Préconisations à destination des promoteurs et des investigateurs pour l'élaboration d'un protocole de recherche incluant des mineurs et la rédaction des notices d'information à destination des titulaires de l'autorité parentale et des mineurs ainsi que des formulaires d'autorisation et d'acceptation

Mise à jour janvier 2022

Composition du groupe de travail

Jean-Michel Zucker
Hélène Chappuy
Chantal Aubert-Fourmy
Amélie de Haut de Sigy
Catherine Vergely
Fanny Momboisse
Franck Devaux

Table des matières

1. Le protocole 5
1.1. Justification de l'inclusion des mineurs 5
1.2. Minimiser les contraintes 6
1.3. Douleur et peur 7
1.4. Forme galénique adaptée 7
1.5. Sexualité grossesse et fertilité 7
1.5.1. Grossesse et contraception 7
1.5.2. Préservation de la fertilité 8
1.6. Processus d'information et autorisation parentale, assentiment de l'enfant 8
1.6.1. Information dispensée 8
1.6.2. Contenu de l'information 9
1.6.3. Autorisation parentale et assentiment de l'enfant 12
1.6.4. Un seul représentant légal ? 12
1.6.5. Cas particulier des mères ou pères mineurs 13
1.7. Assurance 13
1.8. Recherches hors produit de santé ou à contraintes minimes 14
1.9. Dispositifs médicaux 15
2. Les documents d'information 15
2.1. Nature 15
2.1.1. Notices d'information 15
2.1.2. Documents d'autorisation des parents 15
2.2. Style rédactionnel 16
2.3. Contenu 17
2.3.1. Identité de la recherche 17
2.3.1.1. Titre 17
2.3.1.2. Destinataire 17
2.3.1.3. Identité du Promoteur 17
2.3.1.4. Identité de l'investigateur : 17
2.3.1.5. Financement 17
2.3.2. Présentation de la recherche 17
2.3.2.1. Principes généraux : 17
2.3.2.2. Présentation de la recherche : 18
2.3.2.3. Justification de la proposition de cette recherche à l'enfant 18
2.3.2.4. Objectif(s) de la recherche 18

2.3.2.5. Méthodologie 18
- *En cas de randomisation :* 18
- *En cas de double Aveugle* 19
- *Levée d'aveugle* 19
- *Placebo* 19

2.3.2.6. Description du médicament/procédure 19
Déroulement de l'étude avec schéma calendaire 19
Durée de participation de l'enfant dans ce protocole 19
Contraintes propres à l'étude : description des procédures strictement liées à l'étude 20
2.3.2.7. Rapport bénéfices/risques 20
Bénéfices attendus (individuels et collectifs) 20
Risques connus ou inconnus liés au produit à l'étude 20
Risques autres liés au protocole 20
2.3.2.8. Alternatives thérapeutiques 21
2.3.2.9. Prise en charge médicale au terme de la participation, en cas d'arrêt prématuré ou d'exclusion 21
3. Collections d'échantillons biologiques 21
3.1. Déclarations et autorisations auprès des différentes instances 21
3.1.1. Collection d'échantillons réalisée dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine 21
3.1.2. Utilisation des échantillons pour un projet non mentionné dans le programme de recherche et conformité des collections 22
3.1.3. Démarches auprès de la CNIL 23
3.1.4. Importation ou exportation des échantillons à l'étranger 23
3.2. L'information aux personnes titulaires de l'autorité parentale 23
3.3. Cas des résultats incidents 25
3.4. Articles du CSP s'appliquant la recherche sur des échantillons biologiques 25
3.5. Collections d'échantillons réalisées dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine 26
3.6. Collection d'échantillons biologiques (EBH) en dehors d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1243-3 du CSP). 27
3.7. Exportation d'échantillons 27
4. Recherches comportant une étude génétique 28
4.1. Contexte 28
4.1.1. Pertinence des tests génétiques chez l'enfant (soin et recherche) 28
4.1.2. Découverte fortuite d'une anomalie génétique 29
4.1.3. Consentement pour un examen génétique lors de la recherche et du soin 29

4.2. Stockage des données biologiques 30
4.3. Propriété des données génétiques 30
4.4. Examen des caractéristiques génétiques à partir d'éléments prélevés à d'autres fins 30
4.5. Information et confidentialité 31
4.6. Commentaires du CERPed sur l'information aux parents et aux mineurs : 32
4.6.1. Conservation prolongée du matériel génétique 32
4.6.2. Consentement initial 3 niveaux pour une étude génétique lors d'une RIPH 33
4.6.3. Annonce des résultats : 33
4.7. Etudes « trio » 33
5. Contrôle des données de santé : 33
6. Photographies, vidéos et respect du droit à l'image 34
7. Annexes 35
7.1. Annexe 1 Extraits du code civil 35
7.2. Annexe 2 Extrait de la Convention des Nations-Unies pour les droits de l'enfant 35
7.3. Annexe 3 Extraits du code de la santé publique 37
7.4. Règlement (UE) no 536/2014 du parlement européen du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/ce 43
7.5. Catégories de recherches et domaine de compétences des CPP (Art. L1121-1, R1121-1 du CSP et Arrêté du 3 mai 2017) 43
7.6. Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches classées en catégorie 2 dans l'article L1121-1 du CSP 45
7.7. Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique 47
7.8. 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 48
7.9. Volume de prélèvement sanguin en fonction du poids de la personne 84
7.10. Recommendation du CERPEd 84
7.11. ANNEXES EN MATIERE DE GENETIQUE 86

1. Le protocole

Choisir un titre court et explicite en tenant compte de toutes les utilisations (scientifiques et à destination du grand public) dans divers documents.

1.1. Justification de l'inclusion des mineurs

La vulnérabilité de l'enfant est reconnue dans la loi qui définit expressément les conditions requises pour qu'un mineur (émancipé ou non) puisse être inclus dans une recherche biomédicale :

ART. L1121-7 du CSP (Annexe 3)

« (…) Les mineurs ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches mentionnées aux 1° ou 2° de l'article L. 1121-1 seulement si des recherches d´une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des personnes majeures et dans les conditions suivantes :

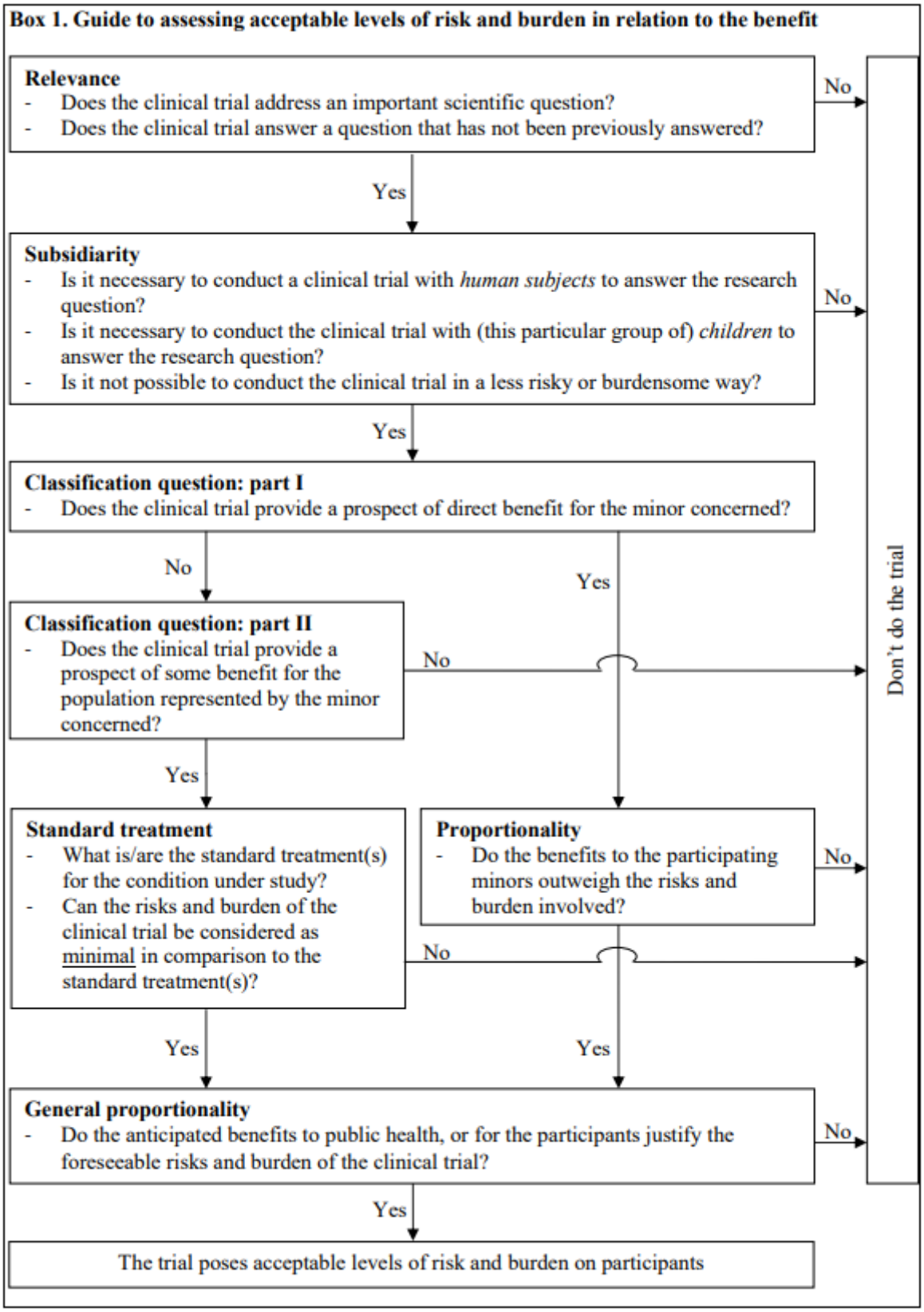
- *soit l´importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;*
- *soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres mineurs.*

Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal (…) »

Quel que soit le bénéfice escompté, il ne peut justifier l'inclusion de mineurs si la recherche peut être menée sans eux sur des adultes.

En pratique :

- La pertinence de l'inclusion des mineurs doit toujours être argumentée et la méthodologie (effectifs, analyse spécifique des résultats) doit permettre de répondre aux objectifs de la recherche pour cette catégorie de participants.
- Les protocoles adultes incluant les mineurs de 16 à 18 ans ne sont pas justifiés, sauf exception dûment argumentée : les pathologies touchant spécifiquement les « AJA » (adolescents et jeunes adultes) peuvent être concernées par ce type de recherche incluant des grands adolescents et des majeurs.
- Le CERPed a rédigé un document sur l'inclusion des 12-17 ans dans les phases précoces (I/II) de recherche sur des produits de santé incluant des adultes (cf le document en annexe).
- Le groupe de travail européen a publié des recommandations sur la pertinence ou non de l'inclusion des mineurs dans son document intitulé : *« Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors »,* mis à jour en 2018. Le tableau ci-dessous en est extrait.



1.2. Minimiser les contraintes

Le schéma du protocole doit intégrer et préserver au maximum le maintien du bien-être de l'enfant dans toutes ses dimensions (personnelles, familiales, scolaires).

En pratique : faire attention à la fréquence et la durée des déplacements de la famille, des examens, établir un planning adapté.

De manière générale, ne sont pas assez considérés les aspects suivants :

- Qualité de vie de la famille
- Scolarité
- Examens supplémentaires
- Prise en charge transport/hébergement sans avance de frais : L'article R1121-3-1 du CSP donne au promoteur le devoir de prendre en charge tous les frais directement inhérents à l'inclusion d'un patient dans un essai thérapeutique. Ces frais sont donc ceux qui ne sont pas les traitements quotidiens contre la maladie mais qui relèvent du protocole de recherche. Tous les examens, produits, éléments de la vie quotidienne (trajets et hébergements) sont donc à la charge du promoteur de l'essai.

1.3. Douleur et peur

Article L1121-2 du CSP alinéa 4

« (…) Aucune recherche ne peut être réalisée si elle (…) (…) n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche, en tenant compte particulièrement du degré de maturité pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement (…) »

La douleur qu'elle provienne de la maladie elle-même, des traitements ou de la recherche doit être intégrée dans le protocole de soins afin de proposer des traitements efficaces de toutes natures. Ces traitements doivent être envisagés avant l'inclusion des enfants dans le protocole et réévaluée tout au long de la recherche. L'information du traitement de la douleur doit apparaitre dans les notices d'information à destination des enfants et des parents.
Une information claire et compréhensible pour l'enfant et sa famille donnée par oral et par écrit dans des conditions sereines doit permettre une réflexion apaisée n'engendrant pas d'angoisse. Le refus ou l'acceptation doit être accueilli de la même façon. Dans la notice d'information doit apparaître que le refus ou l'arrêt de participation ne changera pas la qualité des soins et sera accompagné d'une nouvelle prise en charge par la même équipe.

1.4. Forme galénique adaptée

Il n'est pas acceptable de demander aux parents de préparer eux-mêmes des doses pédiatriques à partir de formes destinées aux adultes. Il est important de prévoir des préparations par la pharmacie hospitalière ou d'officine aux doses requises dans le protocole pédiatrique.

1.5. Sexualité grossesse et fertilité

1.5.1. Grossesse et contraception

Dans de nombreux protocoles de recherche incluant des mineurs pubères, une contraception et le suivi d'une grossesse éventuelle sont indiqués.
Au cours d'une recherche sur la personne humaine concernant les produits de santé, la grossesse est médicalement contre-indiquée. Une contraception efficace selon les modalités du protocole

concerné doit donc être prescrite à toute mineure en âge de procréer. Le refus de cette contraception est un critère de non-inclusion. Un dialogue concernant la préservation de la fertilité sera également engagé si les produits utilisés peuvent l'altérer.
Les jeunes garçons participants doivent également recevoir une information appropriée, et un dialogue doit être engagé en particulier si la qualité spermatique peut être altérée.
L'entretien concernant la contraception doit se dérouler en tête à tête avec le(s) mineur(e)s en dehors de la présence des titulaires de l'autorité parentale, afin de respecter le secret professionnel que les mineur(e)s ont le droit d'opposer à leurs parents ou tuteurs.
De même, si un test de grossesse réalisé dans le cadre du protocole s'avérait positif, le résultat devra être annoncé à la mineure directement ; c'est elle qui décidera d'en avertir ou non ses parents ou tuteurs (cf rédaction proposée par le CERPed en annexe).

Nota :

- Ne pas faire mention de ces informations dans des notices d'info destinées à des enfants non pubères
- Pour les études longues, lorsque les enfants deviennent pubères, cette information doit être délivrée sans délai.
- L'information doit aborder toutes les méthodes de contraception efficaces prévues par le protocole.

1.5.2. Préservation de la fertilité

Une consultation spécialisée doit être systématiquement proposée afin d'informer sur la possibilité d'une préservation de la fécondité des jeunes avant le début d'un traitement susceptible de la perturber.

1.6. Processus d'information et autorisation parentale, assentiment de l'enfant

Nota : en pédiatrie, la notion de « consentement éclairé » est reformulée en « autorisation parentale » et « acceptation (assentiment) de l'enfant ».

1.6.1. Information dispensée

L'information et le recueil de l'autorisation des parents et de l'assentiment de l'enfant consistent en un processus qui doit être bien décrit dans le protocole.

<u>En matière de soins la Loi dispose que :</u>

- « *(…) L'information médicale est un droit de la personne et elle constitue une obligation pour tout professionnel de santé dans son domaine de compétence (…)* » <u>Article L. 1111-1 du CSP</u>
- « *(…) Les patients mineurs ont le droit de recevoir eux-mêmes une information et de participer à la prise de décision les concernant, d'une manière adaptée à leur degré de maturité (…)* » <u>Article L. 1111-2 du CSP</u>

<u>En matière de recherche sur la personne humaine :</u>

Chaque titulaire de l'autorité parentale doit recevoir directement de l'investigateur la même information, orale et écrite. Cette information est délivrée si possible simultanément aux deux parents. Il est nécessaire de prévoir deux exemplaires identiques de la notice d'information écrite qui sera remise à chacun des deux parents.

Une information doit également être délivrée à l'enfant : « *(…) Les mineurs… reçoivent… l'information… adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, de les représenter ou d'autoriser la recherche, eux-mêmes informés par l'investigateur (…)* ». Loi du 9 août 2004 art. L1122-2 du CSP modifié par ordonnance du 11 mars 2020.

Le processus d'information doit débuter par un entretien oral avant la remise des documents écrits aux parents et à l'enfant.

Pour les plus jeunes enfants, l'information ne leur sera donnée qu'après un accord de principe des parents.

Pour les adolescents, même si l'autorisation parentale reste indispensable, la première information devra leur être donnée dans le même temps qu'aux titulaires de l'autorité parentale ensemble ou séparément. L'objectif est de favoriser entre eux le dialogue et éviter qu'une décision unilatérale soit prise par les parents, source de conflit, de frustration et de perte de confiance ultérieures.

1.6.2.Contenu de l'information

Loi du 9 Août 2004 Article L1122-1 du CSP

« (…) 1° L'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche
2° Les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles ; y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme
3° Les éventuelles alternatives médicales
4° Les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche, si une telle prise en charge est nécessaire, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche
5° L'avis du comité mentionné à l'article L. 1123-1 et l'autorisation de l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12. Il l'informe également de son droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant sa santé, qu'il détient.
6°Le cas échéant, l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou la période d'exclusion prévue par le protocole et son inscription dans le fichier national (…)
(…) Il informe la personne dont le consentement est sollicité de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait (…) »

L'information écrite destinée à l'enfant doit être adaptée aux différentes classes d'âge concernées ; le contenu, le langage et la forme (utilisation éventuelle de dessins) doivent être adaptés aux niveaux cognitifs.

Il est usuel de distinguer les enfants, les préados, et les adolescents encore mineurs, même si une option à deux niveaux d'âge (6-9 ans et 10-17ans) est recommandée par les *Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors Section 7.1.*

A noter que les tranches d'âge ne sont données **qu'à titre indicatif**, c'est à l'investigateur de choisir le document le plus approprié au développement physique et psychique de chaque enfant, quel que soit son âge.

Le droit de l'enfant de refuser et de changer d'avis sans que sa prise en charge ultérieure soit modifiée, doit être mentionné.

Cf. en annexe « Recommandations du CERPed concernant la rédaction du document d'acceptation et la proposition de signature des mineurs auxquels une recherche biomédicale est proposée »

L'en tête des différentes notices d'information ne doit pas mentionner d'âge chiffré afin d'éviter des déviations au protocole contre-productives : l'en-tête doit juste mentionner « jeunes enfants », « préados » et « grands adolescents » afin de laisser un peu de souplesse à l'investigateur dans le choix de la notice la plus appropriée à la maturité ou à la capacité de compréhension de l'enfant concerné.

Cf en annexe: Ethical considerations for clinical trials on medical products conducted with the paediatric population" EU 2017 sur les groupes d'âge et le niveau de maturité.

« (…) 5.1 Age groups and level of maturity

In these recommendations, when referring to a specific subset of the paediatric population, the age range is given for clarity. Age ranges are only meant to provide guidance regarding the proper involvement of minors in the informed consent process. Reference is made to ICH E11 for age groups, but some changes are made. The age group of children (2 to 11 years) and the age group of adolescents (12-18 years) are redefined into pre-schoolers (2-5 years), schoolers (6-9 years) and adolescents (10-18 years). The latter change is based on the WHO definition of adolescence starting at the age of 10 years. This definition was adopted to emphasise the need to take these children seriously. Age only partly correlates with maturity, but is used as a practical instrument to delineate groups. Maturity rather than age should be the starting point for discussing a trial with minors. It is important to distinguish the age groups from 'physiological or metabolic' age groups, which can be used for other purposes, for example to define dose, inclusion criteria or outcome measures (…).

(…) 7.1 Participation and agreement/assent according to age groups and level of maturity

7.1.1 Newborns and infants (from birth to 2 years of age) In this age group, it is not possible to obtain agreement, and understanding of research is not expected. Providing information to the child is mostly aimed at preparing the child for the procedures to come. Although these children are not able to raise verbal objections, any signs of resistance or protest should be identified and discussed with the parents/legally designated representative to analyse whether the behaviour is merely an expression of the anticipated but acceptable burden, or is reason for concern on research continuation.

7.1.2 Pre-schoolers (2-5 years of age) Within this age group, there is the emergent capacity to provide agreement. Age- and maturityappropriate information is needed for all children who have some capacity of understanding, even if the evaluation concludes that agreement is not obtainable. Since textual information is not usable by most of these children, other types of visual information should be provided to ensure that the child is properly informed, e.g. videos, pictograms, cartoons or drawings, which can be taken home and discussed with the parents/legally designated

representative. Research on cognition shows that children of this age group have significant ability to provide agreement. It is recognised that children have an emerging capacity to form an opinion from the age of 3-4 years. At the same time, they have significant ability to express fundamental resistance and protest, beyond the usual signs of discomfort during or after unpleasant procedures. These expressions should be valued and discussed with both the child and the parents/legally designated representative. When the analysis concludes that these are expressions of dissent, this should be respected. 7.1.3 Schoolers (6-9 years of age) Within this age group there is a growing capacity to provide agreement. From the age of about 7, children may start to understand benefits and risks of research and conflicting or abstract information, but most children and parents would not be familiar with the complex concept of randomisation for example. Conversely, it has been shown that children with chronic illness may develop an increased capacity to make independent judgements based on previous life experience. This should be taken into consideration for the information and agreement material aimed at those children. Even though they are able to read and write, understanding can be enhanced by making use of visuals, such as videos, pictograms, cartoons and drawings. Children of this age group should be well informed, and agreement obtained preferably in writing. Their dissent should be respected, as they are capable of forming an opinion of their own.

7.1.4 Adolescents (10-18 years of age) This group is treated differently across Member States. Some Member States consider that adolescents above a certain age are no longer minors, and have the legal competence to give informed consent on research participation. In other Member States, national law requires assent from all or part of this group. This section provides complementary guidance without prejudice to national law. Adolescents belong to the paediatric age group, although they may have the capacity to make adult decisions or independent judgments in many other areas of life, as evidenced in publications. Seeking assent/agreement should put in balance the emerging capacity of an adolescent for independent decision-making with the need for continued special protection as provided by the parents/legally designated representative. This should be respected according to Article 32 of the Clinical Trials Regulation. Information should be provided, and agreement from an adolescent who is still a minor should be sought and respected. This does not suppress the need for informed consent from the parents/legally designated representative (see Article 32(1.a)). Protection of confidentiality, especially for research on socially sensitive issues such as illicit drugs, sexuality or violence, is an additional concern for trials with adolescents. In some Member States, discretion and professional secrecy vis-à-vis parents when dealing with adolescents may bind health professionals. The specific aspects of disclosure to parents of information concerning adolescents should therefore be explicit in clinical trial protocols, and should be transparent to the adolescent concerned (…) »

C'est aux professionnels de santé d'apporter la preuve qu'ils ont bien délivré l'information aux patients. Une mention selon laquelle l'investigateur atteste avoir délivré une information appropriée aux parents et à l'enfant et qu'il a répondu à toutes leurs questions doit figurer dans le pavé des signatures à la fin du document d'autorisation parentale. Si l'enfant n'a pas été informé, l'investigateur doit le justifier dans le dossier et le mentionner sur le document d'autorisation parentale.

Un temps de réflexion doit être défini en fonction du contexte de l'étude.

Prévoir dans le protocole les cas où l'enfant ne peut être informé (âge<2 ans *Ethical considérations),* déficience intellectuelle profonde, etc.). Il est rappelé que la notification de ces cas est obligatoire dans le dossier des enfants. Sur les études à long terme prévoir des nouvelles informations adaptées au développement de l'enfant.

1.6.3. Autorisation parentale et assentiment de l'enfant

« (…) *Ils (les enfants) sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à la recherche biomédicale est recherchée. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation (...)* » Loi du 9 août 2004 art. L1122-2 du CSP

Un temps d'échange est prévu où l'investigateur répond aux questions des enfants et des parents. A l'issue de celui-ci les parents signeront ou non le formulaire d'autorisation pour la participation de leur enfant. C'est un document unique cosigné par chaque représentant légal et l'investigateur ; un exemplaire original doit être donné à chaque parent. L'investigateur doit attester (dans le dossier médical et dans le formulaire d'autorisation) de la démarche conduite en direction de l'enfant, sauf en cas de dérogation protocolaire systématique validée par le CPP : soit l'enfant a été informé et il n'a pas exprimé de refus, soit l'enfant n'a pas été informé, la raison doit en être donnée.

La signature du mineur n'est pas nécessaire (il n'a pas la « capacité juridique »). Si le mineur souhaite signer, témoignage direct de son adhésion, il est recommandé que sa signature figure sur le même formulaire que les parents en précisant que cette signature est facultative.

Le mineur devenant majeur pendant sa participation à une recherche doit bénéficier, le moment venu, d'une nouvelle information et du recueil de son consentement formel. Cette disposition doit être prévue dans le protocole.

1.6.4. Un seul représentant légal ?

Dans certains cas, après validation du CPP, il est possible d'inclure un enfant dans un protocole alors qu'un seul de ses parents (représentant légal) n'est présent :

CSP Article L1122-2
« (…) II. - Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur un mineur non émancipé, l'autorisation est donnée par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale. Toutefois, cette autorisation peut être donnée par le seul titulaire de l'exercice de l'autorité parentale présent, sous réserve du respect des conditions suivantes :
- la recherche ne comporte que des risques et des contraintes négligeables et n'a aucune influence sur la prise en charge médicale du mineur qui s'y prête ;
- la recherche est réalisée à l'occasion d'actes de soins ;
- l'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la réalisation de la recherche au regard de ses finalité (…) »

- La recherche ne comporte que des risques et des contraintes minimes
- Le mineur ne se prête pas à la recherche à titre de volontaire sain
- L'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans les délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la réalisation de la recherche au regard de ses finalités.

D'autres exceptions peuvent être accordées par les CPP pour les protocoles en situation d'urgence :

Article L1122-1-3 Modifié par Ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 - art. 2
« (…) En cas de recherches impliquant la personne humaine à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, lorsqu'il est requis, le protocole présenté à l'avis du comité mentionné à l'article L. 1123-1 peut prévoir que le consentement de cette personne n'est pas recherché et que seul est sollicité celui des membres de sa famille ou celui de la personne de confiance mentionnée à l'article L. 1111-6 dans les conditions prévues à l'article L. 1122-1-1, s'ils sont présents. Le protocole peut prévoir une dérogation à cette obligation dans le cas d'une urgence vitale immédiate qui est appréciée par ce comité. L'intéressé ou, le cas échéant, les membres de la famille ou la personne de confiance mentionnée à l'article L. 1111-6 sont informés dès que possible et leur consentement, lorsqu'il est requis, leur est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche. Ils peuvent également s'opposer à l'utilisation des données concernant la personne dans le cadre de cette recherche (…) »

- Si un seul des deux parents est présent : l'information et le consentement du seul représentant légal est acceptable en différant l'information et le consentement du second représentant légal et sous réserve de l'avis ultérieur de l'enfant lui-même
- Si aucun des deux parents n'est présent : l'enfant peut être inclus en différant l'information et le consentement des deux représentants légaux et sous réserve de l'avis ultérieur de l'enfant lui-même
- Dans tous les cas, les modalités de l'information et du consentement différés ainsi que les conséquences d'un refus différé (interruption de la participation) doivent figurer dans le protocole avec les supports ad hoc.

1.6.5.Cas particulier des mères ou pères mineurs

L'autorité parentale ne peut pas être déléguée, sauf déchéance de l'autorité parentale, un parent mineur est pleinement fondé à autoriser son enfant à participer à une recherche. Aussi, dans le cas de parent(s) mineur(s), leur autorisation suffit pour l'inclusion de leur enfant dans un essai clinique. L'article 371-1 du code civil ne mentionne aucune limite d'âge pour l'exercice de l'autorité parentale. Les titulaires de l'autorité parentale d'un mineur lui-même parent ne sont pas fondés à donner leur avis dans ce domaine.

1.7. Assurance

En France, l'assurance du promoteur est obligatoire et sera mise en œuvre en toutes circonstances liées à la recherche, contrairement d'autres réglementations hors UE qui n'ont pas lieu de figurer dans la version française du protocole ni des documents d'information.

Article L1121-10 du CSP. *Modifié par LOI n°2012-300 du 5 mars 2012 - art. 1 (V)*
« (…) Le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche impliquant la personne humaine pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.
Lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les victimes peuvent être indemnisées dans les conditions prévues à l'article L. 1142-3.
Toute recherche mentionnée aux 1° ou 2° de l'article L. 1121-1 exige la souscription préalable, par son promoteur, d'une assurance garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte du présent article

et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur. Les dispositions du présent article sont d'ordre public.
La garantie d'assurance de responsabilité visée à l'alinéa précédent couvre les conséquences pécuniaires des sinistres trouvant leur cause génératrice dans une recherche mentionnée aux 1° ou 2° de l'article L. 1121-1, dès lors que la première réclamation est adressée à l'assuré ou à son assureur entre le début de cette recherche et l'expiration d'un délai qui ne peut être inférieur à dix ans courant à partir de la fin de celle-ci. Dans le cas où la personne qui s'est prêtée à la recherche est âgée de moins de dix-huit ans au moment de la fin de celle-ci, ce délai minimal court à partir de la date de son dix-huitième anniversaire (…) ».

Pour les mineurs, la première réclamation peut être effectuée jusqu'à l'âge de 28 ans au minimum. Si des effets plus retardés sont envisagés, ce délai doit être allongé.

1.8. Recherches hors produit de santé ou à contraintes minimes

- Alimentation
- Sciences humaines et sociales
- Etudes sur données rétrospectives, recueil de données prospectives.
- Etc

Ces recherches hors produit de santé sont réglementées par les arrêtés du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées aux 2° et 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (textes 10 et 11) lorsqu'elles rentrent dans le champ d'application de la Loi sur les recherches impliquant la personne humaine, tel que défini par l'article L1121-1 du CSP :
« (…) Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes " recherche impliquant la personne humaine" (…) »

La qualification ou non de « recherche impliquant la personne humaine » au sens défini par le CSP.
La difficulté pour ce type d'étude est de savoir si elles relèvent d'une soumission à un CPP et dans quelle catégorie (2° ou 3°), ou d'un comité d'éthique pédiatrique si le CPP n'est pas compétent.

Plus que la nature même de l'étude, c'est son objectif et sa méthodologie qui vont être déterminants : ne relèvent pas de la législation des recherches sur la personne humaine (et donc de la soumission à un CPP) notamment les recherches sur l'évaluation des pratiques professionnelles, ou le recueil de données collectées au cours du soin. Une information doit cependant être fournie aux personnes qui doivent avoir la possibilité de s'y opposer.

Recherches de catégorie 2 :*« (…) Sont réputées être des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique les recherches portant sur des personnes saines ou malades et comportant des risques et des contraintes minimes. Le caractère minime des risques et contraintes de la ou des interventions réalisées pour les besoins de la recherche s'apprécie notamment au regard du sexe, de l'âge, de la condition physique et de la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche, ainsi que des risques connus prévisibles du type d'intervention, de la fréquence, de la durée, des éventuelles combinaisons de ces interventions et des éventuels produits administrés ou utilisés (…) ».*

La liste des recherches concernées est précisée dans l'annexe 1 de cet arrêté. La souscription d'une assurance est nécessaire.

Recherches de catégorie 3 : *« (…) Les recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique sont celles qui comportent un ou plusieurs actes ou procédures réalisés conformément à la pratique courante et mentionnées dans la liste ci-dessous. L'absence de risques et contraintes liés à la réalisation de ces actes ou procédures détaillés et justifiés dans le protocole s'apprécie notamment au regard du sexe, de l'âge, de la condition physique et de la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche, ainsi que des risques connus prévisibles des actes et procédures, de la fréquence, de la durée, des éventuelles combinaisons de ceux-ci et des éventuels produits administrés ou utilisés (...) ».*

La liste des recherches concernées est précisée dans le texte de cet arrêté. La souscription d'une assurance n'est pas nécessaire.

1.9. Dispositifs médicaux

Le nouveau règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux, entré en application le 26 mai 2021, est destiné à renforcer la sécurité des dispositifs médicaux dans l'intérêt des patients.
Les RIPH sur les DM sont dénommées « investigations cliniques ».

