



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht AGAH- Garmisch 27.1. 2002/ 22.04.2002/ Seite: 1

AGAH-Symposium Arzneimittelentwicklung für Kinder

Garmisch-Partenkirchen am 27. 1. 2002

Berichtersteller: Dr. med. C. Kori-Lindner, München

Hintergrund und neue Entwicklungen

Im Unterschied zu Australien, USA, Schweden oder Großbritannien gibt es in Deutschland keine Richtlinien für klinische Prüfungen an Kindern, obwohl hier wie in Großbritannien nicht weniger als 500 Studien pro Jahr an Kindern durchgeführt werden.

Aufgrund der **Entschließung des EU-Rates** vom 14. 12. 2000 über Kinderarzneimittel (2001/C 17/01) und der EG-GCP-Direktive vom 4. 8. 2001 liegt jetzt zur Konsultation vor ein **EU-Verordnungsentwurf** (28. 2. 2002). Die Verordnung "Better Medicines for Children -Proposed regulatory actions on Paediatric medicinal products" soll bis spätestens 2004 verabschiedet werden (Im Internet: <http://pharmacos.eudra.org/F2>, bzw. direkt: http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf).

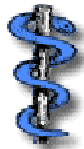
Die **European Organisation for Rare Disorders** (EURORDIS), erweiterte im März 2002 seinen Aufgabenbereich und nahm das Thema "Orphan Medicinal Products to the service of patients affected by rare diseases" auf. Es war für das Jahr 2001 festgestellt worden, dass 66% der COMP-Opinions Kinder betrafen.

Das **Bundesministerium für Gesundheit** (BMG) gab am 11.2.2002 bekannt, dass ein Expertengremium (Zusammensetzung: Kinderärzte, Kinder- und Jugendpsychiater, klinische Pharmakologen, Pharmazeuten und Vertreter von Eltern) eingerichtet wird, um die Behörden auf dem Gebiet der Arzneimittelanwendungen bei Kindern zu beraten.

Symposiumsbericht

Im sehr gut besuchten Symposium wurden Positionen und Vorstellungen von Pädiatern und Prüfärzten, der Industrie und der Zulassungsbehörden für die Verbesserung dieses Umfeldes erläutert. Die Podiumsdiskussion versuchte konstruktive Vorschläge aus praktischer und regulatorischer Sicht zur Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder zu generieren.

Im Verlauf der Tagung wurde deutlich, dass wegen fehlender Informationen und mangelnder Übertragbarkeit von Ergebnissen bei Erwachsenen auf Kinder Arzneimittelstudien bei Kindern notwendig sind, es die heutigen Methoden jedoch erlauben, kinderorientiert zu prüfen. Besonders problematisch ist allerdings in diesem Bereich die Beachtung ethischer und rechtlicher Belange. Bedingt durch die Referentenauswahl, überwiegend Kliniker, lag der Tagungsschwerpunkt im stationären Bereich bei chronisch und/oder schwerkranken Kindern. Die Probleme der niedergelassenen Pädiater, wie off-label-Behandlungen und Studien bei den viel häufigeren akuten pädiatrischen Erkrankungen (akute Bronchitis, Otitis, Sinusitis, Harnwegsinfektion, Verdauungsstörung u. v. a. mehr) durchzuführen sind, fanden keine Berücksichtigung. Es gab auch keine Antworten auf Fragen was zu tun sei, wenn nur ein Elternteil mit dem akut kranken „studieneeigneten“ Kind in die Praxis kommt und sofort behandelt werden muss.



KoLi

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht AGAH- Garmisch 27.1. 2002/ 22.04.2002/ Seite: 2

Eingangs wies Dr. B. **Tönshoff**, Heidelberg auf die **Notwendigkeit von Arzneimittelstudien** hin. Die Arzneimittelanwendung unter „off-label use“ bzw. „non licence use“ in der pädiatrischen Klinik sei mit 40% - 60% nahezu Standardanwendung. In der normalen Kinderpraxis betrage der „off-label use“ 13%, auf der Intensivstation 45% - 80% und bei Neugeborenen bis zu 90%. In 16% kämen Arzneimittel zur Anwendung, die laut Zulassung im Kindesalter kontraindiziert sind.

Bezüglich des Indikationsgebiets waren 49 der 110 von der EU im Jahre 2000 neu zugelassenen Arzneimittel für Erwachsene und Kinder geeignet, jedoch nur 15 der Arzneimittel hatten Angaben zur Anwendung bei Kindern. Dies führe dazu, dass bei potentiell wirksamen Medikamenten ohne entsprechende Daten zur Unbedenklichkeit durch Fehlanwendung (?) das UAW-Risiko bei Kindern und Jugendlichen erhöht sein kann. Als Gründe, dass keine relevanten Studien bei Kindern vorliegen, nannte er das limitierte Marktpotential, die Probleme bei der Patientenrekrutierung insb. bei seltenen Krankheiten und methodische sowie gesetzliche Hürden. Auch würden bestimmte Krankheiten nicht untersucht. Bei pädiatrischen Dosisempfehlungen ist ein Herunterrechnen von der Erwachsenenendosis üblich. Jedoch liegen bei Kindern pharmakokinetische Besonderheiten vor, die mit dem Alter variieren wie z. B. Magensäuresekretion, Metabolismus und Exkretion, die altersabhängige Dosis-Wirkungsbeziehungen zur Folge haben.

