

Gemeinsame Empfehlungen zur Kostenermittlung und -abschätzung in pädiatrischen klinischen Studien

Zusammenfassung

Die Durchführung von klinischen Prüfungen in der Pädiatrie ist essentiell für die Verbesserung der Arzneimitteltherapie bei Kindern. In Europa werden pädiatrische klinische Prüfungen seit 2007 durch die European Paediatric Regulation gefördert; trotzdem besteht nach wie vor ein hoher Bedarf an qualitativ hochwertigen klinischen Studien.

Der personelle und zeitliche Aufwand bei der Durchführung von klinischen Prüfungen entsprechend den EU-Verordnungen 536/2014 und 745/2017 ist im Vergleich zu anderen Studien, wie z.B. Beobachtungsstudien, erheblich größer. Es ist wichtig, dass dieser Mehraufwand des Prüfenzentrums auch unter Berücksichtigung des EU-Beihilferechts vollkostendeckend vergütet wird. Bei pädiatrischen Studien ist es bei der Kostenermittlung des Mehraufwands notwendig, die besonderen Anforderungen der Kinder- und Jugendmedizin zu berücksichtigen.

Im Rahmen des paneuropäischen pädiatrischen Studiennetzwerks c4c/GermanNetPaeT beschäftigte sich eine Arbeitsgruppe mit spezifischen Aspekten der Kostenkalkulation, um pädiatrische Studienzentren bei der internen Kostenermittlung ebenso wie nachfolgend auch bei der Erstellung des Finanzierungsbedarfes für industrielle Sponsoren oder öffentliche Förderer zu unterstützen.

In Workshops erarbeitete die Arbeitsgruppe ein Kostenkalkulationstemplate, welches sich inhaltlich von den „Gemeinsamen Empfehlungen zur Erstellung einer Gesamtleistungsrechnung“ von Deutscher Hochschulmedizin, dem Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS-Netzwerk) und dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) ableitet.

Durch die Abschätzung des konkreten Zeitbedarfs für Maßnahmen und Untersuchungen im Rahmen einer Beispielstudie wurden die Hintergründe des erhöhten Zeitbedarfs erörtert und zusammen mit den Studienzentren eine Liste mit Hinweisen für die Kostenkalkulation erstellt. Die im Detail benannten Pädiatrie-spezifischen Aspekte sollen das Verständnis für die besondere Problematik höherer Kosten für klinischen Prüfungen mit Kindern und Jugendlichen und die Notwendigkeit einer dementsprechend angemessenen Vergütung erhöhen. Durch diese transparente und nachvollziehbare Darstellung der höheren Finanzbedarfe sowohl für die Studienzentren als auch die finanziellen Unterstützer soll langfristig die qualitativ hochwertige Durchführung von klinischen Prüfungen in pädiatrischen Studienzentren gefördert werden.

Schlüsselwörter: Pädiatrie, klinische Studien, Kostenkalkulation

Gabriele Ahne^{1,2,3}

Julia Nagel⁴

Axel R. Franz⁵

Antje Neubert³

Kristina Schachtrup⁶

Simone Helms⁷

Sebastian Klammt⁴

Matthias Schwab^{1,2,8}

1 Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie (IKP), Stuttgart, Deutschland

2 German Network for Paediatric Trials (GermanNetPaeT), Stuttgart, Deutschland

3 Zentrale für klinische Studien in der Pädiatrie, Universitätsklinikum Erlangen, Deutschland

4 KKS-Netzwerk e.V. Berlin, Deutschland

5 Center for Paediatric Clinical Studies (CPCS), Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland

6 Zentrum Klinische Studien, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Universität Freiburg, Deutschland

7 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Münster, Deutschland

8 Abteilung Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland

Hintergrund

Die Durchführung von klinischen Prüfungen in der Pädiatrie ist essentiell für die Verbesserung der Arzneimitteltherapie bei Kindern. Dies betrifft sowohl die Off-label-Medikation, d.h. nicht für Kinder zugelassene Arzneimittel, als auch neue Arzneimittel. Im stationären Bereich werden Off-label-Verschreibungen in bis zu 69% der behandelten Fälle eingesetzt [1]. Viele Therapien sind damit nicht systematisch evaluiert, womit entwicklungsbedingte Besonderheiten bei Kindern, die die Pharmakokinetik bzw. die Pharmakodynamik betreffen, z.T. unberücksichtigt bleiben. Entwicklungsbedingte Besonderheiten betreffen z.B. die altersabhängige Nieren- und Leberfunktion sowie die unterschiedliche Ausprägung von arzneimittelmetabolisierenden Enzymen bzw. Arzneimitteltransportern [2]. Zudem fehlen häufig adäquate pädiatrische Arzneiformen, die bei den kleinen Patienten appliziert werden können [3].

Um die Entwicklung von Arzneimitteln und Therapien von Kindern zu fördern und eine angemessene Zulassung solcher Arzneimittel sicherzustellen, gilt seit 2007 die Europäische Kinderarzneimittelverordnung (European Pediatric Regulation). Zwar konnten bereits positive Effekte der European Paediatric Regulation gezeigt werden, trotzdem besteht nach wie vor ein hoher Bedarf an der Durchführung klinischer Prüfung im Rahmen der Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder und Jugendliche, insbesondere für Erkrankungen, die nur Kinder betreffen [4]. Verzögerungen bei der Vorbereitung von klinischen Prüfungen haben viele Gründe, unter anderem tragen dazu langwierige Vertragsverhandlungen zwischen Studienzentren und Sponsoren bei. Entsprechend der Empfehlung des Wissenschaftsrats der Bundesregierung in Deutschland von 2018 haben das Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS-Netzwerk), die Deutsche Hochschulmedizin und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) Mustervertragsklauseln erarbeitet, die als Orientierung und Ausgangspunkt für die Vertragsgestaltung zwischen akademischen Institutionen und industriellen Sponsoren gelten. Damit werden bestimmte, stetig wiederkehrende vertragliche Regelungen in Verträgen zur Durchführung von klinischen Prüfungen beispielhaft zusammengestellt, wie zum Beispiel vertrauliche Informationen, Haftung, Beendigung bzw. Kündigung eines Vertrages und Veröffentlichungen. Diese Mustervertragsklauseln wurden 2023 überarbeitet und enthalten auch Formulierungen zu Aspekten des Datenschutzes und des Schutzes geistigen Eigentums [5].

Vor Beginn einer klinischen Prüfung muss ein Studienvertrag abgeschlossen werden, der auch die Vergütung des studienbedingten Mehraufwandes zwischen Sponsor und Studienzentrum regelt. Der personelle und zeitliche Mehraufwand ist im Vergleich zu anderen Studien, z.B. Beobachtungsstudien, bei klinischen Prüfungen entsprechend den EU-Verordnungen 536/2014 [6] und 745/2017 [7] erheblich größer. Entsprechend dem Beihilferecht muss für alle studienbedingten Aufgaben eine vollkostendecken-

de Vergütung für das Prüfzentrum als Auftragsforschung sichergestellt werden.

