

<http://hdl.handle.net/1765/115316>



## Summary / samenvatting



## SUMMARY

With this thesis, I aim to contribute to the optimal inclusion of children in pediatric clinical research in such a way that we can further clinical research to advance scientific knowledge and develop much-needed treatment options for children while protecting children against harm from research.

Ethicists, researchers and physicians have extensively discussed this precarious balance between advancement and protection in pediatric research. However, how do children and their parents view this balance? Do they also weigh the possible harms against the benefits when they are approached for participation in clinical research? Or do they have other reasons and put other factors into the equation? Because children and their parents are the key decision-makers and children are ultimately the ones participating and undergoing the risk and burden of the research, it seems obvious that their views about this balance are crucial.

Why do children and parents want to participate (or not)? What are their motivations and what is important to them in their decision? What expectations do they have of participation? Answers to these questions are indispensable in order to incorporate their views into the pediatric research enterprise and tailor the process of recruitment and informed consent to their needs and perspectives. When we know why children and parents consent or dissent to research and what elements they use in their decision, we know what they attach importance to in their decision. From this data, we learn which information they want and need to make a valid informed decision. This information helps us to increase both the moral and instrumental value of informed consent in pediatric clinical research; we obtain more *informed* consent and probably *more* informed consent.

Therefore, the **main research aims** of this thesis are as follows:

1. To explore children's and their parents' motivations, views and expectations during recruitment and informed consent processes in pediatric clinical research.
  - What are their motivations to consent/assent to participation in pediatric clinical research? What factors influence their decisions?
  - What are their views on recruitment and informed consent?
  - What are their expectations of research?
2. To analyze these motivations, views and expectations and the factors that shape them from an ethical and legal perspective.

3. To develop a normative framework to support research professionals in the ethically sound inclusion of children in pediatric clinical research. This framework tailors the process of recruitment and informed consent to the perspective and the needs of children and their parents, who have the key role in decisions on research participation.

**Chapter 2** sketches the European regulatory landscape for pediatric clinical research and shows how specific ethical issues regarding clinical research with children, such as informed consent/assent and risk-benefit thresholds, are incorporated into relevant legislation.

This chapter focusses on three documents: the European Convention on Human Rights and Biomedicine (also called the Oviedo Convention); Directive 2001/20/EC (also called the Clinical Trials Directive); and Regulation (EC) No. 1901/2006 (also called the Pediatric Regulation). In addition, this chapter discusses major ethical concerns in pediatric clinical research, with a focus on the acceptability of research risks and the informed consent process. In a short addendum I explain the new upcoming European Clinical Trials Regulation.

**Chapter 3** gives an overview of the ethical challenges that arise when planning and conducting clinical research with a specifically vulnerable group of children, namely, critically ill children in the Pediatric intensive care unit (PICU). This chapter discusses ethical challenges concerning study design, informed consent and risk and burden and proposes several solutions to these ethical challenges.

The informed consent process at a PICU is a challenge due to the stressful environment for parent and child and the frequently occurring need to act acutely. Alternative forms of informed consent have been developed taking into account the unpredictable reality of the acute critical care environment and are discussed in this chapter. Furthermore, as with any research in children, burden and risk should be minimized also in the PICU. This chapter demonstrates recent developments in sample collection and analysis that should be considered in the design of studies in the PICU. Despite the difficulties inherent to clinical research in critically ill children, ethically sound research resulting in relevant and generalizable data is possible. This chapter states how.

**Chapter 4** reviews the empirical literature concerning the motivations of children and their parents to consent or dissent to pediatric clinical drug research. This chapter provides a comprehensive overview of the motivating and discouraging factors that

influence children's and their parents' decisions to participate in pediatric clinical drug research reported in the empirical literature.

Relevant empirical studies were identified from searches in 6 databases and subsequently screened and selected for analysis. Results were aggregated and presented by use of qualitative meta-summary. 38 studies fulfilled the selection criteria and were of sufficient quality for inclusion in the qualitative meta-summary. Most frequently mentioned motivating factors for parents were: health benefit for child, altruism, trust in research, and relation to researcher. Most mentioned motivating factors for children were: personal health benefit, altruism and increasing comfort. Fear of risks, distrust in research, logistical aspects and disruption of daily life were mentioned most by parents as discouraging factors. Burden and disruption of daily life, feeling like a 'guinea pig' and fear of risks were most mentioned as discouraging factors by children.