Dr. H. **Heinrich**, Berlin berichtete von einer **Statuserhebung zu pädiatrischen Arzneimittelstudien** bei Mitgliedern des VFA (1998 – 2000, nur in Deutschland). Die notwendigen Studien werden außer bei vitalen Indikationen nicht durchgeführt. Von den 96 erfassten Studien wurden 17% bei Frühgeborenen, ein Drittel bei Kleinkindern und ca. die Hälfte bei Kindern / Jugendlichen durchgeführt, Bei 36% der Studien handelte es sich um Impfstoffe, in 17% um die Indikation Asthma und 3% um Krebs. Das Studiendesign war zu 90% randomisiert, zu 45% doppelblind, und zu ca. 30% plazebo-kontrolliert. Nur 10% der Studien waren randomisiert, doppelblind und plazebo-kontrolliert. Grund für die Studie war in 41% das Anstreben eine Zulassung und in 25% Erweiterung der Indikation. Bei 30% der Studien lag keine therapeutische Alternative vor.

Dr. J. **Fegert** nahm **zur Einverständniserklärung bei Kindern** Stellung.

Die Aufklärung spielt sich im Dreieck: Arzt – Eltern - Kind ab, wobei ein „informed consent paradigm“ nur eingeschränkt hilfreich (? anwendbar) ist. Einer korrekten Aufklärung stehen vor allem der Wissensvorsprung von Forschern und Ärzten dem der Eltern und Kindern entgegen. Bei Einholung der Einverständniserklärung bestehen häufig Interessenkonflikte:

- Firmen und Forscher wollen die reibungslose Abwicklung und motivierte Probanden
- Juristen und Ethikkommissionen wollen extensive Information zum Ausschluss von Risiken
- Eltern wollen die bestmögliche Behandlung des Kindes und wollen die vertrauensvolle Beziehung zum Behandler nicht gefährden



KoLi

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht AGAH- Garmisch 27.1. 2002/ 22.04.2002/ Seite: 3

- Kinder haben häufig Angst und brauchen konkrete Informationen über Abläufe und alters entsprechende Informationen zu Grundsatzfragen z. B. bezüglich der Krankheit, der Arzneimittelprüfung o.ä..

Der Arzt steht immer in einem Rollenkonflikt zwischen „Sachlicher Forscher“ und „Fürsorglichen Behandler“. Auch die Abhängigkeitsverhältnisse in Klinik-Hierarchien spielen eine Rolle. Vorsicht ist bei der Einwilligungseinholung immer geboten, denn bei gemeinsamem Sorgerecht muss die Einverständniserklärung von beiden Sorgeberechtigten unterzeichnet werden - auch nach Trennung der Partner.

Die Ergebnisse aus einer Befragung stationär behandelter Kinder und Jugendlicher zeigten, dass sich nur 34% der Patienten (n=111) hinreichend bei der therapeutischen Entscheidung beteiligt fühlten.

Dabei nimmt die **Bioethikkonvention** zum Schutz Einwilligungsunfähiger eindeutig Stellung zum „Vetorecht für Kinder bei der Teilnahme an Studien“, zu den „Informationsrechten“ und zu „Informationen über die Ergebnisse der Studie“. In Art. 6 heißt es dort: „Die Ansicht des Minderjährigen wird als ein mit zunehmendem Alter und mit zunehmender Reife an Bedeutung gewinnender Faktor in die Entscheidung mit einbezogen.“

Zur Unmündigkeit und Mündigkeit stellt §1626 II BGB die Verpflichtung der Eltern fest: „die wachsende Fähigkeit und das wachsende Bedürfnis des Kindes zu selbstständigen und verantwortungsbewusstem Handeln ist zu berücksichtigen“.

Die Aufklärung und Einbeziehung von Kindern muss die Reife, Urteilskraft, Kritikfähigkeit und Entscheidungsfähigkeit berücksichtigen. Nicht generell feststellbar, sondern nur situativ erfassbar, sind Psychopathologie und Erfahrung bei chronischen Erkrankungen.

Die **spezifische Aufklärung für Kinder** muss daher anforderungsspezifisch, krankheitsspezifisch (Krankheitseinsicht. Das Expertenwissen chronisch kranker Kinder ist außerordentlich gross!) und entwicklungsspezifisch sein. Ferner müssen die rechtlichen und ethischen Aspekte, insbesondere das Vetorecht beachtet werden. Unabdingbar ist die Überprüfung, ob die konkrete Aufklärung verstanden wurde.

