting a population' when the 'population of healthy children' is defined as the potentially benefitting group should be rejected, in particular regarding the reference to a medical condition contained in Article 32(1)(g)(ii) of EU Regulation 536/2014.

We should be grateful if you would take the opinions of the German Medical Association into account in the revision of the recommendations.

(Complimentary close)

Signed Tobias Nowoczyn