En matière d'information/autorisation des parents /acceptation des mineurs, le processus est inchangé par rapport aux RIPH sur les médicaments.

2. Les documents d'information

2.1. Nature

2.1.1. Notices d'information

Parents : deux exemplaires identiques du document destinés à chacun des détenteurs de l'autorité parentale. Le paraphe ou les initiales sur chaque page ne sont pas dans les dispositions légales. Chaque titulaire de l'autorité parentale doit recevoir directement de l'investigateur la même information, orale et écrite. Cette information est délivrée si possible simultanément aux deux parents.

- Adolescent, correspond à la période du lycée : un document, de même présentation que celui destiné aux parents avec des adaptations de simplification validé
- Pré-adolescent, correspond à la période du collège : un document adapté, simplifié et éventuellement illustré.
- Enfant, correspond à la période maternelle-primaire : un document simplifié illustré à proposer même pour les tout-petits ; les parents peuvent se servir ou non du support pédagogique adapté pour communiquer avec leur petit enfant qui ne sait pas lire.
- Prévoir une notice d'information pour les enfants mineurs devenant majeurs en cours d'étude. Un consentement du jeune majeur est alors nécessaire.

2.1.2. Documents d'autorisation des parents

Document unique, les 2 titulaires de l'autorité parentale signent plusieurs exemplaires originaux du même document.

Les délais de réflexion peuvent être différents pour chaque parent et justifier une date différente de signature de l'autorisation.

La procédure d'information et de recueil des 2 autorisations doit être tracée dans chaque dossier.
En l'absence de dispositions législatives ou réglementaires adaptées, l'e-signature des parents n'est pas recommandée à ce jour.

Ce document est signé en même temps par le médecin qui a informé les parents et recueilli leur consentement. Ce médecin atteste avoir informé l'enfant et recueilli son acceptation ou son refus.
L'acceptation des mineurs est formalisée par une phrase adaptée et apparait dans un paragraphe spécifique figurant sur le document d'autorisation des parents. La signature du mineur reste facultative.
Toute dérogation à l'information et au recueil de l'acceptation de l'enfant doit être justifiée dans le dossier.

2.2. Style rédactionnel

- Texte le plus court possible
- Présentation aérée, en chapitres distincts, police 11 ou 12 minimum
- Utiliser si possible des phrases courtes directes (un sujet, un verbe, un complément).
- Éviter la forme passive, les pourcentages, une rédaction avec des termes trop techniques et les redondances.
- Ne jamais parler de « votre » ou « ta » maladie mais de la maladie nommée dont le groupe est atteint.
- Glossaire conseillé en fin de document.
- Un schéma chronologique simple sous forme de calendrier permettant de visualiser tous les actes et d'aider les familles à adapter leur vie quotidienne aux contraintes de la recherche.
- Utiliser des annexes pour que la notice de base soit facilement compréhensible, en particulier concernant les effets indésirables des examens de routine réalisés dans le cadre de l'étude.
- Lisibilité
  - *Parents :* la lisibilité du texte doit correspondre au niveau « collège ». On peut s'aider de l'indice de Flesch. L'URC Paris-centre a validé un outil permettant de calculer cet indice pour des textes en français : www.rechercheclinique pariscentre.fr/?page_id=3169
  - *Adolescents* : sous forme de lettre adressée à l'adolescent, vouvoiement.
  - *Pré-adolescents :* sous forme de lettre adressée au pré-adolescent, tutoiement ou vouvoiement. Le mot « médecin » sera privilégié.
  - *Enfants :* sous forme de lettre adressée à l'enfant, tutoiement. On utilisera le mot « docteur » plutôt que « médecin ». Document en partie graphique si possible.

Nota : *même quand le pédiatre investigateur connait le patient depuis longtemps, le vouvoiement est recommandé dans les notices des adolescents voire des pré-ados pour mettre en avant le principe de recherche qui est distinct du soin. Bien sûr, à l'oral, le médecin utilisera le vouvoiement ou le tutoiement selon sa pratique.*

Consulter :

Readability of the WrittenStudy Information in PediatricResearch in France*VéroniqueMénoni, Noël Lucas, Jean-François Leforestier, François Doz, Gilles Chatellier, Evelyne Jacqz-Aigain, Carole Giraud, Jean-Marc Tréluyer, Hélène Chappuy*

2.3. Contenu

2.3.1. Identité de la recherche

2.3.1.1. Titre

Titre complet et exact de la recherche (et acronyme), en français en en-tête, identique dans le protocole et dans tous les documents d'information, d'autorisation et d'acceptation pour les parents et les mineurs.

2.3.1.2. Destinataire

Identifier clairement sous le titre à qui s'adresse le document (parents ou titulaires de l'autorité parentale, enfant de telle ou telle catégorie, mineur devenu majeur, partenaire sexuel du ou de la participant(e) etc.)

2.3.1.3. Identité du Promoteur

- Parents : identité et coordonnées du promoteur, y compris mail et téléphone du représentant **en France**
- Adolescent : idem parents
- Pré-adolescent : non nécessaire
- Enfant : non nécessaire

2.3.1.4. Identité de l'investigateur :

- Parents : identité et coordonnées du coordonnateur et de l'investigateur s'occupant de l'enfant pour la recherche (numéro de téléphone et mail)
- Adolescent : idem parents
- Pré-adolescent : identité de l'investigateur avec coordonnées et mail
- Enfant : identité du médecin de la recherche et moyens de communiquer avec lui

On peut prévoir un système de réponse d'urgence aux questions des ados et des enfants.

2.3.1.5. Financement

Par souci de transparence le CERPed recommande de préciser les sources de financement de l'étude et de signaler si le médecin investigateur est rémunéré pour cette étude.

2.3.2. Présentation de la recherche

2.3.2.1. Principes généraux :

Il est important d'expliquer clairement dans les documents que la recherche sur la personne humaine a pour but d'améliorer les connaissances sur des maladies (mécanismes, examens, traitements). Les personnes qui y participent n'en tireront pas obligatoirement un bénéfice personnel.

2.3.2.2. Présentation de la recherche :

Rationnel et objectif général exprimé de manière courte et compréhensible.
La méthodologie doit faire l'objet d'une longue discussion (recherche comparative, randomisée, en aveugle etc.)
Ces éléments doivent être déclinés de manière adaptée dans chacune des notices d'info quel que soit l'âge.

- Existence d'études antérieures chez l'adulte et chez d'autres enfants :
- Parents : Si oui, informer des résultats déjà connus. Ne pas mentionner les études pré-cliniques chez l'animal qui pourront être évoquées à l'oral.
- Adolescent : idem adapté à l'âge
- Pré-adolescent : non souhaitable
- Enfant : non souhaitable

2.3.2.3. Justification de la proposition de cette recherche à l'enfant

Cette recherche concerne un groupe d'enfants spécifique. Ne jamais parler de « votre » ou « ta » maladie mais de la maladie nommée dont le groupe est atteint.

2.3.2.4. Objectif(s) de la recherche

- Parents : objectif principal et secondaires détaillés selon le protocole
- Adolescents : idem parents
- Pré-adolescents : objectif principal (et secondaires si incidences sur les contraintes)
- Enfant : objectif principal (et secondaires si incidences sur les contraintes)

2.3.2.5. Méthodologie

Cadre général : expliquer en termes simples le schéma de cette recherche et préciser, en l'expliquant, s'il s'agit d'un essai précoce (phase I/II). Faire un schéma clair si possible.

- *En cas de randomisation :*

- Parents :« *méthode qui permet la répartition par tirage au sort des enfants de l'étude entre plusieurs groupes pour pouvoir les comparer* » (l'entretien oral est crucial sur ce point afin de faire comprendre l'intérêt et les enjeux de la randomisation). « *Ni vous ni votre enfant, ni le médecin ne peut choisir le groupe dans lequel il sera.* »
    - Si on étudie un nouveau traitement par rapport au traitement habituel c'est par définition parce qu'on ignore lequel sera le meilleur (efficacité/tolérance) : *il n'y a donc pas de « perte de chance »* d'un groupe par rapport à l'autre.
- Adolescents : idem parents. « *Ni vous, ni vos parents, ni le médecin ne peut choisir dans quel groupe vous serez.* **»**
- Pré-adolescents : idem ados
- Enfants : « *Dans cette recherche il y aura plusieurs groupes. Ni toi, ni tes parents, ni le médecin ne pourra choisir dans quel groupe tu seras.*»

➢ *En cas de double Aveugle*

- Parents : Si double aveugle « *Ni vous ni l'investigateur ne saurez quel est le traitement administré à votre enfant* », si simple aveugle, « *vous ne saurez pas quel est le traitement administré à votre enfant* »
- Adolescent : Si double aveugle « *Ni vous ni l'investigateur ne saurez quel traitement vous est administré* », si simple aveugle, « *vous ne saurez pas quel traitement vous est administré*»
- Pré-adolescent : Si double aveugle « *Ni toi ni l'investigateur ne saurez quel traitement t'est administré* », si simple aveugle, « *tu ne sauras pas quel traitement t'est administré*»
- Enfant : non souhaitable

➢ *Levée d'aveugle*

- Parents :« *l'investigateur a toujours la possibilité de connaître exactement le traitement administré si cela était nécessaire pour la santé de votre enfant* »
- Adolescent : « *l'investigateur a toujours la possibilité de connaître exactement le traitement administré si cela était nécessaire pour votre santé* »
- Pré-adolescent : « *le médecin de la recherche a toujours la possibilité de connaître exactement le traitement administré si cela était nécessaire pour votre (ta)santé* ».
- Enfant : non souhaitable

➢ *Placebo*

- Parents :« *produit qui ressemble au médicament étudié mais qui ne contient pas de substance active* »
- Adolescent : idem
- Pré-adolescent : idem
- Enfant : non souhaitable

2.3.2.6. Description du médicament/procédure

Description précise et synthétique avec schéma, à adapter en fonction des lecteurs de la notice (parents, adolescents, pré-adolescents, enfants).

Déroulement de l'étude avec schéma calendaire

- Parents : description claire du déroulement de la recherche, sur un schéma calendaire détaillé et précis (pictogrammes souhaitables). Préciser les procédures et contraintes directement liées à la recherche qui s'ajoutent à, ou remplacent éventuellement la prise en charge habituelle
- Adolescent : idem adapté à l'âge
- Pré-adolescent : idem adapté à l'âge
- Enfant : idem adapté à l'âge via illustration sous forme d'une ligne de temps.

Durée de participation de l'enfant dans ce protocole

- Parents : Préciser la durée totale de participation depuis l'entretien préliminaire (information, pré-sélection, autorisation, inclusion …) jusqu'au dernier contrôle.
- Adolescent : idem adulte
- Pré-adolescent : ne parler que du schéma calendaire
- Enfant : ne parler que du schéma calendaire

Contraintes propres à l'étude : description des procédures strictement liées à l'étude

- Parents : Distinguer les contraintes et examens liés à la recherche de ceux liés aux soins ;

Toutes les précisions concernant le déroulement et les contraintes peuvent être mises en annexe.

- Fréquence des déplacements au centre investigateur et la durée de chaque visite, hospitalisations de quel type.
- Forme et le mode d'administration du produit utilisé : comprimé, injection courte ou longue, perfusion, à domicile, à l'hôpital
- Procédures de l'étude et examens inconnus de l'enfant.
- Adolescent : idem
- Pré-adolescent : idem adapté à l'âge : illustrations à privilégier.
- Enfant : non souhaitable (l'illustration sous forme d'une ligne de temps mentionnée plus haut est suffisante)

2.3.2.7. Rapport bénéfices/risques

Bénéfices attendus (individuels et collectifs)

- Parents : S'il existe un bénéfice individuel potentiel : « *Cette recherche peut apporter à votre enfant un bénéfice* (décrire précisément le bénéfice direct, sans invoquer la surveillance plus étroite ou de « meilleurs » soins). *De plus cette recherche permettra d'améliorer les connaissances sur la maladie et/ou les traitements* ». S'il n'en existe pas/ «*Votre enfant peut ne tirer aucun bénéfice personnel de cette recherche ; cependant, celle-ci permettra d'améliorer les connaissances sur la maladie et/ou les traitements*. »
- Adolescent : S'il existe un bénéfice individuel potentiel : « *Cette recherche peut vous apporter un bénéfice* (décrire précisément le bénéfice direct, sans invoquer la surveillance plus étroite ou de « meilleurs » soins). *De plus cette recherche permettra d'améliorer les connaissances sur la maladie et/ou les traitements* ». S'il n'en existe pas : «*Vous pourriez ne tirer aucun bénéfice personnel de cette recherche ; cependant, celle-ci permettra d'améliorer les connaissances sur la maladie et/ou les traitements*. »
- Pré-adolescent : idem ados avec tutoiement
- Enfant : information orale exclusivement, insistant sur le bénéfice collectif

Risques connus ou inconnus liés au produit à l'étude

- Parents : « *Quels que soient les effets indésirables liés à l'étude, survenus pendant ou après, ils seront pris en charge de manière adaptée*.» Décrire de manière synthétique les effets indésirables les effets les plus fréquents et les plus graves. Les effets peu graves et peu fréquents peuvent être omis ou placés en annexe si indispensables. Evoquer les risques liés à la sexualité, la fertilité et la tératogenèse. Mentionner brièvement qu'il peut exister des effets indésirables inconnus à ce jour.
- Adolescent : idem
- Pré-adolescent : « *Si tu ressens des effets inhabituels et inconfortables, tu en parleras à tes parents et ton médecin s'en occupera* ». Mentionner brièvement les effets indésirables les plus fréquents et gênants.
- Enfant : idem en ayant recours à des pictogrammes

Risques autres liés au protocole

La mention des effets indésirables ou des contraintes liées à des examens (prise de sang, scanners, ECG etc) auxquels l'enfant a déjà été confrontés n'est pas obligatoire et peut être éventuellement être mise en annexe.
Pour les examens inhabituels pour l'enfant, faire une brève description pour les parents et les ados, des risques fréquents et graves s'il en existe.

2.3.2.8. Alternatives thérapeutiques

- Parents : Il est impératif que les alternatives thérapeutiques soient globalement présentées, fussent-elles palliatives. Préciser s'il existe un traitement de référence, qu'il serve de comparateur ou non. *« Si vous refusez la participation de votre enfant, une autre proposition thérapeutique sera discutée avec vous. »*
- Adolescent : idem *« Si vous refusez de participer, une autre proposition thérapeutique sera discutée avec vous. »*
- Pré-adolescent : *« Si tu refuses de participer, un autre traitement sera discuté avec toi et tes parents . »*
- Enfant : information orale exclusive

2.3.2.9. Prise en charge médicale au terme de la participation, en cas d'arrêt prématuré ou d'exclusion

- Parents : indiquer qu'en cas d'arrêt en cours d'étude (parents, enfant ou médecin) les meilleurs soins seront proposés par l'équipe au regard de la situation de l'enfant.
- Adolescent : idem parents
- Pré-adolescent : idem adapté à l'âge
- Enfant : idem adapté à l'âge

3. Collections d'échantillons biologiques

Les termes " collections d'échantillons biologiques humains " désignent « (…) *la réunion, à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements* (…) » Article L1243-3 du CSP.

La collection d'échantillons biologique ne peut être réalisée qu'à partir de prélèvements effectués dans le cadre du soin ou dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine. Elle se justifie au niveau éthique dans le sens où chaque échantillon prélevé est précieux et peut faire l'objet de plusieurs projets de recherche améliorant ainsi la connaissance scientifique et le développement de nouveaux traitements. Toutefois, cette collection doit s'effectuer dans un cadre légal et éthique précis.

3.1. Déclarations et autorisations auprès des différentes instances

3.1.1. Collection d'échantillons réalisée dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine

La collection d'échantillons biologiques réalisée au cours d'une recherche impliquant la personne humaine doit faire l'objet d'une demande d'avis auprès d'un CPP simultanément au projet de

recherche. La protection des participants et la pertinence scientifique et éthique de l'élaboration de la collection est alors évaluée.

« (…) Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de: (…) (…) la pertinence scientifique et éthique des projets de constitution de collections d'échantillons biologiques au cours de recherches impliquant la personne humaine (…) » Article L1123-7 du CSP.

L'avis favorable délivré autorise ladite collection, aucune autre déclaration n'est nécessaire. Des démarches sont nécessaires lorsque la recherche prend fin ou lorsque les échantillons sont utilisés pour d'autres fins que celles décrites dans le protocole soumis au CPP.

Collection d'échantillons réalisée en dehors de recherches impliquant la personne humaine – constitution d'un programme de recherche

La collection d'échantillons prélevés dans la cadre du soin ou la conservation d'échantillons à l'issue d'une recherche impliquant la personne humaine (collection non prévue dans le ou les projets de recherches initiaux) peut être constituée pour les besoins de programmes de recherche d'une institution ou d'un hôpital.

L'organisme de recherche doit faire une déclaration auprès du ministre de l'enseignement supérieur de la recherche et de l'innovation (MESRI). Lorsque l'institution est un établissement de santé, la déclaration doit également se faire auprès directeur général de l'agence régionale de santé territorialement compétent. Ces institutions peuvent s'opposer à la constitution de cette collection si certaines conditions ne sont pas respectées et ne présentent pas des garanties suffisantes (approvisionnement, conservation, utilisation, protection de l'environnement, information aux personnes, …).

« (…) Tout organisme qui en a fait la déclaration préalable auprès du ministre chargé de la recherche peut, pour les besoins de ses propres programmes de recherche, assurer la conservation et la préparation à des fins scientifiques de tissus et de cellules issus du corps humain ainsi que la préparation et la conservation des organes, du sang, de ses composants et de ses produits dérivés. Ces activités incluent la constitution et l'utilisation de collections d'échantillons biologiques humains. Lorsque l'organisme est un établissement de santé, la déclaration est faite conjointement au ministre chargé de la recherche et au directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation territorialement compétent (…) (…) Les organismes mentionnés au premier alinéa soumettent leur projet de déclaration à l'avis préalable d'un comité, défini au chapitre III du titre II du livre Ier de la présente partie, qui a pour mission d'évaluer la qualité de l'information des participants, les modalités de recueil du consentement et la pertinence éthique et scientifique du projet. La déclaration est adressée au ministre chargé de la recherche et, le cas échéant, au directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation territorialement compétent, concomitamment à la soumission pour avis au comité. L'avis de ce dernier leur est transmis sans délai (…) » Article 1243-3 du CSP.

3.1.2. Utilisation des échantillons pour un projet non mentionné dans le programme de recherche et conformité des collections

Lorsque qu'un organisme souhaite utiliser la collection d'échantillon pour un projet de recherche non mentionné dans le programme de recherche déclaré, deux cas de figures sont possibles :

- le projet de recherche rentre dans l'objectif du programme déclaré, il n'est pas nécessaire de saisir à nouveau le MESRI
- le projet de recherche est sans rapport avec le programme déclaré, il est nécessaire de saisir à nouveau le MESRI

En cas de cession d'activité, cette dernière doit être déclaré au ministère. Une cession d'échantillons est possible et prévue à l'article L. 1243-4 du CSP.

Le MESRI peut effectuer des contrôles sur les collections d'échantillons biologiques. En cas de non-conformité de l'utilisation ou du stockage de la collection déclarée, cette dernière peut être suspendue ou interdite. Une collection non déclarée est passible de sanctions pénales. Une collection déclarée mais conservée ou utilisée dans des conditions non conformes aux prescriptions légales et réglementaires est passible d'une interdiction ou suspension.

3.1.3. Démarches auprès de la CNIL

Les échantillons biologiques et données associées entrent dans la plupart du temps dans la catégorie des données personnelles sensibles (notamment celles relative à l'état de santé) et sont donc soumis au RGPD. Dans ce cadre, une conformité à des méthodologies de référence MR-04 (voir MR 01 ou MR 03 dans le cadre des RIPH) s'applique. Ceci suppose notamment que les titulaires de l'autorité parentale des participants/patients soient informés et qu'ils puissent retirer leur consentement à cette utilisation. En cas de non-conformité à cette méthodologie, une autorisation auprès de la CNIL doit être effectuée.

3.1.4. Importation ou exportation des échantillons à l'étranger

L'importation ou l'exportation d'échantillons hors de France est possible dans le cadre d'une activité de recherche et doit passer par une autorisation auprès du MESRI. Le promoteur doit se conformer à la législation de pays d'accueil de la collection avant l'envoie de celle-ci.

Les modalités de transfert des données à caractère personnel à l'étranger doit se faire dans le respect des conditions du RGPD et dépend du pays destinataire des données. Soit le pays destinataire présente une protection adéquate et le transfert ne nécessite pas d'autorisation spécifique. L'Identification de tel pays relève de la commission européenne.

« (…) Un transfert de données à caractère personnel vers un pays tiers ou à une organisation internationale peut avoir lieu lorsque la Commission a constaté par voie de décision que le pays tiers, un territoire ou un ou plusieurs secteurs déterminés dans ce pays tiers, ou l'organisation internationale en question assure un niveau de protection adéquat. Un tel transfert ne nécessite pas d'autorisation spécifique (…) Article 45, Chapitre 5, RGPD.

Dans le cas contraire, des garanties contractuelles doivent être mises en place par le promoteur avant le transfert. Article 46, Chapitre , RGPD.

Ces modalités doivent être discute en amont avec le Data Protection Officer (DPO) de l'institution.

Pour plus d'information : https://appliweb.dgri.education.fr/appli_web/codecoh/IdentCodec.jsp

3.2. L'information aux personnes titulaires de l'autorité parentale

Lorsque les échantillons sont prélevés dans le cadre d'une RIPH et que la collection est prévue dans le projet de recherche, les titulaires de l'autorité parentale sont informés de la création de cette collection. Le protocole et la notice d'information doivent préciser :

- si participer à la collection est obligatoire ou facultative pour participer à la recherche
- que les parents peuvent refuser la participation de leur enfant à la collection tout en autorisant l'inclusion de l'enfant dans la recherche (sauf si la constitution de la collection est indissociable du projet)
- les objectifs de la collection
- la durée de conservation de ces échantillons,
- le lieu de stockage
-les destinataires d'une exportation éventuelle
- l'information due au participant devenu majeur

Cette information doit aussi être abordée à l'oral.

Quand les échantillons ont été prélevés dans le cadre du soin, les responsables de l'autorité parentales doivent avoir été « **dûment** » informé de la constitution d'une collection et peuvent refuser l'utilisation ultérieure pour une recherche Article L1211-2 du CSP. Cette information doit faire l'objet d'une explication orale claire afin que les personnes puissent autoriser l'utilisation des échantillons de leurs enfants pour cette collection.

Lorsque la collection est effectivement utilisée pour un projet de recherche, les titulaires de l'autorité parentale doivent être recontactés pour être informés de l'utilisation de cette collection et pouvoir s'y opposer.

Article L1211-2 du CSP
« (…) Le prélèvement d'éléments du corps humain et la collecte de ses produits ne peuvent être pratiqués sans le consentement préalable du donneur. Ce consentement est révocable à tout moment.
L'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés ou collectés est possible, sauf opposition exprimée par la personne sur laquelle a été opéré ce prélèvement ou cette collecte, dûment informée au préalable de cette autre fin. L'opposition peut être aussi formulée, si la personne concernée est un majeur protégé faisant l'objet d'une mesure de protection juridique avec représentation relative à la personne, par la personne chargée de cette mesure de protection. Lorsque la personne concernée est un mineur, le cas échéant sous tutelle, l'opposition est exercée par les titulaires de l'autorité parentale ou le tuteur. Il peut être dérogé à l'obligation d'information lorsque celle-ci se heurte à l'impossibilité de retrouver la personne concernée, ou lorsqu'un des comités consultatifs de protection des personnes mentionnés à l'article L. 1123-1, consulté par le responsable de la recherche, n'estime pas cette information nécessaire. Toutefois, ces dérogations ne sont pas admises lorsque les éléments initialement prélevés consistent en des tissus ou cellules germinaux. Dans ce dernier cas, toute utilisation pour une fin autre que celle du prélèvement initial est interdite en cas de décès de l'intéressé (…) »

Une dérogation à l'information est possible dans le cas exceptionnel où les participants ne peuvent être recontactés. Ce cas de figure doit être argumenté par les investigateurs, cette dérogation à l'information doit faire l'objet d'une autorisation auprès d'un CPP.

« (…) Il peut être dérogé à l'obligation d'information lorsque celle-ci se heurte à l'impossibilité de retrouver la personne concernée, ou lorsqu'un des comités consultatifs de protection des personnes mentionnés à l'article L. 1123-1, consulté par le responsable de la recherche, n'estime pas cette information nécessaire. Toutefois, ces dérogations ne sont pas admises lorsque les éléments initialement prélevés consistent en des tissus ou cellules germinaux. Dans ce dernier cas, toute utilisation pour une fin autre que celle du prélèvement initial est interdite en cas de décès de l'intéressé (…) » Article L1211-2 du CSP.

3.3. Cas des résultats incidents

L'utilisation d'échantillons biologiques peut aboutir à la découverte de résultats incidents, le médecin investigateur devra alors en informer les parents et l'enfant et adresser à un service compétent pour une prise en charge adaptée.

Article L1122-1du CSP (Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016- art 155)
« (…) La personne dont la participation est sollicitée est informée de son droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant sa santé, détenues par l'investigateur ou, le cas échéant, le médecin ou la personne qualifiée qui le représente (…). ».

3.4. Articles du CSP s'appliquant la recherche sur des échantillons biologiques

Recherche biologique associée à une RIPH :
Article L1123-7 du CSP
Modifié par LOI n°2018-493 du 20 juin 2018 - art. 16
« (…) Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de
-la protection des personnes, notamment la protection des participants…..
-la pertinence scientifique et éthique des projets de constitution de collections d'échantillons biologiques au cours de recherches impliquant la personne humaine (…) »

Recherche biologique sur collection hors RIPH :
Article L1243-3 du CSP
Modifié par LOI n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 5
« (…) Tout organisme qui en a fait la déclaration préalable auprès du ministre chargé de la recherche peut, pour les besoins de ses propres programmes de recherche, assurer la conservation et la préparation à des fins scientifiques de tissus et de cellules issus du corps humain ainsi que la préparation et la conservation des organes, du sang, de ses composants et de ses produits dérivés. Ces activités incluent la constitution et l'utilisation de collections d'échantillons biologiques humains. Lorsque l'organisme est un établissement de santé, la déclaration est faite conjointement au ministre chargé de la recherche et au directeur général de l'agence régionale de santé territorialement compétent. Les termes " collections d'échantillons biologiques humains " désignent la réunion, à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements. Les organismes mentionnés au premier alinéa soumettent leur projet de déclaration à l'avis préalable d'un comité, défini au chapitre III du titre II du livre Ier de la présente partie, qui a pour mission d'évaluer la qualité de l'information des participants, les modalités de recueil du consentement et la pertinence éthique et scientifique du projet. La déclaration est adressée au ministre chargé de la recherche et, le cas échéant, au directeur général de l'agence régionale de santé territorialement compétent, concomitamment à la soumission pour avis au comité. L'avis de ce dernier leur est transmis sans délai. Le ministre chargé de la recherche et, le cas échéant, le directeur général de l'agence régionale de santé territorialement compétent peuvent s'opposer, dans un délai fixé par voie réglementaire, à l'exercice des activités ainsi déclarées si les conditions d'approvisionnement, de conservation et d'utilisation des tissus et cellules issus du corps humain ne présentent pas les garanties suffisantes pour assurer le respect soit des dispositions du titre Ier du présent livre, soit des règles en vigueur en matière de sécurité des personnes exerçant une activité professionnelle sur le site, soit des dispositions applicables en matière de protection de l'environnement. Ils peuvent également s'opposer à l'exercice des activités ainsi déclarées au regard de la qualité de l'information des participants, des modalités de recueil du consentement et de la pertinence éthique et scientifique du projet (…) ».

Personne décédée

Article L1121-14 du CSP

Modifié par LOI n°2012-300 du 5 mars 2012 - art. 1 (V)

« (...) Aucune recherche ne peut être effectuée sur une personne décédée, en état de mort cérébrale, sans son consentement exprimé de son vivant ou par le témoignage de sa famille. Toutefois, lorsque la personne décédée est un mineur, ce consentement est exprimé par chacun des titulaires de l'autorité parentale. En cas d'impossibilité de consulter l'un des titulaires de l'autorité parentale, la recherche peut être effectuée à condition que l'autre titulaire y consente. Les dispositions de l'article 225-17 du code pénal ne sont pas applicables à ces recherches (...)»

L'article L1211-2 du CSP prévoit que le CPP peut accorder une dérogation à l'information pour des recherches sur des collections biologiques en cas de décès de la personne, à l'exception des tissus et cellules germinaux.

Consentement à l'utilisation des produits du corps humains à des fins de recherche

Article L1211-2 du CSP

Modifié par Loi n°2004-800 du 6 août 2004 - art. 7 JORF 7 août 2004

« (…) Le prélèvement d'éléments du corps humain et la collecte de ses produits ne peuvent être pratiqués sans le *consentement préalable du donneur. Ce consentement est révocable à tout moment.*

L'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés ou collectés est possible, sauf opposition exprimée par la personne sur laquelle a été opéré ce prélèvement ou cette collecte, dûment informée au préalable de cette autre fin. Lorsque cette personne est un mineur ou un majeur sous tutelle, l'opposition est exercée par les titulaires de l'autorité parentale ou le tuteur. Il peut être dérogé à l'obligation d'information lorsque celle-ci se heurte à l'impossibilité de retrouver la personne concernée, ou lorsqu'un des comités consultatifs de protection des personnes mentionnés à l'article L. 1123-1, consulté par le responsable de la recherche, n'estime pas cette information nécessaire. Toutefois, ces dérogations ne sont pas admises lorsque les éléments initialement prélevés consistent en des tissus ou cellules germinaux. Dans ce dernier cas, toute utilisation pour une fin autre que celle du prélèvement initial est interdite en cas de décès de l'intéressé (…) »

3.5. Collections d'échantillons réalisées dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine

Le CPP tiré au sort qui se prononce sur la recherche et sur la collection (article L.1123-7 CSP + article L.1243-3 alinéa 5 CSP). Il donne un avis sur ces deux points et c'est sur lui que repose la charge « d'autoriser » (via son avis favorable) la constitution de cette collection réalisée pour les besoins de la recherche. Dans ce cas il n'y a pas de déclaration au ministère de la recherche à prévoir. Seul le CPP est compétent.

Le promoteur peut-il dans le cadre de cette recherche impliquant la personne humaine, prévoir la constitution d'une collection d'échantillons biologiques à visée ultérieure ? Oui il le peut et dans ce cas il n'y a pas besoin de faire une déclaration au ministère de la recherche. L'avis favorable du CPP rend légale la constitution de cette collection.

Toutefois, à la fin de la recherche, quand la collection n'entre plus dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine, la collection peut, le cas échéant, être conservée pour les besoins de programmes ou projets de recherche n'impliquant pas la personne humaine. Dans ce cas, il convient de déclarer la conservation de cette collection au ministère de la recherche (voir point 2) sur le fondement de ce(s) programme(s) ou ce(s) projet(s). Cette démarche doit être réalisée au minimum 2 mois avant la fin de la recherche afin que cette collection ne soit jamais une collection illégale.

3.6. Collection d'échantillons biologiques (EBH) en dehors d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1243-3 du CSP).

Le ministère MESRI rappelle qu'une telle collection ne peut être constituée qu'à partir d'échantillons déjà prélevés et conservés à l'issue de soins médicaux ou, comme mentionné au I.1, à l'issue d'une RIPH. La loi prévoit qu'une collection est constituée (ou des EBH conservés) pour les besoins de programmes de recherche d'un organisme (art. L. 1243-3 du CSP al. 1). La conservation d'échantillons biologiques humains est donc conditionnée par la présentation a minima d'un tel programme défini par l'organisme et dûment décrit dans le dossier (cela n'exclut pas la présentation d'un projet, le cas échéant).

Si un organisme a fait une déclaration au ministère de la recherche de conservation d'échantillons biologiques pour les besoins d'un programme de recherche et qu'il décide d'utiliser la collection pour un projet d'étude non mentionné dans le programme de recherche mais qui rentre parfaitement dans l'objectif de ce programme, le ministère de la recherche n'a pas à être ressaisi. En revanche, si le projet d'étude est sans rapport avec le programme mentionné dans le cadre de la déclaration initiale, alors le chercheur doit présenter une modification de son dossier. Le ministère de la recherche opère des contrôles sur les collections d'échantillons biologiques et vérifie que ces dernières ont fait l'objet d'une déclaration et sont conservées et utilisées conformément aux déclarations de l'organisme. Une collection non déclarée est passible de sanctions pénales. Une collection déclarée mais conservée ou utilisée dans des conditions non conformes aux prescriptions légales et réglementaires est passible d'une interdiction ou suspension.