Fegert fasste zusammen:

- Die Aufklärung ist eine interdisziplinäre Aufgabe
- Die Übersetzung der Informationen in einfache Sprache ist notwendig
- Die Information der Kinder sowie der Respekt vor ihren Persönlichkeitsrechten ist ein Wert an sich, da sie sich dann aktiv mit höherer Compliance und Motivation beteiligen.
- Eine Kontrolle durch Selbsthilfegruppen und Betroffenenverbände sei sinnvoll
- Eine Qualitätskontrolle des Aufklärungsprozesses durch entsprechende Strukturqualität, Prozessqualität (Manualisierung, Video feed-back) und Ergebnisqualität ist notwendig.
- Die Prüfarztausbildung erfordert Kindermodule, die Entwicklungspsychologie und kognitive Verständnisvoraussetzungen lehren und ein praktisches Training kommunikativer Fertigkeiten mit Beziehungsaufbau und Informationsvermittlung sowie die Abstinenz von Drängen auf eine Entscheidung zur Sicherung von Entscheidungsfreiheit beinhalten.



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht AGAH- Garmisch 27.1. 2002/ 22.04.2002/ Seite: 4

- Kenntnisse über ethische und rechtliche Grundlagen können z. B. durch Balintarbeit oder Gruppendiskussionen zu Rollenkonflikten geübt werden.
- Die Dokumentation der Aufklärung muss verbessert werden und den Willen der Patienten einbeziehen.
- „Heute steht noch das sog. „Kinderwohl“ im Vordergrund, es bestehen erhebliche Defizite den „Kinderwillen“ zu erkennen und zu berücksichtigen“.

Prof. Dr. I. **Walter-Sack**, Heidelberg zeigte die **Unsicherheiten bei pädiatrischen Studien und die Konflikte der Prüfarzte** auf und stellte kritische Fragen, die in der Tagung nicht beantwortet werden konnten. Ihr waren wichtig die Punkte: Informationsstand vor / zu Beginn der Studie, medizinische / rechtliche/ethische Vertretbarkeit von Studienmedikation, Plazebogabe und Randomisierung (individueller Nutzen, Nutzen für die Patientengruppe)

Die Positionen zu EU-Direktive und AMG-Novellierung - aus der Sicht der Industrie fasste für den VFA Dr. H.J. **Weber**, Lilly zusammen.

Die EU-Direktive stellt unter Erwägungen Nr. 3 fest: „...*bei Kindern ist es notwendig, klinische Studien durchzuführen ...*“. Pädiater bzw. die Kinder selbst erwarten zur Reduktion von Risiken unerwünschter Behandlungsfolgen entsprechende Angaben in den Produktinformationen sowie neue Dosierungs- / Applikationsformen, und damit die Teilnahme am therapeutischen Fortschritt.

Vermeidung überflüssiger Studien

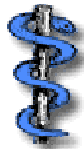
Zwar liefern erst klinische Prüfungen an Kindern die Informationen für die Packungsbeilage oder Fachinformation, die Kinder sind aber nicht nutzlosen Versuchen mit Medikamenten auszusetzen „*Um einen optimalen Gesundheitsschutz zu erzielen, werden weder in der Gemeinschaft noch in Drittländern überholte oder wiederholte Versuche durchgeführt*“ (EU-Directive, (6) der Erwägungen). Dies erfordert eine Analyse bereits vorliegender Daten Erforderlich ist eine Bedarfsklärung von pädiatrischen Studien nach Altersabhängigkeit der Wirkung und pharmakokinetischen Besonderheiten. Es sind festzulegen „Timing“ / Studiendesign / Endpunkte. Zu prüfen sind Verfügbarkeit der Patienten für Studien, biometrische Aspekte, statistische Kompromisse und Gültigkeit von Extrapolationen / Surrogat Endpunkten.

Flexible / beschleunigte Zulassungsverfahren

Die Möglichkeiten von flexiblen bzw. beschleunigten Zulassungsverfahren im pädiatrischen Bereich - analog zu „Flexible Regulatory Approaches“ (FDA Guidance for Industry) - sollten geschaffen und genutzt werden. In der Onkologie böten sich z. B. eine Zulassung auf der Grundlage der Phase II als Variationsverfahren an. Weiterer Erkenntnisgewinn sollte in Post-Marketing Studien (auch IIT?/AWB) gewonnen werden und die Finanzierung der Arzneimittel über die GKV als Routineversorgung erfolgen. Dies sollte aber keine Auswirkungen auf Entwicklungsprogramme bei Erwachsenen haben.