In Deutschland erfolgt eine Kostenkalkulation für pädiatrische Studien studienspezifisch im Sinne einer Aufwandsabschätzung in den einzelnen Zentren, wobei an universitären Standorten vielfach eine Unterstützung durch lokale klinische Studienzentren angeboten wird. Die Gemeinsamen Empfehlungen zur Erstellung einer Gesamtleistungsrechnung von Deutscher Hochschulmedizin, KKS-Netzwerk und vfa (Verband Forschender Arzneimittelhersteller) sind dabei hilfreich, insbesondere um diejenigen Tätigkeiten im Rahmen klinischer Prüfungen zu berücksichtigen, die im Studienprotokoll i.d.R. nicht aufgeführt sind [8].

Pädiatrische Arzneimittelstudien erfordern im Vergleich zu Studien im Erwachsenenalter einen zusätzlichen, v.a. zeitlichen Aufwand, der bei der Kostenkalkulation in besonderer Weise berücksichtigt werden muss. Eine Unterschätzung dieses Zeitaufwands ist häufig der Fall [9]. Initiale Vorstellungen von industriellen Sponsoren (Erstangebote) zur Vergütung berücksichtigen häufig diesen spezifischen Mehraufwand nicht und stehen daher oft einer kostendeckenden Studiendurchführung entgegen. Die entsprechenden Anpassungen in den Vertragsverhandlungen sind daher nicht selten sehr zeitintensiv.

Arbeitsgruppe zur Kostenkalkulation – conect4children – GermanNetPaeT

Conect4children (c4c) ist ein europäisches Netzwerk mit dem Ziel, die Entwicklung neuer pädiatrischer Arzneimittel und hier v.a. die Durchführung klinischer Arzneimittelstudien zu fördern. Im Rahmen der europäischen Förderung „Innovative Medicines Initiative 2 (IMI2)“, einer Public-Private-Partnership zwischen der Europäischen Union und der europäischen pharmazeutischen Industrie, arbeiten im c4c europaweit 35 akademische und 10 Industriepartner zusammen [10]. In dem paneuropäischen pädiatrischen Studiennetzwerk ist das GermanNetPaeT der deutsche nationale akademische Ansprechpartner, im Rahmen dessen die Arbeitsgruppe „Kostenermittlung und Aufwandsabschätzung bei pädiatrischen klinischen Studien“ etabliert wurde. Durch den intensiven Austausch und die Erarbeitung gemeinsamer Empfehlungen zur Kostenermittlung für pädiatrische Arzneimittelstudien soll eine Grundlage geschaffen werden, die pädiatrischen Studienzentren bei der Kostenkalkulation zu unterstützen und damit das Bewusstsein für den besonderen Zeitaufwand bei der Durchführung von pädiatrischen Arzneimittelstudien bei industriellen Sponsoren und öffentlichen Drittmittelgebern zu schärfen.

Da für jede klinische Studie ein individueller studienspezifischer Mehraufwand berücksichtigt werden muss, war die Erarbeitung einer allgemeinverbindlichen Kostenkalkulationsvorlage nicht Ziel dieser Arbeitsgruppe. Allerdings können Aussagen zu allgemeinen übergreifenden Aspek-

Tabelle 1: Pädiatrische Besonderheiten bei klinischen Prüfungen

Thema	Beschreibung
Patientenzahl	Geringe Anzahl geeigneter Patienten je Prüfzentrum, damit ungünstiges Verhältnis zwischen Bereithaltungskosten und vergüteten Patienteneinschlüssen; besondere Anforderung, gleichzeitig Patienten und beide Eltern über die Studie zu informieren und entsprechende Einwilligungen einzuholen; besonders aufwendig im Falle einer Studie, bei der Patienten im Rahmen von Akutbehandlungen vorgesehen sind
Laufzeit	Oftmals länger auf Grund geringer Patientenzahlen je Prüfzentrum und damit aufwendigerer Rekrutierung, längere Nachuntersuchungszeiträume
Personal	Pädiatrisch geschultes Personal insbesondere für die einzelnen Altersgruppen (z.B. Kinderkrankenpflege mit zusätzlicher Qualifikation als Studienpersonal); bedingt durch lange Laufzeiten der Studie entsteht ein erhöhter Personalaufwand für das Training, da ein Personalwechsel oftmals stattfindet
Prüfgruppen	Meist große Prüfgruppen, damit 24/7 geeignetes Personal verfügbar ist, um die wenigen in Frage kommenden Kinder rekrutieren zu können
Studienspezifische Prozeduren	Viele studienspezifische Prozeduren nehmen mehr Zeit in Anspruch oder sind zusätzlich notwendig (vgl. Tabelle 2)

ten pädiatrischer Prüfungen getroffen und daraus ein resultierender Kostenaufwand geschätzt werden. Die Arbeitsgruppe „Kostenermittlung und Aufwandsabschätzung bei pädiatrischen klinischen Studien“ bestand aus Mitarbeitern/-innen von acht akademischen Studienzentren in Deutschland sowie Vertretern des GermanNet-PaeT, die in mehreren Workshops (04/2019–02/2022) ein Kostenkalkulationstemplate erarbeitet haben.

Ergebnisse

Kostenkalkulationstemplate für ein Prüfzentrum

Das erarbeitete Template zur Kostenkalkulation leitet sich inhaltlich von den „Gemeinsamen Empfehlungen zur Erstellung einer Gesamtleistungsrechnung“ ab [8]. Es gliedert sich in Eckdaten (u.a. Angaben zu Anzahl der Visiten, Rekrutierungszeitraum, Patientenzahl im Prüfzentrum, Stundensätze Personal), Aktivitäten beim Studien-Setup, Flowchart der Visiten (studienspezifische Prozeduren und Untersuchungen), allgemeine Aktivitäten und End-of-Study-Aktivitäten. Zur praktischen Anwendung bei der Kalkulation wurde das Dokument im Excel-Format und die entsprechenden Anwendungshinweise im PDF-Format erstellt.

Die PDF-Version des Kalkulationstemplates kann auf Anfrage durch das GermanNetPaeT zu Verfügung gestellt werden.

Pädiatrische Besonderheiten bei der Kostenabschätzung für ein Prüfzentrum

Pädiatrische klinische Prüfungen sind häufig durch eine geringe Patientenzahl pro Zentrum und damit verbundenen längeren Laufzeiten im Vergleich zu Studien mit erwachsenen Patienten charakterisiert. Auch längere Nachuntersuchungszeiträume sind in der Regel einzupla-

nen. Dies impliziert einen erheblichen kontinuierlichen Mehraufwand (z.B. Training und Aufrechterhaltung des Personals, Aktualisierung des Prüfarztordners). Pädiatrische Studien sind häufig auf zahlreiche Prüfzentren wegen der in einem Zentrum limitierten Anzahl an für die Studie geeigneten Patienten angewiesen. Dennoch muss in jedem Zentrum qualifiziertes Studienpersonal zur Verfügung stehen, um die oftmals wenigen in Frage kommenden Kinder für eine Arzneimittelstudie zu rekrutieren. Diese besondere Situation wird häufig von Sponsoren unterschätzt, da bei klinischen Prüfungen mit Erwachsenen bei Erkrankungen mit einer hohen Prävalenz wie z.B. arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Asthma bronchiale oder Niereninsuffizienz oft wenige Prüfzentren ausreichen, um die Rekrutierung der geplanten Fallzahl sicherzustellen.

