

D|A|CH SYMPOSIUM – 30-31 MAI 2022, SALZBURG



Studien mit Kindern – Auf was muss geachtet werden?

Florian B. Lagler

*Clinical Research Center Salzburg GmbH &
UK für Kinder- und Jugendmedizin der
Paracelsus Medizinischen Privatuniversität*



Mehr und bessere Studien für Kinder – eine ethische Verpflichtung

- fehlende Arzneimittelzulassungen (Off Label)
- fehlende Evidence aus Zulassungsstudien (Off Knowledge)
- höheres Risiko inadäquat behandelt zu werden
 - Wirksamkeit
 - Sicherheit

Bourgeois FT, Murthy S, Pinto C, et al. Pediatric versus adult drug trials for conditions with high pediatric disease burden. *Pediatrics* 2012;130:285–92.

Studien für Kinder scheitern zu häufig

843 Berichte über Verzögerung oder Scheitern der PIP (paediatric investigational plans)

44% PIP kann nicht planmäßig umgesetzt werden

37,5% Rekrutierungsprobleme

8,5% (zunächst) verweigerter Studiengenehmigung

UND

ergeben zu die klinisch benötigte Evidenz.

Tomasi, P.A., Egger, G.F., Pallidis, C. *et al.* Enabling Development of Paediatric Medicines in Europe: 10 Years of the EU Paediatric Regulation. *Pediatr Drugs* **19**, 505–513 (2017)

Herausforderungen und Lösungsansätze

Wissenschaftliches Konzept und Umsetzung

Genehmigung

Rekrutierung

Herausforderungen

Wissenschaftliches Studienkonzept und -umsetzung

Wissenschaftliches Studienkonzept und –umsetzung 1

- Kleine und sehr heterogene Populationen
 - breites Dosierungsspektrum
 - Dilemma (Durchführbarkeit vs. Aufwand in IMP-Bereitstellung und –Handling)
 - Formulierungen oft nicht für alle geeignet
 - Endpunkte oft nicht für alle geeignet, validiert, relevant
 - Laborwerte
 - Funktionelle Tests

Weimer K, Gulewitsch MD, Schlarb AA, et al. Placebo effects in children: a review. *Pediatr Res* 2013;74:96–102. Peay HL, Biesecker BB, Wilfond BS, et al. Barriers and facilitators to clinical trial participation among parents of children with pediatric neuromuscular disorders. *Clin Trials* 2018;15:139–48.

Wissenschaftliches Studienkonzept und -umsetzung 2

- Placebo (und andere Komparatoren)
 - häufig stärkerer Placebo-Effekt
 - meist geringe Akzeptanz und starker Effekt auf Rekrutierung
- Blutabnahmen und andere (invasive) Maßnahmen
 - nationale Standards und individuelle Akzeptanz stark unterschiedlich und
 - von Grunderkrankung abhängig

Weimer K, Gulewitsch MD, Schlarb AA, et al. Placebo effects in children: a review. *Pediatr Res* 2013;74:96–102. Peay HL, Biesecker BB, Wilfond BS, et al. Barriers and facilitators to clinical trial participation among parents of children with pediatric neuromuscular disorders. *Clin Trials* 2018;15:139–48.

FDA-Anforderungen an Stichprobengröße

Table 1 Mean number of children enrolled in each study type based on 195 studies³²

Study type	Number enrolled (mean)
PK	33
PK/PD	68
PD	157
Efficacy	250

PD, pharmacodynamics; PK, pharmacokinetics.

Hirschfeld S. Resource expectations for pediatric studies: correlation of study type and patient number for FDA labeling. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:6632.

Herausforderungen

Genehmigung (Ethik und Behörde)

Genehmigung (Ethik und Behörde)

- Einwilligung (Consent), Zustimmung (Assent), Einwilligung by proxy
 - ein Elternteil oder zwei plus Zustimmung (unterschiedlich ab welchem Alter)
 - mündlich und schriftlich (welche Altersstufen unterschiedlich, z.B. ab 8 und ab 12 Jahren)
 - was bei Diskrepanz zwischen Eltern und Patient*in

EU expert group. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use; 2017.