Les collections d'échantillons n'ont pas de limites de durées pour leur conservation. Mais la conservation d'EBH est conditionnée par l'exercice effectif d'un programme de recherche.

Le ministère de la recherche rappelle que si le chercheur cesse son activité déclarée, il doit le signaler au ministère de la recherche.

Il rappelle que les cessions d'échantillons sont possibles à condition d'avoir obtenu l'autorisation prévue à l'article L. 1243-4 du CSP, d'en avoir informé les personnes et de s'assurer que l'utilisation envisagée est bien conforme à l'information initialement donnée aux personnes dont sont issus les échantillons.

Pour rappel, une information complète sur ces réglementations est disponible sur CODECOH : https://appliweb.dgri.education.fr/appli_web/codecoh/IdentCodec.jsp

3.7. Exportation d'échantillons

.

Exportation d'échantillons hors de France : présenter au ministère de la recherche un motif scientifique. Il appartiendra au chercheur/promoteur de se conformer ensuite à la réglementation du pays d'accueil pour mettre sa collection en conformité avec la législation du pays d'accueil. Aucune exportation n'est possible si elle n'est pas fondée sur un objectif scientifique.

Une attestation sur l'honneur de ce que les personnes ont été informées, ne se sont pas opposées ou ont consenti, selon le cas de figure, et n'ont obtenu aucun paiement pour leurs échantillons est requise dans le cadre de la constitution du dossier au ministère de la recherche.

L'exportation est possible étude par étude ou pour plusieurs études mais, pour ce dernier cas, il faut qu'apparaisse clairement dans le dossier quels échantillons sont nécessaires à quelles études.

La procédure d'autorisation d'exportation et d'importation d'EBH à des fins scientifiques (art L. 1245-5-1, al. 4 et 8 du code de la santé publique) est applicable à toutes les collections d'échantillons biologiques, qu'elles soient ou non constituées dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine.

Les parents doivent être informés de cette procédure et le CERPed préconise que les adolescents le soient également. Le CERPed n'estime pas pertinent de le mentionner pour les préadolescents et les jeunes enfants

4. Recherches comportant une étude génétique

Les dispositions concernant les examens génétiques ont été modifiées de manière importante par la Loi du 2 août 2021 au Titre III du Code de Santé Publique : Examen des caractéristiques génétiques, identification par empreintes génétiques et création d'une profession de conseiller en génétique[1] (Articles L1130-1 à L1133-10 du CSP)

4.1. Contexte

4.1.1. Pertinence des tests génétiques chez l'enfant (soin et recherche)

Hors contexte de recherche scientifique, l'étude des caractéristiques des gènes d'une personne est encadrée par l'Article L1130-2 du CSP Modifié par LOI n°2021-1017 du 2 août 2021 - art. 34 et les Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (Agence de Biomédecine et Haute Autorité de Santé -HAS-).

Article L1130-2 du CSP
« (…) L'examen des caractéristiques génétiques somatiques consiste à rechercher et à analyser les caractéristiques génétiques dont le caractère hérité ou transmissible est en première intention inconnu. Lorsque les résultats des examens des caractéristiques génétiques somatiques sont susceptibles de révéler des caractéristiques mentionnées à l'article L. 1130-1 ou rendent nécessaire la réalisation d'examens mentionnés au même article, la personne est invitée à se rendre à une consultation chez un médecin qualifié en génétique pour une prise en charge réalisée dans les conditions fixées au chapitre Ier du présent titre. La personne est informée de la possibilité d'une telle orientation avant la réalisation d'un examen destiné à analyser ses caractéristiques génétiques somatiques et susceptible de révéler des caractéristiques génétiques constitutionnelles (…) ».

Un examen génétique n'est prescrit chez un mineur que s'il est pertinent et utile, c'est à dire lorsque le bénéfice (pour lui ou sa famille) est évident -prise de mesures de prévention, de dépistage ou de traitement- et indispensable immédiatement, sinon il sera recommandé de le lui proposer à partir de sa majorité.

Article R1131-5 du CSP
« (…) Chez un patient présentant un symptôme d'une maladie génétique, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale

---

a) [1] *Article L1132-1 Modifié par LOI n°2021-1017 du 2 août 2021 - art. 32*

Le conseiller en génétique, sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique, participe au sein d'une équipe pluridisciplinaire :
1° A la délivrance des informations et conseils aux personnes et à leurs familles susceptibles de faire l'objet ou ayant fait l'objet d'un examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales défini à l'article L. 1131-1, ou d'une analyse aux fins du diagnostic prénatal défini à l'article L. 2131-1 ;
2° A la prise en charge médico-sociale, psychologique et au suivi des personnes pour lesquelles cet examen ou cette analyse est préconisé ou réalisé.

individuelle. Chez une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. Cette consultation est effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe se dote d'un protocole type de prise en charge et se déclare auprès de l'Agence de la bio-médecine selon des modalités fixées par décision du directeur général de l'agence. ***Les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur ou chez un majeur sous tutelle que si celui-ci ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates (…) »***

Pour les maladies multi-factorielles il existe des tests prédictifs dont le nombre, notamment en cancérologie, devrait progresser dans les années à venir. La pharmaco-génomique consiste à étudier les caractéristiques génétiques d'un individu qui peuvent être précieuses pour prédire la réponse de son organisme à un médicament.

4.1.2. Découverte fortuite d'une anomalie génétique

Si traditionnellement l'étude des gènes est ciblée sur la pathologie étudiée, le génome complet est décrypté de plus en plus systématiquement (séquençage d'ADN à haut débit, puces à ADN). En effet des évolutions technologiques majeures permettent aujourd'hui de séquencer rapidement et à moindre coût la totalité de l'exome codant du génome d'un individu, en 3 à 10 jours, et d'identifier des réarrangements génétiques de petites tailles non décelés par les techniques classiques. Dès lors, le risque devient réel de découvrir une autre **anomalie génétique/variant** que celle recherchée. Ce variant inattendu peut correspondre à :

- Une variant génétique hétérozygote ou homozygote pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins. Par exemple, la mucoviscidose.
- Une variant génétique pathogène connue sans qu'aucune mesure de prévention individuelle soit possible, bien qu'une consultation auprès d'un conseiller en génétique puisse être proposée. Par exemple, la chorée de Huntington.
- Une variant génétique pathogène à pénétrance variable : le gène pathogène ne provoque pas forcément de pathologie, ou à des degrés très variables d'une personne à une autre, par exemple le syndrome de Marfan.
- Une variant génétique dont la signification n'est pas connue au moment de l'analyse mais qui peut apparaître pathogène avec l'avancée des connaissances. On parle alors de variant génétique de signification inconnue. Le consensus actuel en France est de ne pas informer les personnes de ces découvertes ne pouvant bénéficier d'aucune mesure de prévention ni de soin au moment de leur découverte.

4.1.3. Consentement obligatoire pour un examen génétique lors de la recherche et du soin

Article 16-10 du Code Civil - *Modifié par LOIn°2021-1017 du 2 août 2021 - art. 16*

« (…) I.-L'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles d'une personne ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique. Il est subordonné au consentement exprès de la personne, recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen

III.-Par dérogation aux I et II, en cas d'examen des caractéristiques génétiques mentionné au I entrepris à des fins de recherche scientifique et réalisé à partir d'éléments du corps d'une personne prélevés à d'autres fins, l'article L. 1130-5 du CSP est applicable (…) »

Article L. 1130-5 du CSP - modifié le 2 août 2021

En application du III de l'article 16-10 du code civil, l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins de recherche scientifique peut être réalisé à partir d'éléments du corps de cette personne prélevés à d'autres fins lorsque cette personne, dûment informée du programme de recherche, au sens de l'article L. 1243-3 du présent code, n'a pas exprimé son opposition.
(…) »

4.2. Stockage des données biologiques

Dans la recherche, le stockage des données biologiques, et notamment génétiques, souvent mis en place dans les études, représente des enjeux éthiques considérables. La tenue d'un registre est prévue par le RGPD -modèle proposé par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), registre permettant aux mineurs devenant majeurs de consentir ou de refuser la poursuite du stockage des échantillons biologiques collectés alors qu'ils étaient mineurs.

4.3. Propriété des données génétiques

En France et en Europe, une donnée génétique est un élément du corps humain à protéger, et non un bien à valoriser économiquement comme aux EU. Cela découle du principe de non-patrimonialité du corps humain. Ainsi, chaque personne peut disposer et user de ses propres données génétiques mais dans un espace bien précis, comme la recherche médicale, sans attendre aucun retour financier, et avec pour corollaire un régime juridique très protecteur vis-à-vis de la production et de l'usage des données dites sensibles, comme les données génétiques, fondé sur un respect de la confidentialité et un contrôle systématique et approfondi, par différentes institutions spécialisées, en particulier la CNIL.

4.4. Examen des caractéristiques génétiques à partir d'éléments prélevés à d'autres fins

Les prélèvements réalisés pour un objectif précis (diagnostic, recherche, etc) ne peuvent être utilisés à des fins d'analyse génétique sans l'information préalable de la personne et expression d'une non-opposition.

Article L1130-5 Création LOI n°2021-1017 du 2 août 2021 - art. 24
«(…) I.-En application du III de l'article 16-10 du code civil, l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins de recherche scientifique peut être réalisé à partir d'éléments du corps de cette personne prélevés à d'autres fins lorsque cette personne, dûment informée du programme de recherche, au sens de l'article L. 1243-3 du présent code, n'a pas exprimé son opposition.
L'opposition à l'examen prévu au premier alinéa du présent I peut être exprimée sans forme tant qu'il n'y a pas eu d'intervention sur l'élément concerné dans le cadre de la recherche.
II.-En cas de découverte de caractéristiques génétiques pouvant être responsables d'une affection justifiant des mesures de prévention ou de soins au bénéfice de la personne ou de membres de sa famille potentiellement concernés, la personne en est informée, sauf si elle s'y est préalablement opposée.
Si, en cours de recherche, de telles caractéristiques génétiques sont découvertes et, le cas échéant, confirmées par un laboratoire de biologie médicale autorisé en application de l'article L. 1131-2-1, le médecin détenteur de l'identité de la personne[2], contacté par le responsable du programme de recherche, porte alors à la connaissance de la personne, si elle ne s'y est pas opposée, l'existence d'une information médicale la concernant et l'invite à se rendre à une consultation chez un médecin

[2] En pratique, il s'agit du médecin responsable de la gestion de la collection biologique.

qualifié en génétique pour une prise en charge réalisée dans les conditions fixées au chapitre Ier du présent titre, sans lui faire part ni des caractéristiques génétiques en cause ni des risques qui lui sont associés. La personne peut sans forme et à tout moment s'opposer à être informée de telles découvertes.
Le médecin consulté par la personne est informé par le responsable du programme de recherche des caractéristiques génétiques en cause.
III.-Lorsque la personne est un mineur, l'opposition est exprimée par les parents investis de l'exercice de l'autorité parentale ou, le cas échéant, par le tuteur (…)»

En pratique, le CERPed s'inquiète de la non-information fréquente de la réalisation éventuelle de recherche génétique au prétexte d'une information globale antérieure[3] à l'utilisation de ces prélèvements effectués à visée de diagnostic ou de soins.

Les personnes peuvent ne pas avoir été informées de l'éventualité d'une recherche génétique et la Loi devraient mieux encadrer cette procédure d'examen des caractéristiques génétiques à partir d'éléments prélevés à d'autres fins.

4.5. Information et confidentialité

Les recommandations de bonnes pratiques sur la délivrance de l'information sont établies par l'HAS et homologuées par arrêté du ministre chargé de la santé. Les données génétiques sont des données considérées comme sensibles et les résultats sont confidentiels. L'exploitation de données génétiques est régulée par le RGPD. Les préalables à leur réalisation et les conditions de délivrance de l'information sont encadrés par le CSP et l'Agence de la Biomédecine /HAS (Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (Hors diagnostic prénatal). Il faut nécessairement disposer d'une information et d'un consentement spécifique pour l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne et la conservation des échantillons dans une banque d'ADN ou un centre de ressources biologiques.

Informations préalables à la réalisation d'une analyse génétique dans la cadre d'une recherche impliquant la personne humaine (RIPH)

En amont de la réalisation des tests génétiques, et pour obtenir au préalable, après un délai raisonnable de réflexion, un consentement écrit spécifique, libre, éclairé, et révocable à tout moment (droit d'opposition, d'accès et de rectification), il faut informer sur :

- Le caractère optionnel ou obligatoire de ces analyses pour être inclus dans la recherche proposée

➢ Les gènes préférentiellement explorés et les conséquences du résultat du test pour la prise en charge médicale, en tenant compte du contexte familial et des conséquences psychologiques. (Agence de la Biomédecine /HAS (Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (Hors diagnostic prénatal)

- La possibilité de découverte de variants génétiques inattendues pouvant être responsables d'une affection justifiant des mesures de prévention ou de soins.
- La possibilité, pour les parents ou les titulaires de l'autorité parentale, de ne pas se voir délivrer l'information, et d'avoir le droit de se raviser plus tard.

Article L1131-1 Modifié par LOI n°2021-1017 du 2 août 2021 - art. 15

[3] Un document générique informant le patient de la possibilité d'utilisation ultérieure de ses données ou de ses échantillons biologiques à des fin de recherche est remis généralement en début d'une hospitalisation. Le patient peut s'y opposer, mais ne prête généralement pas d'attention à ce document remis parmi d'autres.

« (…) En cas de diagnostic d'une anomalie génétique grave, sauf si la personne a exprimé par écrit sa volonté d'être tenue dans l'ignorance du diagnostic, l'information médicale communiquée est résumée dans un document rédigé de manière loyale, claire et appropriée, signé et remis par le médecin (…) »

➢ La nécessité de transmettre ou de permettre la transmission de cette information au reste de la famille, lorsque le résultat implique pour celle-ci un dépistage, une prévention ou un traitement.

Article L1131-1 Modifié par LOI n°2021-1017 du 2 août 2021 - art. 15

« (…) I.-Préalablement à la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne, le médecin prescripteur informe celle-ci des risques qu'un silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés si une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins était diagnostiquée. Il prévoit avec elle, dans un document écrit qui peut, le cas échéant, être complété après le diagnostic, les modalités de l'information destinée aux membres de la famille potentiellement concernés afin d'en préparer l'éventuelle transmission. Si la personne a exprimé par écrit sa volonté d'être tenue dans l'ignorance du diagnostic, elle peut autoriser le médecin prescripteur à procéder à l'information des intéressés dans les conditions prévues au II….
…
II.-Si la personne ne souhaite pas informer elle-même les membres de sa famille potentiellement concernés, elle peut demander par un document écrit au médecin prescripteur, qui atteste de cette demande, de procéder à cette information. Elle lui communique à cette fin les coordonnées des intéressés dont elle dispose. Le médecin porte alors à la connaissance de ces derniers l'existence d'une information médicale à caractère familial susceptible de les concerner et les invite à se rendre à une consultation chez un médecin qualifié en génétique sans dévoiler à ces personnes le nom de la personne ayant fait l'objet de l'examen, ni l'anomalie génétique, ni les risques qui lui sont associés (…) »

- La possibilité, pour les mineurs devenus majeurs, d'accéder à leurs données génétiques même si les parents n'ont pas voulu savoir.

Article L1122-2 Modifié par Ordonnance n° 2020-232 du 11 mars 2020 - art. 12

II.- (…) Lorsqu'une personne mineure se prêtant à une recherche devient majeure dans le cours de sa participation, la confirmation de son consentement est requise après délivrance d'une information appropriée.
(…) Lorsqu'à la date de la fin de la recherche, la personne mineure qui s'y est prêtée a acquis la capacité juridique, elle devient personnellement destinataire de toute information communiquée par l'investigateur ou le promoteur.

4.6. Commentaires du CERPed sur l'information aux parents et aux mineurs :

4.6.1.Conservation prolongée du matériel génétique

Pour les parents et les enfants, dans l'éventualité fréquente d'une conservation prolongée du matériel génétique, **le CERPed souhaite voir préciser la justification** -pouvoir dans l'avenir approfondir l'analyse en fonction des nouvelles connaissances- **et les modalités** -respect du secret médical, transmissions des données aux médecins ou organismes concernés, bases de données informatiques déclarées à la CNIL- **de cette conservation**

Mineurs devant majeurs alors qu'une collection concernant leur matériel génétique est active
Aucun registre officiel n'a été créé pour permettre de contacter les jeunes majeurs afin de les informer et de demander leur consentement à la conservation de leurs échantillons exploitables

pour des analyses génétiques. Le CERPed demande que le promoteur de la recherche ou le gestionnaire de la collection biologique crée et mette en œuvre un outil de veille calendaire à cette fin.

4.6.2. Consentement initial 3 niveaux pour une étude génétique lors d'une RIPH

On peut proposer dès le formulaire de consentement initial 3 niveaux de consentement à l'étude génétique au choix de la personne qui se prête à la recherche :

1) Consentement uniquement à la recherche sur les gènes initialement prévus par le protocole
2) Consentement à la recherche sur tous les gènes concernant la pathologie étudiée pouvant être identifiés ultérieurement.
3) Consentement à la recherche sur tous les gènes pouvant présenter un intérêt futur pour la science. (Uniquement pour les majeurs)

4.6.3. Annonce des résultats :

L'information doit être délivrée par un personnel compétent (conseiller en génétique ou médecin généticien) au cours d'un entretien individuel avec les titulaires de l'autorité parentale et l'enfant en fonction de son degré de maturité.

4.7. Etudes « trio »

En cas de suspicion de maladie monogénique, et particulièrement en cas d'hétérogénéité génétique connue, la comparaison des génomes d'un enfant et de ses parents (« études génomiques de trios ») met en évidence des variations de séquences nucléotidiques chez l'enfant. Elles sont le résultat de mutations dites « de novo », apparues le plus souvent dans l'une des cellules à l'origine des gamètes chez les parents. Le séquençage de l'exome du patient atteint (=cas index) et de ses parents permet une analyse rigoureuse effectuée grâce à une suite de programmes bio informatiques

Dans les études « trios » (père-mère-enfant), le CERPed demande que le protocole précise la conduite à tenir quand l'un des titulaires de l'autorité parentale n'est pas le parent biologique et que la situation familiale est connue ou quand cette information est révélée par la recherche.

5. Contrôle des données de santé :

L'entrepôt de données de santé est un système de collecte de données pseudonymisées qui a pour objectif de faire des études épidémiologiques observationnelles et également des études ayant pour finalité une aide à la décision médicale diagnostique. La non-opposition des patients est requise. Le patient en est informé par un document générique remis au moment de l'hospitalisation ou intégré au compte-rendu de consultation.
Les données d'un patient qui a manifesté son opposition ne peuvent pas être incluses dans l'EDS.

Par exemple : L'AP-HP est le premier établissement de santé public français à avoir obtenu l'autorisation de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés) en janvier 2017 pour « mettre en œuvre un traitement automatisé de données à caractère personnel ayant pour finalité un entrepôt de données de santé ».
L'Entrepôt de Données de Santé (EDS), rassemble aujourd'hui des données sur plus de 11 millions de patients traités dans les 39 établissements de l'AP-HP. En plus de données démographiques, l'entrepôt contient les données médico-administratives relevant du PMSI (Programme de

Médicalisation des Systèmes d'Information), les diagnostics, les actes, les résultats de biologie et d'imagerie, les prescriptions de médicament et les comptes rendus médicaux associés à des passages à l'hôpital, dont les données des services d'urgence, qui font partie des derniers flux d'informations intégrés.
La gouvernance de l'EDS mise en place a pour mission de préserver la confiance de l'ensemble des acteurs (patients, professionnels de l'AP-HP et chercheurs ou acteurs de santé partenaires de l'AP-HP), de garantir la qualité des usages, le respect des droits des usagers, et de traiter les enjeux éthiques et sociétaux soulevés par la constitution de l'Entrepôt de Données de Santé. Le Comité Scientifique et Ethique de l'EDS (IRB00011591) : évalue les aspects scientifiques des projets de recherche et s'assure de leur conformité avec la réglementation et les principes éthiques rappelés par le comité consultatif national d'éthique. Il a un rôle de conseil et contribue à l'orientation scientifique et médicale de l'EDS auprès du Comité de Pilotage Stratégique.
Les études actuellement menées à partir de l'EDS sont de plusieurs types: des études épidémiologiques observationnelles et également des études ayant pour finalité une aide à la décision médicale diagnostique ou pronostique reposant notamment sur des nouvelles technologies d'intelligence artificielle (machine learning, deep learning...).

Aspects réglementaires
La constitution de l'EDS est autorisée par la CNIL depuis le 19 janvier 2017 pour les finalités recherche, innovation et pilotage de l'activité hospitalière (autorisation n°1980120).
Plus exactement, cette autorisation couvre :
•les recherches sur données multicentriques,
•les études de faisabilité d'essais cliniques,
•les études relatives au pilotage de l'activité hospitalière.
Une déclaration de conformité à la méthodologie de référence MR-004 de la CNIL a été réalisée.
Les recherches sur données de l'EDS non conformes à la MR-004 doivent faire l'objet d'une demande d'autorisation à la CNIL; il s'agit notamment :
✓ *de recherches, études ou évaluations nécessitant un traitement des données depuis des bases médico-administratives, notamment celles du SNDS (Système National des Données de Santé) et de ses composantes,*
✓ *de recherches pour lesquelles l'analyse d'impact relative à la protection des données indique que le traitement présente un risque élevé pour les droits et libertés des personnes concernées*
✓ *de recherches nécessitant le traitement du Numéro d'Inscription au Répertoire national d'identification des personnes physiques (NIR)*

6. Photographies, vidéos et respect du droit à l'image

Mentionner dans le protocole et les différentes notices d'information que toutes les précautions seront prises pour que l'anonymat du mineur soit respecté. Si la photographie/vidéo est obligatoire dans le cadre du protocole, s'assurer que le mineur est informé et l'accepte.

7. ANNEXES

7.1. Annexe 1 Extraits du code civil

- *Mineur*

Art. 488, 1er alinéa :
« La majorité est fixée à dix-huit ans accomplis ; à cet âge, on est capable de tous les actes de la vie civile. »

- *Mineur émancipé*

Art. 477, 1er alinéa :
« Le mineur, même non marié, pourra être émancipé lorsqu'il aura atteint l'âge de seize ans révolus. »
Art. 413-7, 1er alinéa :
« Le mineur émancipé cesse d'être sous l'autorité de ses père et mère. »

- *Autorité parentale*

Art. 371-1 Modifié par LOI n°2013-404 du 17 mai 2013 - art. 13 :
« L'autorité parentale est un ensemble de droits et de devoirs ayant pour finalité l'intérêt de l'enfant.
Elle appartient aux parents jusqu'à la majorité ou l'émancipation de l'enfant pour le protéger dans sa sécurité, sa santé et sa moralité, pour assurer son éducation et permettre son développement, dans le respect dû à sa personne.
Les parents associent l'enfant aux décisions qui le concernent, selon son âge et son degré de maturité. »
Art. 372 Modifié par LOI n°2016-1547 du 18 novembre 2016 - art. 16 :
« Les père et mère exercent en commun l'autorité parentale.
Toutefois, lorsque la filiation est établie à l'égard de l'un d'entre eux plus d'un an après la naissance d'un enfant dont la filiation est déjà établie à l'égard de l'autre, celui-ci reste seul investi de l'exercice de l'autorité parentale. Il en est de même lorsque la filiation est judiciairement déclarée à l'égard du second parent de l'enfant.
L'autorité parentale pourra néanmoins être exercée en commun en cas de déclaration conjointe des père et mère adressée au directeur des services de greffe judiciaires du tribunal de grande instance ou sur décision du juge aux affaires familiales. »
Art. 372-2 :
« A l'égard des tiers de bonne foi, chacun des parents est réputé agir avec l'accord de l'autre, quand il fait seul un acte usuel de l'autorité parentale relativement à la personne de l'enfant. »
Art. 373 :
« Est privé de l'exercice de l'autorité parentale le père ou la mère qui est hors d'état de manifester sa volonté, en raison de son incapacité, de son absence ou de toute autre cause. »
Art. 373-1 :
« Si l'un des père et mère décède ou se trouve privé de l'exercice de l'autorité parentale, l'autre exerce seul cette autorité. »

7.2. Annexe 2 Extrait de la Convention des Nations-Unies pour les droits de l'enfant

Ratifiée par la France le 8 août 1990.

- *Définition de l'enfant*

Art. 1 :

« Au sens de la présente convention, un enfant s'entend de tout être humain âgé de moins de dix-huit ans, sauf si la majorité est atteinte plus tôt, en vertu de la législation qui lui est applicable. »

7.3. Annexe 3 Extraits du code de la santé publique

- *Les différentes catégories de recherche*

Art. L1121-1 :

« Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes "recherche impliquant la personne humaine".

Il existe trois catégories de recherches impliquant la personne humaine :

1. Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ;

2. Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimes, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

3. Les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.

La personne physique ou la personne morale qui est responsable d'une recherche impliquant la personne humaine, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu, est dénommée le promoteur. Celui-ci ou son représentant légal doit être établi dans l'Union européenne. Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche impliquant la personne humaine, elles désignent une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes en application du présent livre.

La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu sont dénommées investigateurs.

Lorsque le promoteur d'une recherche impliquant la personne humaine confie sa réalisation à plusieurs investigateurs sur plusieurs lieux en France, le promoteur désigne parmi les investigateurs un coordonnateur.

Si, sur un lieu, la recherche est réalisée par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe et est dénommé investigateur principal.

Les dispositions du présent titre, à l'exception de celles mentionnées au chapitre IV, ne sont pas applicables aux essais cliniques de médicaments régis par les dispositions du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014.

NOTA :

Conformément au I de l'article 8 de l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016, ces dispositions, à l'exception de celles issues des a et c du 2° de l'article 1er de ladite ordonnance, entrent en vigueur à compter de la publication des décrets prévus par le code de la santé publique pour son application et au plus tard le 31 décembre 2016.»

- *Conditions générales de validité de la recherche, missions du Comité*

Art. L1123-7 :

«I.- Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

- *La* ***protection des personnes****, notamment la protection des participants ;*
- ***L'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites*** *à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ou, le cas échéant, pour vérifier l'absence d'opposition ;*
- *La nécessité éventuelle d'un* ***délai de réflexion*** *;*
- *La nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;*
- ***La pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions*** *pour les recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 et ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 et pour les recherches mentionnées aux 2° et 3° de l'article L. 1121-1 ;*
- ***L'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens*** *mis en œuvre ;*
- ***La qualification du ou des investigateurs*** *;*
- *Les montants et les modalités d'****indemnisation*** *des participants ;*
- *Les* ***modalités de recrutement*** *des participants ;*
- ***La pertinence scientifique et éthique des projets de constitution de collections d'échantillons biologiques*** *au cours de recherches impliquant la personne humaine ;*
- ***La méthodologie de la recherche au regard des dispositions de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, la nécessité du recours à la collecte et au traitement de***

données à caractère personnel et la pertinence de celles-ci par rapport à l'objectif *de la recherche, préalablement à la saisine de la Commission nationale de l'informatique et des libertés. La Commission nationale de l'informatique et des libertés peut, pour l'exercice de ses missions définies à l'article 54 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, saisir pour avis le comité d'expertise pour les recherches, les études et l'évaluation dans le domaine de la santé.*

Pour les recherches impliquant la personne humaine incluant le traitement de données à caractère personnel défini à l'article 72 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, le comité de protection des personnes peut, selon des modalités fixées par le décret prévu à l'article L. 1123-14, saisir le comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé.
II.- S'agissant des recherches non interventionnelles ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1, le dossier soumis au comité de protection des personnes comprend :
1° Un document attestant que la recherche est conçue et réalisée conformément aux dispositions législatives et réglementaires du présent titre, selon un modèle type fixé par arrêté du ministre chargé de la santé ;
2° Une déclaration attestant la conformité des traitements de données ayant pour finalité la réalisation de la recherche à une méthodologie de référence homologuée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés en application de l'article 73 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ;
3° Un questionnaire d'autoévaluation défini par arrêté du ministre chargé de la santé.
Le comité rend son avis au regard des éléments de ce dossier.

III. - Le protocole soumis par le promoteur d'une recherche mentionnée aux 1° ou 2° de l'article L. 1121-1 au comité de protection des personnes et, le cas échéant, à l'autorité compétente indique, de manière motivée, si la constitution d'un comité de surveillance indépendant est ou non prévue.
Le comité s'assure, avant de rendre son avis, que les conditions de l'article L. 1121-13 sont satisfaites.
L'autorité compétente est informée des modifications apportées au protocole de recherche introduites à la demande du comité de protection des personnes.

Outre les missions qui leur sont confiées en matière de recherches impliquant la personne humaine, les comités sont également consultés dans les conditions prévues aux articles L. 1211-2 et L. 1130-5.
Le comité se prononce par avis motivé dans un délai fixé par voie réglementaire.
En cas de faute du comité dans l'exercice de sa mission, la responsabilité de l'Etat est engagée.
Sur demande auprès du comité de protection des personnes concerné, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a accès à toutes informations utiles relatives aux recherches mentionnées aux 2° et 3° de l'article L. 1121-1. ».

- *Douleur, désagrément, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche*

Art. L1121-2 :
« Aucune recherche impliquant la personne humaine ne peut être effectuée :
- *Si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ;*
- *Si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ;*
- *Si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition ;*
- *Si la recherche impliquant la personne humaine n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche, en tenant compte particulièrement du degré de maturité pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement.*

L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche impliquant la personne humaine prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société.
La recherche impliquant la personne humaine ne peut débuter que si l'ensemble de ces conditions sont remplies.
Leur respect doit être constamment maintenu. »

- *Conditions d'inclusion des mineurs*

Art. L1121-7 :
« Les mineurs ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches mentionnées aux 1° ou 2° de l'article L. 1121-1 seulement si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des personnes majeures ***et*** *dans les conditions suivantes :*
- *Soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;*

- *Soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres mineurs. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. »*

Art. L1121-9 :

« Si une personne susceptible de prêter son concours à une recherche mentionnées aux 1° ou 2° de l'article L. 1121-1 relève de plusieurs catégories mentionnées aux articles L. 1121-5 à L. 1121-8, lui sont applicables celles de ces dispositions qui assurent à ses intérêts la protection la plus favorable. »

- *Assurance*

Art. L1121-10 :

« Le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche impliquant la personne humaine pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

Lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les victimes peuvent être indemnisées dans les conditions prévues à l'article L. 1142-3.

Toute recherche mentionnée aux 1° ou 2° de l'article L. 1121-1 exige la souscription préalable, par son promoteur, d'une assurance garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte du présent article et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur. Les dispositions du présent article sont d'ordre public.

La garantie d'assurance de responsabilité visée à l'alinéa précédent couvre les conséquences pécuniaires des sinistres trouvant leur cause génératrice dans une recherche mentionnée aux 1° ou 2° de l'article L. 1121-1, dès lors que la première réclamation est adressée à l'assuré ou à son assureur entre le début de cette recherche et l'expiration d'un délai qui ne peut être inférieur à dix ans courant à partir de la fin de celle-ci. ***Dans le cas où la personne qui s'est prêtée à la recherche est âgée de moins de dix-huit ans au moment de la fin de celle-ci, ce délai minimal court à partir de la date de son dix-huitième anniversaire.***

Pour l'application du présent article, l'Etat, lorsqu'il a la qualité de promoteur, n'est pas tenu de souscrire à l'obligation d'assurance prévue au troisième alinéa du présent article. Il est toutefois soumis aux obligations incombant à l'assureur. »

- *Interdiction des indemnités en compensation des contraintes subies*

Art. L1121-11 :

« La recherche impliquant la recherche sur la personne humaine ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s'y prêtent, hormis le remboursement des frais exposés et, le cas échéant, l'indemnité en compensation des contraintes subies versée par le promoteur. Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé.