**Chapter 5** reports on a qualitative interview study aimed at gaining insight into children's and their parents' motivations, views and expectations during the process of recruitment and informed consent for pediatric clinical research. This interview study presents perspectives from three different hospital settings: children and their parents in pediatric oncology, pediatric pulmonology (subdivision: cystic fibrosis) and the PICU.

I interviewed children and their parents who had been asked to participate in clinical research and had had an informed consent conversation (N=34). Children and their parents attach more importance to burden than to risk when they need to decide about participation in clinical research. The anticipated burden of participating is most frequently mentioned as motivating or discouraging for their decision to participate. However they have a very broad notion of burden. This burden also includes traveling to the hospital and needing time off from work or school (an emphasis on logistical burden). The interviews revealed also that they outsource their concerns about risk and have a great deal of trust in their treating physicians and research professionals. They expect only safe and sound research to be offered to them. Additionally, parents and children often refer to helping other or future children and science as important considerations in their decisions. The design of pediatric clinical research and especially the recruitment and informed consent process can be ameliorated by the findings presented in this chapter. This way, research will be better in line with the preference of children and parents, and children and their parents will be better equipped to make a decision about participation.

**Chapter 6** reports on a qualitative focus group study aimed to explore parents' perspectives on decisions to participate in pediatric clinical research. This focus group study was

performed with 16 parents recruited from the general public to add the intuitions and motivations of non-professionalized (non-hospitalized) parents to the body of empirical evidence.

We explored their perspectives on the (hypothetical) decisions to participate in pediatric clinical research. Group discussion revealed that: parents conflate clinical research and clinical care; they do not grasp the trajectory of pediatric drug development; current ethical guidelines are in line with their protective intuitions; and benefit for their child is the most important factor in their decision. The results presented in this chapter teach us that research professionals should be aware of the knowledge gap of parents, the pitfalls of jargon, and unintended false expectations.

**Chapter 7** discusses the phenomenon of gatekeeping in the recruitment for pediatric clinical research. Gatekeeping is a practice in which research professionals have implicit inclusion and exclusion criteria that lead to not approaching all eligible research participants.

Our research into participation in pediatric clinical trials identified reasons why professionals engage in gatekeeping; these are e.g. protection of the child and prejudiced beliefs about the choice the child or parent will make. Although gatekeeping might be understandable, we argue it is not desirable because of the negative implications this practice entails (e.g. it denies children a choice, might introduce inclusion bias and introduces unfair distribution of risk and benefit). This chapter calls upon pediatric professionals to be aware of the many negative implications of their reluctance and in principle to refrain from the problematic practice of gatekeeping.

**Chapter 8** discusses the different types of trust that children and their parents have in the research enterprise illustrated with empirical results from the interview study presented in chapter 5. This chapter also sketches how this trust influences their decision-making and how it emphasizes the necessity of prior review of a research ethics committee and its filtering task.

We argue in this chapter that patients' trust confirms the rationale and necessity for the current model of research ethics that consists of more than informed consent, as consent can only be asked for after a review process by a research ethics committee. We substantiate this statement with results from the interviews with parents and children about their willingness to participate in research presented in chapter 5.

**Chapter 9** concludes this thesis with a general discussion in which I combine the main findings of the preceding chapters into a normative framework for research professionals to include children in an ethically sound manner in pediatric clinical research.

This chapter starts with an overview of the steps in the research enterprise before children can participate in research. Before a research proposal reaches potential participants (and their parents), other ethical decisions related to the research have been made on which the potential research participants and their parents have no influence. Only then potential participants and their parents make a decision about participation. I call those decisions, 'gates' in the research enterprise. Consecutively, I propose a framework that tailors the process of recruitment and informed consent to the perspectives and needs of children and their parents. This framework addresses five elements: 1) who is asked; 2) who asks; 3) focus on motivating and discouraging factors; 4) prevent and correct misconceptions; 5) informed consent as a continuous process. I conclude this chapter with some developments in clinical research that necessitate new research efforts, policy changes and new ethical guidance. I discuss: digital technologies in informed consent, alternative forms of informed consent, combining research protocols, creation of readiness cohorts and the implementation of learning health care systems.





## SAMENVATTING

Met dit proefschrift beoog ik bij te dragen aan de optimale inclusie van kinderen in medisch-wetenschappelijk onderzoek; op een zodanige manier dat we adequate wetenschappelijke kennis genereren en de hoognodige behandelingsopties voor kinderen ontwikkelen, terwijl we tegelijkertijd ook kinderen beschermen tegen schade door hun deelname aan onderzoek.