Zustimmung (Assent) und Altersgruppen

- 0-2 keine Zustimmung möglich
- 2-5 Zustimmungsfähigkeit entwickelt sich
 - vorwiegend bildlich
 - vorwiegend im Hinblick auf Eltern relevant
- 6-9 Zustimmungsfähigkeit in der Regel gegeben
 - bei chronisch Kranken eher als bei sonst gesunden
 - immer zu respektieren
 - sollte schriftlich festgehalten werden
 - eher bildliche Informationen
- 10-18 Zustimmungsfähigkeit gegen – Wunsch nach eigenständiger Entscheidung zu respektieren
 - textliches Verständnis oft wie bei Erwachsenen
 - relevante Informationen aber oft unterschiedlich
 - Altruismus oft vorhanden

EU expert group. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use; 2017 UND eigene Erfahrung

Genehmigung (Ethik und Behörde) 1

- Einwilligung (Consent), Zustimmung (Assent), Einwilligung by proxy
 - ein Elternteil oder zwei plus Zustimmung (unterschiedlich ab welchem Alter)
 - mündlich und schriftlich (welche Altersstufen unterschiedlich, z.B. ab 8 und ab 12 Jahren)
 - was bei Diskrepanz zwischen Eltern und Patient*in

EU expert group. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use; 2017.

Picture Cards FinPedMed

(https://finpedmed.fi/content/uploads/2022/02/Finpedmed_Picture-Cards_Sample-pictures_compact-form_2022.pdf)