Eine Übersicht über relevante pädiatrische Besonderheiten bei klinischen Prüfungen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Um pädiatrische Besonderheiten für die Kostenkalkulation von klinischen Prüfungen zu berücksichtigen, haben fünf Studienzentren der Arbeitsgruppe den Zeitbedarf für ausgewählte studienspezifische Anforderungen bzw. Untersuchungen am Beispiel einer ausgewählten pädiatrischen Studie abgeschätzt [11], [12] und die Hintergründe diskutiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Es ist darauf hinzuweisen, dass die erwähnten Zeitbedarfe auf den Erfahrungen der Beteiligten beruhen und keine allgemeinverbindlichen Zeitangaben darstellen.

Die Beispielstudie hat folgendes Design: Es ist eine multizentrische, randomisierte, offene Studie unter verblinder Endpunktauswertung, bei der die Anwendung von Kortikosteroiden plus intravenösem Immunglobulin (IVIG) und Aspirin im Vergleich zu IVIG und Aspirin zur Vorbeugung von Koronararterienaneurysmen bei Kindern und Jugendlichen mit Kawasaki-Syndrom im Alter zwischen 30 Tagen und 15 Jahren untersucht werden soll. Ziel der Studie ist es zu prüfen, ob Kortikosteroide plus Standardbehandlung zu einem besseren Behandlungserfolg als die Standardbehandlung alleine führen. Die Studieninforma-

Tabelle 2: Abschätzung des Zeitbedarfs für studienspezifische Prozeduren und Untersuchungen der Beispielstudie [11], [12]

Prozedur/Untersuchung	Information zur Beispielstudie	Abgeschätzter Zeitbedarf [min]
Patientenaufklärung und Einwilligung – Eltern	Patienten kommen als Notfall in die Klinik, Einwilligung innerhalb von 24 Std. nach Beginn der Standardtherapie erforderlich, zusätzliche Aufklärung zur Lagerung der Proben und für Begleituntersuchungen (Genetik)	Prüfarzt: 60–180 Study Nurse: 10–60
Patientenaufklärung und Einwilligung – Kind	Patienten kommen als Notfall in die Klinik, kindgerechte altersspezifische Einwilligung innerhalb von 24 Std. nach Beginn der Standardtherapie. Kindgerechte altersspezifische Aufklärung zur Lagerung der Proben und für Begleituntersuchungen (Genetik)	Prüfarzt: 30 Study Nurse: 10–30
Urinanalyse: Probengewinnung und Handling	Teststreifen oder formale Laboranalyse	Prüfarzt: 0–5 Study Nurse: 10–30
Lokales Labor: Blutentnahme und Handling	Hämatologie und klinische Chemie einschließlich CRP und HbA1c	Prüfarzt: 10–25 Study Nurse: 15–75
Spezielle Proben: Blutentnahme, Handling und Management (Storage)	Plasma/Serum, DNA und RNA entsprechend des Labor-Manuals	Prüfarzt: 0–20 Study Nurse: 15–90
Körperliche Untersuchung	Körperliche Untersuchung mit dem Schwerpunkt auf klinischen Symptomen des Kawasaki-Syndroms, Vitalzeichen (Herzfrequenz, Blutdruck), Körpertemperatur (axilläre Messung), Körpergröße	Prüfarzt: 30–45 Study Nurse: 0–75
Rachenabstrich: Probengewinnung, Handling und Management (Storage)	Entsprechend des Labor-Manuals	Prüfarzt: 0–20 Study Nurse: 5–60
Elektrokardiogramm (12-Kanal- EKG)		Prüfarzt: 0–30 Study Nurse: 0–30
Herz-Echokardiographie	Durchführung entsprechend dem Studienprotokoll und Bewertung; zusätzlich zentral bewertet nach Versand der Informationen	Prüfarzt: 30–45 Study Nurse: 0–60
Begleitmedikation	Dokumentation	Prüfarzt: 0–20 Study Nurse: 5–60
Prüfmedikation stationär	IMP (investigational medicinal product)-Management (Apotheke), Ausgabe/Verabreichung und Dokumentation	Prüfarzt: 10 Study Nurse: 15–60
Prüfmedikation ambulant	Überprüfung Patiententagebuch und Dokumentation	Prüfarzt: 10 Study Nurse: 15–60
Telefonvisite		Prüfarzt: 0–45 Study Nurse: 0–90

tionen sind dem EU-Clinical-Trial-Register entnommen, wo die Studie unter der EudraCT-Nummer 2019-004433-17 registriert ist.

Um den angesetzten Zeitaufwand besser zu rechtfertigen, wurde in Tabelle 3 detailliert auf die notwendigen studienspezifischen Maßnahmen eingegangen.

Diskussion und Fazit

Klinische Prüfungen in der Pädiatrie weisen eine Reihe von Besonderheiten auf, die in der Kostenabschätzung zu berücksichtigen sind. Nur durch eine kostendeckende Finanzierung der klinischen Prüfung ist eine entsprechende Qualität und Aussagekraft sicherzustellen. Dieses ist auch schon eine ethische Grundvoraussetzung gegenüber

den Studienteilnehmer/-innen. Auch in der Routineversorgung muss nach der „Ersten Stellungnahme und Empfehlung der Regierungskommission für eine moderne und bedarfsgerechte Krankenhausversorgung“ das Bewusstsein dafür geschaffen werden, dass im Vergleich zur Erwachsenenmedizin der kind- und elterngerechte Gesprächs- und Betreuungsaufwand in der Pädiatrie deutlich höher ausfällt [13]. Dieses trifft insbesondere auch für die Durchführung von Aufklärungsgesprächen und die Einwilligung in klinischen Arzneimittelstudien zu.

Eine realistische Einschätzung der Studiendauer vor Studienbeginn ist essentiell für die kostendeckende Kalkulation. Das entwickelte Kostenkalkulationstemplate erleichtert die Planung des Aufwands für die Gesamtstudiendauer. Die Abschätzung des individuellen Arbeitsauf-

Tabelle 3: Pädiatrische Besonderheiten bei studienspezifischen Prozeduren und Untersuchungen