Ethici, onderzoekers en artsen hebben al uitgebreid gediscussieerd over dit precaire evenwicht tussen vooruitgang en bescherming bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen. Maar hoe zien kinderen en hun ouders dit evenwicht? Wegen zij ook de mogelijke nadelen af tegen de voordelen wanneer ze worden benaderd voor deelname aan onderzoek? Of hebben ze andere redenen en spelen andere factoren een rol in hun afweging? Aangezien kinderen en hun ouders een sleutelrol hebben in de beslissing en kinderen uiteindelijk degenen zijn die deelnemen aan onderzoek en het risico en de belasting van het onderzoek ondergaan, zijn hun opvattingen over dit evenwicht cruciaal.

Waarom willen kinderen en ouders meedoen (of niet)? Wat zijn hun motivaties en wat is voor hen belangrijk in de beslissing? Welke verwachtingen hebben ze van deelname? Antwoorden op deze vragen zijn onmisbaar om hun opvattingen mee te nemen in de ontwikkeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen. Hiermee kunnen we het proces van werving en informed consent aanpassen aan hun behoeften en perspectieven. Als we weten waarom kinderen en hun ouders toestemmen geven voor deelname aan onderzoek en welke elementen zij in hun beslissing gebruiken, weten we wat zij belangrijk vinden en wat zij nodig hebben voor een valide geïnformeerde beslissing. Deze informatie helpt ons om zowel de morele als de instrumentele waarde van informed consent in medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen te vergroten. Zo komen we tot meer *geïnformeerde* toestemming en waarschijnlijk *méér* geïnformeerde toestemmingen.

De belangrijkste **doelstellingen** voor dit proefschrift zijn dan ook:

1. Het verkennen van de motivaties, opvattingen en verwachtingen van kinderen en hun ouders tijdens de werving en het informed consent proces in medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen.
  - Wat zijn hun motivaties om toestemming te geven voor deelname? Welke factoren beïnvloeden hun beslissing?
  - Wat zijn hun opvattingen over de werving en het informed consent proces?
  - Wat zijn hun verwachtingen van deelname aan het onderzoek?

2. Het analyseren van deze motivaties, opvattingen en verwachtingen en de factoren die daar invloed op uitoefenen vanuit een ethisch en juridisch perspectief.
3. Een normatief kader ontwikkelen om onderzoeksprofessionals te ondersteunen bij het ethisch verantwoord includeren van kinderen in medisch-wetenschappelijk onderzoek. Dit kader laat zien hoe we het proces van werving en informed consent zo goed mogelijk kunnen laten aansluiten bij het perspectief en de behoeften van kinderen en hun ouders.

**Hoofdstuk 2** schetst het Europese landschap van regelgeving voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen en laat zien hoe specifieke ethische kwesties voor onderzoek met kinderen zijn opgenomen in deze regelgeving (zoals informed consent en de aanvaardbaarheid van risico en belasting bij onderzoeksdeelname).

Dit hoofdstuk richt zich op drie documenten: het Europees Verdrag inzake de rechten van de mens en de biogeneeskunde (ook wel het Verdrag van Oviedo genoemd); Richtlijn 2001/20/EC (ook wel de Europese Richtlijn Geneesmiddelenonderzoek genoemd); en Verordening (EG) Nr. 1901/2006 (ook wel de Pediatrische Verordening genoemd). Daarnaast behandelt dit hoofdstuk de belangrijkste ethische aspecten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen, met een focus op de aanvaardbaarheid van onderzoeksrisico's en het informed consent proces. In een kort addendum bij dit hoofdstuk bespreek ik de nieuwe Europese Verordening Geneesmiddelenonderzoek.

**Hoofdstuk 3** geeft een overzicht van de ethische uitdagingen die zich voordoen bij het opzetten en uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek met een specifiek kwetsbare groep kinderen, namelijk kritisch zieke kinderen op een pediatrische Intensive Care (kinder-IC). Dit hoofdstuk behandelt ethische uitdagingen met betrekking tot onderzoeksdesign, informed consent en belasting en risico van deelname en suggereert verschillende oplossingen voor deze ethische uitdagingen.