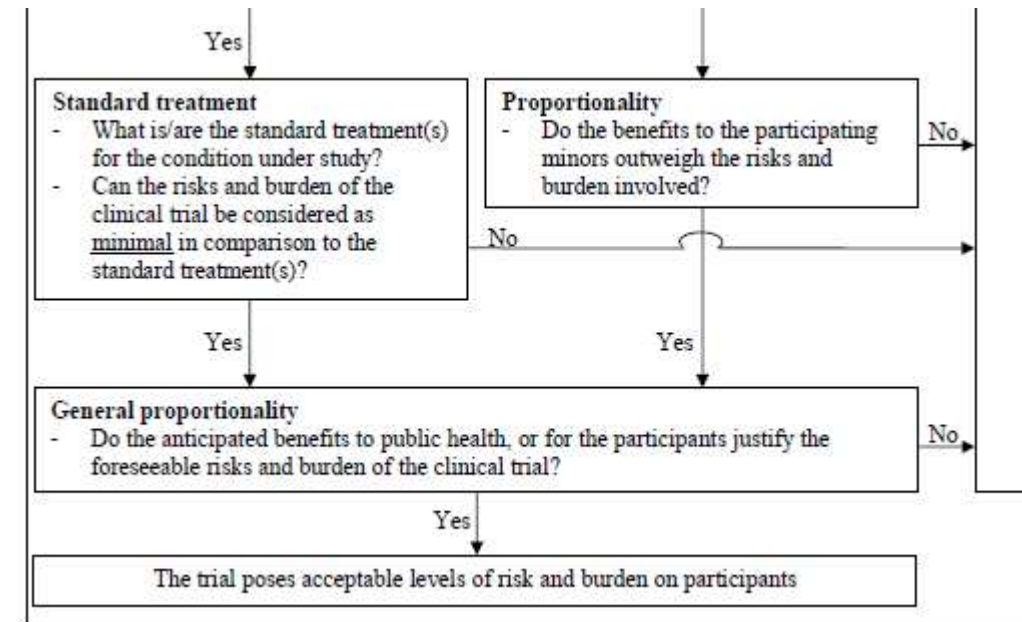
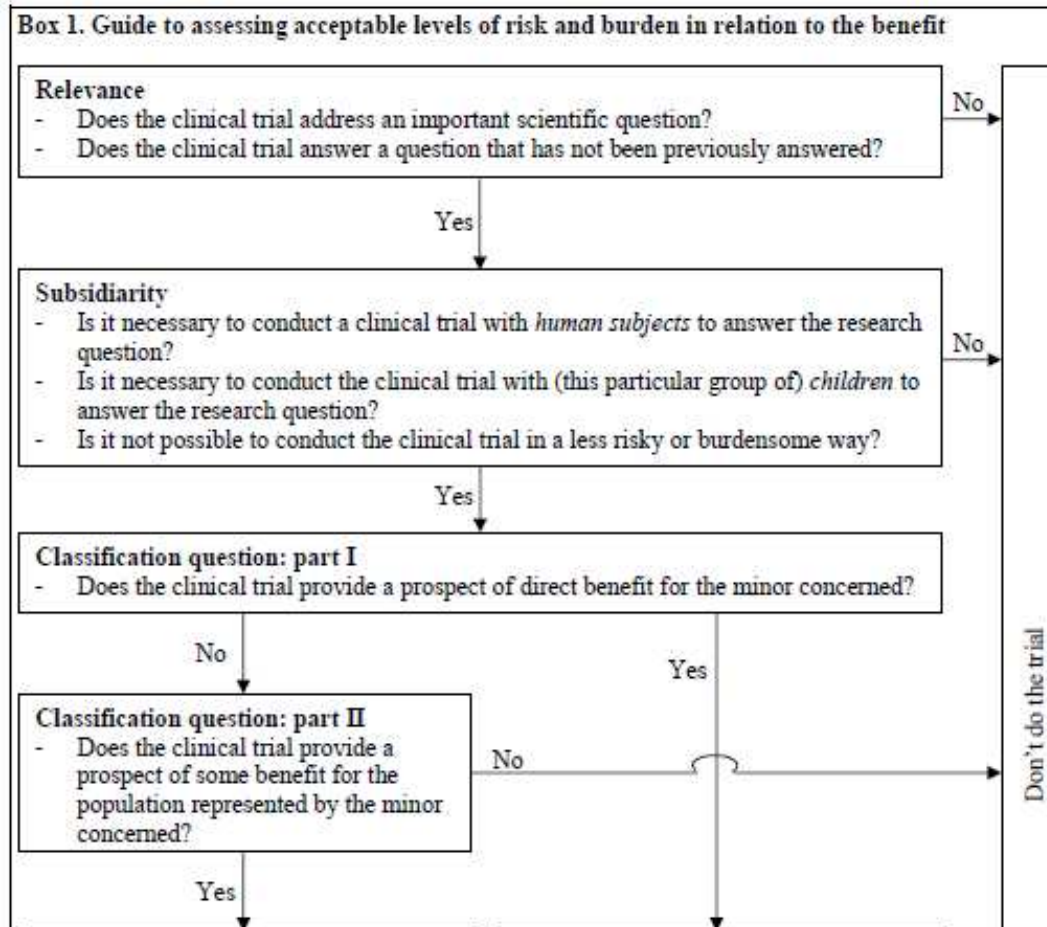


Genehmigung (Ethik und Behörde) 2

- Nutzen / Risiko-Verhältnis
 - direkter Vorteil obligat, außer bei minimalem Risiko und minimaler Belastung
 - minimales Risiko entspricht täglichen Erfahrungen bzw. normalen Untersuchungen (Krankheits-abhängig)
 - pädiatrische Spezifika müssen sehr gut bekannt sein
 - indirekter Vorteil: „Beseitigung des Off Knowledge Use“
 - Risiko: „Wie kann das Risiko minimiert werden?“

EU expert group. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use; 2017.

Nutzen/Risiko-Beurteilung



EU expert group. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use; 2017.