Prozedur/Untersuchung	Hinweise zu den zeitaufwendigen Aspekten
Patientenaufklärung und Einwilligung	<ul style="list-style-type: none"> • Einholung der Unterschrift beider Eltern, erschwerend kommt hier hinzu, wenn Eltern getrennt leben aber ein gemeinsames Sorgerecht haben oder wenn nur ein Elternteil in der Klinik ist und der zweite Elternteil zuhause die anderen Kinder der Familie betreut • Je nach Alter des Kindes neben einer entsprechenden kindgerechten Information auch Aufklärung und Einwilligung des Kindes erforderlich (assent); erneute Unterschrift des Jugendlichen, wenn während der Studiendauer Volljährigkeit eintritt
Urinanalyse	Bei Windel-/Kleinkindern kann aufwändiges Reinigen und mehrfaches Kleben der Urinbeutel und damit verbundene Zeitverzögerungen notwendig werden, um für die erforderliche Diagnostik geeignetes Probenmaterial in ausreichender Menge zu erhalten.
Blutentnahme	Je nach Alter, klinischem Zustand und Vorerfahrungen des Kindes besondere Zuwendung erforderlich; ggf. weitere Maßnahmen, wie z.B. säuglinggerechte Fixierung durch Pflegepersonal zur Blutentnahme notwendig
Rachenabstrich	Je nach Alter des Kindes aufwendig mit entsprechender Vorbereitung
Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> • Durchführung beim ruhenden Patienten erforderlich (z.B. Echokardiographie, Sonographie) • Bei unruhigem Kind je nach Zustand und Alter mehrfache Untersuchungszeitpunkte erforderlich, wenn auf eine Sedierung studienbedingt verzichtet werden soll • Durchführung von bestimmten Untersuchungen (z.B. MRT, Endoskopie) erfordert eine Sedierung mit entsprechender Prämedikation unter Berücksichtigung des besonderen klinischen Zustands des Kindes • Berücksichtigung von Schulzeiten, die eine besondere Terminabsprache v.a. bei Follow-up Visiten erforderlich macht und damit für das Studienteam bzw. das für die Durchführung der Untersuchungen benötigte ärztliche Personal eine zusätzliche Herausforderung darstellt • Da Studienassistenz im Normalfall an Wochenenden bzw. Feiertagen sowie außerhalb üblicher Arbeitszeiten nur begrenzt zur Verfügung steht, ist ein zusätzlicher Engpass einzuplanen.
Kommunikation	Generell größerer Zeitaufwand für die Kommunikation mit Kindern und Eltern
Begleitung der Kinder	Erhöhter Zeitaufwand für begleitende Maßnahmen durch das Studienpersonal bei Untersuchungen, die nicht auf der Patientenstation durchgeführt werden können.
Dosisberechnung der Prüfmedikation	Größerer Aufwand für Dosisberechnung und Vorbereitung der Prüfmedikation
Telefonvisiten	Oftmals sehr aufwendig, da Informationen von Kindern i.d.R. von der zur Verfügung stehenden Zeit der Eltern abhängig ist, die bei solchen Telefonaten unterstützen. Darüber hinaus sind Telefonvisiten mit Eltern oftmals dadurch limitiert, dass eine gleichzeitige Beaufsichtigung des Kleinkindes während des Gesprächs den Informationsinhalt erheblich einschränkt und deswegen mehr Zeit für das Gespräch eingeplant werden muss.
(e)Diary	Durchführung je nach Alter und Zustand des Kindes von Eltern und Kind erforderlich mit wiederholten altersentsprechenden Informationen zum korrekten Ausfüllen solcher Abfragen. Überprüfung der Dokumentation von Kind und Eltern ist notwendig.
Compliance	Zusätzliche Gespräche erforderlich, um Compliance-Aspekte bei Eltern und Kindern zu berücksichtigen. Mitunter erschwerte Situation, v.a. mit Jugendlichen in der Pubertät

wandes für die Bearbeitung von unerwünschten Ereignissen (z.B. serious adverse events (SAE)), Monitoringvisiten oder Audits und den damit anfallenden Kosten vor Studienbeginn stellt häufig eine besondere Herausforderung dar. Daher scheint eine Vergütung dieser Leistungen nach der tatsächlich angefallenen Anzahl entsprechend einer vorab abgestimmten Erstattung zielführend und sinnvoll. Zusammenfassend sollen die beschriebenen spezifischen Kostenaspekte von pädiatrischen Studien gegenüber den klinischen Prüfungen bei Erwachsenen das Verständnis für die besondere Problematik wecken und die Notwendigkeit einer dementsprechend angemessenen Vergütung

für klinischen Prüfungen bei Kindern verdeutlichen. Dies soll als Argumentationsgrundlage gegenüber industriellen Sponsoren und anderen Förderern dienen, um eine angemessene und kostendeckende Vergütung klinischer pädiatrischer Prüfungen zu ermöglichen. Nur mit einem gemeinsamen Verständnis aller Beteiligten über die bei pädiatrischen Studien gegenüber anderen klinischen Prüfungen erhöhten, aber auch begründeten Kosten kann langfristig die qualitativ hochwertige Durchführung von klinischen Arzneimittelstudien in der Pädiatrie und somit die evidenzbasierte Therapie auch von Kindern und Jugendlichen in Deutschland und Europa gesichert werden.

Anmerkungen

Förderung

Das Projekt wurde durch die Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking unter der Finanzhilfvereinbarung Nr. 777389 gefördert. Das Joint Undertaking erhält Unterstützung durch die Forschungs- und Innovationsinitiative Horizon 2020 der Europäischen Union und durch die European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA).

Haftungsausschluss

Die Veröffentlichung gibt die Meinung der Autor/-innen wieder und weder die Innovative Medicines Initiative noch die Europäische Union, EFPIA oder assoziierte Partner sind für die Nutzung der darin enthaltenen Informationen verantwortlich.

Danksagungen

Die „Gemeinsame Empfehlungen zur Kostenermittlung und -abschätzung in pädiatrischen klinischen Studien“ wurden innerhalb einer Arbeitsgruppe des GermanNetPaeT (German Network for Paediatric Trials) 2019–2022 im Rahmen des paneuropäischen Projektes c4c (conect4children) erarbeitet und sind in Englisch und Deutsch verfügbar. Das KKS-Netzwerk e.V. hat das GermanNetPaeT im Rahmen des c4c Projekts unterstützt. G. Ahne und M. Schwab werden unterstützt von der Robert Bosch Stiftung, Stuttgart.

Arbeitsgruppe

An der Arbeitsgruppe waren insgesamt beteiligt:

- Ahne, G. Dr., IKP Stuttgart, Project Management GermanNetPaeT
- D'Amario, A., CPCS Tübingen
- Franz, A. Prof., CPCS Tübingen
- Grählert, X. Dr., KKS Dresden
- Helms, S., Universitätsklinikum Münster
- Klammt, S. PD Dr., KKS-Netzwerk, Berlin
- Köhn, M., ZKS Tübingen
- Lucht, M., KKS-Netzwerk, Berlin
- Maas, S. Dr., CCS Erlangen
- Nagel, J. Dr., KKS-Netzwerk, Berlin
- Neubert, A. Prof., Zentrale für pädiatrische klinische Studien Erlangen
- Neumann, E., IKP Stuttgart, Project Management GermanNetPaeT
- Schachtrup, K. Dr., ZKS Freiburg
- Schneidewind, A., Hauner iPSC München
- Schön, H., ZKS Tübingen
- Schwab, M. Prof., IKP Stuttgart, Leitung GermanNetPaeT

Geteilte Erstautorschaft

Gabriele Ahne und Julia Nagel teilen die Erstautorschaft.