Le versement d'une telle indemnité est interdit dans le cas des recherches effectuées sur des mineurs, des personnes qui font l'objet d'une mesure de protection juridique, des personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement, des personnes privées de liberté, des personnes faisant l'objet de soins psychiatriques des chapitre II à IV du livre II de la troisième partie du présent code ou de l'article 706-135 du code de procédure pénale et des personnes admises dans un établissement sanitaire et social à d'autres fins que la recherche… »

- *Recherche sur un enfant décédé, en état de mort cérébrale*

Art. L1121-14 :

« Aucune recherche ne peut être effectuée sur une personne décédée, en état de mort cérébrale, sans son consentement exprimé de son vivant ou par le témoignage de sa famille.

Toutefois, lorsque la personne décédée est un mineur, ce consentement est exprimé par chacun des titulaires de l'autorité parentale. En cas d'impossibilité de consulter l'un des titulaires de l'autorité parentale, la recherche peut être effectuée à condition que l'autre titulaire y consente... »

- *Informations sur la recherche délivrées par écrit - information sur les résultats globaux*

Art. L1122-1, dernier alinéa :

« ...Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité. A l'issue de la recherche, la personne, qui s'y est prêtée, a le droit d'être informée des résultats globaux de cette recherche, selon les modalités qui lui seront précisées dans le document d'information. »

Art L1122-2, dernier alinéa :

« Lorsqu'à la date de la fin de la recherche la personne mineure qui s'y est prêtée a acquis la capacité juridique, elle devient personnellement destinataire de toute information communiquée par l'investigateur ou le promoteur. »

- *Recherche en condition d'urgence*

Art. L1122-1-3 :

« En cas de recherches impliquant la personne humaine à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, lorsqu'il est requis, le protocole présenté à l'avis du comité mentionné à l'article L. 1123-1 peut prévoir que le consentement de cette personne n'est pas recherché et que seul est sollicité celui des membres de sa famille ou celui de la personne de confiance mentionnée à l'article L. 1111-6 dans les conditions prévues à l'article L. 1122-1-1, s'ils sont présents. Le protocole peut prévoir une dérogation à cette obligation dans le cas d'une urgence vitale immédiate qui est appréciée par ce comité. L'intéressé ou, le cas échéant, les membres de la famille ou la personne de confiance mentionnée à l'article L. 1111-6 sont informés dès que possible et leur consentement, lorsqu'il est requis, leur est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche. Ils peuvent également s'opposer à l'utilisation des données concernant la personne dans le cadre de cette recherche. »

- *Information du mineur et autorisation parentale*

Art. L1122-2 :

« I. Les mineurs non émancipés, les majeurs protégés ou les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement et qui ne font pas l'objet d'une mesure de protection juridique reçoivent, lorsque leur participation à une recherche impliquant la personne humaine est envisagée, ***l'information prévue à l'article L. 1122-1 adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, de les représenter ou d'autoriser la recherche, eux-mêmes informés par l'investigateur.***
Ils sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à la recherche impliquant la personne humaine est recherchée. En toute hypothèse, ***il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation.***
II. Lorsqu'une recherche impliquant la personne humaine est effectuée sur un mineur non émancipé, le consentement, lorsqu'il est requis, est donné par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale. Toutefois, ce consentement peut être donné par le seul titulaire de l'exercice de l'autorité parentale présent, sous réserve du respect des conditions suivantes :

- *La recherche ne comporte que des risques et des contraintes minimes ;*
- *Le mineur ne se prête pas à la recherche à titre de volontaire sain ;*
- *L'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la réalisation de la recherche au regard de ses finalités.*

Lorsqu'une personne mineure se prêtant à une recherche devient majeure dans le cours de sa participation, la confirmation de son consentement est requise après délivrance d'une information appropriée.
Lorsqu'une recherche impliquant la personne humaine est effectuée sur une personne mineure ou majeure sous tutelle, ***l'autorisation est donnée par son représentant légal… »***

- *Prélèvement et utilisation d'éléments et de produits du corps humain : information du mineur*

Art. L1211-2 :
« Le prélèvement d'éléments du corps humain et la collecte de ses produits ne peuvent être pratiqués sans le consentement préalable du donneur. Ce consentement est révocable à tout moment.
L'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés ou collectés est possible, sauf opposition exprimée par la personne sur laquelle a été opéré ce prélèvement ou cette collecte, dûment informée au préalable de cette autre fin. ***Lorsque cette personne est un mineur ou un majeur sous tutelle, l'opposition est exercée par les titulaires de l'autorité parentale ou le tuteur.*** *Il peut être dérogé à l'obligation d'information lorsque celle-ci se heurte à l'impossibilité de retrouver la personne concernée, ou lorsqu'un des comités consultatifs de protection des personnes mentionnés à l'article L.1123-1, consulté par le responsable de la recherche, n'estime pas cette information nécessaire. Toutefois, ces dérogations ne sont pas admises lorsque les éléments initialement prélevés consistent en des tissus ou cellules germinaux. Dans ce dernier cas, toute utilisation pour une fin autre que celle du prélèvement initial est interdite en cas de décès de l'intéressé. »*

- *Conditions relatives aux prélèvements sanguins dans un but de recherche et à la constitution de collections*

Art. L1221-8-1 :
« Le sang et ses composants peuvent être utilisés dans le cadre d'une activité de recherche, qu'ils aient été ou non prélevés par un établissement de transfusion sanguine. Dans ce cas, la recherche est menée à partir de

prélèvements réalisés soit dans une finalité médicale, soit dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine. Dans tous les cas, les principes mentionnés aux articles L. 1221-3, L. 1221-4 et L. 1221-6 sont applicables, sans préjudice des dispositions du titre II du livre Ier de la présente partie relatives aux recherches impliquant la personne humaine. »

- *Conditions d'utilisation à des fins scientifiques des organes prélevés à l'occasion d'une intervention chirurgicale*

Art. L1235-2 :

***« Les organes** prélevés à l'occasion d'une intervention chirurgicale, pratiquée dans l'intérêt de la personne opérée, peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques ou scientifiques, sauf opposition exprimée par elle après qu'elle a été informée de l'objet de cette utilisation.*
Lorsque cette personne est un mineur ou un majeur sous tutelle, l'utilisation ultérieure des organes ainsi prélevés est en outre subordonnée à l'absence d'opposition des titulaires de l'autorité parentale ou du tuteur, dûment informés de l'objet de cette utilisation. Le refus du mineur ou du majeur sous tutelle fait obstacle à cette utilisation.
Les organes ainsi prélevés sont soumis aux dispositions du titre Ier, à l'exception du premier alinéa de l'article L. 1211-2, et à celles des chapitres III et IV du présent titre. »

Art. L1245-2 :
***« Les tissus, les cellules et les produits du corps humain,** prélevés à l'occasion d'une intervention chirurgicale pratiquée dans l'intérêt de la personne opérée, à l'exception des cellules du sang de cordon et du sang placentaire ainsi que des cellules du cordon et du placenta, peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques ou scientifiques, sauf opposition exprimée par elle après qu'elle a été informée des finalités de cette utilisation.*
Lorsque cette personne est un mineur ou un majeur sous tutelle, l'utilisation ultérieure des éléments ou des produits ainsi prélevés est subordonnée à l'absence d'opposition qui peut être exprimée par tous moyens par les titulaires de l'autorité parentale ou du tuteur, dûment informés des finalités de cette utilisation. Le refus du mineur ou du majeur sous tutelle fait obstacle à cette utilisation.
Les tissus, les cellules, les produits du corps humain et le placenta ainsi prélevés sont soumis aux dispositions du titre Ier, à l'exception du premier alinéa de l'article L. 1211-2, et à celles du chapitre III du présent titre. »

- *Compétence pédiatrique du Comité*

Pour l'examen d'un protocole portant sur des personnes mineures de moins de 16 ans, une compétence pédiatrique était légalement nécessaire au sein du Comité.

ART. R1123-14 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE (Anx. 3) abrogé le 22 mars 2021
« Lorsque le projet de recherche porte sur des personnes mineures de moins de seize ans, le comité s'adjoint la compétence d'un pédiatre si le comité ne comprend pas en son sein un tel spécialiste. De même, lorsque le projet de recherche porte sur des personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement, le comité s'adjoint une personne qualifiée au regard de la spécificité de la maladie et de la population concernées si le comité ne comprend pas en son sein un tel spécialiste.
Ces spécialistes participent aux séances du comité pour les besoins de la recherche considérée et prennent part aux délibérations relatives à cette recherche. »

L'expertise pédiatrique au sein des CPP est maintenant encadrée uniquement par l'arrêté du 14 octobre 2020 modifié le 12 mai 2021, encadrant le tirage au sort des CPP pour l'examen de protocoles de recherche spécifiques :

Article 1 :
« ...II. - Chaque comité précise dans le système d'information des recherches impliquant la personne humaine s'il dispose en son sein ou s'il peut recourir à une personne compétente en matière d'essais de phase précoce, de pédiatrie, de rayonnement en imagerie, de radiothérapie, de thérapie cellulaire et génique, d'oncologie, d'assistance médicale à la procréation et de génétique. »

Article 2
« La désignation aléatoire du comité de protection des personnes est réalisée parmi les comités de protection des personnes compétents et disponibles qui :
- pour les recherches nécessitant le recours à une personne compétente en matière d'essais de phase précoce, de pédiatrie, de rayonnement en imagerie, de radiothérapie, de thérapie cellulaire et génique, d'oncologie, d'assistance médicale à la procréation et de génétique, disposent de cette expertise.»
La conséquence est que le CPP peut se contenter d'un simple rapport d'expertise d'un pédiatre faisant partie d'un CPP ou non, et il n'est pas demandé à ce pédiatre de participer à la délibération. Si cet expert pédiatre fait partie du CPP il peut participer à la délibération mais ce n'est pas obligatoire si le quorum est atteint par ailleurs,

et s'il ne fait pas partie du CPP il ne peut pas participer à la délibération comme le prévoyait la dernière phrase du décret abrogé.

Le CERPed recommande que l'expert pédiatre (interne ou externe) soit toujours présent pour présenter son rapport et échanger avec les membres du CPP, même s'il ne peut pas participer à la délibération finale.

7.4. Règlement (UE) no 536/2014 du parlement européen du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/ce

Extraits :

Article 10 – 1 :

« Lorsque les participants sont mineurs, la demande d'autorisation d'essai clinique est évaluée de façon particulière- ment attentive sur la base d'une expertise pédiatrique ou de consultations sur des questions cliniques, éthiques et psycho- sociales dans le domaine de la pédiatrie. »

Article 32 :

« Essais cliniques sur les mineurs

1. Un essai clinique ne peut être conduit sur des mineurs que si, outre les conditions prévues à l'article 28, l'ensemble des conditions suivantes sont respectées :

a. Le consentement éclairé de leur représentant désigné légalement a été obtenu ;

b. Les mineurs ont reçu, de la part des investigateurs ou de membres de l'équipe d'investigateurs formés et rompus au travail avec des enfants, les informations visées à l'article 29, paragraphe 2, d'une façon adaptée à leur âge et à leur maturité mentale ;

c. Le souhait explicite d'un mineur, en mesure de se forger une opinion et d'évaluer les informations visées à l'article 29, paragraphe 2, de refuser de participer à l'essai clinique ou de s'en retirer à tout moment, est respecté par l'investigateur ;

d. Aucun encouragement ni avantage financier n'est accordé au participant ou à son représentant désigné légalement hormis une compensation pour les frais et pertes de revenus directement liés à la participation à l'essai clinique ;

e. L'essai clinique est destiné à étudier des traitements pour une condition médicale qui ne touche que les mineurs ou l'essai clinique est essentiel en ce qui concerne les mineurs pour valider les données obtenues lors d'essais cliniques sur des personnes capables de donner leur consentement éclairé ou par d'autres méthodes de recherche ;

f. L'essai clinique se rapporte directement à une condition médicale touchant le mineur concerné ou est d'une nature telle qu'il ne peut être réalisé que sur des mineurs ;

g. Il y a des raisons scientifiques de penser que la participation à l'essai clinique produira :

i. Un bénéfice direct pour le mineur concerné supérieur aux risques et aux contraintes en jeu ;

ii. Ou certains bénéfices pour la population représentée par le mineur concerné, et un tel essai clinique comportera un risque minimal pour le mineur concerné et imposera une contrainte minimale à ce dernier par rapport au traitement standard de la condition dont il est atteint.

2. Le mineur participe à la procédure de consentement éclairé d'une façon adaptée compte tenu de son âge et de sa maturité mentale.

3. Si, au cours d'un essai clinique, le mineur atteint l'âge auquel il est légalement habilité à donner son consentement éclairé tel qu'il est défini par le droit de l'État membre concerné, son consentement éclairé est obtenu avant que ce participant ne puisse poursuivre sa participation à l'essai clinique. »

7.5. Catégories de recherches et domaine de compétences des CPP (Art. L1121-1, R1121-1 du CSP et Arrêté du 3 mai 2017)

Code de Santé Publique Article L 1121-1 :

« Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes « recherche impliquant la personne humaine ».

Il existe trois catégories de recherches impliquant la personne humaine :

1. Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ;

2. Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimes, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

3. Les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.

La personne physique ou la personne morale qui est responsable d'une recherche impliquant la personne humaine, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu, est dénommée le promoteur. Celui-ci ou son représentant légal doit être établi dans l'Union ne. Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche impliquant la personne humaine, elles désignent une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes en application du présent livre.

La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu sont dénommées investigateurs.

Lorsque le promoteur d'une recherche impliquant la personne humaine confie sa réalisation à plusieurs investigateurs sur plusieurs lieux en France, le promoteur désigne parmi les investigateurs un coordonnateur.

Si, sur un lieu, la recherche est réalisée par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe et est dénommé investigateur principal. »

Code de Santé Publique Article R 1121-1 :

« I. – Sont des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales qui visent à évaluer :

1. Les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain, normal ou pathologique ;

2. L'efficacité et la sécurité de la réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques.

II. –

1. Ne sont pas des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches qui, bien qu'organisées et pratiquées sur des personnes saines ou malades, n'ont pas pour finalités celles mentionnées au I, et qui visent :

a) Pour les produits cosmétiques, conformément à leur définition mentionnée à l'article L. 5131-1, à évaluer leur capacité à nettoyer, parfumer, modifier l'aspect, protéger, maintenir en bon état le corps humain ou corriger les odeurs corporelles ;

b) A effectuer des enquêtes de satisfaction du consommateur pour des produits cosmétiques ou alimentaires ;

c) A effectuer toute autre enquête de satisfaction auprès des patients ;

d) A réaliser des expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé.

2. Ne sont pas des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches qui ne sont pas organisées ni pratiquées sur des personnes saines ou malades et n'ont pas pour finalités celles mentionnées au I, et qui visent à évaluer des modalités d'exercice des professionnels de santé ou des pratiques d'enseignement dans le domaine de la santé.

3. Ne sont pas des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches ayant une finalité d'intérêt public de recherche, d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé conduites exclusivement à partir de l'exploitation de traitement de données à caractère personnel mentionnées au I de l'article 54 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et qui relèvent de la compétence du comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations prévu au 2° du II du même article. »

7.6. Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches classées en catégorie 2 dans l'article L1121-1 du CSP

JORF n°0089 du 17 avril 2018 texte n° 10
NOR : SSAP1810239A
ELI: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2018/4/12/SSAP1810239A/jo/texte

Article 1 :
L'arrêté du 3 mai 2017 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique est abrogé.
Article 2 :
Sont réputées être des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique les recherches portant sur des personnes saines ou malades et comportant des risques et des contraintes minimes. Le caractère minime des risques et contraintes de la ou des interventions réalisées pour les besoins de la recherche s'apprécie notamment au regard du sexe, de l'âge, de la condition physique et de la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche, ainsi que des risques connus prévisibles du type d'intervention, de la fréquence, de la durée, des éventuelles combinaisons de ces interventions et des éventuels produits administrés ou utilisés.

Sont exclues des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique celles dont l'objet porte sur un médicament à usage humain.

Article 3 :
Les interventions mentionnées à l'article 2, réalisées pour les besoins de la recherche, figurent sur la liste en annexe 1 du présent arrêté. Cette ou ces interventions sont détaillées et justifiées dans le protocole de la recherche.

Article 4 :
Sont réputées être des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, les recherches sur des personnes saines ou malades menées par des professionnels de santé ne relevant pas des professions médicales mentionnées au livre premier de la quatrième partie du code de la santé publique dans le respect des dispositions encadrant l'exercice de leur profession, si les actes pratiqués au cours de la recherche ne nécessitent pas la présence d'un médecin. Par dérogation à l'alinéa précédent, les recherches ainsi définies qui ne comportent que des entretiens, observations, des enregistrements hors imagerie médicale (audio, vidéo, photographiques), des tests ou des questionnaires, et qui ne peuvent mettre en jeu la sécurité de la personne ou conduire à la modification de sa prise en charge habituelle, sont réputées être des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.

Article 5 :
Sont réputées être des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, les recherches portant sur un programme, une action ou une politique publique ayant pour objet des modifications de pratiques ou de comportements de personnes saines ou malades et susceptibles d'avoir une influence sur leur santé.

Article 6 :
Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

ANNEXE 1 :
Liste des interventions pouvant être réalisées dans le cadre d'une recherche mentionnée au 20 de l'article L1121-1 du CSP.
La présente annexe établit la liste des interventions réalisées pour les besoins de la recherche dont la réalisation ne comporte que des risques et des contraintes minimes.
Le caractère minime des risques et contraintes liés à la réalisation de la ou des interventions détaillées et justifiées dans le protocole de recherche s'apprécie notamment au regard du sexe, de l'âge, de la condition physique et de la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche, ainsi que des risques connus prévisibles du type d'intervention, de la fréquence, de la durée, des éventuelles combinaisons de ces interventions et des éventuels produits administrés ou utilisés.

1. Attribution de façon aléatoire d'acte(s) ou de stratégies diagnostiques ou médicales ou d'intervention(s) de pratique courante à une personne ou à un groupe de personnes.

2. Administration ou utilisation de produits mis sur le marché au sein de l'Union européenne, lorsque les conditions d'utilisation de ces produits sont conformes à leur destination et à leurs conditions d'utilisation courante.

3. Administration de médicaments auxiliaires tels que définis à l'article L. 5121-1-1 du code de la santé publique conformément à leur autorisation de mise sur le marché ou, lorsqu'ils sont utilisés dans des conditions différentes de celles prévues par cette autorisation conformément à des données probantes et étayées par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces derniers.

4. Réalisation d'actes qui dans le cadre de la recherche sont réalisés de manière habituelle et qui ne relèvent pas de l'arrêté fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.

5. Les prélèvements de sang effectués spécifiquement pour la recherche qui sont réalisés par ponction veineuse, périphérique ou capillaire et dont le volume total du prélèvement ne dépasse pas la valeur définie en fonction du poids de la personne, selon les indications du tableau figurant en annexe 2.

6. Les prélèvements d'échantillons biologiques, autres que le sang, spécifiquement pour les besoins de la recherche (le nombre, le volume et/ou la taille des échantillons biologiques prélevés sont décrits et justifiés dans le protocole de la recherche) :

- *Biopsies cutanées superficielles à l'exclusion des biopsies de la face et des plis ;*
- *Tissus ou biopsies élargis ou supplémentaires à l'occasion de gestes médico-chirurgicaux réalisés dans le cadre du soin ;*
- *Urines après sondage ;*
- *Écouvillonnage du col utérin, du vagin, de l'œil et du nasasopharynx ;*
- *Expectoration provoquée ;*
- *Liquide amniotique supplémentaire à l'occasion d'un prélèvement réalisé dans le cadre du soin (volume total du soin et de la recherche ≤ 5ml) ;*
- *Liquide céphalo-rachidien prélevé à l'occasion du soin (volume total du soin et de la recherche ≤ 5mL).*

7. Techniques de recueil et de collecte de données au moyen de capteurs ou de méthodes d'imagerie :

a. Conditions générales et environnementales :

- *Ces techniques ne comportent pas de franchissement de la barrière cutanée ou muqueuse et sont réalisées conformément aux recommandations du fabriquant des appareils utilisés ou de la notice d'utilisation lorsqu'il s'agit de dispositifs médicaux ;*
- *Le recueil peut être fait, selon le protocole de la recherche, après un exercice musculaire modéré, ou d'autres activités habituelles de la vie quotidienne, lors d'investigations sensorielles ou sensorimotrices, dans des conditions de modification de l'environnement, dans un environnement virtuel ou un simulateur ;*
- *Les mesures peuvent être faites en ambulatoire.*

b. Techniques de recueil :

- *Capteurs intracorporels, notamment lors d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), vidéoscopie ;*
- *Imagerie ne comportant pas d'injection de produits de contraste ou de médicaments radiopharmaceutiques, par notamment radiographie standard, scanners, imagerie par résonance magnétique (IRM).*

8. Stimulations externes mécanique, électrique ou magnétique conformément au marquage CE du dispositif médical utilisé ou aux recommandations de bonnes pratiques si elles existent.

9. Techniques de psychothérapie et de thérapies cognitivo-comportementales dans le cadre d'un protocole établi et validé par un professionnel disposant des compétences appropriées dans ce domaine.

10. Autres interventions susceptibles d'être réalisées dans le cadre de recherches impliquant la personne humaine portant sur les produits cosmétiques :

- *Méthode de stripping ;*
- *Prélèvements de cheveux sans conséquence esthétique significative ;*
- *Tests par instillation dans l'œil ;*
- *Tests d'usage avec prélèvement superficiel ;*
- *Tests de détection de la sensibilité cutanée au moyen de substances pharmacologiques habituellement utilisées pour cet usage ;*
- *Tests de protection solaire avec exposition à des rayonnements UV à une dose strictement inférieure à trois fois la dose érythèmale minimale.*

11. Entretiens, observations et questionnaires dont les résultats, conformément au protocole, peuvent conduire à la modification de la prise en charge médicale habituelle du participant et ne relevant pas de ce fait de la recherche mentionnée au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.

7.7. Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique

JORF n°0089 du 17 avril 2018 texte n° 11
NOR :SSAP1810240A
ELI: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2018/4/12/SSAP1810240A/jo/texte

Article 1 :
Sont réputées être des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique les recherches portant sur des personnes saines ou malades et comportant un ou plusieurs actes ou procédures dénués de risques mentionnés sur la liste figurant en annexe 1 du présent arrêté. Ce ou ces actes ou procédures sont décrits et justifiés dans le protocole de la recherche.
Lorsque ces recherches sont réalisées dans le cadre du soin, ces actes ou procédures ne doivent pas retarder, prolonger ou perturber le soin.
L'absence de risque s'apprécie notamment au regard du sexe, de l'âge, de la condition physique et de la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche, ainsi que des risques connus prévisibles des actes ou procédures, de la fréquence, de la durée et des éventuelles combinaisons de ces actes ou procédures et des éventuels produits administrés ou utilisés.

Article 2 :
Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

ANNEXE 1 :
Liste des actes ou procédures pouvant être réalisés dans le cadre d'une recherche mentionnée au 30 de l'article L1121-1 du CSP
Les recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique sont celles qui comportent un ou plusieurs actes ou procédures réalisés conformément à la pratique courante et mentionnées dans la liste ci-dessous.
L'absence de risques et contraintes liés à la réalisation de ces actes ou procédures détaillés et justifiés dans le protocole s'apprécie notamment au regard du sexe, de l'âge, de la condition physique et de la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche, ainsi que des risques connus prévisibles des actes et procédures, de la fréquence, de la durée, des éventuelles combinaisons de ceux-ci et des éventuels produits administrés ou utilisés.

1. Recueil supplémentaire et minime d'éléments ou de produits du corps humain effectué, à l'occasion d'un prélèvement de ces éléments et produits réalisé dans le cadre du soin, pour les besoins spécifiques de la recherche et notamment :

- *Volume de sang supplémentaire à la condition que le volume total prélevé respecte les indications de l'annexe 2 du présent arrêté ;*
- *Volume supplémentaire minime de tout épanchement.*

Sont exclus les prélèvements exclusivement effectués dans le cadre du soin et relevant des articles L. 1211-2, L. 1131-1- 1 et L. 1245-2 du code de la santé publique.

2. Recueil d'éléments de produits du corps humain qui ne présente aucun caractère invasif et qui ne sont pas prélevés dans le cadre du soin : salive, glaire, urine, selles, sperme, méconium, lait maternel, colostrum, poils, cheveux, ongle, sueur.
3. Ecouvillonnage superficiel de la peau, du nez, du conduit auditif, de la cavité buccale incluant l'oropharynx, de l'orifice anal et des stomies.
4. Recueil par capteurs extra-corporels non invasifs, notamment :
a. Conditions générales et environnementales :

- *Ces techniques ne comportent pas de franchissement de la barrière cutanée ou muqueuse et sont réalisées conformément aux recommandations du fabriquant des appareils utilisés ou de la notice d'utilisation lorsqu'il s'agit de dispositifs médicaux ;*
- *Le recueil peut être fait, selon le protocole de la recherche, après un exercice musculaire modéré, ou d'autres activités habituelles de la vie quotidienne, lors d'investigations sensorielles ou sensorimotrices, dans des conditions de modification de l'environnement, dans un environnement virtuel ou un simulateur ;*
- *Les mesures peuvent être faites en ambulatoire.*

b. Techniques de recueil :

- *Enregistrements et mesures électriques ou électro-magnétiques et optiques, notamment par tensiométrie, électrocardiogramme (ECG), électroencéphalogramme (EEG) (notamment neurofeedback), polysomnographie, électromyogramme (EMG), magnétoencéphalographie (MEG), magnéto-cardiographie, spectroscopie, notamment en proche infra-rouge (NIRS), électro-oculographie, échographie externe ;*
- *Mesures transcutanées, (oxymétrie) ;*
- *Capteurs de force, capteurs de mouvement ou d'amplitude articulaire ;*
- *Mesures par bioimpédancemétrie, calorimétrie indirecte ;*
- *Doppler, débitmètrie.*

5. Enregistrements audio, vidéo, photographiques hors imagerie médicale.

6. Recueil de données électrophysiologiques sur matériel implanté ou en cours d'implantation pour le soin.

7. Mesures anthropométriques sans intervention invasive.

8. Entretiens, observations, tests et questionnaires qui ne peuvent mettre en jeu la sécurité de la personne ou conduire à la modification de sa prise en charge habituelle et dont les contraintes et inconvénients apportés à la personne qui se prête à la recherche sont négligeables.

7.8. 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

Revision 1

18 September 2017

This document does not necessarily reflect the views of the European Commission and should not be interpreted as a commitment by the Commission to any official initiative in this area

TABLE OF CONTENTS

1. INTRODUCTION- RATIONALE FOR THE DEVELOPMENT OF RECOMMENDATIONS
2. SCOPE
3. ETHICAL PRINCIPLES AND FUNDAMENTAL RIGHTS
4. LEGAL CONTEXT
4.1 LEGAL CONTEXT
4.2 RELEVANT GUIDELINES
5. DEFINITIONS/ GLOSSARY
5.1 AGE GROUPS AND LEVEL OF MATURITY
5.2 ASSENT AND AGREEMENT
5.3 CHILD
5.4 DISSENT
5.5 INFORMED CONSENT
5.6 LEGALLY DESIGNATED REPRESENTATIVE OF THE MINOR
5.7 MINOR
5.8 PAEDIATRIC POPULATION
6. THE PROCESS OF INFORMED CONSENT
6.1 INFORMED CONSENT FROM THE LEGALLY DESIGNATED REPRESENTATIVE
6.2 INFORMED CONSENT OF FAMILIES WITH DIFFERENT CULTURAL BACKGROUND
6.3 CONSENT, ASSENT AND AGREEMENT AT THE BEGINNING OF A TRIAL AND CONTINUED CONSENT PROCESS DURING TRIAL
6.4 WITHDRAWAL OF THE CONSENT
6.5 CONSENT, ASSENT AND AGREEMENT IN EMERGENCY SITUATIONS
7. PARTICIPATION OF MINORS IN THE INFORMED CONSENT PROCESS AND AGREEMENT/ASSENT
7.1 PARTICIPATION AND AGREEMENT/ASSENT ACCORDING TO AGE GROUPS AND LEVEL OF MATURITY
7.1.1 Newborns and infants (from birth to 2 years of age)
7.1.2 Pre-schoolers (2-5 years of age)
7.1.3 Schoolers (6-9 years of age)
7.1.4 Adolescents (10-18 years of age)

7.2 DIFFERENCE OF OPINION BETWEEN THE MINOR AND THE PARENTS/LEGALLY DESIGNATED REPRESENTATIVE
8. EXPERTISE REQUIRED FOR TRIAL ASSESSMENT
8.1 PAEDIATRIC EXPERTISE
8.2 METHODOLOGICAL EXPERTISE
8.3 OPINION ON THE TRIAL APPLICATION
9. DESIGN OF CLINICAL TRIALS CONDUCTED WITH THE PAEDIATRIC POPULATION
9.1 PRIOR CONSIDERATIONS
9.2 DESIGN AND ANALYSIS
9.3 PAEDIATRIC CONTROL GROUPS
9.3.1 Use of placebo
9.3.2 Superiority versus non-inferiority trials
9.3.3 Controlled trials using (reference) medicinal products without a marketing authorisation for children
9.3.4 Clinical trials using medicinal products containing radio-isotopes
10. THECONCEPTOFBENEFIT
10.1 PROSPECT OF DIRECT BENEFIT FOR THE MINOR CONCERNED
10.2 PROSPECT OF SOME BENEFIT FOR THE POPULATION REPRESENTED BY THE MINOR
10.3 CLASSIFICATION OF TRIALS
11. IDENTIFYING, MINIMISING AND MONITORING RISKS AND BURDEN
11.1 ASSESSMENTOFRISK
11.2 ASSESSMENTOFBURDEN MONITORINGTHELEVELOFRISKSANDBURDEN
12. ASSESSMENT OF THE RELATIONSHIP BETWEEN BENEFIT, RISKS AND BURDEN
12.1 ASSESSING TRIALS WITH PROSPECT OF DIRECT BENEFIT FOR THE MINOR CONCERNED
12.2 ASSESSING TRIALS WITH PROSPECT OF SOME BENEFIT FOR THE POPULATION REPRESENTED BY
THE MINOR
12.2.1Standard treatment
12.2.2Assessment of risks and burden for individuals
13. ASSAYS IN RELATION TO AGE/BODYWEIGHT AND BLOOD SAMPLING
13.1 TYPEOFASSAYSANDSAMPLECOLLECTION
13.2 VOLUMEOFBLOOD
14. GENETIC TESTING
15. TRIALS WITH SPECIFIC GROUPS OF MINORS
15.1 TRIALS WITH NEONATES (TERM AND PRE-TERM)
15.2 TRIALS WITH HEALTHY MINORS
15.3 TRIALS WITH ADOLESCENTS
15.3.1(Future) fertility
15.3.2Potential interaction of the test drug with recreational drugs
16. PAEDIATRIC FORMS AND FORMULATIONS TO BE USED IN PAEDIATRIC TRIALS
17. PERSONAL DATA PROTECTION
18. UNNECESSARY REPLICATION OF TRIALS
19. PUBLICATION OF PAEDIATRIC TRIALS AND RESULTS
20. ADVERSE EFFECTS REPORTING
21. INDUCEMENTS VERSUS COMPENSATION FOR MINORS
22. INSURANCE ISSUES
23. TRIALS WITH MINORS IN NON-EU COUNTRIES
24. ETHICAL VIOLATIONS AND NON-COMPLIANCE WITH GCP
25. ANNEX 1: LIST OF ISSUES FOR A CLINICAL TRIAL INVOLVING MINORS
26. ANNEX2:INFORMATIONFORINFORMEDCONSENTANDASSENT/AGREEMENT
27. ANNEX 3: EXAMPLES FOR LEVELS OF RISKS AND BURDEN OF STUDY PROCEDURES
28. REFERENCES
28.1 GENERAL GUIDANCE
28.2 NATIONAL GUIDANCE ON ETHICS
28.3 RESEARCH AND CLINICAL TRIALS WITH CHILDREN
28.4 INVOLVEMENT, COMPETENCE, CONSENT AND ASSENT
28.5 NEONATES IN CLINICAL TRIALS
28.6 INFORMATION MATERIAL
28.7 PLACEBO USE AND CLINICAL TRIAL DESIGN

1 EXECUTIVE SUMMARY

This document has been revised by the European Commission expert group on clinical trials in preparation for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014[4] on clinical trials on medicinal products for human use. The objective of the revision is to update these recommendations to bring them in line with the new Regulation (hereinafter the Clinical Trials Regulation). The document provides recommendations on various ethical aspects of clinical trials performed with minors from birth up to the age of legal competence to provide informed consent. This will contribute to the protection of all minors who participate in clinical trials, whilst not denying them research benefits in terms of both participation in clinical trials and access to evidence-based medicinal products (recital 8). As the authorisation of clinical trials, including ethical approval, is the responsibility of Member States, common recommendations on ethical aspects of clinical trials in minors will facilitate a harmonised approach to the application of the Clinical Trials Regulation across the EU, thereby facilitating the conduct of clinical trials in whichever country the trial occurs.