Schutz von Prüfungsteilnehmern

Die Balance zwischen regulatorischen Anforderungen und ethischen Prinzipien sollte gewahrt bleiben. Insbesondere zur Vermeidung widersprüchlicher Ethik-Voten ist eine



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht AGAH- Garmisch 27.1. 2002/ 22.04.2002/ Seite: 5

Pädiatrische Leit- Ethik-Kommission zu fordern mit fachlicher Kompetenz auf dem Gebiet der Pädiatrie „ ... wenn der Prüfplan von einer Ethik-Kommission, die über Kenntnisse auf dem Gebiet der Kinderheilkunde verfügt ... befürwortet wurde ...“ EU-Directive, Artikel 4 h)

Anpassung des AMG an die EU-Directive

In die Paragraphen §§ 40/41 AMG sollte Folgendes zügig übernommen werden: „ ... wenn die klinische Prüfung für die Patientengruppe mit einem direkten Nutzen verbunden ist ...“ EU-Directive, Artikel 4 e). Dies wäre ein Kompromiss gegenüber „unmittelbarer Nutzen für den betroffenen Patienten“ (EU-Directive, (3) der Erwägungen) und kein Widerspruch zu: „ ... wenn die Interessen des Patienten stets über den Interessen der Wissenschaft und Gesellschaft stehen ... „ (EU-Directive, Artikel 4 i)

Kompetenz bei der Planung der Prüfungen

Benötigt werden Infrastrukturen für pädiatrische Studien z. B. Klinische Kompetenz-Zentren, da klinische Prüfungen nicht „nebenbei“ geplant und durchgeführt werden können. Benötigt wird ein geschultes Personal, das für klinische Forschung abgestellt wird. Zur effizienten Durchführung dienen die Infrastrukturen (?) zur Vertragsgestaltung, Organisation, Datenmanagement und „SOPs“. „Bei allen klinischen Prüfungen ... erfolgen Planung, Durchführung und Berichterstattung im Einklang mit den Grundsätzen der guten klinischen Praxis.“ (EU-Directive, Artikel 1, 4)

Minderjährige als Prüfungsteilnehmer

Die Forderung nach klinischen Kompetenz-Zentren für eine kindergerechte Betreuung wird durch die EU-Directive, Artikel 4g gestützt: „ darf eine klinische Prüfung an Minderjährigen nur durchgeführt werden, wenn die klinischen Prüfungen so geplant sind, dass sie unter Berücksichtigung der Erkrankung und des Entwicklungsstadiums mit möglichst wenig Schmerzen, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sind: sowohl die Risikoschwelle als auch der Belastungsgrad müssen eigens definiert und ständig überprüft werden

Stellenwert klinischer Prüfungen in der Gesellschaft

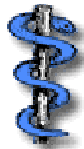
„Aber gerade bei Kindern ist es notwendig, klinische Studien durchzuführen, um die Behandlung dieser Bevölkerungsgruppe zu verbessern.“ (EU-Directive, (3) der Erwägungen). Zur Imageverbesserung klinischer Prüfungen ist deren Nutzen zu vermitteln,. Durch Öffentlichkeitsarbeit der politischen / pädiatrischen Gremien sind „Awareness“ und Akzeptanz bei Eltern und Kindern zu schaffen .

Anreizsysteme für die pädiatrische Forschung

Investitionen im pädiatrischen Bereich müssen in den Unternehmen eine Chance haben , sich gegen andere Investitionen durchzusetzen. Im FDAMA wird „The Pediatric Exclusivity Provision“ geboten. Der FDAMA ist heute schon erfolgreich. Es sind ergänzende Schutzzertifikate (PPC) auch in Deutschland zu fordern.

Zusammenfassung

Die EU-Directive fordert, mit der Arzneimittelentwicklung für Kinder ernst zu machen Hierzu sind noch einige Hürden zu überwinden wie die emotionale durch Darstellung des Nutzens klinischer Forschung, die finanzielle durch eine Schutzfristverlängerung, technische Hürden durch die Verbesserung regulatorischer, ethischer und wissenschaft-



KoLi

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht AGAH- Garmisch 27.1. 2002/ 22.04.2002/ Seite: 6

licher Rahmenbedingungen und der Zusammenarbeit der Industrie mit wissenschaftlichen Einrichtungen.

Die Pädiatrie und Kinder direkt erwarten eine Beteiligung am therapeutischen Fortschritt: Daher wären sinnvoll:

- | | | |
|-----|---------------------------------|---|
| (1) | Pädiatrische Expertenkommission | Beratung relevanter Projekte |
| (2) | Flexible Zulassungsverfahren | Variation, AMG § 28 (3) |
| (3) | Leit - Ethik-Kommission | EU-Directive AMG |
| (4) | Klinische Kompetenznetzwerke | GCP-konforme Durchführung
kindgerechte Betreuung
effiziente Patientenrekrutierung |
| (5) | Öffentlichkeitsarbeit | Akzeptanz von klinischer Forschung |
| (6) | Anreizsysteme | Pediatric Protection Certificate. |

PhD S. **Hirschfeld**, Medical Officer des US Public Health Service, stellte die "**Pediatric Rule**" der USA im Detail vor, die für die EU allerdings nicht immer relevant sind und nicht zutreffen.