Het informed consent proces op een kinder-IC is een uitdaging door de stressvolle omgeving voor ouder en kind en de vaak voorkomende noodzaak om acuut te handelen. Alternatieve vormen van informed consent zijn mogelijk waarbij rekening wordt gehouden met de onvoorspelbare realiteit van de acute zorgomgeving (bijv. deferred consent). Deze komen in dit hoofdstuk aan de orde. Bovendien moeten, net als bij al het medisch-wetenschappelijk onderzoek, belasting en risico ook bij onderzoek op de kinder-IC geminimaliseerd worden. Dit hoofdstuk beschrijft enkele innovatieve onderzoeksmethoden om dit te doen. Ondanks de moeilijkheden die inherent zijn aan

medisch-wetenschappelijk onderzoek met kritisch zieke kinderen, is ethisch verantwoord onderzoek op de kinder-IC mogelijk. Dit hoofdstuk stelt voor hoe.

**Hoofdstuk 4** betreft een systematisch literatuuronderzoek over de motivaties van kinderen en hun ouders om toestemming te geven voor deelname aan pediatrisch geneesmiddelenonderzoek. Dit hoofdstuk biedt een uitgebreid overzicht van de motiverende en ontmoedigende factoren die van invloed zijn op de beslissingen van kinderen en hun ouders.

Relevante artikelen zijn verzameld uit zes databases en vervolgens gescreend en geselecteerd voor beantwoording van de onderzoeksvraag. De resultaten zijn verzameld en gepresenteerd aan de hand van een kwalitatieve metasamenvatting. 38 studies voldeden aan de selectiecriteria en waren van voldoende kwaliteit om te worden opgenomen in de kwalitatieve metasamenvatting. De meest genoemde motiverende factoren voor ouders waren: gezondheidsvoordeel voor het kind, altruïsme, vertrouwen in onderzoek en relatie tot de onderzoeker. De meest genoemde motiverende factoren voor kinderen waren: persoonlijk gezondheidsvoordeel, altruïsme en verbetering van comfort. Angst voor risico's, wantrouwen jegens onderzoek, logistieke aspecten en verstoring van het dagelijks leven werden door ouders het meest genoemd als ontmoedigende factoren. Belasting en verstoring van het dagelijks leven, het gevoel een 'proefkonijn' te zijn en angst voor risico's werden het meest genoemd als ontmoedigende factoren bij kinderen.

**Hoofdstuk 5** presenteert de resultaten van een kwalitatieve interviewstudie opgezet om inzicht te krijgen in de motivaties, opvattingen en verwachtingen van kinderen en hun ouders tijdens het proces van werving en informed consent voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen. Deze interviewstudie beschrijft perspectieven vanuit drie verschillende ziekenhuisafdelingen: kinderoncologie, kinderlongziekten (divisie: cystische fibrose) en de kinder-IC.

Ik interviewde kinderen en hun ouders die waren gevraagd om deel te nemen aan medisch-wetenschappelijk met kinderen en een informed consent gesprek hadden gehad (N = 34). De resultaten lieten zien dat kinderen en hun ouders de belasting van het onderzoek meer laten meewegen in hun beslissing over onderzoeksdeelname dan het risico. De verwachte belasting bij deelname wordt het meest genoemd als motiverend of ontmoedigend voor hun beslissing om deel te nemen. Ze hebben echter een zeer breed begrip van belasting. Kinderen en ouders verstaan veel zaken onder belasting, zoals ook het reizen naar het ziekenhuis of vrij moeten nemen van school of werk (veelal de nadruk op logistieke belasting). Uit de interviews bleek ook dat zij hun bezorgdheid over risico's 'uitbesteden' en veel vertrouwen hebben in hun behandelend artsen

en onderzoeksprofessionals. Zij gaan ervanuit dat ze alleen onderzoeksprotocollen voorgelegd krijgen die adequaat en veilig zijn. Tenslotte verwijzen ouders en kinderen vaak naar het helpen van andere en/of toekomstige kinderen en een bijdrage aan de wetenschap als belangrijke overwegingen bij hun beslissingen. De opzet van medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen en in het bijzonder het proces van werving en informed consent is te verbeteren met behulp van de bevindingen in dit hoofdstuk. Op deze manier zullen studies meer in overeenstemming zijn met de wensen van kinderen en ouders, en zullen kinderen en hun ouders beter toegerust zijn om een beslissing te nemen over mogelijke deelname.

**Hoofdstuk 6** rapporteert de resultaten van een kwalitatieve studie met focusgroepen, opgezet om de perspectieven van ouders te verkennen, als zij moeten beslissen om hun kind deel te laten nemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Deze focusgroep studie werd uitgevoerd met 16 ouders geworven uit de algemene bevolking om de intuïties en motivaties van niet-geprofessionaliseerde ouders toe te voegen aan de empirische literatuur.