There is a need to carry out trials with children, which cannot be performed with adults in order to obtain evidence specifically attuned to the needs of children. By definition, children (minors) are unable to consent (in the legal sense), but they should be involved in the process of informed consent as much as possible, using age-appropriate information. In the ethical review, paediatric expertise is required to assess and balance the benefits, risks and burden of research with minors. The difference between minors and adults as research participants has implications on the design, conduct and analysis of trials. Trials should be performed by trained investigators with paediatric experience. Involvement of parents and children in the research development process is of importance, to be able to adequately address and incorporate their needs and preferences. Pain, fear, and discomfort should be prevented and minimised when unavoidable. The neonate represents a particularly vulnerable group of the paediatric age groups and requires even more careful trial review. Finally, various other aspects relating to the performance of trials with minors are discussed.

1. INTRODUCTION - RATIONALE FOR THE DEVELOPMENT OF RECOMMENDATIONS

Off-label use of medicinal products without proper evidence poses an ethical problem. That is why the need for clinical trials with children has now been widely recognised and is stimulated by European legislation, e.g. by requiring Paediatric Investigation Plans[5]. At the same time, children are a vulnerable population, especially when placed in the situation of a clinical trial, as they may be relatively incapable of protecting their own interests. Rather than being excluded from research, children deserve everyone's utmost effort to protect them from risks and burden, by minimising and mitigating those risks and burden. The Clinical Trials Regulation brings a balance between protecting children (i.e. minors in the meaning of the Regulation) and enabling research that provides evidence for good paediatric care so as to prevent the risks of off-label use of medicinal products. Trials are necessary and should aim at progressing the wellbeing and treatment, prevention and diagnosis of ill health of patients, including children. Furthermore, clinical trials facilitate the development of appropriate dosage forms. Although the same ethical principles apply across age ranges, from children to elderly, additional protection is defined for research with minors.

The recommendations in this document aim to bring together ethical principles from various documents. The European Network of Paediatric Research (Enpr-EMA) established by the Paediatric Regulation has the objective to foster high-quality, ethical research on the quality, safety and efficacy of medicines for use in children and brings recognised expertise in performing clinical studies with children. Over time, with changing legislation or progressing experience and insights, in particular from Enpr-EMA, the need for further revision of this document may emerge.

2. SCOPE

This document is intended to provide recommendations on various ethical aspects related to the conduct of paediatric interventional clinical trials and studies falling under the provisions of the Clinical Trials Regulation on medicinal products for human use. 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. The recommendations in this document are also valid for other types of paediatric trials and studies.

This document is intended for all parties involved in trials with minors; these may include clinical trial sponsors, investigators and trial-related staff, participants, families, assessors in regulatory authorities, and staff in pharmaceutical companies, contract research organisations, or trial insurance companies.

[4] Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (Text with EEA relevance)

[5] Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use

This document is without prejudice to the Clinical Trials Regulation, other European or national legislation, and should be read in conjunction with the relevant laws and guidelines. Of note, legislation on clinical trial-related aspects mentioned in this document may differ across Member States (herein mentioned as 'national law').

There recommendations do not distinguish between non-commercial and commercial research. Compassionate use is not covered by this guideline, although some expanded access trials may fall under the framework of interventional clinical trials, nor are clinical trials with pregnant women, where exposure to medicinal products may occur before birth.

3. ETHICAL PRINCIPLES AND FUNDAMENTAL RIGHTS

The Clinical Trials Regulation and these recommendations should be applied in line with the Charter of Fundamental Rights of the European Union (2012), in particular its Article 24 on the rights of the child (see also recital 83 of the Clinical Trials Regulation).

In addition, ethical principles referred to in this document are those expressed, for example, in the Declaration of Helsinki published by the World Medical Association (2008)[6], the International ethical guidelines for health-related research involving humans of the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO) (Geneva 2016), the United Nations' Convention on the Rights of the Child, the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO, 2005), the Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights (UNESCO, 1997), the International Declaration on Human Genetic Data (UNESCO, 2003), the Universal Declaration of Human Rights of 1948, and the Council of Europe's Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (Oviedo, 1997) and its additional protocol concerning biomedical research (Strasbourg, 2005). These principles are also echoed and referred to in the ICH E6 guideline on Good Clinical Practice and in the ICH E11 guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population.

Although the documents mentioned above might differ and emphasize specific ethical requirements, they share common grounds. They all build on four important ethical principles that should be adhered to when performing research with children: beneficence, non-maleficence, respect for persons and justice. Beneficence is defined as the ethical obligation to secure/promote well-being, and non- maleficence is the obligation to avoid harm. Respect for persons is defined as the obligation to treat individuals as autonomous agents and protect those with diminished autonomy. Justice is defined as a fair distribution of risk, burden and benefits of research.

The Clinical Trials Regulation underlines the importance of taking into account the wishes of minors with regard to their participation in clinical trials. The Regulation requires their full engagement with the aim to treat them as developing autonomous beings, whose maturity gradually evolves with age and experience, and whose will should be taken seriously. Although it is acknowledged that minors form a vulnerable group, the focus should be on their developing capacities and the shared goal of enabling them to participate in decision-making processes.

4. LEGAL CONTEXT

4.1 Legal context

- – Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (herein the 'Clinical Trials Regulation').
- – Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
- – Commission Delegated Regulation (EU) 2017/1569 of 23 May 2017 supplementing Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council by specifying principles and guidelines of good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use and arrangements for inspections
- – Commission Implementing Regulation (EU) 2017/556 of 24 March 2017 on the detailed arrangements for the good clinical practice inspection procedures pursuant to Regulation (EU) No 536/2014.
- – Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.
- – Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and the Council, on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (herein the 'Paediatric Regulation').

[6] This version of the Declaration of Helsinki is referenced in the Clinical Trials Regulation

4.2 Relevant guidelines

- – Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (E 11), CPMP/ICH/2711/99 (addendum E11(R1)[7]
- – Concept paper on the involvement of children and young people at the Paediatric Committee (EMA/PDCO/388684/2012)
- – Guideline for Good Clinical Practice (E 6(R2)), EMA/CHMP/ICH/135/1995
- – Choice of Control Group in Clinical Trials (E 10), CPMP/ICH/364/96, CPMP
- – Guideline on clinical trials in small populations, CHMP/EWP/83561/05, CHMP
- – Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population (June 2006) EMA/CHMP/EWP/147013/2004 - Corrigendum
- – Guideline on conduct of Pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population (June 2006) EMA/CHMP/PhVWP/235910/2005- rev.1, CHMP
- – Guidelines on Good pharmacovigilance practices (GVP), EMA[8]
- – The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 10 – Guidance documents applying to clinical trials authorised under the Regulation.
- Standards and operational guidance for ethics review of health-related research with human participants, World Health Organization (WHO) (Geneva, 2011).
- International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO) (Geneva 2002).
- Management of Safety Information from Clinical Trials. Report of CIOMS Working Group VI, Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS).

5. DEFINITIONS/ GLOSSARY

5.1 Age groups and level of maturity

In these recommendations, when referring to a specific subset of the paediatric population, the age range is given for clarity. Age ranges are only meant to provide guidance regarding the proper involvement of minors in the informed consent process. Reference is made to ICH E11 for age groups, but some changes are made. The age group of children (2 to 11 years) and the age group of adolescents (12-18 years) are redefined into pre-schoolers (2-5 years), schoolers (6-9 years) and adolescents (10-18 years). The latter change is based on the WHO definition of adolescence starting at the age of 10 years. This definition was adopted to emphasise the need to take these children seriously.

Age only partly correlates with maturity, but is used as a practical instrument to delineate groups. Maturity rather than age should be the starting point for discussing a trial with minors, cf. Section 7.[9]

It is important to distinguish the age groups from 'physiological or metabolic' age groups, which can be used for other purposes, for example to define dose, inclusion criteria or outcome measures.

5.2 Assent and agreement

The notion of assent is explicit in article 29(8) of the Clinical Trials Regulation:

"This Regulation is without prejudice to national law requiring that, in addition to the informed consent given by the legally designated representative, a minor who is capable of forming an opinion and assessing the information given to him or her, shall also assent in order to participate in a clinical trial."

In this document, "assent" should be understood as the minor's will to participate in a clinical trial with a legal value (necessary, together with the consent of a legal representative). It is a legal requirement in some Member States for minors of a certain age. Thus, assent is a statement of will with legal value according to national law.

Agreement in this document is used by analogy to "assent" where it is not a legal requirement. Even though agreement is not legally required, this document recommends that the investigator systematically requests agreement from the minor, cf. Section 7.

[7] Under revision

[8] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document listing/document listing 000345.jsp &mid=WC0b01ac058058f32c

[9] Nuffield Council on Bioethics (2015) Children and clinical research: ethical issues

http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Children-and-clinical-research-full-report.pdf

The way in which the minor participates in the informed consent process, leading to a potential assent or agreement, depends on his or her maturity. The minor's assent or agreement is not sufficient to allow participation in research unless supplemented by informed consent of the parents/legally designated representative.

5.3 Child

The term "child(ren)" is used within these recommendations to mean minors in line with the Clinical Trials Regulation, in contrast to the ICH E11 guideline which refers to children as individuals aged from 2 to 11 years.

5.4 Dissent

Article 32(1.c) of the Clinical Trial Regulation states:
"the explicit wish of a minor who is capable of forming an opinion and assessing the information referred to in Article 29(2) to refuse participation in, or to withdraw from, the clinical trial at any time, is respected by the investigator"
Dissent means the expression of the minor's will to refuse participation in a trial. In case national law requires the assent of the minor, the lack of assent is equivalent to the minor's refusal to participate, i.e. dissent. A lack of agreement by the child may or may not be equivalent to dissent, depending on the maturity of the minor to express agreement.
The minor capable of forming an opinion may express dissent verbally, but also in other ways (cf. section 7). Dissent should be respected, in line with Article 32(1c) of the Clinical Trials Regulation.

5.5 Informed consent

Article 2(2.21) of the Clinical Trials Regulation and these recommendations define informed consent as:
"a subject's free and voluntary expression of his or her willingness to participate in a particular clinical trial, after having been informed of all aspects of the clinical trial that are relevant to the subject's decision to participate or, in case of minors and of incapacitated subjects, an authorisation or agreement from their legally designated representative to include them in the clinical trial."
Articles 29 and 32 of the Clinical Trials Regulation specify the requirements for informed consent, and require that the child is involved in the process of informed consent.

5.6 Legally designated representative of the minor

Article 2(2.20) of the Clinical Trials Regulation and these recommendations define a legally designated representative as:
"a natural or legal person, authority or body which, according to the law of the Member State concerned, is empowered to give informed consent on behalf of a subject who is an incapacitated subject or a minor."
For most minors, the legally designated representative will be one or both parents, depending on national law. Independent of applicable legal requirements, both parents should be encouraged to participate in the informed consent process. Orphans, or children whose parents no longer have parental authority, should not be excluded from clinical trials; informed consent will be requested from the legally designated representative. Parents/legally designated representative have the duty to protect their child, and consider the child's point of view, based on their knowledge of the child and the child's life.

5.7 Minor

Article 2(2.18) of the Clinical Trials Regulation and these recommendations define minor as:
"a subject who is, according to the law of the Member State concerned, under the age of legal competence to give informed consent."
The age of legal competence differs across national laws, for example adolescents from 16 years of age may not be regarded as minors in some Member States. This may have consequences for multinational trials, as the additional conditions applicable to clinical trials with minors will not be relevant for the clinical trials in the Member states where the children are not considered to be minors.

5.8 Paediatric population

According to the Paediatric Regulation, the term "paediatric population" refers to children aged between birth and less than 18 years. This term is used throughout these recommendations to cover all paediatric age groups.

6. The process of informed consent

6.1 Informed consent from the legally designated representative

As the child (minor) is unable to provide legal consent, informed consent must be sought from the parents/legally designated representative on the child's behalf. Articles 29 and 32 of the Clinical Trials Regulation require that specific, written informed consent of parents/legally designated representative must be sought and obtained prior to enrolling a child in a trial.

The person providing the information – usually the investigator or his adequately trained delegate – should be experienced in providing tailored research information, competent in communicating and working with children and young people, and providing them and their legal representatives with the time and space to reach a decision without pressure.[10] When providing information, the investigator should take into consideration the fear and uncertainty of parents, especially when they are inexperienced with respect to the child's condition.

The information should be given to each parent, or legally designated representative, both in oral and written form. Article 29.2(a) and (b) describe the information that should be provided, keeping it "comprehensive, concise, clear, relevant, and understandable" in order to obtain credible informed consent. In particular, parents/legally designated representative should be explicitly informed of their right to refuse to the child's participation, and to withdraw the child from the clinical trial at any time without any resulting detriment for the child and without having to provide any justification, in line with Article 29(2aii) of the Clinical Trials Regulation. There must not be financial inducement to enrol the child in the trial (Article 32(1d) of the Clinical Trials Regulation and Section 21).

In the complex relationship between parents and physician(s), especially in case of chronic or rare diseases, but also in acute serious illnesses, or in the situation of less educated parents, there is a risk of perceived obligations and emotional subordination on the side of the parents. This may not be identified by either party. Therefore, the investigator should not be the one making the decision on participation, but should focus on ensuring that relevant and adequate information is given and that this information has been understood.

Provision of information is a continual process during a trial.

In the rare event of a change in legally designated representative during the trial, informed consent should be sought from the new representative, as soon as possible.

Once an adolescent is no longer a minor, or when he or she is an "emancipated minor"[11], he or she should be asked to provide written informed consent as soon as practically reasonable, as for any adult capable of giving consent. Informed consent is no longer required from the parents/legally designated representative. The withdrawal of informed consent by the adolescent, in line with Article 28(2) of the Regulation, shall not affect the activities already carried out and the use of data obtained based on informed consent before its withdrawal.

Adolescents who are legally able to give informed consent should be given the same information as adults. However, such adolescents may still have some elements of vulnerability. In practice, these adolescents may decide to involve their parent(s) in the informed consent process.

As the legal age to give informed consent varies according to national laws, multi-state trials may enrol children of the same age who are minors in one, but able to provide informed consent in another Member State.

6.2 Informed consent of families with different cultural background

The information should be adapted to the language skills and understanding of the child and the parents/legal representative. Cultural differences may lead to misunderstandings. Where appropriate, the investigator should arrange for translations: a translator and/or a cultural mediator to be available in the planning of the study and during the process of informed consent and assent / agreement. This person should be familiar with medical terminology, experienced in the language, social habits, culture, traditions, religion and particular ethnic differences. This person may need to be available throughout the clinical trial, e.g. to facilitate adverse events reporting.

6.3 Consent, assent and agreement at the beginning of a trial and continued consent process during trial

Consent, as well as assent and agreement, is a dynamic, continual process, and should not only be obtained prior to enrolling a minor in a trial, but also sustained during the trial. The child should be involved in this (cf. Section 7). This could be achieved, for example, by a brief discussion during trial visits, and documented. The discussion

[10] RCPCH. Infants', Children's and Young People's Child Health Research Charter. 2016. http://www.rcpch.ac.uk/cyp-research-charter

[11] This is a legal term and applies under exceptional conditions: Minors can become emancipated through certain actions, such as marriage.

is part of the ongoing dialogue between minors, parents and investigators and should focus on new information that arises from the trial and may affect the willingness of the parents and minor to continue. Especially in long-term trials, the investigator should follow up on a regular basis and document the evolving maturity of the child, his or her ability to assent or agree, and act accordingly.

6.4 Withdrawal of the consent

In all cases, parents/legally designated representative should be made aware of the right to refuse participation in a clinical trial and entitlement to withdraw their informed consent, freely, at any time, without giving reasons. Parents/legally designated representative should be reassured that withdrawal from the trial will not prejudice the child, and will not affect the provision of normal clinical care[12].

Refusal to give consent or withdrawal of consent must not lead to liability or discrimination (e.g., with regard to insurance or employment) against the person concerned. Where applicable, the parents/legally designated representative need to be informed of risks that premature termination of the trial might present to the child's health. Similarly, if consent is withdrawn during for example anaesthesia, it may not be possible to stop the procedure immediately, as this might jeopardize the health of the child. Such a possibility should be described and explained during the consent process, to anticipate and manage expectations.

Where appropriate, a minor with sufficient maturity should also be informed of his or her right to withdraw from the trial at any time, with the same additional information as above for the parents/ legally designated representative.

Parents/legally designated representative who consent to a minor's participation, should have the opportunity to follow the research as it proceeds, unless clinically inappropriate (e.g., during an operation under general anaesthesia). This allows them to be able at any time to decide on whether or not to withdraw the minor from the trial. When the parents/legally designated representative wish to continue following the progress of a blinded trial, after participation withdrawal, they should be informed that a summary of the results, including one understandable by a layperson, will be available in the EU trial database.

If a minor withdraws from a trial, the investigator is still responsible for reporting trial-related events of which he/she is informed. In addition, the investigator needs to assure appropriate care and follow- up.

6.5 Consent, assent and agreement in emergency situations

Research in rapidly evolving, life-threatening situations affecting children is necessary to advance outcomes and treatments in various conditions, such as initial manifestations of metabolic diseases, status epilepticus, acute trauma, including some conditions that are specific to children. In some emergency situations, treatment or intervention is required within minutes, and the patient's consciousness may be altered, the parents/legally designated representative may not be available to provide prior informed consent, and the children cannot be informed, nor express assent or agreement.

Article 35 of the Clinical Trials Regulation provides for derogation from the prior informed consent requirement in emergency situations - including for paediatric trials - under strict conditions. In particular, the trial should provide an expectation of direct clinically relevant benefit for the subject resulting in a measurable health-related improvement alleviating the suffering and/or improving the health of the subject, or the diagnosis of its condition. In practice, if research decisions can reasonably be delayed until a parent is present to make a decision, the investigators should wait. If such delay is not possible, the trial may start without informed consent. In that case, informed consent should be sought as soon as possible after the inclusion of the minor in the trial (deferred consent). Under these circumstances deferred consent is considered acceptable. It should always be followed by a regular informed consent procedure. Once the parents/legally designated representative are present, the first step is to provide information about what has happened and, given the seriousness of the situation, ensure that they have a clear understanding of the trial. Subsequently, they should be invited to consent to continuing their child's participation in the trial, as appropriate. If the parents/legally designated representative do not give informed consent, they should be informed of the possibility to object to the use of the data that have already been gathered, conform Article 35(3). Children should be involved in the informed consent process, as much as possible given the circumstances, in a manner appropriate to the urgency of the situation; further information should be offered once they have recovered sufficiently, in order for the child to be able to provide assent/agreement. For such trials, there is no derogation from the requirement to respect the child's explicit wish to refuse to participate. The trial protocol should define the conditions under which deferred consent will be permissible, as well as the deferred consent process itself.

Recruitment and inclusion procedures for such trials should be scrutinised from the ethical perspective, in particular the time lag until consent is obtained, how and by whom the decision to include the minor in the trial

[12] Normal clinical practice is defined by the Clinical Trials Regulation as the treatment regime typically followed to treat, prevent, or diagnose a disease or disorder

will be taken, information given to the parents/legally designated representative, their right to object to the use of the data, and the assent/agreement process.

Some Member States have developed, or legislated on approaches to mitigate the lack of prior informed consent. Some Member States recommend that, if available in such a timeframe, a third party is involved (e.g. a healthcare provider knowing the child) with the responsibility to protect the child's best interest. Conversely, other Member States prohibit asking third parties (e.g. teachers) to substitute for the legally designated representative. Where it is possible to identify participants before the emergency situation arises (for example risk of sepsis in immune-compromised children), parents can be informed, and prior informed consent and assent/agreement can be sought. Awareness of a trial recruiting within a community can be ensured through schools, medias, or outpatient clinics.[13] Researchers should ensure that possible avenues for prior informed consent are considered and where this is impossible, ensure they take into account children's and young people's perspectives and needs in these situations by involving them in the design of trials.

7. Participation of minors in the informed consent process and agreement/assent

Each minor should participate in the informed consent process together with the parents/legally designated representative, in a way that is appropriate to his or her age and maturity (Article 32(2) of the Clinical Trials Regulation). The aim is to recognise their evolving autonomy and maturity, and to treat minors as persons who have the potential from an early age to express altruism and play an active role on decisions for their own lives, within their familial and social environment. This involvement requires time and should be conducted at the same time as the informed consent process, so that the minor is optimally involved and has the opportunity to assent/agree or dissent (in line with Articles 32(1c) and 32(2) of the Regulation). The parents might also wish to discuss with the child on their own, after having been informed on the trial, and before meeting with the investigator and consenting to participation of their child. The central role of parents in the protection of their child should be recognised.

This document supports a systematic request for agreement (even if assent is not legally required), and recommends that the investigator obtains agreement from the minor even when not mandated by national law. The agreement and information process for the minor should be described in the clinical protocol.

Maturity is not a clear-cut criterion in contrast to age, and its evaluation can be difficult, but will help identify differences between children to support their involvement. The evaluation to what extent a minor is able to provide agreement should not be based solely on chronological age, but also on factors such as developmental stage, intellectual capacities (e.g. children with special needs and/or learning difficulties), and life/disease experience. The evaluation will rely on discussions between the investigator, the parents/legally designated representative and the minor, and needs to be documented. While seeking agreement is not possible in all children (dependent on age, condition and other factors), the information process and the minor's response should be documented. Where the minor's agreement is not sought, it is recommended that this be justified in the consent form signed by the parents/legally designated representative.

To provide age-appropriate information and assent/agreement forms, separate material should be used for children, using language and communication tools (visuals, cartoons, videos etc.) appropriate to the participants' age and maturity. Information on relevant aspects of the trial should be provided in terms that are honest, but not frightening (See Annex 2 for recommended contents). The information should be approved from the ethical perspective by the Member States concerned. It is strongly recommended to check the information material for sufficient understanding in the relevant population.

Assent/agreement, like consent, is a continual process, which should be checked during the trial, e.g. during trial visits.

The refusal of a minor, who is capable of forming an opinion, to participate in a trial, i.e. dissent, should be respected. "Forming an opinion" should not be understood as only applying to minors of a certain age or maturity, as young children are able to form and express their opinion in one way or another. Objections raised by a minor, including very young children, at any time during a trial should be analysed. If this analysis shows that the expressed objections are to be interpreted as refusal, the minor's will should be respected, and the minor does not have to provide reasons. This means that investigators should be able to recognize signs of resistance in children and evaluate whether these signs are part of the anticipated burden, or that for that individual child the experienced burden exceeds the anticipated burden (e.g. distress or fear). The investigator or trial personnel, with the possible help of other team members or a paediatric psychologist, should consult the parents/legally designated representative, respond appropriately to the minor's behaviour and try to reduce the burden. If the

[13] Wellcome Trust, MRC Hubs for Trials Methodology Research: Research without Prior Consent (Deferred Consent) in Trials Investigating the Emergency Treatment of Critically Ill Children: CONNECT Study Guidance. Version 2 July 2015, available at https://www.liverpool.ac.uk/psychology-health-and- society/research/connect/

analysis concludes that the minor dissents, the minor should not be enrolled or should be withdrawn from the trial[14].

7.1 Participation and agreement/assent according to age groups and level of maturity

7.1.1 Newborns and infants (from birth to 2 years of age)

In this age group, it is not possible to obtain agreement, and understanding of research is not expected. Providing information to the child is mostly aimed at preparing the child for the procedures to come. Although these children are not able to raise verbal objections, any signs of resistance or protest should be identified and discussed with the parents/legally designated representative to analyse whether the behaviour is merely an expression of the anticipated but acceptable burden, or is reason for concern on research continuation.

7.1.2 Pre-schoolers (2-5 years of age)

Within this age group, there is the emergent capacity to provide agreement. Age- and maturity- appropriate information is needed for all children who have some capacity of understanding, even if the evaluation concludes that agreement is not obtainable. Since textual information is not usable by most of these children, other types of visual information should be provided to ensure that the child is properly informed, e.g. videos, pictograms, cartoons or drawings, which can be taken home and discussed with the parents/legally designated representative.

Research on cognition shows that children of this age group have significant ability to provide agreement. It is recognised that children have an emerging capacity to form an opinion from the age of 3-4 years. At the same time, they have significant ability to express fundamental resistance and protest, beyond the usual signs of discomfort during or after unpleasant procedures. These expressions should be valued and discussed with both the child and the parents/legally designated representative. When the analysis concludes that these are expressions of dissent, this should be respected.

7.1.3 Schoolers (6-9 years of age)

Within this age group there is a growing capacity to provide agreement. From the age of about 7, children may start to understand benefits and risks of research and conflicting or abstract information, but most children and parents would not be familiar with the complex concept of randomisation for example. Conversely, it has been shown that children with chronic illness may develop an increased capacity to make independent judgements based on previous life experience. This should be taken into consideration for the information and agreement material aimed at those children. Even though they are able to read and write, understanding can be enhanced by making use of visuals, such as videos, pictograms, cartoons and drawings. Children of this age group should be well informed, and agreement obtained preferably in writing. Their dissent should be respected, as they are capable of forming an opinion of their own.

7.1.4 Adolescents (10-18 years of age)

This group is treated differently across Member States. Some Member States consider that adolescents above a certain age are no longer minors, and have the legal competence to give informed consent on research participation. In other Member States, national law requires assent from all or part of this group. This section provides complementary guidance without prejudice to national law.

Adolescents belong to the paediatric age group, although they may have the capacity to make adult decisions or independent judgments in many other areas of life, as evidenced in publications. Seeking assent/agreement should put in balance the emerging capacity of an adolescent for independent decision-making with the need for continued special protection as provided by the parents/legally designated representative. This should be respected according to Article 32 of the Clinical Trials Regulation.

Information should be provided, and agreement from an adolescent who is still a minor should be sought and respected. This does not suppress the need for informed consent from the parents/legally designated representative (see Article 32(1.a)).

Protection of confidentiality, especially for research on socially sensitive issues such as illicit drugs, sexuality or violence, is an additional concern for trials with adolescents. In some Member States, discretion and professional secrecy vis-à-vis parents when dealing with adolescents may bind health professionals. The specific aspects of disclosure to parents of information concerning adolescents should therefore be explicit in clinical trial protocols, and should be transparent to the adolescent concerned.

[14] In several countries the paediatric associations have identified signs of resistance of the child that should be taken into consideration.

7.2 Difference of opinion between the minor and the parents/legally designated representative

Every effort should be made to understand and respect differences of opinion between the minor and his/her parents/legally designated representative. Objections from the minor should be respected. If a minor wishes to participate while the parents/legally designated representative oppose, the will and motives of the minor should be taken seriously. The investigator should aim to reconcile the differences of opinion in order to do justice to the (growing) capacity of the child to make adult-like decisions. If, after reasonable efforts to reach consensus, the minor and parents/legally designated representative are still in disagreement on participation, the dissent of either party is decisive. A minor's agreement is not sufficient to allow participation, as it should always be supplemented by the informed consent of the parents/legally designated representative.

8. Expertise required for trial assessment

8.1 Paediatric expertise

The Clinical Trials Regulation includes the need for appropriate expertise in the assessment of a clinical trial to be performed with children of any age (Article 10(1)).

The expert(s) may be permanent members of the assessment body (e.g. ethics committee), or experts advising on an ad-hoc basis. The ethical reviewers, including ad-hoc experts, should be independent of the sponsor, the investigator and the trial (Article 9 of the Clinical Trials Regulation). The experts' qualifications and experience should be documented and annexed to the ethics opinion.

Paediatric expertise goes beyond having professionally worked with children and could be defined as a combination of education, training and experience on various aspects of ethics, child development and psychosocial aspects. Paediatric expertise is preferably provided by a paediatrician with at least some years of experience in paediatric care, some years of direct experience of clinical trials with children in similar age groups, and expertise in clinical pharmacology. If one individual cannot cover all aspects, more than one expert could contribute. In addition, expertise may be provided by nurses, health practitioners, and bio-statistical experts.

Paediatric experts should be available for the assessment of the trial application, as well as any substantial amendments. Ethics committees specialised in paediatrics could be considered where trials are complex, for serious paediatric diseases, or involving uncommon interventions (e.g. gene therapy). The Clinical Trials Regulation requires that at least one layperson participates in the assessment of trial authorisation (Article 9), some of whom may be parents.

8.2 Methodological expertise

It is essential in paediatric trials to minimise the level of risk and burden and the number of participants exposed to uncertainty. This may require smart trial designs, advanced statistical methods and specific assays (cf. Sections 9.1 and 13.1). Methodological expertise is required in the scientific and ethical review process to guarantee assays are of sufficient quality, designs contribute to valid and significant outcomes and meet all relevant scientific requirements (e.g. regarding the use of placebo).

8.3 Opinion on the trial application

All requirements on the trial application are specified in the Clinical Trials Regulation. The application should be carefully checked with respect to the need for additional protection of participating minors.

For paediatric trials in particular, in any case the following points should be checked: – The trial does not replicate similar trial(s) based on an identical hypothesis;

- – Protection and safety of children is ensured (including minimisation of risks and burden) and appropriate paediatric expertise available at all trial sites;
- – There is a description of the way procedures are explained to the child during the trial, including a plan on how comfort is provided to the child in case of distress;
- – In- and exclusion of children and choice of age groups to achieve the trial objectives are justified. In trials, the use of contraception and outcome of pregnancy test may be required. This should be part of the participant's information, including appropriate contraception advice.

- – There should be equipoise ("genuine uncertainty within the expert medical community [...] about the preferred treatment") at the beginning of a randomised trial, and no participant should receive care known to be inferior to standard of care.[15]
- – The study protocol may indicate a range of patient's weights, e.g. greater than a minimum weight (e.g. in pharmacokinetic studies) as an inclusion criterion.
- – Appropriate non-clinical data are available before the clinical trial with children. Such data (toxicology, which may include juvenile animal studies) or other predictive studies (e.g. modelling) are listed for example in the ICH E11 guideline.
- – There is appropriate scientific evidence to support either the prospect of direct benefit for the participating minors, or a benefit for the population represented by the minors, according to Article 32(1g) of the Clinical Trials Regulation.
- – There is a comprehensive review of available evidence (including experimental work and publications) on the investigational medicinal product to justify the trial hypothesis, the age range of children, and evaluation of expected benefit and safety.
- – For trials with only expected benefit for the population, the "standard treatment(s)" should be documented.
- – Validated treatment options, or the lack thereof, should be documented.
- – There is evidence (or a justification of the contrary) that the protocol and information material have been designed with and reviewed by parents and patients (where possible), to minimise risks and burden and to take into account the wishes and needs of minors and their parents.
- – The trial uses age-appropriate forms and formulations of the medicinal product(s).
- – An independent Data and Safety Monitoring Board (DSMB) with paediatric trial expertise is identified in the protocol, if appropriate[16].
- – The protocol should ensure that the sponsor regularly monitors and re-examines the balance of risk, burden and benefit of the research, so that the health and wellbeing of the participants are safeguarded.
- – The protocol should justify the duration of follow-up of trial participants. Follow-up should include assessment of child development where appropriate.
- – The protocol provides for independent publications of results, including of unfavourable results, and database publication within the timeframe required by both the Clinical Trials Regulation and the Paediatric Regulation.
- – Where appropriate, the protocol addresses the provision of the medicinal product(s) to the participants beyond the end of the trial, unless the benefit to risk balance of the medicinal product tested is unfavourable.

Annex 1 provides a non-exhaustive list of significant aspects for assessors reviewing a paediatric clinical trial.

9. Design of clinical trials conducted with the paediatric population

9.1 Prior considerations

To provide data on safety, efficacy, appropriate forms and formulations and evidence-based medicine use, clinical trials with children are necessary. Existing data in adults should inform paediatric trials. Extrapolation of clinical trial data from adults to children should be done scientifically and justified.[17] If no data from adults are available, for example in diseases that occur primarily in children, it is important to consider whether such data will be provided at all and whether waiting for them has added value.