Als Ziele in der Pädiatrie nannte er die Sicherstellung von adäquater Produktinformation für Medikamente und biologische Präparate, welche bei Kindern Verwendung finden und die Erstellung von Richtlinien (Leitlinien?) für den sicheren und effektiven Einsatz von Medikamenten in der Pädiatrie.

Die pädiatrischen Medikamente unterstehen in USA folgenden Gesetzen bzw. Rechtsverordnungen: Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), 21 United States Code (U.S.C.) 321-394, Public Health Service Act, Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 (FDAMA) und der FDAMA, Section 111: Pediatric Studies of Drugs (created section 505A of the FD&C Act).

Nach dem **FDA Erneuerungsgesetzes (FDAMA)** Section 111 (November 1997) muss die FDA eine Prioritätenliste bereits zugelassener Medikamente, für die zusätzliche pädiatrische Informationen wünschenswert sind, erstellen und veröffentlichen..

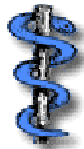
The Act to amend the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act vom 4. 1. 2002 enthält Punkte, die teils noch zu bearbeiten sind.

Der „**Pädiatrische Erlass**“ von 1994 (59 FR 64240, 13. Dezember 1994) fordert für die Extrapolation von Wirksamkeit / Sicherheit bei Erwachsenen auf Kinder, dass Krankheitsverlauf und Medikamentenwirkung (erwünscht und unerwünscht) bei Erwachsenen und Kindern in ausreichendem Umfange ähnlich sind.

Der „**Endgültige Pädiatrische Erlass**“ 1998 (63FR 66632, in Kraft seit 1. 4. 1999) fordert pädiatrische Studien für bestimmte neue und bereits auf dem Markt befindliche Medikamente sowie für biologische Produkte.

Gefordert werden Studien, wenn die Medikamente entweder eine sinnvolle therapeutische Wirkung haben oder häufig, d.h. bei mehr als 50,000 Kindern, verwendet werden. Bei schon zugelassenen Medikamente werden Studien nur dann gefordert, wenn in beiden Fällen darüber hinaus das Fehlen der entsprechenden Produktinformationen ein Risiko darstellt.

Die sinnvolle therapeutische Wirkung wird definiert mit:



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht AGAH- Garmisch 27.1. 2002/ 22.04.2002/ Seite: 7

„Signifikante Verbesserung in der Behandlung, Diagnose oder Prävention einer Erkrankung, im Vergleich zu bereits zugelassenen Medikamenten mit adäquater Produktinformation für die relevante pädiatrische Population. Das Medikament gehört einer Medikamentenklasse und Indikation an, für die zusätzliche therapeutische Möglichkeiten wünschenswert sind“. Pädiatrische Studien müssen dann nicht durchgeführt werden, wenn für eine spezifische Altersgruppe zutrifft, dass die Kriterien für „Sinnvolle therapeutische Wirkung“ **und** „Häufige Benutzung“ für die Altersgruppe nicht erfüllt sind oder der Antragsteller nachweisen kann, dass die geforderten Studien für die Altersgruppe unmöglich oder nicht durchführbar sind, das Produkt bei Kindern einer spezifischen (?) Altersgruppe nicht sicher oder nicht wirksam ist bzw. dass die Bemühungen, eine Formulierung des Medikaments für die entsprechende Altersgruppe herzustellen, gescheitert sind.

Einfluss der ICH / EG-GCP-Richtlinie auf klinische Prüfungen bei Kindern

Dr. Andreas **Franken**, BAH Bonn referierte zu diesem Thema beim DGPharMed-Workshop in Köln am 25.10.2001 und stellte weitere Punkte heraus.

Die **ICH/CPMP- Guideline** unterscheidet zur klinischen Prüfung an Kindern fünf **Altersklassen**: Frühgeborene (nach Gewicht), Neugeborene (0 - 27 Tage), Säuglinge (28 Tage - 23 Monate), Kinder (2 - 11 Jahre) und Heranwachsende (12 bis 16-18 Jahre, je nach Region). Ferner nennt die ICH/CPMP- Guideline drei potentielle **Arzneimittelklassen**: Behandlung bei Krankheiten, die vorwiegend oder ausschließlich bei Kindern vorkommen, die schwerwiegend oder lebensbedrohlich sind, die sowohl bei Erwachsenen und Kindern vorkommen, für die es aber derzeit keine oder nur eingeschränkte Therapiemöglichkeiten gibt und von den beiden ersten Kategorien nicht beschrieben werden. Die **Studienvorgaben** sind differenziert nach Arzneimittelklassen bei Krankheiten, die