Interessenkonflikte

Die Autor/-innen erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Literatur

1. Weda M, Hoebert J, Vervloet M, Moltó Puigmarti C, Damen N, Marchange S, Langedijk J, Lisman J, van Dijk L. Study on off-label use of medicinal products in the European Union. Utrecht/Bilthoven: NIVEL, epha, RIVM; 2017. Available from: <https://www.nivel.nl/nl/publicaties/1003114>
2. 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 Sep 18;349(12):1157-67. DOI: 10.1056/NEJMra035092
3. Zahn J, Hoerning A, Trollmann R, Rascher W, Neubert A. Manipulation of Medicinal Products for Oral Administration to Paediatric Patients at a German University Hospital: An Observational Study. *Pharmaceutics*. 2020 Jun 23;12(6):583. DOI: 10.3390/pharmaceutics12060583
4. European Commission. State of Paediatric Medicines in the EU: 10 years of the EU Paediatric Regulation. Report from the Commission to the European Parliament and the Council. 2017. Available from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-11/2017_childrenmedicines_report_en_0.pdf
5. KKS-Netzwerk; Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa); Deutsche Hochschulmedizin e.V.; Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.; Bundesverband Medizinischer Auftragsinstitute e.V. Mustervertragsklauseln für klinische Prüfung mit Arzneimitteln unter Verantwortung eines pharmazeutischen Unternehmens (industrieller Sponsor). 2023. Available from: <https://www.kks-netzwerk.de/studiensupport/unterstuetzung/mustervertragsklauseln/>
6. Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG. *Amtsblatt der Europäischen Union*. 2014 May 27.
7. Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates. *Amtsblatt der Europäischen Union*. 2017 May 05.
8. Bruns I, Schade-Brittinger C, Wissing F, Ruppert T, Trillsch M. Joint recommendations for a total services account as a factor in simplifying contracts. *Ger Med Sci*. 2019 Oct 24;17:Doc10. DOI: 10.3205/000276
9. Siapkara A, Fracasso C, Egger GF, Rizzari C, Trasorras CS, Athanasiou D, Turner MA; Working Group Membership. Recommendations by the European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA) Working Group on preparedness of clinical trials about paediatric medicines process. *Arch Dis Child*. 2021 Dec;106(12):1149-54. DOI: 10.1136/archdischild-2020-321433

10. Turner MA, Hildebrand H, Fernandes RM, de Wildt SN, Mahler F, Hankard R, Leary R, Bonifazi F, Nobels P, Cheng K, Attar S, Rossi P, Rocchi F, Claverol J, Nafria B, Giaquinto C. The conect4children (c4c) Consortium: Potential for Improving European Clinical Research into Medicines for Children. *Pharmaceut Med.* 2021 Mar;35(2):71-9. DOI: 10.1007/s40290-020-00373-6
11. Eleftheriou D, Moraes YC, Purvis C, Pursell M, Morillas MM, Kahn R, Mossberg M, Kucera F, Tulloh R, Standing JF, Swallow V, McCormack R, Herberg J, Levin M, Wan M, Klein N, Connon R, Walker AS, Brogan P. Multi-centre, randomised, open-label, blinded endpoint assessed, trial of corticosteroids plus intravenous immunoglobulin (IVIG) and aspirin, versus IVIG and aspirin for prevention of coronary artery aneurysms (CAA) in Kawasaki disease (KD): the KD CAA prevention (KD-CAAP) trial protocol. *Trials.* 2023 Jan 26;24(1):60. DOI: 10.1186/s13063-022-07051-9
12. conect4children. KD – CAAP: Kawasaki Disease Coronary Artery Aneurysm Prevention trial. Available from: <https://conect4children.org/studies-kdcaap/>
13. Regierungskommission für eine moderne und bedarfsgerechte Krankenhausversorgung. Erste Stellungnahme und Empfehlung der Regierungskommission für eine moderne und bedarfsgerechte Krankenhausversorgung: Empfehlungen der AG Pädiatrie und Geburtshilfe für eine kurzfristige Reform der stationären Vergütung für Pädiatrie, Kinderchirurgie und Geburtshilfe (08.07.2022). 2022. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/K/Krankenhausreform/220708_Empfehlung_AG_Paediatrie_und_Geburtshilfe_zu_Paediatrie_und_Geburtshilfe.pdf

Korrespondenzadresse:

Gabriele Ahne
 Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische
 Pharmakologie (IKP), Auerbachstr. 112, 70376 Stuttgart,
 Deutschland
gabriele.ahne@ikp-stuttgart.de

Bitte zitieren als

Ahne G, Nagel J, Franz AR, Neubert A, Schachtrup K, Helms S, Klammt S, Schwab M. Gemeinsame Empfehlungen zur Kostenermittlung und -abschätzung in pädiatrischen klinischen Studien. *GMS Ger Med Sci.* 2024;22:Doc04.
 DOI: 10.3205/000330, URN: urn:nbn:de:0183-0003308

Artikel online frei zugänglich unter

<https://doi.org/10.3205/000330>

Eingereicht: 09.08.2023

Veröffentlicht: 24.04.2024

Veröffentlicht mit Erratum: 17.09.2024

Copyright

©2024 Ahne et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Erratum

Die Abschnitte „Förderung“ und „Disclaimer“ wurden ergänzt.

Joint recommendations on cost calculation and estimation in paediatric clinical trials

Abstract

The conduct of clinical trials in paediatrics is essential to improve drug therapy in children. In Europe, paediatric clinical trials have been supported by the European Paediatric Regulation since 2007, but there is still a great need for high-quality clinical trials.

The personnel and time required to conduct clinical trials in accordance with EU Regulations 536/2014 and 745/2017 is considerably higher compared to other studies, such as observational studies. It is important that this additional workload for the trial centre is fully compensated, also taking into account EU state aid rules. In paediatric trials, it is necessary to take into account the special requirements of paediatric and adolescent medicine when calculating the additional costs.

Within the framework of the pan-European paediatric study network c4c/GermanNetPaeT, a working group dealt with specific aspects of cost calculation in order to support paediatric study centres in internal cost calculation as well as in the subsequent preparation of financing requirements for industrial sponsors or public funders.

In several workshops the working group developed a cost calculation template with the content derived from the “Joint recommendations for a total services account as a factor in simplifying contracts” of the Deutsche Hochschulmedizin (DHM, German University Medicine), the Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS Network, Network of Coordinating Centres for Clinical Trials) and the Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa, German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies).

By estimating the specific time required for measures and investigations as part of a sample study, the background to the increased time required was discussed and a list with aspects to be considered for cost calculation was compiled together with the study centres.

The paediatrics-specific aspects mentioned in detail are intended to increase understanding of the particular problem of higher costs for clinical trials involving children and adolescents and the need for correspondingly appropriate remuneration. This transparent and comprehensible presentation of the higher financial requirements for both the study centres and the financial supporters is intended to promote the high-quality conduct of clinical trials in paediatric study centres in the long term.