Based on the experience gathered in the last ten years[18], a 'staggered' medicine development approach, starting by the older and going sequentially to the younger age groups, may lead to delays in data availability, and result in prolonged off-label use in younger age groups (especially neonates) and difficulties in conducting any trial in these groups once the medicine is on the market.

Scientific criteria for using extrapolation or requiring trial data in one or more paediatric subsets will be based on a combination of need for evidence in a defined subset of the paediatric population, availability of outcome measures in that subset, disease pathophysiology, and acceptable risk of uncertainty. The EMA guidelines on medicine development, methodology or therapeutic area should be consulted, and it is recommended to obtain scientific and regulatory advice especially when proposing to use unconventional design, endpoints, or analyses.

---

[15] Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. N Engl J Med 1987; 317: 141-145

[16] Refer to EMA Guideline on Data Monitoring Committees - EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr

[17] http://www.ema.europa.eu/docs/en GB/document library/Regulatory and procedural guideline/2016/04/WC5 00204187.pdf (not yet finalised)

[18] https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016 pc report 2017/ema 10 year report for con sultation.pdf

9.2 Design and analysis

The clinical trial design depends, among others, on the objective(s) of the trial and the scientific question(s) to be answered.

To ensure feasibility of paediatric trials, the investigator and/or protocol writer should ensure that children and families are involved in the design, analysis and conduct of the trial,[19] or justify exceptions to this recommendation.

It is imperative that the trial is designed to minimise risk and burden for participants and their families, e.g. by minimising number of blood tests or adapting scheduled trial visits.

The sample size should be as small as possible, but large enough to demonstrate efficacy with sufficient statistical power and provide a robust safety database. The risks and benefits of trials involving fewer children should be weighed against those of trials involving more children but using advanced data analyses or less invasive procedures.

'Smart' trial designs and advanced statistical methods are encouraged, including adaptive, or seamless designs. Pharmacometric techniques such as population pharmacokinetics, pharmacokinetic/ pharmacodynamic (PK/PD) modelling, and/or physiologically-based pharmacokinetics (PBPK) may be used to describe or predict the medicine's behaviour and select the doses in children. Investigators should strive to improve trial designs and statistical methods to protect the minors while also ensuring scientific quality and validity. Alternative (less conventional) designs and/or analyses should be justified in the protocol. Different trial objectives may justify different designs including for example cross-over, non-randomised, uncontrolled, or observational studies.

The trial protocol should pay particular attention to the inclusion, possible detection, and harm prevention of certain genetic syndromes (e.g. G6PDH deficiency), or for ethnic subgroups. Like in adults, genetic variations may produce significant and informative differences in medicines metabolism, and adverse reactions. Minorities should, however, not be systematically excluded, as this would lead to lack of evidence for their treatment.

A scientific justification for the dose and regimen in the trial has to be provided in the protocol.

As is the case for adult trials, measures to avoid bias should be used in trials performed with minors. For example, unblinded and/or uncontrolled trials for the demonstration of medicine efficacy are subject to increased bias, and should be avoided whenever possible.

Adverse events will be reported in many cases by parents, or other carers. Whenever possible, the evaluation by the child should be obtained too. Patient-reported outcomes (PROs) and quality-of-life assessments for children are increasingly available and contribute to understanding their health status and the impact of intervention changes.

Trials with minors affected by rare diseases should aim to follow the same methodological standards as trials performed in more common diseases, although this will not always be feasible. These trials are often based on increased uncertainty due to less-known mechanisms of disease, lack of validated endpoints, or insufficient power. In addition, they have more complex logistical issues: fewer and more dispersed participants (a higher burden to children and their families), fewer reference centres, and often more trial sites.

9.3 Paediatric control groups

The use of control groups should be appropriate to the condition(s) under investigation and should be justified scientifically. The choice of active or placebo control for randomised paediatric trials requires a situation of equipoise.

9.3.1 Use of placebo

Placebo should not be used when it means withholding effective treatment, particularly for serious and life-threatening conditions, or vaccinations when there are already effective vaccines. However, the use of placebo may be warranted in children as in adults when evidence for an effective treatment is lacking, or when the placebo effect is known to be very variable (e.g. pain, hay fever). As the level of evidence in favour of an effective treatment increases, the ethical justification for placebo use weakens. Long-term use (beyond 3-6 months) of placebo is known to create difficulties in acceptance and compliance by the trial participants and parents, and to increase drop-out rates.

Placebo use is not equivalent to absence of treatment, for example placebo could be used on top of standard care and in the placebo arm participants are protected against the (potential) harms of the test product.

Other trial designs should be considered if appropriate. Active-control trials without a placebo arm may be more difficult to interpret than placebo-controlled ones, but may provide useful information on comparative

[19] The Nuffield Council on Bioethics provided useful suggestions in their publication: Children and clinical research: ethical issues. 2015. http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Children-and-clinical-research- full-report.pdf

benefit/risk balance.[20] Therefore, it is as important to discuss the exclusion of placebo, as it is to discuss its inclusion for paediatric clinical trials.

9.3.2 Superiority versus non-inferiority trials

Equivalence and non-inferiority trials raise several issues in particular the choice of equivalence or non-inferiority margins, and the availability of adequate trial sample size, and their use instead of superiority trials should be justified. In addition, inconsistent trial conduct may further blur differences between treatments in equivalence or non–inferiority trials. Equivalence and non-inferiority trials may however be informative. For example, comparing a medicine dosed once versus several times a day may offer an advantage, if tolerability is comparable.

9.3.3 Controlled trials using (reference) medicinal products without a marketing authorisation for children

As many medicines used in children have not been fully assessed and authorised, the choice of active control medicines should be discussed thoroughly. Medicinal products devoid of a marketing authorisation for children may be considered suitable controls if they represent evidence-based standard of care. Justification needs to be included in the protocol and requirements applying to investigational medicinal products should be followed. Definitions of standard of care may vary across sites or Member States; this should be integrated in the trial design and analysis.

9.3.4 Clinical trials using medicinal products containing radio-isotopes

Except when radio-isotopes are required for therapy or diagnosis, the use of stable isotopes should be considered to avoid irradiation of children.

10. The concept of benefit

The Clinical Trials Regulation distinguishes between trials with the prospect of direct benefit for the participating minors, and trials with the prospect of some benefit for the population represented by the minor (Article 32(1g)). This distinction is essential because the participating minors cannot expect a personal health benefit in trials that only offer the prospect of benefit for the population, whilst they do face research risks and burden.

Benefit can be defined as progress in treatment, diagnosis, or prevention for the children. It is a measurable clinical outcome that may be experienced by the child or the population. Benefit may be obtained through either increased efficacy or safety resulting in a better benefit-risk balance, or through the provision of alternative treatment with at least similar expected benefit-risk balance. Contribution to improved patient care is also a benefit, for example better route of administration, decreased dosing frequency, improved compliance, decreased risk of medication errors, reduced treatment duration, or availability of age-appropriate dosage form or formulation.

Importantly, the benefit should be clinically relevant, since it will be balanced with the risks and burden of the trial (Section 12). So-called social benefits, such as the sense of contributing to wider social good or the chance to learn something new, may be motivations for participants to enrol in a trial, but may not be regarded as benefits in the sense of article 32(1g) of the Regulation.

10.1 Prospect of direct benefit for the minor concerned

One may speak of prospect of a direct benefit for the minor concerned in cases where the clinical trial is expected to deliver clinically relevant outcomes in the treatment, diagnosis, or prevention of the condition of the trial participants. For example, the medicinal product provides a first treatment, a complement or an alternative treatment.

The estimation of whether there is 'prospect of direct benefit' for the participating minors is based on the scientific hypothesis made at the inception of the trial.

Therapeutic confirmatory trials generally belong to this category. Additionally, and depending on the design, early phase drug trials may offer the prospect of direct benefit.

10.2 Prospect of some benefit for the population represented by the minor

[20] Reference is made in particular to the ICH E6 guideline

Where a trial does not offer the prospect of direct benefit to the participating minor, there should be the prospect of some benefit for the population represented by the minor. Benefit for the population includes increased knowledge of the medicine and/or of the condition, better diagnostic tools, or better prevention. Examples of research generally falling in this category are observational studies and some PK studies.

Even though all research is expected to produce scientific value (increased knowledge), the Clinical Trials Regulation requires that paediatric clinical trials should be of relevance to the population represented by the minors concerned, and identified as such in the protocol. The expected benefit for the population is influenced by a variety of factors such as the severity or prevalence of the condition, pre-existing knowledge, the relevance and applicability of the results, and the likelihood that the trial will succeed in producing these results.

10.3 Classification of trials

Classification of trials according to the presence or absence of a prospect of direct benefit for the minor concerned may be a difficult task for both sponsors and assessors. Since the level of risks and burden that may be acceptable in a trial depends on this classification, it is also important that the classification is consistent within and between Member States.

Whether a clinical trial provides a prospect of direct benefit for the participating minors depends on the proposed interventions and additional procedures. Several factors may contribute to the decision to consider the clinical trial as providing a prospect of direct benefit for the minor concerned:

- - intention of direct benefit from the trial objective or design: clinical efficacy, or use of clinical efficacy or safety end-points (survival) and study duration;
- - existing knowledge on the medicine activity from (pre)clinical studies with the medicinal product or comparable medicines;
- - in case of existing knowledge on dose, in a dose-escalating study where activity can be anticipated with the lower dose.

In many cases, clinical trials may consist of a combination of the two categories above, with some procedures or interventions providing direct benefit, and others only a benefit for the population. For example, in an early phase trial in minors, there may be research with benefit for the population and PK sampling for therapeutic drug monitoring, which would provide direct benefit. Overall such trials would be considered as providing a prospect of direct benefit.

11. Identifying, minimising and monitoring risks and burden

Assessment of risks and burden is a crucial step in evaluating a protocol and conducting a trial. A paramount principle is that the child's interest should always prevail over that of science and society.

Risk is defined as the probability and magnitude of harm anticipated in the clinical trial.

Burden is defined as the (mostly) subjective load that affects a participant, parents and family, due to elements of the trial that cause pain, discomfort, fear, disturbances of their lives and personal activities, or otherwise unpleasant experiences. It is by definition mostly determined by the person bearing the burden. For minors, burden may include missing out on social activities, sports and even normal schooldays and for parents finding the time to fill out questionnaires, missing work days, driving their child to appointments, collecting samples, or recording diary entries. The trial burden is an important decision factor for children and parents on whether to enrol or withdraw, in particular for trials without a prospect of direct benefit for the child, and it also impacts their compliance.

Both risks and burden may be physical, psychological, or social, may be immediate or delayed, and may vary according to age, duration, previous experience, repetition or accumulation.

Article 28(1e) of the Clinical Trials Regulation requires that the clinical trial is designed to involve as little pain, discomfort, fear and any other foreseeable harm (risk and burden) as possible. Risks and burden should be prevented as much as possible and all procedures causing risk and/or burden should be justified, including explanations on minimisation. Where possible within the limits of both the trial and the clinical setting, procedures should be combined, for example taking study blood samples at the same time as those required for usual clinical care.

11.1 Assessment of risk

Risks and burden are to be assessed in relation to the benefit (cf. Section 12). The recommendations on risk proportionate approaches in clinical trials is relevant for this exercise.[21]

[21] Risk proportionate approaches in clinical trials. 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. http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2016 06 pc guidelines/gl 4 consult.pdf [update once approved]

To evaluate the total risk a trial carries for the minors involved, harms should not only be assessed in terms of probability and magnitude, but also in terms of duration and repetition. Paediatric trials should be analysed for potential risks that may not usually be of concern in adults, in particular adverse reactions not identified in adults and long-term development requiring longer-term follow-up.

Risk assessment is difficult in practice, as it may be difficult to pre-identify risks arising for example from novel treatment, if participants suffer from serious conditions, or if standard treatment is known to cause multiple adverse reactions. Therefore, elements that influence risks should be identified in the trial application. Additionally, identified risks should be associated to measures to prevent, minimise, monitor and manage them where unavoidable. Risk assessment also includes evaluation of invasiveness and intrusiveness of research procedures; the risks of the medicinal product tested and the control, including adverse reactions, reversibility of harm and preventability; and the risk of withholding active treatment in some cases.

The accumulation of research projects in the same population is another potential harm, in addition to raising methodological issues linked to potential PD or PK interactions, and confusion in attributing adverse reactions. For these reasons, concurrent trials of investigational medicinal products in the same minors should be discouraged. This does not exclude conducting a single clinical trial using two or more novel investigational medicinal products that have already been shown to be more effective or can only be used in combination, as may occur in some oncology or anti-viral trials.

The timing of paediatric studies in relation to the information obtained from preclinical data and in adults may also be considered a risk, either when studies are performed 'too early', or when the study of potentially effective medicinal products in children is delayed to obtain adult data that are not informing paediatric development.

The unavailability of age-appropriate paediatric forms and formulations in a trial may also incur a risk of unsafe use or inaccurate dosing (e.g. medication error).

Disclosure of a probability of a serious or an incurable disease based on a pre-symptomatic (genetic) diagnosis might also incur a risk, such as decrease in opportunities and freedom of choice. Similarly, violation of privacy is considered as a risk.

In case of emerging issues during a trial with potential conflict between the children's interest and research interest, the protocol should envisage the management of such issues. In addition to the risks inherent to the trial, there is a need for evaluation of external risks, for example linked to the trial sites with variable level of expertise and/or experience.

11.2 Assessment of burden

It is important to realise that the burden of a clinical trial is added to the burden associated with the child's disease and routine care, so efforts should be made to avoid or minimise this. Burden should be assessed in terms of magnitude, duration and repetition.

Since the magnitude of burden is (mostly) a subjective experience, assessment is difficult. Not only are there differences between age groups, but also between individuals due to the nature and severity of the condition, previous experiences of the disease or intervention, and other circumstantial factors.

The variability of response to pain, discomfort and fear between children should be taken into consideration, in particular differences when children are affected by a chronic or acute disease. These experiences should be discussed with the children and their parents/legally designated representative. Coping mechanisms alter with age and maturation, and burden experiences change for example when medical procedures are not considered any more 'punitive'. As a consequence of its subjective nature, the magnitude of burden assessed through the ethical review may not match the burden experienced by children. Understanding the burden that children experience during certain procedures is important to evaluate paediatric trial applications. Conversely, having experienced certain procedures may have a positive impact on informed consent, because minors and parents understand what they agree to.

The burden experienced by parents and families (in particular siblings) is also relevant and factors such as logistics and missing out on social activities should be part of the assessment of burden. Both investigators and ethical reviewers should be aware that even though the assessment focuses only on the burden for the child, the burden may affect participation or compliance, impact the scientific soundness of the trial, and as such, deserves an independent assessment.

Physical and emotional pain should be prevented and minimised as much as possible, and effectively treated when unavoidable. Pain may be due to the disease or condition itself, and directly or indirectly related to the medical interventions. Examples of painful procedures include, but are not limited to, physical discomfort (exposure to cold, heat or light, noise), positioning or immobilisation, repeat examination of injured or

traumatised limbs or part of the body, invasive procedures such as blood sampling (capillary, venous and especially arterial) and vascular access, oral or nasal tubing, endotracheal intubation and airways clearance, biopsies, lumbar puncture.

Physical pain and discomfort intensity must be assessed and regularly monitored, and treated according to guidelines, particularly in neonates and children who cannot express it verbally. Where sedation is needed, monitoring should be set up (cf. Section 11.3). Patient-controlled analgesia may be used where appropriate, i.e. in children of sufficient understanding. Using anaesthetic plasters or indwelling catheters can minimise pain.

Non-invasive procedures should be preferred, where possible. Population approaches and sparse sampling for pharmacokinetic data can reduce the number of blood samples from each child. Protocols should also specify the number of attempts to take a blood sample and failure escalation. In all situations, investigations/interventions should be performed using size-/age-appropriate assays, material and devices.

The parents/legally designated representative should be informed of whether a procedure is part of the usual care or the trial, and whether a direct benefit may be expected from them or not. Similarly, age- appropriate explanation in honest, but not frightening terms should be given to the minor prior to the investigation or procedure, e.g. explanations about possible pain and how that can be handled in order to decrease anxiety.

In order to minimise pain, discomfort, and fear, facilities should be appropriate to childcare, and the personnel should be trained to look after children and supervised by experienced health care professionals. Staff should be trained to communicate with both the parents/legally designated representative and the children. Minors in a trial should be hosted in a familiar environment - including appropriate furniture, toys, activities, and where appropriate, school attendance.

Fear should be prevented if possible, or if not, minimised; the need of the child for comfort and reassurance should be attended to, preferably by someone the child is already familiar with (including trial-related personnel). Separation of the child from parents or familiar persons should be avoided whenever possible. At the sign of distress and/or dissent the trial procedure should be stopped; a short pause to allow the child to feel in control and to allow further explanation. An assessment of the situation may be needed to reassure the child, or to decide to abandon the procedure, or even withdraw from the trial.

11.3 Monitoring the level of risks and burden

The level of risks and burden may evolve over time during the trial. Risks and burden should be continuously monitored, as pre-specified in the protocol (Articles 28.1(a) and 28.1(e)). Burden monitoring involves observing the child and proactively checking the child's perception, and providing ways for the child and parents to directly report to the investigator on the trial burden, for example using online tools.

Stopping rules should be included in the protocol, and this may be under the DSMB supervision. The use of a Data and Safety Monitoring Board (DSMB) with paediatric experts is recommended for trials where progress monitoring is feasible, and changes can be made to the trial conduct.

12. Assessment of the relationship between benefit, risks and burden

The determination of the benefits in relation to the levels of risks and burden are the basis for ethical approvability. As the assessment of benefit, risks, and burden are based on probabilities and assumptions, the severity of the condition or disease studied and the benefit, risks, and burden of alternative treatments should be taken into consideration in the balancing exercise.

The Clinical Trials Regulation describes the following relationships between risks and burden on the one hand and benefit on the other hand (Article 32(1g)). Where there are scientific grounds to expect that trial participation will produce:

- a direct benefit for the minor concerned: then trial benefits should outweigh risks and burden;
- some benefit for the population represented by the minor concerned: then the clinical trial should pose only minimal risk to, and impose minimal burden on the minor concerned in comparison with the standard treatment of the minor's condition.

Emergency clinical trials are only allowed when there are scientific grounds to expect that the trial will have the potential to produce a direct clinically relevant benefit for the minor. Even then, the emergency clinical trial should pose a minimal risk and impose a minimal burden on the minor in comparison to the standard treatment of his or her condition (Article 35(1f) of the Regulation).

12.1 Assessing trials with prospect of direct benefit for the minor concerned

The crucial consideration for the ethical review is which level of benefit outweighs certain levels of risk and burden. It is important to keep in mind that direct benefit for the minor concerned may not materialise in the trial, as the investigational medicinal product may prove less effective than standard treatment, and/or may

produce more adverse reactions. The prospect of direct benefit should never be used to induce participation or raise false hope for families.

12.2 Assessing trials with prospect of some benefit for the population represented by the minor

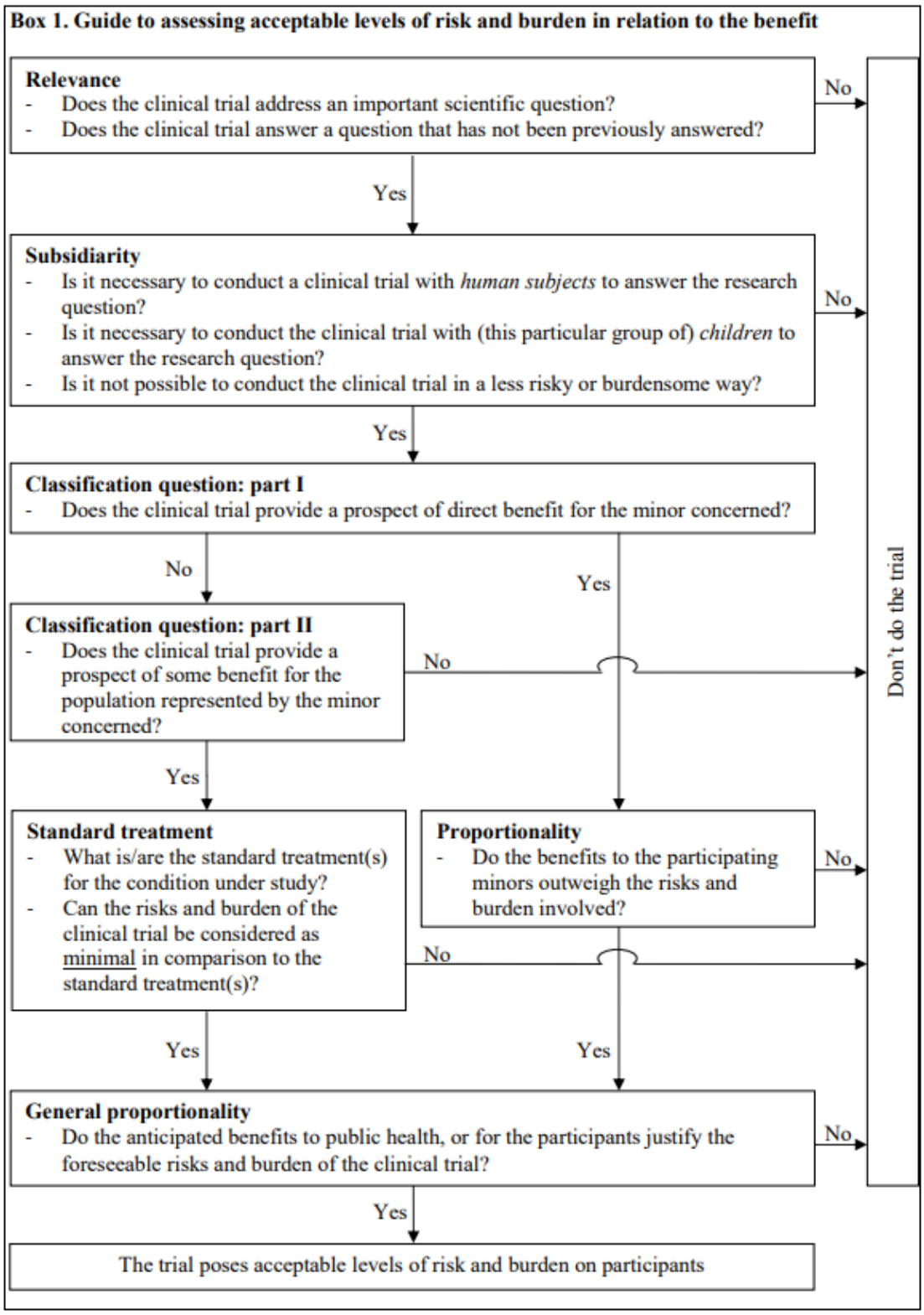
In clinical trials with a prospect of benefit for the population, there is no benefit expected for the trial participants: individual benefit cannot outweigh risks and burden, since participants can only experience the risks and burden. The previous Directive (2001/20/EC[22]) did not indicate a threshold for acceptable risks and burden in these trials. The Clinical Trials Regulation has introduced a criterion as an extra protective measure for the assessment of risks and burden, which should be assessed with the participants' interest in mind. The risks and burden should be "minimal in comparison with the standard treatment of the minor's condition". The proposed definition of minimal risk is defined as the probability and magnitude of harm or discomfort similar to risks ordinarily encountered in a child's daily life, or during routine physical or psychological examinations.[23] Examples of investigations, tests or procedures are provided in Annex 3. This means that the levels of risks and burden for participants should be assessed relative to, and be reasonably commensurate with the standard treatment they receive (Article 3). There is no set definition that will apply to all clinical trials with minors; therefore, 'minimal risk and burden' will have to be viewed in the context of the disease, health status, prior experiences and standard treatment of the participants.

Even if the ethical review concludes that the level of risk and burden is minimal in comparison with the standard treatment, this does not necessarily mean that the trial is ethically acceptable. The foreseeable risks and burden should be justified and minimised (Articles 28(1a) and 28(1e) of the Clinical Trials Regulation respectively).

Overall, the elements regarding assessment of benefit, risks and burden for ethical review, schematically shown in box 1, should guarantee appropriate protection of the participating minors.

[22] Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Repealed by the Clinical Trials Regulation.

[23] Code of Federal Regulations: 45 CFR 46.101 http://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/45- cfr-46/#



12.2.1 Standard treatment

Where possible, standard treatments used as comparators should be evidence-based. In paediatric medicine, the level of evidence may be poor, thus best practices or the usual healthcare provided to the minor would qualify as standard treatment in those cases. Standard treatment does not need to be curative and may include interventions to reduce pain, discomfort or fear.

Standard treatments may vary widely and where there are multiple standard treatments, each should be described in the protocol and respective risks and burden assessed.

Over time, depending on the condition of the minor or the phase of the disease, standard treatments can change. For instance, standard treatment may become palliative (end-of-life) care, and risks and burden may differ substantially from the risks and burden in the previous phases. This will require careful ethical review with the child's interest in mind.

12.2.2 Assessment of risks and burden for individuals

The ethical review can only assess the population under study, not the individual minors. Therefore, investigators are responsible for assessing whether the risks and burden of a trial are minimal for the individual child in comparison with the standard treatment the child receives for his or her condition, before enrolment in the trial. This evaluation should be carried out with the parents/legally designated representative, where possible the child, and the child's treating physician.

13. Assays in relation to age/bodyweight and blood sampling

Blood sampling volumes, assays, and investigations related to the trial should be described and justified in the protocol.

13.1 Type of assays and sample collection

The number of assays and investigations should be reduced as much as possible (using advanced techniques) and their type appropriate to the age and/or bodyweight (body surface area if appropriate) of the participants.
Where possible, alternatives to blood (e.g. urine or saliva) should be preferred for pharmacokinetic and pharmacodynamic studies, or developed where possible.
For blood and tissue assays, micro-volumes and micro-assays should be used, or developed when not available. Not using micro-assays should be justified in the protocol.
Procedures pain and burden should be minimised, in particular by pain prevention (e.g. local anaesthesia) and timing co-ordinated with daily activities as far as possible and defined in the protocol.

13.2 Volume of blood

Preterm and term neonates have very limited blood volume and, when sick, are often anaemic due to frequent routine sampling.
Micro-methods on dry spots and scavenged blood remnants should be used whenever possible, since they reduce trial-related blood loss. Opportunistic, population, or sparse sampling, or other innovative methods could also reduce the frequency and volume of blood sampling. Although not evidence- based, the following recommendations can be made: per individual, the research related blood loss (including any waste) as a general rule should not exceed 3% of the total blood volume over a period of four weeks, and should not exceed 1% at any single time. This recommendation leads to the allowable sample volumes, indicated in the table below.
Routine health care may require significant blood sampling (recorded in infants and neonates), and the indicated research related blood volumes may even be excessive, especially in (preterm newborn) infants. This means that in individual cases, acceptable research related blood loss may be lower than indicated in the table below. Research related blood sampling and volumes should always be justified in the protocol and explained in the participant information material. Blood transfusions (or iron or erythropoietin supplementation) should not be used as a convenience to justify increased volume or frequency of blood sampling.

Body weight (kg)	Circulating total blood volume (ml)	Maximum allowable sample volume over 4 weeks (ml) - 3% of total blood volume	Maximum allowable sample volume at single time (ml) - 1% of total blood volume
0.5 - 1.5	50 - 150	1.5 -4.5	0.5 – 1.5
2.5 - 5	250 - 500	7.5 – 15	2.5 – 5
5 - 12	480 - 960	14.4 – 28.8	4.8 - 9.6
12 - 20	960 - 1600	28.8 – 48	9.6 -16
20 - 30	1600 - 2400	48 – 72	16 – 24
30 - 70	2400 - 5600	48 – 168	24 – 56

Table: Maximum allowable research-related blood sample volumes. Total blood volume is approximately 80-90 ml/kg body weight, in neonates approximately 100 ml/kg body weight. Of note: when routine health care requires significant blood sampling, these maximums may even be excessive.

14. Genetic testing

Genetic testing may generate validated and clinically useful results, or conversely, results not associated with any known treatment or preventive measure; results may also be of unclear or unknown significance or be incidental findings linked to conditions unrelated to the original diagnostic. The information can reveal the patient's susceptibility to a disease, treatment response or carrier status. This information may relate to the patient's health or future reproductive choices, or to other family members. As a consequence, genetic testing disclosure may represent a benefit, or a risk or burden for participants.[24] Minors participating in a trial are entitled to access any information collected on their health, but disclosure of genetic findings in particular requires precautions, or expert counselling.

15. Trials with specific groups of minors

15.1 Trials with neonates (term and pre-term)

Neonates, especially preterms, represent the most vulnerable group of the paediatric population. Many treatments routinely used in neonatal care are still under-researched and off label. Therefore, trials with neonates are needed to produce evidence. When affected by serious diseases, neonates are multi- medicines users and affected by the risk of interactions. This paediatric age group suffers from diseases that are specific and differs pharmacologically from older children and adults. Neonates should be considered as a very heterogeneous group (for instance weight may vary between 0.5 and 5 kg). Trial sponsors should take into account the pharmacological complexity and potential for long- term effects, including developmental effects.[25]

15.2 Trials with healthy minors

In principle, healthy minors should not be enrolled in clinical trials as healthy volunteers, because they do not consent for themselves, and the trial will generally not provide direct benefit to them. Studies should not be performed with healthy minors when they can be performed with adults. Exceptions could be for example where healthy minors participate in palatability testing such as 'swill and spit tasting' for a new flavoured medicine.
In some situations, trials need to be performed with minors who are healthy at the time of enrolment. Prevention trials or paediatric vaccine trials (including immunogenicity studies) will fall into this category, but should only include the population likely to benefit. Trials in minors with intermittent diseases (e.g., flare-ups, seizures) are acceptable because children are affected, or at risk, even in the "healthy" phase. Proof of concept should be obtained in relevant animal models first and/or in adults whenever possible. Studies such as pharmacokinetic studies, which cannot be performed with adults, should be performed with the intended population as far as possible, i.e. the one affected by the disease.

15.3 Trials with adolescents

In trials with adolescents two aspects may deserve special attention: their growing fertility and their potential use of recreational drugs. There should be thorough explanation in the informed consent and assent/agreement process of the use of contraceptives and/or the use of recreational drugs.

15.3.1 (Future)fertility

Young females who have developed the capacity to become pregnant should be offered the opportunity to participate in clinical trials, despite the possibility that they might become pregnant during the trial, because data are needed in this group as well, and their access to the benefits of research should not be delayed. Therefore, information and inclusion with the use of contraception should be made possible by the investigator for this group of participants. Similarly, in case of teratogenic risk through sperm, adolescent males should be informed and appropriate contraception should be ensured.

15.3.2 Potential interaction of the test drug with recreational drugs

[24] Sénécal K, Thys K, Vears DF, Van Assche K, Knoppers BM, Borry P. Legal approaches regarding health-care decisions involving minors: implications for next-generation sequencing. Eur J Hum Genet. 2016;24(11):1559- 64. doi: 10.1038/ejhg.2016.61

[25] Guideline on the investigation of medicinal products in the term en preterm neonate, Doc. Ref. EMEA/536810/2008 http://www.ema.europa.eu/docs/en GB/document library/Scientific guideline/2009/09/WC500003750.pdf

Adolescents may be using recreational drugs and may not reveal this spontaneously. This possibility should be kept in mind in case of unexplained outlier data, or clinical / pharmacological interactions.

16. Paediatric forms and formulations to be used in paediatric trials

Dosage forms and formulations (composition) used in a trial should be described in the protocol.[26] Additionally, forms and formulations used in paediatric clinical trials should be reported in publications. The most appropriate paediatric form and formulation should be discussed with a pharmacist when writing the protocol, in particular the choice of excipients should match the age of children included in the trial (e.g., benzyl alcohol is contra-indicated in neonates).[27]

Age-appropriate dosage forms should be used to avoid the risk of adverse effects, invasive administration procedures (for example, intramuscular injections, or young children choking on large tablets), and the high risk of dosing errors or inaccuracy. When they exist, paediatric formulations should be used. If extemporaneous preparations are used, the conditions for preparing them and the dose should follow Good Manufacturing Principles, as required by the Clinical Trials Regulation and Commission Delegated Regulation [...[28], e.g. to avoid bacterial contamination, degradation of the medicinal product, and to protect from light. The conditions for use should be explained in the protocol and/or Investigational Medicinal Product Dossier as appropriate.

Bioequivalence to the marketed pharmaceutical form may need to be studied.