- schwerwiegend oder lebensbedrohlich sind, die sowohl bei Erwachsenen und Kindern vorkommen, für die es aber derzeit keine oder nur eingeschränkte Therapiemöglichkeiten gibt:
“Mit Studien bei Kindern kann begonnen werden, nachdem Daten zur Sicherheit vorliegen und der mögliche Nutzen in angemessenem Umfang bewiesen ist“.
(reasonable evidence of potential benefit)
- von den beiden ersten Kategorien nicht beschrieben werden:
“Beginn nach Risiko/Nutzen-Abschätzung so spät wie möglich. Nicht in Phase I. Bei Sicherheitsbedenken sogar erst nach ausreichenden "post-marketing" Studien an Erwachsenen“.

Die EU-Vorgaben zur Vorlage von Daten aus klinischen Prüfungen bei Kindern

Daten sollten vor der Zulassung vorliegen wenn:

- Das Arzneimittel ausschließlich oder hauptsächlich bei Kinder angewandt werden soll.
- Ein neues Arzneimittel aufgrund eines neuen Therapie-Effektes oder der einfacheren Darreichungsform (oral statt Injektion) bei Kindern angewendet werden könnte.
- Das Arzneimittel einen wesentlichen therapeutischen Fortschritt für die Anwendung bei Kindern darstellt.



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht AGAH- Garmisch 27.1. 2002/ 22.04.2002/ Seite: 8

Das Fehlen von Daten bei den o.g. Fällen sollte durch den Antragsteller begründet werden.

Generelle Anmerkungen

- Arzneimittel sollten auf ihre Anwendung bei Kindern hin überprüft werden (Sicherheit, Wirksamkeit und Dosierung).
- Keine Bezahlung für Eltern, Vormund oder die Kinder selber (Ausnahme Reisekosten).
- Die Kinder müssen vollständig über die Studie, ihre Rechte und Pflichten (für Kinder verständlich) aufgeklärt werden.
- Soweit möglich, Vermeidung von Placebokontrollierten Studien.
- Der Wunsch des Kindes nach Ausschluss von der Studie ist unbedingt Folge zu leisten.
- Alle Behandlungen, die schmerzvoll sind oder das Kind ängstigen können sind auf ein Minimum zu reduzieren.
- Alle Verantwortlichen im Verlauf der Studie (Planung und Durchführung) sollten Erfahrung im Umgang mit Kindern besitzen.
- Im Vergleich zu Erwachsenen besitzen Kinder unterschiedliche Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, eine spezifische Pathologie und unterliegen einem Wachstums- und Entwicklungsprozess.

Ausblick

Welche Vorteile ergeben sich?

- Zugang zu neuen und Verbesserung vorhandener Therapien für Kinder.
- Sicherheit bei den Ärzten bezüglich Dosierungshöhe und Dosierungsdauer.
- Sicherheit bei den Patienten aufgrund überprüfter Therapiekonzepte.
- Neue pharmakokinetische und pharmakodynamische Daten in den verschiedenen Altersgruppen.
- 6-monatige Verlängerung der Patentlaufzeit für den Zulassungsinhaber (Original).

Aber:

- CPMP und ICH-Dokumente sind "nur" Guidelines.
- Eine Änderung des AMG ist notwendig.
- Die Änderung anderer Gesetze ist zu prüfen.
- In Deutschland besteht nur eine geringe Erfahrung mit klinischen Prüfungen an Kindern gibt es auch entsprechende Prüfärzte?
- "Lohnt" es sich für den pharmazeutischen Unternehmer klinische Prüfungen an Kindern zu initiieren und zu sponsern?
- Eine zusätzliche Verlängerung der Zeitspanne bis zur Zulassung tritt ein, wenn die Behörde derartige Studien fordert.

Aktuelle Literatur zum Thema

CPMP/ICH/2711/99 (Topic E11) Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (seit Januar 2001 in Kraft).

Für diese CPMP/ICH-Guideline wurde die bisherige CPMP-Guideline CPMP/EWP/462/95 "Note



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht AGAH- Garmisch 27.1. 2002/ 22.04.2002/ Seite: 9

for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in Children" im Januar 2001 außer Kraft gesetzt.

EU-Kommission- Consultation Document (vom 28. 2. 2002): Better Medicines for Children - Proposed Regulatory Actions on Paediatric Medicinal Products"

<http://pharmacos.eudra.org/F2>, bzw. direkt:

http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf.