We onderzochten hun perspectieven op (hypothetische) beslissingen om hun kind deel te laten nemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Uit de focusgroepen bleek dat: ouders onderzoek en zorg door elkaar halen; ze het traject van geneesmiddelenontwikkeling niet begrijpen; de huidige ethische richtlijnen in overeenstemming zijn met hun beschermende intuïties; en voordeel voor hun kind de belangrijkste factor in hun beslissing is. De resultaten die in dit hoofdstuk worden gepresenteerd, laten zien dat onderzoeksprofessionals zich bewust moeten zijn van de kenniskloof van ouders, de valkuilen van jargon en onbedoelde valse verwachtingen.

**Hoofdstuk 7** bespreekt het verschijnsel *gatekeeping* bij het werven van deelnemers voor medisch wetenschappelijk onderzoek met kinderen. *Gatekeeping* is een praktijk waarbij onderzoeksprofessionals impliciete inclusie- en exclusiecriteria hanteren die leiden tot het niet benaderen van alle geschikte potentiële deelnemers.

Ons onderzoek naar deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen identificeerde redenen waarom professionals *gatekeeping* toepassen; deze zijn bijvoorbeeld bescherming van het kind en overtuigingen over de keuze die het kind of de ouder zal maken. Hoewel *gatekeeping* misschien begrijpelijk is, roept dit hoofdstuk onderzoeksprofessionals op zich bewust te zijn van de vele negatieve implicaties (bijvoorbeeld het ontnemen van een keuze, introductie van inclusiebias en oneerlijke verdeling van risico en voordeel van onderzoeksdeelname) en in principe af te zien van deze problematische praktijk.

**Hoofdstuk 8** bespreekt de verschillende soorten vertrouwen die kinderen en hun ouders hebben in onderzoek, geïllustreerd met empirische resultaten van de interviewstudie gepresenteerd in hoofdstuk 6. Dit hoofdstuk schetst ook hoe dit vertrouwen van invloed is op hun besluitvorming en hoe essentieel de filtertaak en toetsing van protocollen door een medisch-ethische toetsingscommissie is.

We beargumenteren in dit hoofdstuk dat het vertrouwen van patiënten de rationale en de noodzaak bevestigt van het huidige model van onderzoeksethiek. Dat bestaat immers uit meer dan geïnformeerde toestemming: toestemming kan alleen kan worden gevraagd na een beoordelingsproces door een medisch-ethische toetsingscommissie. We onderbouwen deze verklaring met resultaten van de interviews met ouders en kinderen over hun bereidheid om deel te nemen aan onderzoek gepresenteerd in hoofdstuk 5.

**Hoofdstuk 9** sluit dit proefschrift af met een algemene discussie waarin ik de belangrijkste bevindingen van de voorgaande hoofdstukken combineer tot een normatief kader voor onderzoeksprofessionals om kinderen op een ethisch verantwoorde manier te includeren in medisch-wetenschappelijk onderzoek. Dit kader laat zien hoe we het proces van werving en informed consent zo goed mogelijk kunnen laten aansluiten bij het perspectief en de behoeften van kinderen en hun ouders.

Het hoofdstuk begint met een overzicht van de stappen in de opzet van onderzoek voordat kinderen aan onderzoek kunnen deelnemen. Voordat een onderzoeksvoorstel potentiële deelnemers (en hun ouders) bereikt, zijn er andere ethische beslissingen in relatie tot het onderzoek genomen waarop de potentiële onderzoeksdeelnemers en hun ouders geen invloed hebben. Daarnaast nemen zij uiteraard ook zelf een beslissing over deelname. Ik noem die beslissingen *gates*. Vervolgens stel ik een normatief kader voor dat de werving en het informed consent proces afstemt op de perspectieven en behoeften van kinderen en hun ouders. Dit kader behandelt vijf aspecten: 1) wie wordt gevraagd; 2) wie vraagt; 3) motiverende en ontmoedigende factoren; 4) misconcepties; 5) informed consent als continu proces. Ik sluit dit hoofdstuk af met enkele ontwikkelingen in medisch-wetenschappelijk onderzoek die vragen om nieuwe onderzoeksinspanningen, beleidswijzigingen en nieuwe ethische richtlijnen. Ik bespreek: digitale technologie in informed consent, alternatieve vormen van informed consent, het combineren van onderzoeksprotocollen, het creëren van *readiness cohorts* en de implementatie van *learning healthcare systems*.