

Klinische Prüfung an Kindern im Spannungsfeld zwischen wissenschaftlichen Anforderungen, der Sicherstellung der korrekten Behandlung und ethischen Aspekten

Die Contergan-Katastrophe beschleunigte weltweit die Verabschiedung restriktiverer Gesetze zur Erlangung der Marktfähigkeit von Arzneimitteln. So wurde in Europa mit der ersten europäischen Richtlinie (65/65/EWG) die Erteilung einer Zulassung für ein Arzneimittel vor Marktzugang durch unabhängige, staatliche Institutionen verpflichtend. Ab 1976, das heißt mit der Verabschiedung des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts, galt diese Verpflichtung auch in Deutschland. Die Arzneimittelhersteller müssen damit die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Medikaments verbindlich nachweisen.

Kinder und Jugendliche haben jedoch in der Folgezeit – im Vergleich zu Erwachsenen – international und auch national nicht in einem entsprechenden Maße von der weiteren Entwicklung des Arzneimittelrechts profitiert, obwohl sie in den 27 Mitgliedsstaaten der Europäischen Union (EU) 20% der Bevölkerung repräsentieren. So fehlt bei 50% der bei Kindern und Jugendlichen verabreichten Arzneimittel noch immer eine speziell auf diese Population beziehungsweise auf die jeweilige Indikation ausgerichtete Zulassung [1]. Dies betrifft insbesondere Arzneimittel, die bei jüngsten und jüngeren Patienten sowie bei Kindern, die einer intensivmedizinischen Behandlung bedürfen, zur Anwendung kommen [2, 3]. Es kann als gesichert gelten, dass Kinder durch die Anwendung von Arzneimitteln außerhalb der durch eine Zulassung wissenschaftlich überprüften Indikationen erheblichen Risiken ausgesetzt sind, das heißt, bei ihnen ist die Inzidenz von Arzneimittelnebenwirkungen erhöht und deren Schweregrad ausgeprägter als bei Erwachsenen [4].

Kinder sind keine kleinen Erwachsenen. Es handelt sich bei ihnen um eine außerordentlich heterogene Bevölkerungsgruppe (vom Frühgeborenen bis zum Adoleszenten) mit einer enormen Bandbreite an Entwicklungsunterschieden sowie an physiologischen, pathophysiologischen und psychischen Unterschieden. Somit ergeben sich in Bezug auf die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik sowie die Toxizität von Wirk- und Hilfsstoffen unterschiedlichste Ausgangssituationen. Besonders hervorzuheben ist die potenzielle Spätfolgenproblematik bei medikamentösen Interventionen in Entwicklungsprozessen.

Die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel [5] (nachfolgend Kinderarzneimittelverordnung beziehungsweise KVO genannt) ist das Ergebnis einer Bestandsaufnahme durch die Europäische Kommission, die festgestellt hat, dass Kinder in der EU mit Arzneimitteln unangemessen versorgt werden. Im Verlaufe des Ausarbeitungsprozesses der KVO wurden auch ethische Bedenken in Bezug auf die Durchführung klinischer Studien an Kindern geäußert. Diese wurden sorgfältig gegen die Risiken abgewogen, Kinder mit Arzneimitteln zu behandeln, die bei ihnen weder auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit noch auf die korrekte Dosierung geprüft worden sind.

Die KVO setzt neue Maßstäbe für die Zulassung neuer oder noch unter Patentschutz stehender Arzneimittel. Sie fordert nicht nur explizit die Durchführung klinischer Prüfungen an Kindern und verweist ausdrücklich auf die Richtlinie 2001/20/EG

[6], die die grundsätzlichen Rahmenbedingungen für klinische Prüfungen festlegt, sondern auch eine Erfassung der vorhandenen Informationen über den gegenwärtigen Gebrauch zugelassener Arzneimittel bei Kindern einschließlich deren Off-Label-Use. In Artikel 41 KVO wird die EMEA aufgefordert, Teile der in der europäischen Datenbank erfassten klinischen Studien an Kindern der allgemeinen Öffentlichkeit zugänglich zu machen. Dies muss noch von der EMEA umgesetzt werden.

Im Folgenden werden zunächst die Anforderungen, die sich aus der KVO an die Zulassung von Arzneimitteln ergeben, dargestellt. Anschließend wird auf die erforderliche Bestandsaufnahme pädiatrisch relevanter Informationen über bereits zugelassene Arzneimittel eingegangen. Zudem werden die Anforderungen an klinische Arzneimittelprüfungen mit Kindern und Jugendlichen dargelegt sowie Verfahren zur Erfassung von Nebenwirkungen in diesen Prüfungen bzw. nach Zulassung des Arzneimittels vorgestellt.

Die Kinderarzneimittelverordnung (EG) Nr. 1901/2006

Verpflichtung zur Durchführung klinischer Studien an Kindern

Pharmazeutische Unternehmer haben seit dem 26.7.2008 die Verpflichtung, bei Einreichung eines Zulassungsantrages für ein neues Arzneimittel – entsprechend Artikel 7 KVO – ein vom Pädiatrieausschuss (PDCO) beurteiltes und von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) genehmigtes pädiatrisches Prüfkonzept (Paediatric In-

vestigation Plan, PIP) vorzulegen. Dieses umfasst auch den Antrag auf Rückstellung (Deferral) oder Freistellung (Waiver). Die Entscheidungen zur Freistellung unterliegen einer regelmäßigen Überprüfung. Für Arzneimittel, die noch einen Patentschutz haben, gilt dies ab 26. Januar 2009 gemäß Artikel 8 KVO bei Anträgen auf eine Erweiterung oder Änderung der Zulassung.