FDA Modernization Act: <http://www.fda.gov/cder/pediatric/>

US -Best Pharmaceuticals for Children Act (vom 3.1.2001), 1/4/2002 (Public Law No. 107-109) <http://www.fda.gov/cder/pediatric/PL107-109.pdf>

FDAMA, Section 111: Pediatric Studies of Drugs (created section 505A of the FD&C Act):

<http://www.fda.gov/cder/guidance/105-115.htm#SEC.%20111>

FDA-Guidance for Industry "Qualifying for Pediatric Exclusivity Under Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act" (Septemehr 1999):

<http://www.fda.gov/cder/guidance/2891fnl.htm>

FDA Ethics Working Group Consensus Statement on the Pediatric Advisory Subcommittee's (November 15, 1999 Meeting): <http://www.fda.gov/cder/pediatric/ethics-statement.htm>

FDA Pediatric Ethics Working Group Consensus Statement on Pediatric Advisory Subcommittee's (September 11, 2000 Meeting): <http://www.fda.gov/cder/pediatric/ethics-statement-2000.htm>

Fröhlich U: Forschung wider Willen? Rechtsprobleme biomedizinischer Forschung mit nicht-einwilligungsfähigen Personen.

Schriftenreihe Medizinrecht, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1999, 16–20.

Kori-Lindner C.: Klinische Prüfungen an Kindern, FÄPI-Workshop „Arzneimittel in der Schwangerschaft und bei Kindern“ am 29. 1. 1999, Frankfurt FÄPI-Intern1999,2: 13-18

Seyberth, H. W.: Arzneimittelprüfungen: Arzneimittelsicherheit in der Pädiatrie verbessern Dtsch Ärztebl 2001; 97:1877-1880

Sickmüller B.: Kinder in klinischen Prüfungen / Aktueller Sachstand / Stand der Diskussionen / Positionspapier des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Pharm. Ind. 2002; 64: 17-19

Walter-Sack I, Haefeli WE: Qualitätssicherung der pädiatrischen Arzneimitteltherapie durch klinische Studien – ethische und rechtliche Rahmenbedingungen unter Berücksichtigung der spezifischen Bedürfnisse von Kindern.

MedR 2000; 18: 454-463.

Walter-Sack I, Haefeli WE.: Arzneimittelsicherheit auch für Kinder.

Dtsch Ärztebl 2001; 98: A-447- 49

Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer: Stellungnahme „Zum Schutz nicht-einwilligungsfähiger Personen in der medizinischen Forschung“.

Dtsch Ärztebl 1997; 94: B-811–812.

Der folgende Anhang kann ggf. gestrichen werden, wenn Platzbedarf besteht



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht AGAH- Garmisch 27.1. 2002/ 22.04.2002/ Seite: 10

Anhang der Redaktion

aus FÄPI-Workshop „Arzneimittel in der Schwangerschaft und bei Kindern“ am 29. 1. 1999,

Altersabhängige Charakteristika und Besonderheiten

Frühgeborene

(Unterscheidung zwischen untergewichtigen und normalgewichtigen Säuglingen)

- erhöhte Sauerstoffempfindlichkeit
- keine endogenen Energiespeicher
- Ödem- und Azidoseneigung

Früh- und Neugeborene / Säuglinge

- Körperwassergehalt erhöht (70-75% des Körpergewichts)
- erhöhtes Verhältnis des extrazellulären (40% des Körpergewichts) zum intrazellulären Wassergehalt
- erhöhter Wasserumsatz (höhere Durchgängigkeit der Haut)
- geringeres Fettgewebe (15% im Vergleich zum Erwachsenen)
- geringere Skelettmuskel-Masse 25% des Körpergewichts
- Unreife des Atemzentrums
- mangelhafte Temperaturregulierung
- Körperoberfläche zu Körpergewicht erhöht
- verminderte / verkürzte Erythrozytenüberlebensdauer
- Neonatale 4-6 wöchige Adaptationsphase während der Perinatalperiode
- Beeinflussung durch diaplazentar sowie aus der Muttermilch übertragene Substanzen / Medikamente
- höhere Empfindlichkeit der Darmflora

Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder

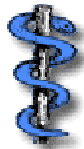
- pH des Magens fluktuiert zwischen neutralen Werten und sauren Werten (Erwachsenenwerte (zu speziell!))
- Schmerzen können weder beschrieben noch lokalisiert werden
- unerwünschte Ereignisse können nicht beschrieben werden
- symptomatische Besserungen können nicht beschrieben werden
mit ca. einem Jahr: Körperwassergehalt erhöht (60% des Körpergewichts), erhöhtes extrazelluläres Körperwasser (28% des Körpergewichts)

Kleinkinder

- Entwicklung / Wachstum von Gehirn (Myelinisierung), Muskulatur, Skelett, Immunsystem, Gewichtszunahme und schulische Entwicklung
- Magenentleerungszeit entspricht ab ca. 6 Monaten derjenigen von Erwachsenen

Kindern (noch keine Zeichen der Pubertät)

- psychomotorische Entwicklungsphase
- Folgendes ist zu speziell und stimmt wahrscheinlich z.T. auch nur bedingt!
- daher
- Beeinflussung / Hemmung der geistigen intellektuellen Entwicklung, der körperlichen Entwicklung und des Knorpel- und Knochenwachstums durch Medikamente möglich