Keywords: paediatrics, cost calculation, clinical trial

Gabriele Ahne^{1,2,3}

Julia Nagel⁴

Axel R. Franz⁵

Antje Neubert³

Kristina Schachtrup⁶

Simone Helms⁷

Sebastian Klammt⁴

Matthias Schwab^{1,2,8}

1 Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institute of Clinical Pharmacology (IKP), Stuttgart, Germany

2 German Network for Paediatric Trials (GermanNetPaeT), Stuttgart, Germany

3 Paediatric Clinical Study Centre, University Hospital Erlangen, Germany

4 KKS Network (KKS-Netzwerk e.V.) Berlin, Germany

5 Centre for Paediatric Clinical Studies (CPCS) University Hospital Tübingen, Germany

6 Clinical Trials Unit, Medical Centre University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Germany

7 Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, University Hospital Münster, Germany

8 Department of Clinical Pharmacology, and Pharmacy and Biochemistry, University Tübingen, Germany

Background

The conduct of clinical trials in paediatrics is essential for improving drug therapy in children. This applies both to off-label medication, i.e. drugs not authorised for children, and to new drugs. In the inpatient sector, off-label prescriptions are used in up to 69% of the cases treated [1]. Many therapies have thus not been systematically evaluated, which means that developmental peculiarities in children that affect pharmacokinetics or pharmacodynamics are sometimes not taken into account. Developmental characteristics concern, for example, age-dependent kidney and liver function and the different development of drug-metabolising enzymes and drug transporters [2]. In addition, there is often a lack of adequate paediatric dosage forms that can be administered to young patients [3]. In order to promote the development of medicinal products and therapies for children and to ensure the appropriate authorisation of such medicinal products, the European Paediatric Regulation has been in force since 2007. Although the European Paediatric Regulation has already shown positive effects, there is still a great need to conduct clinical trials as part of the development of medicinal products for children and adolescents, especially for diseases that only affect children [4].

There are many reasons for delays in the preparation of clinical trials, including lengthy contract negotiations between study centres and sponsors. In accordance with the recommendation of the German Science and Humanities Council in 2018, the Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS Network, Network of Coordinating Centres for Clinical Trials), the Deutsche Hochschulmedizin (DHM, German University Medicine) and the Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa, German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies) have drawn up model contract clauses that serve as a guide and starting point for drafting contracts between academic institutions and industrial sponsors. They provide examples of certain recurring contractual provisions in contracts for the conduct of clinical trials, such as confidential information, liability, termination or cancellation of a contract, and publications. These model contract clauses were revised in 2023 and wording on aspects of data protection and the rights to results in the context of clinical trials was included [5].

Before the start of a clinical trial, a study agreement must be concluded, which also regulates the compensation of the study-related additional expenses between the sponsor and the study centre. Compared to other studies, e.g. observational studies, the additional personnel and time required for clinical trials in accordance with EU Regulations 536/2014 [6] and 745/2017 [7] is considerably higher. In accordance with state aid rules, for contract research full cost-covering remuneration must be ensured for the trial centre for all study-related tasks.

In Germany, cost calculation for paediatric studies is carried out on a study-specific basis in the sense of an effort estimation in the individual centres, whereby support is often offered by local clinical study centres at university

sites. The joint recommendations for a total services account as a factor in simplifying contracts by German University Medicine, the KKS Network and the vfa are helpful here, especially in order to take into account those activities within the framework of clinical trials that are not usually listed in the study protocol [8].

Paediatric drug studies require additional time and effort compared to studies in adults, which must be taken into account when calculating costs. This time expenditure is often underestimated [9]. Initial ideas from industrial sponsors (initial proposals) regarding remuneration often do not take this specific additional effort into account and therefore often impede a cost-covering realisation of the trial. The corresponding adjustments in the contract negotiations are therefore often very time-consuming.

Working group on cost calculation – conect4children – GermanNetPaeT

Conect4children (c4c) is a European network with the aim of promoting the development of new paediatric drugs and, in particular, the conduct of clinical drug trials. As part of the European funding programme “Innovative Medicines Initiative 2 (IMI2)”, a public-private partnership between the European Union and the European pharmaceutical industry, 35 academic and 10 industrial partners are working together in c4c across Europe [10]. GermanNetPaeT is the German national academic contact in the pan-European paediatric study network, within the framework of which the working group “Cost and effort estimation for paediatric clinical trials” was established. Through intensive exchange and the development of joint recommendations on cost for paediatric drug trials, the aim is to create a basis to support the paediatric study centres in cost calculation and thus raise awareness of the special time required to conduct paediatric drug trials among industrial sponsors and public third-party funders.

As individual study-specific additional costs must be taken into account for each clinical trial, the development of a generally binding cost calculation template was not the aim of this working group. However, statements can be made on general comprehensive aspects of paediatric trials and the resulting costs can be estimated.

The working group “Cost and effort estimation for paediatric clinical trials” consisted of collaborators from eight academic study centres in Germany and representatives of GermanNetPaeT, who developed a cost calculation template in several workshops (04/2019–02/2022).

Results

Cost calculation template for a study centre

The content of the developed cost calculation template is derived from the “Joint recommendations for a total ser-

Table 1: Paediatric particularities in clinical trials

Topic	Description
Number of patients	Small number of suitable patients per trial centre, resulting in an unfavourable ratio between provisioning costs and remunerated patient inclusions; special requirement to inform patients and both parents about the study at the same time and to obtain appropriate consent. This is particularly complex in the case of a study involving patients undergoing acute treatment.
Duration of the study	Often longer due to low patient numbers per trial centre and therefore more complex recruitment, longer follow-up period
Personnel	Paediatrically trained staff, especially for the individual age groups (e.g. paediatric nurses with additional qualifications as study staff); due to the long duration of the study, there is an increased personnel requirement for training, as there is often a change of staff.
Study groups	Mostly large study groups, so that suitable personnel are available 24/7 to recruit the few potential children
Study-specific procedures	Many study-specific procedures take more time or are additionally necessary (see Table 2)

vices account as a factor in simplifying contracts” [8]. It is divided into key data (including information on the number of visits, recruitment period, number of patients in the study centre, hourly rates for personnel), activities during study set-up, flowchart of visits (study-specific procedures and examinations), general activities and end-of-study activities. For practical use in the calculation, the document was created in Excel format and the corresponding instructions in PDF format.

The PDF version of the calculation template can be provided by GermanNetPaeT on request.

Special paediatric features in the cost estimation for a trial centre

Paediatric clinical trials are often characterised by a small number of patients per centre and thus by longer durations compared to studies with adult patients. Longer follow-up periods must also generally be planned. This implies a considerable and continuous additional effort (e.g. training and maintenance of staff, updating the investigator file). Paediatric studies are often dependent on numerous trial centres due to the limited number of patients suitable for the study in one centre. Nevertheless, qualified study personnel must be available at each centre in order to recruit the often small number of eligible children for a drug trial. This particular situation is often underestimated by sponsors, as in clinical trials with adults for diseases with a high prevalence, such as arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, bronchial asthma, or renal insufficiency, a few trial centres are often sufficient to ensure recruitment of the planned number of cases.

An overview of relevant paediatric particularities in clinical trials is given in Table 1.