17. Personal data protection

In light of Article 93 of the Clinical Trials Regulation, processing of personal data in clinical trials, including paediatric trials, shall comply with the General Data Protection Regulation.[29]

The specificity of data protection with minors relates to future (unknown) use of data obtained with minors. The Clinical Trials Regulation recognizes that a sponsor may, at the moment of informed consent procedure for participation in a clinical trial, ask for consent for the future use of the data gathered outside the protocol, exclusively for scientific purposes. This consent for personal data processing should be assessed in light of the General Data Protection Regulation[30]. Biobank samples' retention and consent for further processing of personal data should be discussed in the protocol. It may be difficult to reach and obtain consent for data processing from trial participants after several years, including once participants are no longer minors. National laws may determine how to manage these situations, e.g. samples may have to be destroyed, or anonymous data may only be used. The parents/legally designated representative should be made aware that, in case of the future use of those samples, they – or their child if he or she is no longer a minor, may be approached to give specific consent.

Minors are less likely to challenge records about themselves, therefore there is an additional duty for sponsors to protect confidentiality of data (access, amendments and disclosure), for example educational performance records when studies are performed in schools, or when trials address issues of cultural sensitivity, sexuality, pregnancy, illicit/recreational drug use, or violence.

18. Unnecessary replication of trials

Although replication is an integral part of the scientific process and may be necessary for some paediatric results, it is considered unethical to replicate trials in minors unnecessarily. This can only be avoided by ensuring that the protocol takes into consideration existing literature and data, and that information gained in any trial is made rapidly available to sponsors and the public, as provided for in Article 41 of the Paediatric Regulation and Article 81 of the Clinical Trials Regulation.

19. Publication of paediatric trials and results

The Clinical Trials Regulation provides for systematic registration and public access to the data held in the EU trial database.[31] A summary of the results should be submitted within six months of the end of the trial, accompanied by a summary understandable by laypersons, both to be included into the database. In case of

[26] ICH E6, section 6.4.4

[27] Commission guideline on excipients, guideline for excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) and the guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use (EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2)

[28] Commission Delegated Regulation [... [update once repealed]

[29] Regulation (EU) 2016/679 on the protection of natural persons with regard to processing of personal data and

[30] Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC, OJ L 119, 4.5.2016, p. 1-88

[31] www.clinicaltrialsregister.eu

paediatric trials, efforts should be made to make the laypersons' summary understandable by children who participated in the trial (those able to read, from 6 years on) using age-appropriate material, and preferably involving children and parents in the preparation.

20. Adverse effects reporting

In the Clinical Trials Regulation, adverse events and adverse reactions reporting requirements and timing are identical for paediatric and adult trials, in particular for suspected unexpected serious adverse reactions (articles 41-43 of the Clinical Trials Regulation).

Adverse reactions in children may differ in target organs, types, or severity from those known in adults. Parents/legally designated representative, carers and older children should be instructed prospectively and strongly encouraged to report adverse events to the investigators in a timely manner. This is more difficult for younger children, who may not be able to identify adverse effects.

Article 43 requires annual reporting on safety to the EMA, throughout the duration of the clinical trial or on request, for assessment by the concerned Member States. In this report the sponsor should perform a specific analysis of the participants' safety for the children enrolled in the clinical trial.

21. Inducements versus compensation for minors

Articles 28(1.h) and 32(1.d) of the Clinical Trials Regulation require that there must be no inducement to enter a trial, either for the parents/legally designated representative, or the minors. No financial contribution should be offered except compensation for the parents' expenses and loss of earnings directly related to the child's participation in the clinical trial. A small token of appreciation for participating minors may be acceptable, but needs to be explicitly allowed by ethical review.

22. Insurance issues

Damage compensation is mandatory in the Clinical Trials Regulation (Article 76(1)) and should be ensured by the Member State(s). Obtaining insurance for trials performed with minors, in particular neonates, may be difficult because of issues of long-term development. Insurance contracts should not waive liabilities regarding long-term effects or limit the liability period, and the ethical review in Member States should pay attention to this. Unrecognised congenital defects are generally excluded, but suspected unexpected serious adverse reactions related to these should be covered.

23. Trials with minors in non-EU countries

Sponsors of clinical trials performed in non-EU countries, of which the results are submitted in a marketing authorisation application or a clinical trial application in the EU, have an obligation to conduct clinical trials in accordance with the principles of Good Clinical Practice (GCP) and ethical requirements equivalent to the provisions of the Clinical Trials Regulation. The same should apply to paediatric trials where the medicinal product is not studied with a view to obtaining a marketing authorisation. Compliance with these requirements is assessed and supervised by Member States accordingly. Reports of GCP inspections carried out by Member States should be taken into account during the assessment of the authorisation of a clinical trial.

Where a clinical trial is to be conducted in countries that have limited frameworks for ethical review or regulatory oversight, the sponsor should consider submitting the study protocol for ethical and scientific review in a country with an established regulatory framework and ethical standards equivalent to those of the EU, in addition to submitting it in the country of the trial.

The trial should ensure that it responds to the public health needs and priorities of the country in which it is carried out. It is the responsibility of all involved parties, especially EU investigators and sponsors when submitting relevant applications in the EU and ethics committees during the assessment of such applications, to ensure that this is respected and that the paediatric specificities identified in this document, including assent/agreement, are taken into consideration for minors.

This is without prejudice to the laws and regulations of the countries in which the trials are carried out.

24. Ethical violations and non-compliance with GCP

Sponsors should notify, via the EU portal, the Member States concerned of serious breaches of the Regulation or of the protocol applicable at the time when the breach occurred (Article 52): this is particularly important as children are a vulnerable population.

Results of all studies, including those conducted unethically, will be made public in the EU trial database, and compliance (or not) with GCP should be made explicit in publications. Public information, with warnings on unethical aspects, contributes to education on how to conduct paediatric trials ethically and avoid repetition of similar errors.

25. ANNEX 1: List of issues for a clinical trial involving minors

List of issues to be taken into consideration for planning and assessing a paediatric trial:

1. Identification and scientific validity of the study question to be answered
2. Justification of the study to be performed with children, in the proposed age groups and with the proposed numbers of participants
3. Evidence of direct benefit for the child, or benefit for the population
4. The competence of the responsible study investigator and his/her team
5. The infrastructure of the institution or primary care practice that should be qualified and experienced in paediatric research in general and in particular in the field of the applied project
6. The pre-clinical safety and efficacy data (investigator's brochure, available literature) that are preconditions for a paediatric clinical trial
7. The clinical results of adult studies (literature, investigator's brochure), if any.
8. Type and phase of the study
9. Use of placebo or active control, or other design
10. Age-appropriate forms and formulations of medicinal products
11. Validated age-appropriate scales or measures of end-points (e.g., pain scale)
12. Study design and biometric planning in relation to the trial question
13. Design feasibility trial burden checked with children / patient and family representatives
14. Inclusion and exclusion criteria
15. Statistical methods
16. Criteria for the termination of the study
17. Safety measures including the set-up of a Data Safety and Monitoring Board (DSMB, where relevant)
18. The option of sperm and oocyte cryopreservation when the child's fertility might be affected by participation in the trial
19. Appropriate pharmacovigilance procedures are put in place by the sponsor
20. Identification of benefits in trials without a prospect of benefit for participants
21. Identification of benefits in trials with a prospect of benefit for participants
22. Study risk for participants
23. Study burden for participants (including pain, fear discomfort, time investment and logistical aspects)
24. Study burden for parents and siblings (including time investment and logistical aspects)
25. Risks and burden are minimized
26. The risks and burden have been weighed against the expected benefits for the children enrolled in the clinical trial with prospect of direct benefit for the minor concerned. The balance of expected benefit versus risks and burden should be positive for the clinical trial
27. The risks and burden are assessed in comparison with the standard treatment of the minor in the clinical trial with a prospect of some benefit for the population represented by the minor concerned. The risks and burden are regarded as minimal in relation to this standard treatment
28. Comprehensive, understandable Informed Consent and Information sheets for parents/legally designated representatives (as appropriate)
29. Consent, assent/agreement and information sheets: illustrated and understandable age-specific for children
30. Level of anonymity of the data, as well as confidentiality of personal information related to the child involved in the research, and to his/her family
31. The system for damage compensation in place in the relevant country
32. If available, opinions of other ethics committees for international multicentre studies
33. Publication of trial results and timelines, and informing participants and their families
34. Continuation of trial medication for participants, beyond the end of the trial, where appropriate

26. ANNEX 2: Information for informed consent and assent/agreement

Information material should be specific for parents and children: it should be concise in content, precise in language (e.g., use of non-technical terms), and appropriate for the maturity and age of participants (e.g., avoid

abstract concepts, multiple options)[32]. Separating the information sheet in 2 parts (one with a summary, and the other with more detailed information) may help to prevent providing children and their parents/legally designated representative with an overload of information. Based on reading the first part, they can decide whether they are interested in the study and read the full information sheet. In addition, splitting the information into smaller chunks increases attractiveness of the information and ease of reading. The use of visual help is encouraged (drawings, pictures, cartoons), but also other media and formats (such as DVD's, computer programmes) may be used, for example to provide general information explaining what research is.

It is important to note that younger children are more easily overloaded than older children or parents. Therefore, information sheets for children may be shorter and should be simpler than information sheets meant for parents/legally designated representative. However, the number of age-specific variations of sets of information material should be kept to a minimum number required to include substantially different wording or presentation. In addition, information sheets should not cause unnecessary distress. They should be designed with input from participants, affected children or parents.

Information material should be harmonised throughout sites in multi-centre trials, and address similar age groups in multinational trials.

If the primary language of the child or parents/legally designated representative is not covered by that of the trial documents, the information sheets should be translated in writing, or there should be a (certified and medically) competent translator during trial-related discussions of the investigator and the parents/legally designated representative. These aspects also need to be documented (cf. section 7).

List of items recommended to be covered in the information sheets:

1. What is a clinical trial?
2. What is the purpose of the trial?
3. How long is the trial going to take?
4. Will I have the same doctor or investigator from start to finish?
5. Why have I been chosen?
6. Do I have to take part?
7. What will happen to me if I take part?
8. Why are pregnancy tests needed for girls taking part?
9. What expenses are compensated and how?
10. What will be asked of me and my parents, when we agree to take part?
11. What is the medicine that is being tested?
12. What are the alternatives for diagnosis or treatment?
13. What are the possible disadvantages and risks of taking part?
14. What are the side effects of any treatment received when taking part?
15. Is ionising radiation to be received, and which regulations are respected?
16. Is there possible harm to an unborn child?
17. What are the possible benefits of taking part?
18. What happens when the research study stops?
19. What if there is a problem?
20. Will my taking part in the trial be kept confidential?
21. Will my personal data be protected?
22. What will happen if I don't want to carry on with the trial? 23. What are the options if I stop taking part in the trial?
24. How is my General Practitioner/Family doctor involved? 25. What will happen to any samples taken from my body? 26. Will any genetic tests be done?
27. What will happen to the results of the research trial?
28. Who is organising and funding the research?
29. Who has reviewed the trial and what are the results?
30. Where can I find information about the results of the trial?
31. Contact details for information or complaints

Trial alert and information cards (comprising of trial essentials and especially of contact information) should be handed to the child, if appropriate, and the parents/ legally designated representative.

27. ANNEX 3: Examples for levels of risks and burden of study procedures

The following list, ordered alphabetically, provides examples of procedures conducted for trial-related purposes. A procedure may be specifically initiated for the purpose of a trial, or, if initiated as part of the standard of care,

[32] For examples of age-specific variations in information material, see http://www hra- decisiontools.org.uk/consent/examples html. For an example of age-specific assent forms, see http://www.finpedmed fi/index.php?page=1255&lang=2

it may be expanded (or modified) for the purpose of the trial. In the list, procedures are presented with descriptions of the techniques and of those risks and burdens that are related to initiating or modifying the procedure for the purpose of the trial. Where a procedure is conducted as part of standard of care, there is no trial-related risk or burden. The particulars of the procedure and the circumstances of the child influence the evaluation of the trial-related risks and burden and hence of its acceptability. In addition, the level of risks and burden increases with the increase in frequency of any procedure and with susceptibility to harm of involved/exposed organs.

Several procedures, such as genetic or behavioural testing, carry a burden that is associated with the handling and potential impact of the results of the procedure. The results may have far-reaching impact on subjects and families, for example in terms of self-awareness, life choices and relationships. The handling of results should be described in the protocol, including the maintenance of confidentiality and the disclosure to participants and parents / legally designated representative, so that the levels of risks and burdens can be assessed.

The descriptions in the list apply to single or very infrequent use of the procedure. The examples presuppose that the procedures are carried out to the highest professional standards. New scientific insights into how children experience the procedure(s) may supersede the listed considerations.

The list should only be used as the starting point for the evaluation of risks and burden, and it should not be used dogmatically. Trial sponsors and researchers can use it in their efforts to minimize risk and burden related to trial participation. Critical and careful assessment in the ethical review is necessary for every trial. It is for the ethics committee to assess the levels of risks and burdens (e.g. minimal or more) and to conclude on the acceptability of the procedure(s) for the purpose of the trial, in knowledge of risks and burdens of any procedure(s) that are part of the standard of care of a trial participant.

Procedure	Description of the elements of risk and burden to be evaluated
Allergen challenge / hyper reactivity test	Skin tests involve, for a variable and individualised number of antigens, to scratch a subject's skin with a sharp instrument (prick test) or to inject a small amount of fluid into the skin (intradermal test), or to place a patch (epicutaneous or patch test) often in an inaccessible place (e.g. back). An airways hyper reactivity (bronchial provocation or bronchial challenge) test involves the controlled inhalation of agents that can temporarily induce wheezing and reduce lung maximum forced expiratory flow rates. Risks include erythema, swelling and itching that could persist for hours and respond little to treatment; the need for medication after bronchial provocation testing, as well as a rare anaphylactic shock. Burdens may include fear and discomfort experienced with the skin reactions, respiratory distress, the duration of the procedure and the need of staying in a health professional setting.
Anaesthesia (local, regional, general)	A range of agents and techniques are used for anaesthesia. Local, regional and general anaesthesia can be distinguished and generally represent an increasing level of risks and burdens. The level may also increase with deeper and longer anaesthesia. Risks include hypoxia, nausea and vomiting, cardiovascular, respiratory and neurological problems, and the need for specialist setting. Burdens include pain, fear, discomfort and need of staying in a health professional setting.
Arterial vessel access (one-off puncture, cannulation / catheterisation, umbilical catheter)	Techniques to access arterial blood vessels, to take samples or rarely to inject substances, involve immobilising an extremity/limb, puncturing the artery with a needle that is removed once the sample is taken, or using the needle as a guide to insert a catheter which will remain in place for some time (hours or days). Risks include acute pain, bleeding (haemorrhage) which can be serious for arterial access, vessel injury and, rarely, arterial vessel blockage, with a risk of necrosis. Using the same catheter for repeat sampling may reduce the pain and invasiveness, but may also increase the risks of excess blood loss and possible infection. Burden includes pain, as it can only be partly prevented, fear and discomfort (e.g. limitation of movement with catheters).
Behavioural and psychological testing, Quality of Life assessments	A number of instruments have been developed for behavioural testing in the target population. There seems no risk for harm in testing, and there is experience with instruments used for this purpose. Burdens may exist in the duration of the testing. For handling of results, please see introduction of this annex.
Biopsy (e.g. skin, bone marrow, bone, muscle, lung,	Biopsies may be taken from different sites of the body or organs, such as skin, bone marrow, muscle, lung, liver or brain, with generally increasing risks and

liver, brain)	burdens. Anaesthesia (addressed above) is additionally required for several types of biopsies. Biopsy procedures may be expanded for the purpose of a trial, for example by increasing the number of biopsied sites, increasing the amount of biopsy material collected, or choosing a different biopsy instrument. Biopsies of the skin are often done as punch biopsies. Risks include pain requiring pre-emptive local anaesthesia and possibly scarring. Sampling of the bone marrow may be done by aspiration and sampling of the bone may require a bone biopsy. Risks include pain requiring pre-emptive anaesthesia and bleeding. Biopsies of a muscle carry the risks to pain requiring anaesthesia, to leave a scar and to reduce muscle mass permanently, which can affect particularly patients with a muscle-wasting disease. Risks, but also diagnostic yield, seem to increase from using a closed-needle biopsy over using a small incision and conchotome to conducting an open biopsy. Biopsies of the lung differ in risks depending on the technique used (e.g. video-assisted thoracoscopy may have fewer risks than open lung biopsy). Risks may include the need for chest tube placement, need for specialist setting and for staying in a health professional setting. Biopsies of the liver carry the risks of hidden bleeding with cardiovascular impact and of the need for a specialist setting and for staying in a health professional setting. Risks associated with biopsies from other organs (e.g. brain) include pain, possibly structural and/or functional impairment and the need for specialist setting (e.g. paediatric neurosurgery with computer-assisted planning and execution). Techniques and experience with such biopsies are evolving fast.

Blood pressure measurement	One-off blood pressure measurements using inflatable cuffs does not incur risks or burden. For ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), risks and burden include discomfort while carrying the device and possibly an impact on activities of daily life. For invasive blood pressure monitoring see arterial / venous vessel access elsewhere in the table.
Breath condensate collection	For breath condensate collection, neither risks nor burdens could be identified.
Bronchoscopy, bronchoalveolar lavage and lung biopsy	Bronchoscopy requires sedation (or anaesthesia; both addressed elsewhere) and often entails interventional elements such as obtaining fluid samples by bronchoalveolar lavage or tissue samples using a brush or biopsy forceps (transbronchial biopsy; other types of lung biopsies are covered in the section biopsy). Risks include respiratory complications (blocked airways, reduced oxygen), bleeding, air trapping (pneumothorax), need for chest tube and for specialist setting. Burdens may include distress and discomfort, need for being administered medication after the procedure, need for staying in health professional setting.
Clinical examination, auxological measurements including Tanner staging	The techniques used for manual and physical examinations are widely standardised, while the way of conducting the examinations may be adapted to the participant's situation. No risks are expected to be associated with impedance measurement for body composition, or with standard physical examination. Burden (embarrassment, discomfort, distress) is usually associated with examinations that are particularly comprehensive or intrusive such as those related to sexual development (e.g., Tanner staging).
Collection of hair sample	Hair samples are collected either close to the scalp (for drug level testing) or by extracting the hair follicle (for DNA analysis). The collection of hair samples does not incur risks. Removing hair follicles may be associated with some discomfort. For handling of results, please see introduction.
Collection of saliva or sputum	The collection of sputum may in some trials require inhaling salty steam to induce coughing. When using steam inhalation, risks include respiratory symptoms such as wheezing and coughing and burdens may include distress and discomfort.

	Otherwise, the collection of saliva or sputum without steam inhalation, does not incur risks or burden.
Computer tomography (CT) scan, Dual X-ray absorptiometry (DEXA)	CT scans are investigations using X-ray (electromagnetic radiation) that can be conducted with different machines and techniques, with and without intravenous administration of contrast agents. Radiation dose increases with the frequency of scans and may be reduced with high-resolution / thin-section methods and low-radiation scanning protocols. The procedure may also require venous access and sedation or anaesthesia (addressed elsewhere). D(E)XA scans are conducted with X-rays or photons, and radiation dose increases with the frequency of scans. Risks are related to the total amount of radiation dose from these procedures (possibly contributing to tissue damage, mutations and cancer) and to allergy / anaphylaxis with contrast agents. Burdens may include discomfort, fear, pain in case of contrast agent injection and need for specialist setting.

Digital radiography or digitally amplified X-ray (of chest or limb)	These radiographic procedures have been developed to minimise required radiation doses. This procedure does not incur risks, unless venous access, sedation and/or anaesthesia are used (addressed above). Burdens may include pain and discomfort if a restrainer is used in younger children.
Electrocardiography (ECG), electro- encephalography (EEG), polysomno- graphy	The procedures involve placing skin surface electrodes that are adhesive or fixated in a hat. EEG recordings are conducted over a short period of time (minutes) or may require recording over 24 hours, with video recording and in a specialist setting. Polysomnography involves recording overnight. These procedures do not incur risks. Burdens may include discomfort and fear, particularly in younger children, and need for staying in a specialist setting during the procedure. For ambulatory EEG monitoring, burdens include discomfort while carrying the device and possibly an impact on activities of daily life.
Electrophysiological measurements (including nerve conduction tests)	Electrophysiological measurement techniques differ significantly in using stimulation (which is painful in the case of nerve conduction tests) or not, in the required types of electrodes (needle insertion, which is painful, or surface), in the required cooperation and in the duration (minutes to an hour). Risks seem rare, but may include pain, paraesthesia or nerve damage, and infection. Burdens include pain and discomfort, for the time of the procedure.
Endoscopy of the intestinal tract (e.g. colonoscopy)	The procedure often requires venous access as well as sedation or general anaesthesia (addressed elsewhere) when conducted with a fiber-endoscopic instrument. In addition, colonoscopy involves a preparatory day with fasting and taking medicines and / or volumes of bowel-cleansing fluids. Colonoscopy may entail biopsy collection and interventional elements such as tissue removal. Video capsule endoscopy may be used for the upper intestinal tract, without special requirements. Risks include perforation, bleeding, bloating, nausea, pain. Burdens include need to drink abundant fluids and unpalatable solutions for bowel cleansing, fear and discomfort (frequent evacuation of loose and watery stools during preparation), including before and after the procedure, as well as need for staying in a specialist healthcare setting for at least several hours.
Exercise and functional testing (e.g., 6-minute walking test, bicycle	Exercise testing procedures are general measurements of cardiovascular and respiratory function under increasing levels of exercise. Different methods are used mainly depending on the age (e.g. bicycle vs. treadmill).

ergometer / treadmill apparatus)	Risks include inducing cardiovascular or respiratory symptoms, wheezing, shortness of breath, vertigo. Burdens may include discomfort, exhaustion, pain, need for prolonged recovery.
Fasting (1 meal or more)	Fasting may be required for hours or overnight, for one or more meals, mostly to facilitate conducting other procedures such as blood sampling or endoscopy. Risks may include modest to moderate hypoglycaemia (usually subclinical), and are related

	to longer fasting, younger age and pre-existing conditions. Burdens may include hunger and distress, increasing with duration of fasting and generally with younger age. The test requires a specialist setting, often as an inpatient or day-hospital.
Heart catheterisation	Heart catheterisation procedures may be done for imaging purposes (e.g. of anatomical situations and functional changes), functional assessments (e.g. pressure in specific parts of the heart and vessels, oxygen content in samples) and interventional purposes (e.g. placing of stents, opening or occluding atria). Venous access and, often, sedation or anaesthesia (addressed elsewhere) are required. For the purpose of a trial, a procedure required as part of standard of care may be expanded such as in depth of anaesthesia or duration. Risks include blood loss and bleeding, cardiovascular function depression (depending also on the anaesthetic agent), hypoglycaemia and acidosis, deterioration of heart or lung function, need for specialist setting. Burdens may include pain, discomfort, distress and need for staying in a health professional setting.
Heel prick	Heel pricks are conducted to collect small volumes of blood, and in some trials this procedure is conducted frequently. Risks increase with frequency and include pain and infection (local / skin or exceptionally involving the calcaneus). Burdens include distress and discomfort, from the prick and also from restraining that is often necessary.
History taking	For history taking, neither risks nor burdens could be identified.
Hypoglycaemia test	The procedure is for measuring hormonal stress responses to hypoglycaemia. Hypoglycaemia is induced by insulin and is monitored during the procedures. It requires one or more venous accesses, for sampling and possibly for correcting hypoglycaemia. Risks include consequences of hypoglycaemia, which may include seizures in patients with a history of seizures or with a cardiovascular or cerebrovascular disease. Burdens include the discomfort and distress with the hormonal responses.
Intramuscular (IM) injections	The IM route is used in particular for vaccines. Although IM injections may represent a quick, apparently easy and reliable injection route, IM injections are not considered an appropriate route for young children with limited muscle mass. Combined anaesthetic injection can be responsible for allergic reactions and chemical interactions. The risks include the possibility to induce toxic muscle necrosis with some

	substances, and the injection can produce nerve damage or bone infection if the injection technique is not optimal. The burden is linked to the pain, and fear of needle.
Intrathecal (subarachnoidal) sampling or injections	Sampling is extremely uncommon. The injections are therapeutic in nature. They require sedation, experienced operators and specialised environment. They may need imaging to guide the operator. The injection can be into the spinal canal, or the subarachnoidal space. The risks are haemorrhage, infection, hypoventilation, urinary retention toxic or traumatic spinal lesion, and death. The burden includes pain, distress, fear, and immobilisation.
Isotope usage	Isotopes, radioactive or stable, are part of a number of procedures for imaging or quantifying metabolic processes and organ function capacity. Risks of radioactive isotopes are related to the amount of radiation dose, and they increase with the frequency of the procedure; for these isotopes, venous access and sedation or anaesthesia (addressed above) may also be required. Stable isotopes do not incur risks. Burdens may include discomfort, fear, pain and need for specialist setting.
Lung function tests (peak expiratory flow, exhaled NO, spirometry, passive expiration tests)	Lung function testing (spirometry etc.) primarily requires cooperation (for airway hyper reactivity test, see above) and different equipment may be needed in different age groups. Such procedures are usually repeated when conducted as part of a trial. Infants and young children often require sedation, and techniques may involve briefly interrupting airflow or compressing the chest and abdomen. For these lung function tests, no risks could be identified. Burdens may include discomfort, fear in young patients; the testing may be tiring and burdensome for patients with serious respiratory disease.

Magnetic resonance imaging (MRI) scan	MRI scans are conducted using protocols that differ in duration of image acquisition, with and without intravenous administration of contrast agents. The procedure may require venous access and usually requires sedation or general anaesthesia in younger children (addressed elsewhere). Risks include those related to contrast agents, such as nausea, hypersensitivity reactions and accumulation and functional impact of contrast agents in several organs. Burdens may include discomfort, claustrophobia, fear, pain from venipuncture and heat sensation in case of contrast agent injection and need for specialist setting.
Nasogastric tube insertion and use, pH metry	Such tubes are used for different purposes, such as gastric decompression, avoiding aspiration, providing enteral nutrition and measuring the acidity of gastroenteral fluid. Risks include changes in bowel function, misplacement dislocation, reflux, bleeding, infection and ulceration. Burdens may include gagging, discomfort during most of the time of the tube presence.

Ophthalmoscopy	Ophthalmoscopy may include slit-lamp investigation with and without the application of a medicine, e.g. to contrast the cornea surface and / or to dilate the pupils. Risks could not be identified, but when a medicine is used to dilate the pupils, risks include increased intraocular pressure, disturbance of vision, dry mouth, neurological symptoms, nausea. Burdens may include fear, discomfort and, when a medicine is used, distress with its repeated application and hour-long vision changes.
Oral glucose tolerance test	The test involves overnight fasting (see above) and requires a venous access (line) or multiple venipunctures (see below). In addition to the risks and burdens of fasting and of venous access, nausea and vomiting can occur rarely. A specialist healthcare setting is usually required.
Peripheral venipuncture, peripheral venous access	Peripheral venous access is widely used for taking samples or administering agents. For venipuncture pain can generally be reduced with local anaesthetic agents and varying the site of access. Risks include vasovagal reactions, minor bleeding and vessel damage. Burdens include moderate pain and possibly significant fear and distress.
Positron emission tomography (PET), single-photon emission computed tomography (SPECT), other nuclear medicine scanning procedures	These procedures are imaging investigations involving the administration of a radioactive substance and measuring its radiation coming from within the body. Radiation dose increases with the frequency of scans. Venous access is required (see below). Risks are related primarily to the total amount of radiation dose used for the procedures (possibly contributing to tissue damage, mutations and cancer). Burdens may include fear, pain and need for specialist setting.
Pinprick glucose test	This procedure does not incur risks and burden related to the test, in addition to those of fasting (when required) and of venous access (both addressed elsewhere).
Sedation	Sedation involves the reduction of the level of consciousness, irritability and arousal by administering a medicine(s) from a range of different types of sedative agents. Sedation may be used for conducting (facilitating) any of a number of procedures, in particular in younger children. The level / depth of sedation that is intended or achieved varies largely, from minimal conscious sedation to general anaesthesia when used at or beyond the level of deep sedation. Venous access is often required. In addition to sedation, analgesia is used for some painful procedures. Risks include hypoxia, aspiration, nausea and vomiting, cardiovascular problems, and this is generally related to the level / depth of the sedation, and the need for specialist setting. Burdens include pain, fear, discomfort and need of staying in a health professional setting.

Spinal tap (lumbar puncture)	This procedure involves a needle puncture in the (lower) back between two vertebrae to access the cerebrospinal fluid (CSF) space, close to the spinal cord (medullar part of the central nervous system). It requires cooperation, local

	analgesia and in some circumstances fasting, venous access, and possibly sedation. A spinal tap that is conducted as part of standard of care may, for trial-related purposes, be extended in duration to collect further samples. Risks include headache, vomiting, local fluid accumulation, infection, CNS herniation (in certain patients). Burdens may include pain, fear, discomfort including related to positioning and restraining, need for staying and monitoring in health professional setting.
Stool tests	This procedure does not incur risks and burden.
Subcutaneous injections	Subcutaneous injection is painful, especially when the volume injected is large. Pain can be somewhat reduced with local anaesthetic agents and varying the site of access. Subcutaneous injections may require long injection times (large volume) and therefore immobilisation or restriction in activities due to the need for carrying the injection pump. Risks include vasovagal reactions, allergic reactions, infections and bleeding. Burdens include pain and restrictions of activities.
Tympanocentesis (myringotomy, paracentesis), pneumatic otoscopy	These procedures are used to assess and to treat conditions affecting the middle ear. The tympanic membrane is opened by a small surgical incision (centesis), usually with a limited level of pain after the procedure. Pneumatic otoscopy involves shifting the tympanic membrane, which may be painful in acute disease states. Risks include infection and vertigo / dizziness, and need for specialist setting. Burdens may include discomfort.
Ultrasound scan	No risks could be identified, beyond those of venous cannulation (if required, for example for administration of IV contrast agents). Burdens may include discomfort related to positioning and pressure, or of bowel cleansing if required.
Urine collection	Urine samples can be collected with different methods, as follows. The procedure, in particular when catheters are used, involves skin cleaning, positioning, fixation, and manipulation. Risks of using a transurethral catheter include pain and urinary tract infection / sepsis, increasing with the time that a catheter stays in place; and temporary incontinence and painful voiding. Risks of using a suprapubic catheter include pain and rarely sepsis, increasing with the time that a catheter stays in place. Using a collection bag or similar external devices (e.g. urosheath) does not incur risks, but bacterial results can be unreliable due to skin contamination. Burdens are discomfort (catheter linked to a urine bag), embarrassment and distress with the preparation and conduct of the procedure.
Use of contrast media	Contrast media are used for angiography (catheter or in conjunction with CT or MRI, also addressed above) and ultrasound including echocardiography. Vascular access is required, and catheter angiography may require sedation or anaesthesia (addressed above).

	Risks include hypersensitivity and anaphylactic reactions (agents for angiography) and vascular events (agents for ultrasound). Burdens include discomfort at administration of the agent, need for stay in a health professional setting.
Venous vessel access (cannulation / catheterisation, umbilical catheter)	Accessing large venous blood vessels to take samples or to inject voluminous, or concentrated substances, or substances with low or high pH, involve immobilising an extremity/limb, puncturing the vessel with a needle that is either removed after sampling or injection, or replaced by a catheter to remain in place for hours or days. Use of an existing venous access (line) may decrease the need for repeat venipuncture and hence its associated risks and burdens. Risks include bleeding (haemorrhage) of variable extent, vessel or other organ injury

	and, rarely, venous thrombosis. Using any existing catheter may reduce the invasiveness of vessel access, but may also increase the risks of diffusion outside of the vessel, toxic necrosis and infection, locally or disseminated (including septicaemia and endocarditis). Burden includes pain that can be prevented, fear and discomfort (e.g. limitation of movement with permanent catheters).
Vision or hearing testing	The procedures can be conducted in different ways and with different techniques, requiring or not collaboration of participants. These tests do not incur risks. Burdens may include the time required to conduct the procedures in a reliable fashion.
Water deprivation test	Water deprivation may need to last up to 7-8 hours. There is a small risk of significant dehydration and hypovolemia. Burden is significant as thirst is poorly tolerated by many children. Also, the test requires a specialist setting, often as an inpatient or day-hospital.