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht AGAH- Garmisch 27.1. 2002/ 22.04.2002/ Seite: 11

Jugendliche (Pubertätszeichen vorhanden; Unterscheidung zwischen präpubertären, pubertierenden und geschlechtsreifen Jugendlichen erforderlich)

- größte Wachstumsperiode für Organ- und Längenwachstum
- Beeinflussung / Hemmung /Beschleunigung der Pubertät und körperlichen Entwicklung durch Hormone und diverse andere Medikamente möglich (siehe oben)

Altersabhängige pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede

Früh- ,Neugeborene und Säuglinge

- unreife Metabolisierung - unterschiedlich verminderte Biotransformation (Oxidation und Glukuronisierung), insbesondere während der ersten zwei Wochen
- (s.1. Zeile) verminderte Proteinbindung / Eiweißbindung
- verminderte glomeruläre Filtration; Erwachsenenwerte der glomerulären Filtration werden mit 2 - 5 Monaten erreicht
- verminderte tubuläre Exkretion
- erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke (Kernikterus) bei erhöhter Gehirndurchblutung
- unvorhersehbare Resorptionsverhältnisse
- geringeres Verteilungsvolumen (stimmt nicht nur hier und hat nur partiell hiermit etwas zu tun!
- Rezeptorfunktionen noch nicht vollständig entwickelt, Ausmaß einer medikamentösen Intervention über Rezeptormechanismen nicht vorhersehbar
- erhöhte Sensitivität gegenüber neuromuskulär blockierenden Substanzen

Kleinkinder

- höhere Metabolisierungskapazität (höhere Esteraseaktivität) während dieser Periode (s.o.) **(trifft nicht auf Jugendliche zu sondern Kinder unter 10-12 Jahren!)**
- erhöhter Metabolismus
- schnellere Elimination (höhere Arzneimitteldosierung pro Körpergewicht oder Körperoberfläche im Vergleich zu Erwachsenen erforderlich)

Tab. 4 RICHTLINIE 2001/20/EG "zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (4. April 2001)

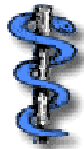
Artikel 4

Minderjährige als Prüfungsteilnehmer

Zusätzlich zu allen relevanten Einschränkungen darf eine klinische Prüfung an Minderjährigen nur durchgeführt werden, wenn

a)

die nach Aufklärung erteilte Einwilligung der Eltern oder des gesetzlichen Vertreters vorliegt. Die Einwilligung muss dem mutmaßlichen Willen des Minderjährigen entsprechen und kann jederzeit widerrufen werden, ohne dass dem Minderjährigen dadurch Nachteile entstehen;



KoLi

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Tagungsbericht AGAH- Garmisch 27.1. 2002/ 22.04.2002/ Seite: 12

- b) der Minderjährige von pädagogisch erfahrenem Personal eine seiner Fähigkeit, dies zu begreifen, entsprechende Aufklärung über die Prüfung, die Risiken und den Nutzen erhalten hat;
- c) der von einem Minderjährigen, der sich eine eigene Meinung bilden kann und die erhaltenen Informationen zu beurteilen weiß, ausdrücklich geäußerte Wunsch, nicht an der klinischen Prüfung teilzunehmen oder sie zu irgendeinem Zeitpunkt zu beenden, vom Prüfer und gegebenenfalls vom Hauptprüfer berücksichtigt wird;
- d) keine Anreize oder finanzielle Vergünstigungen mit Ausnahme einer Entschädigung gewährt werden;
- e) die klinische Prüfung für die Patientengruppe mit einem direkten Nutzen verbunden ist und nur dann, wenn derartige Forschungen für die Validierung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an zur Einwilligung nach Aufklärung fähigen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, unbedingt erforderlich sind. Außerdem müssen sich derartige Forschungen unmittelbar auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem der betroffene Minderjährige leidet, oder ihrem Wesen nach nur an Minderjährigen durchgeführt werden können;
- f) die einschlägigen wissenschaftlichen Leitlinien der Agentur befolgt wurden;
- g) die klinischen Prüfungen so geplant sind, dass sie unter Berücksichtigung der Erkrankung und des Entwicklungsstadiums mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sind; sowohl die Risikoschwelle als auch der Belastungsgrad müssen eigens definiert und ständig überprüft werden;
- h) der Prüfplan von einer Ethik-Kommission, die über Kenntnisse auf dem Gebiet der Kinderheilkunde verfügt oder die sich in klinischen, ethischen und psychosozialen Fragen auf dem Gebiet der Kinderheilkunde beraten ließ, befürwortet wurde; und
- i) die Interessen des Patienten stets über den Interessen der Wissenschaft und der Gesellschaft stehen.