In order to take account of paediatric particularities for the cost calculation of clinical trials, five study centres of the working group have estimated the time required for selected study-specific requirements or examinations using the example of a selected paediatric study [11],

[12] and discussed the background. The results are summarised in Table 2. It should be noted that the time requirements mentioned are based on the experience of the participants and do not represent generally binding time estimates.

The sample study has the following design: it is a multi-centre, randomised, open-label study with blinded end-point evaluation to investigate the use of corticosteroids plus intravenous immunoglobulin (IVIG) and aspirin compared to IVIG and aspirin for the prevention of coronary artery aneurysms in children and adolescents with Kawasaki syndrome aged between 30 days and 15 years. The aim of the study is to test whether corticosteroids plus standard treatment lead to a better treatment outcome than standard treatment alone. The study information is taken from the EU Clinical Trial Register, where the study is registered under the EudraCT number 2019-004433-17. In order to better justify the time required, Table 3 provides a detailed description of the necessary study-specific measures.

Discussion and conclusion

Clinical trials in paediatrics have a number of particularities that need to be taken into account when estimating costs. Appropriate quality and informative value can only be ensured if the clinical trial is financed to cover the costs. This is also a basic ethical requirement for the trial participants. According to the “Erste Stellungnahme und Empfehlung der Regierungskommission für eine moderne und bedarfsgerechte Krankenhausversorgung“ (first statement and recommendation of the government commission for modern and demand-orientated Hospital Care), in routine care, too, awareness must be created that, compared to adult medicine, the amount of child- and parent-appropriate consultation and care required in paediatrics is significantly higher [13]. This also applies in particular to the provision of information and consent for clinical drug trials.

Table 2: Estimation of the time required for study-specific procedures and examinations in the sample study [11], [12]

Procedure/examination	Information on the sample study	Estimated time required [min]
Patient information and consent – parents	Patients come to the clinic as an emergency, consent required within 24 hours of the start of standard therapy, additional information on the storage of samples and for accompanying tests (genetics)	Investigator: 60–180 Study nurse: 10–60
Patient information and consent – child	Patients come to the clinic as an emergency, child-appropriate age-specific consent within 24 hours of the start of standard therapy. Child-appropriate, age-specific information on the storage of samples and for accompanying examinations (genetics)	Investigator: 30 Study nurse: 10–30
Urinalysis: sample collection and handling	Test strips or formal laboratory analysis	Investigator: 0–5 Study nurse: 10–30
Local laboratory: blood collection and handling	Haematology and clinical chemistry including CRP and HbA1c	Investigator: 10–25 Study nurse: 15–75
Special samples: blood collection, handling and management (storage)	Plasma/serum, DNA and RNA according to the laboratory manual	Investigator: 0–20 Study nurse: 15–90
Physical examination	Physical examination focussing on clinical symptoms of Kawasaki syndrome, vital signs (heart rate, blood pressure), body temperature (axillary measurement), height	Investigator: 30–45 Study nurse: 0–75
Throat swab: sample collection, handling and management (storage)	According to the laboratory manual	Investigator: 0–20 Study nurse: 5–60
Electrocardiogram (12 channel ECG)		Investigator: 0–30 Study nurse: 0–30
Cardiac echocardiography	Conduct according to the study protocol and evaluation; additionally evaluated centrally after sending the information	Investigator: 30–45 Study nurse: 0–60
Concomitant medication	Documentation	Investigator: 0–20 Study nurse: 5–60
Investigational medication inpatient	Investigational medicinal product (IMP) management (pharmacy), dispensing/administration and documentation	Investigator: 10 Study nurse: 15–60
Investigational medication outpatient	Review of patient diary and documentation	Investigator: 10 Study nurse: 15–60
Telephone visit		Investigator: 0–45 Study nurse: 0–90

A realistic estimate of the duration of the study before the start of the trial is essential for a cost-covering calculation. The developed cost calculation template facilitates the planning of the effort for the total duration of the study. Estimating the individual workload for processing of adverse events (e.g. serious adverse events (SAEs)), monitoring visits or audits and the associated costs before the start of the study is often a particular challenge. It therefore seems appropriate and sensible to remunerate these services according to the actual number of services performed in line with a pre-agreed reimbursement. In summary, the described specific cost aspects of paediatric studies compared to clinical trials in adults are intended to raise awareness of the particular problems and clarify the need for appropriate remuneration for clinical trials in children. This is intended to serve as a basis for argumentation vis-à-vis industrial sponsors and other funders in order to enable appropriate and cost-covering

remuneration of clinical paediatric trials. Only with a common understanding of all stakeholders about the higher, but also justified costs of paediatric trials compared to other clinical trials can the high-quality conduct of clinical drug trials in paediatrics and thus evidence-based therapy for children and adolescents in Germany and Europe be ensured in the long term.

Notes

Funding

This project has received funding from the Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking under grant agreement no. 777389. The Joint Undertaking receives support from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme and the European

Table 3: Special paediatric features of study-specific procedures and examinations

Procedure/examination	Notes on the time-consuming aspects
Patient information and consent	<ul style="list-style-type: none"> • Obtaining the signature of both parents; this is more difficult if the parents live separately but have joint custody or if only one parent is in the clinic and the second parent is at home looking after the other children in the family • Depending on the age of the child, in addition to child-appropriate information, information and consent of the child is also required (assent); new signature of the young person if they come of age during the study period
Urinalysis	For children with diapers/toddlers, time-consuming cleaning and repeated gluing of the urine bags and the associated time delays may be necessary in order to obtain a sufficient quantity of suitable sample material for the required diagnostics
Blood sampling	Depending on the child's age, clinical condition and previous experience, special care may be required; additional measures may be necessary, e.g. infant-appropriate restraint by nursing staff for blood collection
Throat swab	Depending on the age of the child, time-consuming with appropriate preparation
Investigations	<ul style="list-style-type: none"> • Performance required with the patient at rest (e.g. echocardiography, sonography) • In the case of restless children, multiple examination times may be necessary depending on their condition and age if sedation is to be avoided for study reasons. • The performance of certain examinations (e.g. MRI, endoscopy) requires sedation with appropriate premedication, taking into account the particular clinical condition of the child. • Consideration of school hours, which makes it necessary to make special appointments, especially for follow-up visits, and thus represents an additional challenge for the study team and the medical staff required to carry out the examinations • As study personnel is normally only available to a limited extent at weekends and on public holidays and outside normal working hours, an additional bottleneck must be planned for.
Communication	Generally more time spent communicating with children and parents
Accompanying the children	Increased time required for accompanying measures by study personnel for examinations that cannot be carried out on the patient ward.
Dose calculation of the test medication	Greater effort for dose calculation and preparation of trial medication
Telephone visits	This is often very time-consuming, as information from children is usually dependent on the time available to the parents who are assisting with such telephone calls. In addition, telephone consultations with parents are often limited by the fact that simultaneous supervision of the infant during the call restricts the information content considerably and therefore more time must be scheduled for the conversation.
(e)Diary	Depending on the age and condition of the child, parents and child may need to be provided repeatedly with age-appropriate information on how to complete such questionnaires correctly. Review of child and parent documentation is necessary.
Compliance	Additional discussions required to consider compliance aspects for parents and children. Sometimes more difficult situation, especially for adolescents in puberty

Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA).