28. REFERENCES

28.1 General guidance

Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research (Strasbourg 2005) http://conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/195.htm

Charter of Fundamental Rights of the European Union (2012)
http://www.europarl.europa.eu/charter/default en.htm

Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. ICH E11. CPMP/ICH/2711/99. http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/clinical- investigation-of-medicinal-products-in-the-pediatric-population.html

Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. European Treaty Series – No 164. Oviedo, 4 IV 1997 http://www.coe.int/nl/web/conventions/full-list/- /conventions/treaty/164

Convention on the Rights of the Child. United Nations (1990)
http://www.ohchr.org/Documents/ProfessionalInterest/crc.pdf

EuroSOCAP-Project: European Guidance for Healthcare Professional on Confidentiality and Privacy in Healthcare (2006) http://www.aemh.org/aemh/Documents/2006/06-019%20Eu-Guidance-for- Healthcare-Prof-on-Confidentiality-and-Privacy-in-Healthcare.pdf

Gill D. Ethical principles and operational guidelines for good clinical practice in paediatric research. Recommendations of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). Eur J Pediatr 2004; 163: 53-57

Mason S, Megone C. European Neonatal Research: Consent, Ethics Committees, and Law. Ashgate, Aldershot 2001.

National Institute for Health Research (NIHR). Young persons' advisory group. (2014)
https://www.crn.nihr.ac.uk/children/pcpie/young-persons-advisory-group/

UNESCO. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (2005)
http://portal.unesco.org/en/ev.php-
URL ID=31058&URL DO=DO TOPIC&URL SECTION=201.html

United Nations High Commissioner for Human Rights: Convention on the Rights of the Child (20/11/1989). http://www.ohchr.org/english/law/pdf/crc.pdf

World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Revision 2008.

http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf

28.2 National guidance on Ethics

American Academy of Pediatrics. The committee on Drugs and Committee on Pediatric Research. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. Pediatrics 2010;125(4): 850-60

Ethical conduct of clinical research involving children. MJ Field and R Behrman Eds. Institute of Medicine. 2004. The National Academies Press. http://www.nap.edu/catalog/10958.html
FDA. Additional safeguards for children in clinical investigation of FDA-regulated products (21 CFR 50.53). https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?FR=50.53

FDA. Regulations requiring manufacturers to assess the safety and effectiveness of new drugs and biologicals products in pediatric patients. Federal Registrar 1998; 63: 66631-72 http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/120298c.pdf

MRC Ethics Guide. Medical research involving children. November 2004.
http://www.mrc.ac.uk/documents/pdf/medical-research-involving-children/

Nuffield Council of Bioethics. Children and clinical research. Report. May 2015

Royal College of Paediatrics and Child Health: Ethics Advisory Committee. Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children. Arch Dis Child 2000; 82: 177-182

28.3 Research and clinical trials with children

Abdel-Rahman SM, Reed MD, Wells TG, Kearns GL. Considerations in the Rational Design and Conduct of Phase I/II Pediatric Clinical Trials: Avoiding the Problems and Pitfalls. Clin Pharmacol Therap 2007, 81: 483-494

Braunholtz DA, Edwards SJ, Lilford RJ. Are randomized clinical trials good for us (in the short term)? Evidence of a "trial effect". J Clin Epidemiol 2001; 54: 217-224

Dupont JCK, Pritchard-Jones K, Doz F. Ethical issues of clinical trials in paediatric from 2003 to 2013: a systematic review. Lancet Oncol. 2016; 17(5): e187-197

Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. N Engl J Med 1987; 317: 141-145 Glantz LH. Research with children. Am J Law 1998; 24: 213-44

Hunfeld JA, Passchier J. Participation in medical research; a systematic review of the understanding and experience of children and adolescents. Patient Educ Couns 2012; 87:268-76

Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med 2003; 349: 1157-1167

Kopelman L. Pediatric research regulations under legal scrutiny. L Law Med Ethics 2002; 30: 38-49 Phillips B. Towards evidence based medicine for paediatricians. Arch Dis Child 2004;

89: 286-290 Schreiner M. Paediatric clinical trials: redressing the imbalance. Nature Reviews 2003; 2: 949-961 Shirkey HC. Therapeutic orphans. J Pediatr 1968; 72: 119-20

Smyth RL, Weindling AM. Research in children: ethical and scientific aspects. Lancet 1999; 354 S2: 2124

Steinbrook R. Testing medications in children. N Engl J Med 2002; 347: 1462-1470 Wendler D. Forster H. Why we need legal standards for pediatric research. J Pediatr 2004; 150-153

28.4 Involvement, competence, consent and assent

Alderson P. Competent children? Minors' consent to health care treatment and research. Soc Sci Med. 2007; 65:2272-83.
Coyne I. Consultation with children in hospital: children, parents' and nurses' perspectives. J Clin Nurs 2006; 15:61-71

Chappuy H, Bouazza N, Minard-Colin V, Patte C, Brugières L, Landman-Parker J, Auvrignon A, Davous D, Pacquement H, Orbach D, Tréluyer JM, Doz F. Parental comprehension of the benefits/risks of first-line randomised clinical trials in children with solid tumours: a two-stage cross- sectional interview study. BMJ Open. 2013;28:3

De Lourdes Levy M, Larcher V, Kurz R: Informed consent/assent in children. Statement of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). Eur J Pediatr 2003; 162: 629-633

Enpr-EMA Working Group on Ethics: Informed Consent for Paediatric Clinical Trials in Europe 2015 http://www.ema.europa.eu/docs/en GB/document library/Other/2015/12/WC500199234.pdf

Haijes HA, van Thiel GJ. Participatory methods in pediatric participatory research: a systematic review. Pediatr Res. 2015 Dec 31

Hein IM, Troost PW, Lindeboom R, Benninga MA, Zwaan CM, van Goudoever JB, Lindauer RJ. Accuracy of the MacArthur competence assessment tool for clinical research (MacCAT-CR) for measuring children's competence to consent to clinical research. JAMA Pediatr 2014; 168:1147-53

Hoberman A, Shaikh N, Bhatnagar S, Haralam MA, Kearney DH, Colborn DK, Kienholz ML, Wang L, Bunker CH, Keren R, Carpenter MA, Greenfield SP, Pohl HG, Mathews R, Moxey-Mims M, Chesney RW. Factors that influence parental decisions to participate in clinical research: consenters vs nonconsenters. JAMA Pediatr 2013; 167:561-6

Leibson T, Koren G. Informed Consent in Pediatric Research, Pediatr Drugs 2015; 17:5–11

Petersen I, Spix C, Kaatsch P, Graf N, Janka G, Kollek R. Parental informed consent in pediatric cancer trials: a population-based survey in Germany. Pediatr Blood Cancer. 2013; 60(3): 446-450

Roth-Kline M, Nelson RM. Parental permission and child assent in research on children, Yale Journal of Biology and Medicine 86 (2013), pp.291-301

Runeson I, Hallstro□m I, Elander G, Hermerén G. Children's participation in the decision-making process during hospitalization: An observational study. Nurs Ethics 2002; 9:583-98

Singhal N, Oberle K, Burgess E, Huber-Okrainec J. Parents' perception of research with newborns. J Perinatol 2002; 22: 57-63

Susman EJ, Dorn LD, Fletcher JC. Participation in biomedical research: the consent process as viewed by children, adolescents, young adults, and physicians. J Pediatr 1992; 121:547-552

Swartling U, Hansson MG, Ludvigsson J, Nordgren A. My Parents Decide if I can. I Decide if I Want to." Children's Views on Participation in Medical Research. J Empir Res Hum Res Ethics 2011; 6:68- 75

Tait AR, Voepel-Lewis T, Malviya S. Factors that influence parents' assessments of the risks and benefits of research involving their children. Pediatrics 2004; 113:727-32

Tromp K, Zwaan CM, van de Vathorst S. Motivations of children and their parents to participate in drug research: a systematic review. Eur J Pediatr 2016; 175:599-612

Twycross A, Gibson F, Coad J. Guidance on seeking agreement to participate in research from young children. Paediatr Nurs. 2008; 20:14-8

Van Stuijvenberg M, Suur M H, de Vos S et al. Informed consent, parental awareness and reasons for participating in a randomised controlled study. Arch Dis Child 1998; 79:120-125

Weithorn LA, Scherer DG. Children involvement in research participation decisions: Psychological considerations. In: Grodin MA, Glanz LH (eds) Children as research subjects: Science Ethics and Law. New York: Oxford University Press 1994; 133-179

Zupancic JA, Gillie P, Streiner DL, Watts JL, Schmidt B. Determinants of parental authorization for involvement of newborn infants in clinical trials. Pediatrics 1997; 99: E6

28.5 Neonates in clinical trials

Allmark P, Mason S, Gill AB, Megone C. Is it in a neonate's best interest to enter a randomised controlled trial? J Med Ethics. 2001; 27: 110-113

Allmark P, Mason S, Gill AB, Megone C. Obtaining consent for neonatal research. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: F166-F167

Dalla-Vorgia P, Mason S, Megone C, Allmark P, Bratlid D, Gill AB, Morrogh P, Plomer A, Reiter- Theil S. Overview of European legislation on informed consent for neonatal research. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 84: F70-F73

Schmidt B, Gillie P, Cano C, Roberts J, Roberts R. Do sick newborn infants benefit from participation in a randomized clinical trial? J Pediatr 1999; 134: 130-131

Stenson BJ, Becher J-C and McIntosh N. Neonatal research: the parental perspective. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed., Jul 2004; 89: F321 - F324

Wilman E, Megone C, Oliver S, Duley L, Gyte G, Wright JM. The ethical issues regarding consent to clinical trials with pre-term or sick neonates: a systematic review (framework synthesis) of the empirical research. Trials. 2015 Nov 4;16:502

28.6 Information material

Adcock KG, Hogan SM, Elci OU, Mills KL. Do Illustrations Improve Children's Comprehension of Assent Documents? J Pediatr Pharmacol Ther 2012; 17:228–235

Grootens-Wiegers P, de Vries MC, van den Broek JM. Research information for minors: Suitable formats and readability. A systematic review. J Paediatr Child Health 2015; 51:505–511

Kumpunen S, Shipway L, Taylor RM, Aldiss S, Gibson F. Practical approaches to seeking assent from children. Nurse Res. 2012; 19:23-7

Medical Research Council. Consent and Participant Information Sheet Preparation Guidance. http://www.hra-decisiontools.org.uk/consent/principles-children.html

O'Lonergan TA, Forster-Harwood JE. Novel Approach to Parental Permission and Child Assent for Research: Improving Comprehension. Pediatrics 2011; 127:917-24

Tait AR, Voepel-Lewis T, Nair VN, Narisetty NN, Fagerlin A. Informing the uninformed: optimizing the consent message using a fractional factorial design. JAMA Pediatr. 2013 Jul;167(7):640-6

28.7 Placebo use and clinical trial design

Admiraal R, van Kesteren C, Boelens JJ, Bredius RGM, Tibboel D, Knibbe CAJ. Towards evidence- based dosing regimens in children on the basis of population pharmacokinetic pharmacodynamic modelling. Arch Dis Child 2014; 99: 267-272

Baiardi P, Giaquinto C, Girotto S, Manfredi C, Ceci A. Innovative study design for paediatric clinical trials. Eur J Clin Pharmacol. 2011; 67 Suppl 1:109-15

De Cock RFW, Piana C, Krekels EHJ, Danhof M, Allegaert K, Knibbe CAJ. The role of population PK-PD modelling in paediatric clinical research. Eur J Clin Parhmacol. 2011; 67 Suppl 1: S5-S16

EMA/CPMP Position statement on the use of placebo in clinical trials with regard to the revised Declaration of Helsinki. EMA/17424/01, 2001 http://www.ema.europa.eu/docs/en GB/document library/Position statement/2009/12/WC500017646 .pdf

EMA/CHMP Reflection paper on the need for active control in therapeutic areas where use of placebo is deemed ethical and one or more established medicines are available. EMA/759784/2010 http://www.ema.europa.eu/docs/en GB/document library/Scientific guideline/2011/01/WC50010071 0.pdf

Flynn JT. Ethics of Placebo Use in Pediatric Clinical Trials in the Case of Anihypertensive Drug Studies. Hypertension. 2003; 42: 865-869

Kleiber N, Tromp K, Mooij MG, van de Vathorst S, Tibboel D, de Wildt SN. Ethics of Drug Research in the Pediatric Intensive Care Unit. Paediatr Drugs. 2015; 17:43-53

Laughon MM, Benjamin DK Jr, Capparelli EV, Kearns GL, Berezny K, Paul IM, Wade K, Barrett J, Smith PB, Cohen-Wolkowiez M. Innovative clinical trial design for pediatric therapeutics. Expert Rev Clin Pharmacol. 2011; 4: 643–652

March J, Kratochvil C, Clarke G, Beardslee W, Derivan A, Emslie G, et al. AACAP 2002 Research Forum: Placebo and alternatives to placebo in randomized controlled trials in pediatric psychopharmacology. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004; 43: 1046-1056

7.9. Volume de prélèvement sanguin en fonction du poids de la personne

Arrêté du 17 février 2021 modifiant l'arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2o de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique

Art. 1er. – L'annexe 2 de l'arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2o de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique est ainsi modifiée :

VOLUME DE PRELEVEMENT SANGUIN EN FONCTION DU POIDS DE LA PERSONNE

Volume maximal de sang pouvant être prélevé en fonction du poids corporel (pour les besoins de la recherche uniquement)			
Poids (kg)	Volume sanguin total (mL)	Volume maximal par prélèvement (mL)	Volume maximal par période de 4 semaines (mL)
0.5 - 1.5	50 - 150	0.5 – 1.5	1.5 - 4.5
1.5 – 2.5	150 - 250	1.5 – 2.5	4.5 – 7.5
2.5 - 5	250 - 500	2.5 – 5	7.5 – 15
5 - 12	500 - 960	5 - 9.6	15 – 28.8
12 - 20	960 - 1600	9.6 -16	28.8 – 48
20 - 30	1600 - 2400	16 – 24	48 – 72
30 - ≥70	2400 - ≥5600	24 – 56	72 – 168

7.10. Recommendation du CERPEd

Recommandations du CERPed concernant la rédaction du document d'acceptation et la proposition de signature des mineurs auxquels une recherche biomédicale est proposée (mars 2016)

Rappel des textes :

Art. 32 du REGLEMENT (UE) N° 536/2014 DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 16 avril 2014

« Essais cliniques sur les mineurs

1. Un essai clinique ne peut être conduit sur des mineurs que si, outre les conditions prévues à l'article 28, l'ensemble des conditions suivantes sont respectées :
a) le consentement éclairé de leur représentant désigné légalement a été obtenu ;
b) les mineurs ont reçu, de la part des investigateurs ou de membres de l'équipe d'investigateurs formés et rompus au travail avec des enfants, les informations visées à l'article 29, paragraphe 2, d'une façon adaptée à leur âge et à leur maturité mentale ;
27.5.2014 L 158/32 Journal officiel de l'Union européenne FR
c) le souhait explicite d'un mineur, en mesure de se forger une opinion et d'évaluer les informations visées à l'article 29, paragraphe 2, de refuser de participer à l'essai clinique ou de s'en retirer à tout moment, est respecté par l'investigateur. »

Art 1122-2 du CODE DE SANTE PUBLIQUE (CSP)
Modifié par la LOI n°2012-300 du 5 mars 2012 - art. 1 (V)
« - Les mineurs non émancipés, les majeurs protégés ou les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement et qui ne font pas l'objet d'une mesure de protection juridique reçoivent, lorsque leur participation à une recherche impliquant la personne humaine est envisagée, l'information prévue à l'article L. 1122-1 adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, de les représenter ou d'autoriser la recherche, eux-mêmes informés par l'investigateur. Ils sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à la recherche impliquant la personne humaine est recherchée. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation. »

Commentaire : Respect du refus éventuel de l'enfant de participer à une recherche : en 2014, le règlement européen a rejoint sur ce point le CSP français qui précisait cette disposition dès la Loi Huriet-Sérusclat en 1988.

Il est à noter qu'en aucun cas la signature des mineurs ne peut être exigée.

Devant les difficultés que rencontrent les promoteurs et les investigateurs pour formaliser la rédaction de ces paragraphes spécifiques, le CERPed propose des modèles destinés aux parents et aux différentes tranches d'âge des mineurs. L'information des enfants se devait d'être « *adaptée à leur capacité de compréhension* ».

- **Parents**

« J'ai bien noté qu'après avoir été informé par son médecin, mon enfant est libre d'accepter ou de refuser de participer à l'étude et que je ne peux pas m'opposer à son éventuel refus. Il est libre d'interrompre sa participation à tout moment sans donner de raisons et sans conséquence surlaqualité de son suivi médical.
La prise en charge habituelle pour la pathologie dont il souffre lui sera alors proposée.
La signature de mon enfant est facultative. »

- **Enfants**

« Tu viens de parler avec le docteur. Il t'a expliqué que tu pouvais participer à une recherche. Tu peux dire oui ou non, même si tes parents sont d'accord pour ta participation. Tu peux poser toutes les questions que tu veux.
Si tu dis non, personne ne sera fâché. Tu seras soigné tout aussi bien.
Si tu dis oui, tu participeras à la recherche et tu pourras changer d'avis si tu veux. »
Commentaire : Pas de signature proposée

- **Préadolescents**

« Tu viens de parler avec le médecin. Il t'a expliqué que tu pouvais participer à une recherche. Personne ne peut t'y obliger, tu peux accepter ou refuser même si tes parents sont d'accord. Avant de te décider, pose toutes les questions que tu veux.
Si tu ne veux pas participer, dis-le à tes parents et au médecin. Tu seras soigné de la manière habituelle.
Si tu acceptes, dis-le à tes parents et au médecin, si tu veux tu pourras changer d'avis après.
Aucune signature n'est obligatoire mais tu peux signer ce document si tu le souhaites. »

- **Adolescents**

« Le médecin qui vous suit vient de vous expliquer que vous pouviez participer à une recherche. Même si vos parents sont d'accord, vous pouvez accepter ou refuser d'y participer, après avoir posé toutes les questions que vous voulez.
Si vous ne voulez pas participer, vous serez soigné de la manière habituelle.
Si vous acceptez, vous pourrez changer d'avis à tout moment, sans que cela modifie vos relations avec les médecins et leurs équipes.
Faites part de votre décision à vos parents et au médecin.
Si vous le souhaitez, vous avez la possibilité de signer ce document.
Si vous devenez majeur au cours de cette étude, vous recevrez alors la notice d'information pour les adultes et vous devrez signer un formulaire de consentement pour continuer à y participer. »

Contraception et grossesse chez la mineure participant à une recherche biomédicale concernant les produits de santé
Mai 2016

Dans de nombreux protocoles de recherche incluant des mineures, une contraception et le suivi d'une grossesse éventuelle sont envisagés.
Au cours d'une recherche biomédicale concernant les produits de santé, la grossesse est médicalement contre-indiquée. Une contraception efficace selon les modalités du protocole concerné doit donc être prescrite à toute mineure en âge de procréer. Le refus de cette contraception est un critère de non-inclusion.
L'entretien concernant la contraception doit se dérouler en tête à tête avec la mineure en dehors de la présence des titulaires de l'autorité parentale, afin de respecter le secret professionnel que les mineures ont le droit d'opposer à leur parents ou tuteurs.
De même, si un test de grossesse réalisé dans le cadre du protocole s'avérait positif, le résultat devra être annoncé à la mineure directement ; c'est elle qui décidera d'en avertir ou non ses parents ou tuteurs.

SECRET PROFESSIONNEL ET LOI

Art. L.1110-4 du CODE DE LA SANTE PUBLIQUE :
« Toute personne prise en charge par un professionnel, un établissement, un réseau de santé ou tout autre organisme participant à la prévention et aux soins a droit au respect de sa vie privée et du secret des informations la concernant. »

Art. R.4127-4 du CODE DE LA SANTE PUBLIQUE :
« Le secret professionnel, institué dans l'intérêt des patients, s'impose à tout médecin dans les conditions établies par la loi.
Le secret couvre tout ce qui est venu à la connaissance du médecin dans l'exercice de sa profession, c'est-à-dire non seulement ce qui lui a été confié, mais aussi ce qu'il a vu, entendu ou compris. »

LE DROIT DU MINEUR D'OPPOSER LE SECRET MEDICAL A SES PARENTS

Art. L1111-5 du CODE DE LA SANTE PUBLIQUE Modifié par *LOI n°2016-41 du 26 janvier 2016 - art. 7 :*
« Par dérogation à l'article 371-1 du code civil, le médecin ou la sage-femme peut se dispenser d'obtenir le consentement du ou des titulaires de l'autorité parentale sur les décisions médicales à prendre lorsque l'action de prévention, le dépistage, le diagnostic ou l'intervention s'impose pour sauvegarder la santé d'une personne mineure, dans le cas où cette dernière s'oppose expressément à la consultation du ou des titulaires de l'autorité parentale afin de garder le secret sur son état de santé. Toutefois, le médecin ou la sage-femme doit dans un premier temps s'efforcer d'obtenir le consentement du mineur à cette consultation. Dans le cas où le mineur maintient son opposition, le médecin ou la sage-femme peut mettre en œuvre l'action de prévention, le dépistage, le diagnostic ou l'intervention. Dans ce cas, le mineur se fait accompagner d'une personne majeure de son choix »

LA CONTRACEPTION NE NECESSITE PAS D'AUTORISATION PARENTALE

Art. L5134-1 du CODE DE LA SANTE PUBLIQUE :
« I.- Le consentement des titulaires de l'autorité parentale ou, le cas échéant, du représentant légal n'est pas requis pour la prescription, la délivrance ou l'administration de contraceptifs aux personnes mineures.

La délivrance de contraceptifs la réalisation d'examens de biologie médicale en vue d'une prescription contraceptive, la prescription de ces examens ou d'un contraceptif, ainsi que leur prise en charge, sont protégées par le secret pour les personnes mineures. »

Proposition de rédaction pour les notices d'information lorsque le protocole prévoit d'inclure des mineures en âge de procréer

- **Notice d'information Parents**

« La grossesse est contre-indiquée dans le cadre de cette recherche biomédicale. Une contraception sera donc prescrite à votre fille selon les termes du protocole, lors d'un entretien en tête à tête en dehors de votre présence. Si au cours de la recherche, un test de grossesse s'avérait positif, le médecin investigateur annoncera le résultat directement à votre fille mineure. Il s'efforcera d'obtenir son accord pour que vous en soyez avertis. Elle peut s'y opposer. Dans tous les cas, elle sera adressée à un service compétent pour le suivi de cette grossesse débutante, qu'elle décide de la poursuivre ou non. »

- **Notice d'information mineure**

« La grossesse est contre-indiquée dans le cadre de cette recherche biomédicale. Une contraception vous sera donc prescrite lors d'un entretien en tête à tête, sans vos parents. Si au cours de la recherche, un test de grossesse s'avérait positif, le médecin de l'étude vous en annoncera le résultat à vous personnellement. Il vous demandera votre accord pour que cette information soit partagée avec vos parents. Vous pouvez vous y opposer. Dans tous les cas, il vous adressera à un service compétent pour le suivi de cette grossesse débutante, que vous décidiez de la poursuivre ou non. »

7.11. ANNEXES EN MATIERE DE GENETIQUE

Déclaration de Reykjavik de l'AMM. Considerations éthiques relative à l'utilisation de la génétique dans les soins de santé (Oct 2019)

https://www.wma.net/fr/policies-post/prise-de-position-de-lamm-sur-la-genetique-et-la-medecine/

Cet ensemble de recommandations s'inscrit dans la Déclaration de Reykjavik, dans laquelle l'AMM affirme que l'emploi de plus en plus fréquent de la génétique et des tests génétiques se traduira par une création de valeur considérable. L'utilisation d'informations génétiques relatives à des personnes est cependant particulièrement sensible, en ce qu'**elle soulève des questions de confidentialité, d'intimité et présente des risques de détresse psychologique, de stigmatisation et de discrimination.**

Les recommandations de l'AMM rappellent que les tests génétiques ne doivent être effectués qu'au bénéfice du patient. Elles insistent sur l'autonomie et les choix du patient et la nécessité de les respecter. Il convient ainsi d'obtenir le consentement du patient avant de procéder à des tests ou à un traitement génétiques.

Les résultats de tests génétiques peuvent intéresser des tiers, des proches, par exemple. La Déclaration de Reykjavik comporte des recommandations sur le traitement des résultats qu'il convient de divulguer afin de ne pas mettre en péril la santé d'une personne.

La Déclaration comprend également des préconisations portant sur l'utilisation des données issues des recherches génétiques, des observations secondaires ou fortuites et des tests destinés au grand public. Elle couvre les thérapies géniques et les manipulations génétiques à des fins sanitaires. Elle rappelle en outre l'opposition ferme de l'AMM au clonage d'êtres humains à des fins de procréation et à la manipulation génétique de cellules germinales, qui continuent de présenter des risques scientifiques et ne sauraient être assimilés à des soins de santé.

Extraits d'articles du CSP concernant les compétences requises pour proposer et effectuer un examen des caractéristiques génétiques

L'encadrement

Article L1131-3. Modifié par LOI n°2021-1017 du 2 août 2021 - art. 37

« (…) Sous réserve des dispositions du dernier alinéa de l'article L. 1131-2-1, sont seuls habilités à procéder à des examens des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins médicales les praticiens agréés à cet effet par l'Agence de la Biomédecine mentionnée à l'article L. 1418-1 dans des conditions fixées par voie réglementaire. Les personnes qui procèdent à des examens des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins de recherche scientifique sont agréées dans des conditions fixées par voie réglementaire »

Article R1131-5

« (…) Chez un patient présentant un symptôme d'une maladie génétique, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. Chez une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. Cette consultation est effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe se dote d'un protocole type de prise en charge et se déclare auprès de l'Agence de la bio-médecine selon des modalités fixées par décision du directeur général de l'agence. Les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur ou chez un majeur sous tutelle que si celui-ci ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates (…) »

Article L1132-1. Modifié par LOI n°2021-1017 du 2 août 2021 - art. 32

« (…) Le conseiller en génétique, sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique, participe au sein d'une équipe pluridisciplinaire :

1° A la ddélivrance des informations et conseils aux personnes et à leurs familles susceptibles de faire l'objet ou ayant fait l'objet d'un examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales défini à l'article L. 1131-1, ou d'une analyse aux fins du diagnostic prénatal défini à l'article L. 2131-1 (…) »

L'information

- Droit des personnes à l'information sur leur état de santé, y compris les mineurs

Article L1111-2 du CSP. Modifié par LOI n°2016-41 du 26 janvier 2016 - art. 7
« (…) toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. … Cette information incombe à tout professionnel de santé dans le cadre de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables. Seules l'urgence ou l'impossibilité d'informer peuvent l'en dispenser. Cette information est délivrée au cours d'un entretien individuel. La volonté d'une personne d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic doit être respectée, sauf lorsque des tiers sont exposés à un risque de transmission. Les droits des mineurs ou des majeurs sous tutelle mentionnés au présent article sont exercés, selon les cas, par les titulaires de l'autorité parentale ou par le tuteur. Ceux-ci reçoivent l'information prévue par le présent article, sous réserve des articles L. 1111-5 et L. 1111-5-1. Les intéressés ont le droit de recevoir eux-mêmes une information et de participer à la prise de décision les concernant, d'une manière adaptée soit à leur degré de maturité s'agissant des mineurs (…) »

Article L1111-7 (modifié par ordonnance n°2018-20 le 17 janvier 2018- art 2)
« (…) Toute personne a accès à l'ensemble des informations concernant sa santé détenues, à quelque titre que ce soit, par des professionnels et établissements de santé (…) »

- Droit des personnes se voir communiquer les informations concernant sa santé au décours d'une recherche

Article L1122-1. Modifié par Ordonnance n°2018-1125 du 12 décembre 2018 - art. 21
« (…) La personne dont la participation est sollicitée est informée de son droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant sa santé, détenues par l'investigateur ou, le cas échéant, le médecin ou la personne qualifiée qui le représente (…). ».

- Information/adhésion/acceptation/refus d'un mineur pour la participation à une recherche. Cas du mineur devenant majeur en cours de recherche

Article L1122-2 Modifié par Ordonnance n° 2020-232 du 11 mars 2020 - art. 1
« (…) I Les mineurs non émancipés (…) sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à la recherche impliquant la personne humaine est recherchée. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation.
II (…) Lorsqu'une personne mineure se prêtant à une recherche devient majeure dans le cours de sa participation, la confirmation de son consentement est requise après délivrance d'une information appropriée. (…) Lorsqu'à la date de la fin de la recherche, la personne mineure qui s'y est prêtée a acquis la capacité juridique, elle devient personnellement destinataire de toute information communiquée par l'investigateur ou le promoteur (…) »

- Examen génétique à partir de prélèvements effectués à d'autres fins

Article L1130-5 Création LOI n°2021-1017 du 2 août 2021 - art. 24

« (…) I. En application du III de l'article 16-10 du code civil, l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins de recherche scientifique peut être réalisé à partir d'éléments du corps de cette personne prélevés à d'autres fins lorsque cette personne, dûment informée du programme de recherche, au sens de l'article L. 1243-3 du présent code, n'a pas exprimé son opposition. (…)

III. Lorsque la personne est un mineur, l'opposition est exprimée par les parents investis de l'exercice de l'autorité parentale ou, le cas échéant, par le tuteur. (…) »

- Information de la famille en cas découverte d'un variant génétique susceptible d'entrainer la proposition de soins ou de mesures de prévention

Article L1131-1. Modifié par LOI n°2021-1017 du 2 août 2021 - art. 15

« (…) I- *Préalablement à la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne, le médecin prescripteur informe celle-ci des risques qu'un silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés si une anomalie génétique grave dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins était diagnostiquée. Il prévoit avec elle, dans un document écrit qui peut, le cas échéant, être complété après le diagnostic, les modalités de l'information destinée aux membres de la famille potentiellement concernés afin d'en préparer l'éventuelle transmission. Si la personne a exprimé par écrit sa volonté d'être tenue dans l'ignorance du diagnostic, elle peut autoriser le médecin prescripteur à procéder à l'information des intéressés dans les conditions prévues au* II

En cas de diagnostic d'une anomalie génétique grave, sauf si la personne a exprimé par écrit sa volonté d'être tenue dans l'ignorance du diagnostic, l'information médicale communiquée est résumée dans un document rédigé de manière loyale, claire et appropriée, signé et remis à cette personne par le médecin (...) ».

SECTION 14 GENETIC TESTING

"(…) Genetic testing may generate validated and clinically useful results, or conversely, results not associated with any known treatment or preventive measure; results may also be of unclear or unknown significance or be incidental findings linked to conditions unrelated to the original diagnostic. The information can reveal the patient's susceptibility to a disease, treatment response or carrier status. This information may relate to the patient's health or future reproductive choices, or to other family members. As a consequence, genetic testing disclosure may represent a benefit, or a risk or burden for participants. Minors participating in a trial are entitled to access any information collected on their health, but disclosure of genetic findings in particular requires precautions, or expert counselling (…)"

Propositions du CERPed pour la mise en œuvre d'une recherche génétique dans le cadre d'une RIPH

Le CERPed propose qu'il soit précisé, dans l'encadrement de la recherche sur les caractéristiques génétiques chez le mineur, les points suivants:

1- Information du patient sur les enjeux d'une recherche génétique

« Lorsque dans le cadre d'une recherche sur la personne humaine, -hors recherche sur des collections biologiques ne permettant pas la levée de l'anonymat-, l'examen de gènes sans relation avec la pathologie de la personne concernée est envisagé, **la personne qui se prête à cette recherche devra recevoir par un médecin qualifié** (conformément à l'article L1131-3 du CSP) **l'information** préconisée par les « Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales » **concernant**: La finalité ou les finalités du test et l'éventualité de la découverte fortuite d'une anomalie génétique avec ses conséquences: possibilités de prévention, de traitement, de diagnostic prénatal; conséquences familiales du résultat du test génétique et information de la parentèle; limites techniques des tests génétiques; délais et modalités de communication des résultats.

2- Caractère optionnel ou obligatoire de l'analyse génétique pour participer à la recherche

La notice d'information devra clairement préciser le caractère optionnel ou obligatoire de ces analyses pour être inclus dans la recherche proposée.

Si l'examen des caractéristiques génétiques est optionnelle, le formulaire de consentement devra être distinct du formulaire de consentement à l'étude principale