Herausforderungen

Rekrutierung – erfolgreich – ohne unangemessene Beeinflussung

Rekrutierung

- Zentren mit vielen Patient*innen sind nicht immer gute Studienzentren
- Gute Studienzentren haben nicht immer viele Patient*innen
 - Versorgung im niedergelassenen Bereich
 - Versorgung durch andere Disziplinen (Neuro-Chirurgie, Herzchirurgie, Urologie etc.)
- Angemessenheit der Information(-squelle) – va. bei Jugendlichen (z.B. soziale Medien)
- Rahmen der Einladung / des Informationsgesprächs

EU expert group. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use; 2017.

Lösungsvorschläge

Lösungsvorschläge

1. Kennen Sie die Grenzen Ihrer Expertise und nutzen Sie die anderer
 - Netzwerke (OKIDS, PedNet, PRINTO, etc.)
 - Fachgesellschaften – z.B. Pädiatrische Pharmakologie (ESDPPP)
 - Guidance Dokumente und gesetzlicher Rahmen (beziehen Sie sich darauf)



18th ESDPPP congress hosted online by Liverpool, England



June 27th - 30th 2022 in Liverpool, UK

Lösungsvorschläge

2. Finden Sie Methodische Lösungen für wissenschaftliche Herausforderungen

- prä-klinische Modelle (Sicherheit, Endpunkte, Dosierungen etc.)
- Populations-PK
- PK/PD-Modelling
- Weiterentwicklungen von funktionellen Tests
- Innovative Studiendesigns mit minimaler Placebo-Exposition (Enrichment, Rand. Withdrawal)



THEMED ISSUE REVIEW | [Open Access](#) |

Current knowledge, challenges and innovations in developmental pharmacology: A combined connect4children Expert Group and European Society for Developmental, Perinatal and Paediatric Pharmacology White Paper

Anne Smits Pieter Annaert, Giacomo Cavallaro, Pieter A. J. G. De Cock, Saskia N. de Wildt, Jenny M. Kindblom, Florian B. Lagler, Carmen Moreno, Paula Pokorna, Michiel F. Schreuder ... [See all authors](#)

Lösungsvorschläge

3. Beziehen Sie Patient*innen/Eltern-Organisationen ein

- Relevante Vorteile/Endpunkte
- Geeignetes Setting für Studieneinladung
- Geeignete Informationsmaterialien
- Study Advocacy

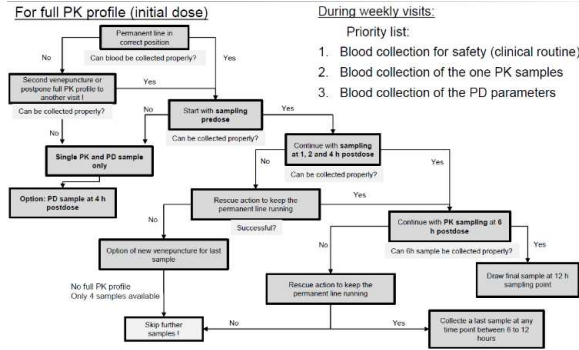
4. Nutzen Sie Simulation

- zur Entwicklung realistischer Studienprozeduren /-protokolle
- Identifikation relevanter Risiken und geeigneter Gegenmaßnahmen (Checklisten etc.)
- zum Training der Studienteams

Anspruchsvolle Rekrutierung



Anspruchsvolles PK Sampling



ORIGINAL RESEARCH
published: 11 December 2020
doi: 10.3389/fphar.2020.603042



Simulation Training to Improve Informed Consent and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Sampling in Pediatric Trials

Bjoern B. Burckhardt¹, Agnes Maria Ciplea¹, Anna Laven^{1,2}, László Ablonczy³, Ingrid Klingmann⁴, Stephanie Læer¹, Karl Kleine⁵, Michiel Dalinghaus⁶, Milan Đukić⁷, Johannes M. P. J. Breur⁸, Marijke van der Meulen⁶, Vanessa Swoboda⁹, Holger Schwender¹⁰ and Florian B. Laeder^{11*}



- sichere Teams
- kaum ungültige Proben
- von Studienbeginn an

Keine verzögerte Rekrutierung
Kein Lasagna's Gesetz

Ihre Erfahrungen und Fragen, bitte.

f.lagler@crcs.at