Disclaimer

The publication reflects the authors' views and neither the Innovative Medicines Initiative nor the European Union, EFPIA, or any associated partners are responsible for any use that may be made of the information contained therein.

Acknowledgements

The "Joint recommendations on cost calculation and estimation in paediatric clinical trials" were developed within a working group of the GermanNetPaeT (German Network for Paediatric Trials) 2019–2022 as part of the pan-European project c4c (connect4children) and are available in German and English. The KKS-Netzwerk e.V.

supported the GermanNetPaeT as part of the c4c project. G. Ahne und M. Schwab were in parts supported by the Robert Bosch Stiftung, Stuttgart.

Working group

The working group consisted of:

- Ahne, G. Dr., IKP Stuttgart, Project Management GermanNetPaeT
- D'Amario, A., CPCS Tübingen
- Franz, A. Prof., CPCS Tübingen
- Grähler, X. Dr., KKS Dresden
- Helms, S., University Hospital Münster
- Klammt, S. PD Dr., KKS-Netzwerk, Berlin
- Köhn, M., ZKS Tübingen
- Lucht, M., KKS-Netzwerk, Berlin
- Maas, S. Dr., CCS Erlangen
- Nagel, J. Dr., KKS-Netzwerk, Berlin

- Neubert, A. Prof., Centre for Paediatric Clinical Trials Erlangen
- Neumann, E., IKP Stuttgart, Project Management GermanNetPaeT
- Schachtrup, K. Dr., ZKS Freiburg
- Schneidewind, A., Hauner iPSC Munich
- Schön, H., ZKS Tübingen
- Schwab, M. Prof., IKP Stuttgart, Head of GermanNetPaeT

Shared first authorship

Gabriele Ahne and Julia Nagel share first authorship.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

1. Weda M, Hoebert J, Vervloet M, Moltó Puigmarti C, Damen N, Marchange S, Langedijk J, Lisman J, van Dijk L. Study on off-label use of medicinal products in the European Union. Utrecht/Bilthoven: NIVEL, epha, RIVM; 2017. Available from: <https://www.nivel.nl/nl/publicaties/1003114>
2. 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 Sep 18;349(12):1157-67. DOI: 10.1056/NEJMra035092
3. Zahn J, Hoerning A, Trollmann R, Rascher W, Neubert A. Manipulation of Medicinal Products for Oral Administration to Paediatric Patients at a German University Hospital: An Observational Study. *Pharmaceutics*. 2020 Jun 23;12(6):583. DOI: 10.3390/pharmaceutics12060583
4. European Commission. State of Paediatric Medicines in the EU: 10 years of the EU Paediatric Regulation. Report from the Commission to the European Parliament and the Council. 2017. Available from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-11/2017_childremsmedicines_report_en_0.pdf
5. KKS-Netzwerk; Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa); Deutsche Hochschulmedizin e.V.; Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.; Bundesverband Medizinischer Auftragsinstitute e.V. Mustervertragsklauseln für klinische Prüfung mit Arzneimitteln unter Verantwortung eines pharmazeutischen Unternehmens (industrieller Sponsor). 2023. Available from: <https://www.kks-netzwerk.de/studiensupport/unterstuetzung/mustervertragsklauseln/>
6. Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG. *Amtsblatt der Europäischen Union*. 2014 May 27.
7. Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates. *Amtsblatt der Europäischen Union*. 2017 May 05.
8. Bruns I, Schade-Brittinger C, Wissing F, Ruppert T, Trillsch M. Joint recommendations for a total services account as a factor in simplifying contracts. *Ger Med Sci*. 2019 Oct 24;17:Doc10. DOI: 10.3205/000276
9. Siapkara A, Fracasso C, Egger GF, Rizzari C, Trasorras CS, Athanasiou D, Turner MA; Working Group Membership. Recommendations by the European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA) Working Group on preparedness of clinical trials about paediatric medicines process. *Arch Dis Child*. 2021 Dec;106(12):1149-54. DOI: 10.1136/archdischild-2020-321433
10. Turner MA, Hildebrand H, Fernandes RM, de Wildt SN, Mahler F, Hankard R, Leary R, Bonifazi F, Nobels P, Cheng K, Attar S, Rossi P, Rocchi F, Claverol J, Nafria B, Giaquinto C. The conect4children (c4c) Consortium: Potential for Improving European Clinical Research into Medicines for Children. *Pharmaceut Med*. 2021 Mar;35(2):71-9. DOI: 10.1007/s40290-020-00373-6
11. Eleftheriou D, Moraes YC, Purvis C, Pursell M, Morillas MM, Kahn R, Mossberg M, Kucera F, Tulloh R, Standing JF, Swallow V, McCormack R, Herberg J, Levin M, Wan M, Klein N, Cannon R, Walker AS, Brogan P. Multi-centre, randomised, open-label, blinded endpoint assessed, trial of corticosteroids plus intravenous immunoglobulin (IVIg) and aspirin, versus IVIg and aspirin for prevention of coronary artery aneurysms (CAA) in Kawasaki disease (KD): the KD CAA prevention (KD-CAAP) trial protocol. *Trials*. 2023 Jan 26;24(1):60. DOI: 10.1186/s13063-022-07051-9
12. conect4children. KD – CAAP: Kawasaki Disease Coronary Artery Aneurysm Prevention trial. Available from: <https://conect4children.org/studies-kdcaap/>
13. Regierungskommission für eine moderne und bedarfsgerechte Krankenhausversorgung. Erste Stellungnahme und Empfehlung der Regierungskommission für eine moderne und bedarfsgerechte Krankenhausversorgung: Empfehlungen der AG Pädiatrie und Geburtshilfe für eine kurzfristige Reform der stationären Vergütung für Pädiatrie, Kinderchirurgie und Geburtshilfe (08.07.2022). 2022. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/K/Krankenhausreform/220708_Empfehlung_AG_Paediatrie_und_Geburtshilfe_zu_Paediatrie_und_Geburtshilfe.pdf

Erratum

The sections “Funding” and “Disclaimer” were added.

Corresponding author:

Gabriele Ahne
Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institute of Clinical Pharmacology (IKP), Auerbachstr. 112, 70376 Stuttgart, Germany
gabriele.ahne@ikp-stuttgart.de

Please cite as

Ahne G, Nagel J, Franz AR, Neubert A, Schachtrup K, Helms S, Klammt S, Schwab M. Gemeinsame Empfehlungen zur Kostenermittlung und -abschätzung in pädiatrischen klinischen Studien. *GMS Ger Med Sci*. 2024;22:Doc04. DOI: 10.3205/000330, URN: <urn:nbn:de:0183-0003308>

This article is freely available from <https://doi.org/10.3205/000330>

Received: 2023-08-09

Published: 2024-04-24

Published with erratum: 2024-09-17

Copyright

©2024 Ahne et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.