Die Ausnahmen von dieser Vorlagepflicht sind in Artikel 9 KVO abschließend aufgeführt: Zulassungsanträge für Generika, Anträge für Arzneimittel, deren Wirkstoffe für mindestens zehn Jahre in der Gemeinschaft allgemein medizinisch verwendet wurden, sowie Anträge für homöopathische und traditionelle pflanzliche Arzneimittel sind von der PIP-Vorlage befreit.

Artikel 23 KVO verpflichtet die zuständigen nationalen Zulassungsbehörden beziehungsweise die EMEA bei eingehenden Zulassungsanträgen eine Übereinstimmungskontrolle (Compliance Check) durchzuführen, das heißt, ein Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels darf von ihnen nur zur Bearbeitung akzeptiert werden, wenn zwischen dem vom PDCO akzeptierten und von der EMEA beschiedenen PIP und dem vorgelegten Antragsdossier Übereinstimmung besteht. Mit der Verpflichtung zur Vorlage eines pädiatrischen Prüfkonzeptes wurden in der KVO auch folgende Anreize zur Durchführung klinischer Studien an Kindern geschaffen:

- Es wird entsprechend Artikel 36 KVO eine sechsmonatige Verlängerung des Patents oder des ergänzenden Schutz-zertifikats für Arzneimittel gewährt, die unter Artikel 7 oder 8 KVO fallen.
- Für Arzneimittel die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen werden, wird nach Artikel 37 KVO die zehnjährige Frist nach Artikel 8 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 auf zwölf Jahre verlängert.
- Arzneimitteln, die nach Artikel 30 KVO eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung erhalten, wird eine zehnjährige Schutzfrist gewährt.

Die Mitgliedsstaaten sind aufgefordert, zusätzliche Anreize und Bonusse zur Unterstützung der Erforschung, Entwicklung und Verfügbarkeit von Arzneimitteln für die pädiatrische Verwendung bereitzustellen.

Bundesgesundheitsbl 2009 · 52:410–416 DOI 10.1007/s00103-009-0831-7
© Springer Medizin Verlag 2009

B. Lehmann · D. Mentzer · T. Fischer · K. Mallinckrodt-Pape

Klinische Prüfung an Kindern im Spannungsfeld zwischen wissenschaftlichen Anforderungen, der Sicherstellung der korrekten Behandlung und ethischen Aspekten

Zusammenfassung

Die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel ist das Ergebnis der Bestandsaufnahme durch die Europäische Kommission, die festgestellt hat, dass Kinder in der Europäischen Union unzureichend mit Arzneimitteln versorgt werden beziehungsweise versorgt werden können. Die Verordnung betrifft die pharmazeutische Industrie, die Arzneimittel in den Verkehr bringen will, und die Mitgliedsstaaten, die alle bereits vorliegenden Informationen zur Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern erfassen müssen. Für die pharma-

zeutische Industrie besteht nun die Verpflichtung zur Durchführung von klinischen Studien an Kindern für neue Arzneimittel und für Arzneimittel, die noch durch ein Patent geschützt sind. Die Durchführung wird unterstützt durch Anreize und Bonusse. Die Durchführung von klinischen Prüfungen an Kindern setzt voraus, dass die Rahmenbedingungen definiert und die ethischen Grundsätze beachtet und eingehalten werden.

Schlüsselwörter

Klinische Prüfung an Kindern · Rechtliche und ethische Anforderungen · Voraussetzungen · Durchführung und Überwachung

Clinical trials in children – Between the expectations of scientific requirements, the assurance of proven treatment and ethical demands

Abstract

Regulation (EC) No. 1901/2006 of the European Parliament and the Council dated 12 December 2008 on medicinal products for paediatric use is the result of a survey by the European Commission, concluding that children in the European Union are inadequately treated with medicinal products. The Regulation is addressed to the pharmaceutical industry with the intention to place medicinal products on the market and to the Member States to register all information on medicinal products for the treatment of children. The pharmaceutical industry will be obliged

to conduct clinical trials in children for new medicinal products and medicinal products still under patent. This will be supported by incentives and rewards. As a consequence of the requirement to conduct clinical trials in children the framework and conditions have to be defined and ethical considerations have to be respected.

Keywords

Clinical trials in children · Legal and ethical requirements · Preconditions · Conduction and monitoring

Erfassung vorhandener Daten**Erfassung des Arzneimittelgebrauchs bei Kindern**

Die KVO forderte die Mitgliedsstaaten auf, Daten über die derzeitige Anwendung von Arzneimitteln in der pädiatrischen Bevölkerung (In- und Off-Label-Use) zu sammeln und die Europäische Kommission bis zum 26. Januar 2009 entsprechend zu informieren (Artikel 42 KVO). Dies war und ist für alle Mitgliedsstaaten eine Herausforderung, da die vorhandenen Strukturen keine allgemein verbindlichen Vorgaben zur Ermittlung des Off-Label-Use zuließen. In Deutschland werden zu diesem Zweck Kinderkliniken, die Verbände oder Kammern der Apotheken und/oder niedergelassene und in Kliniken tätige Kinderärzte befragt.

Vorlagepflicht für Daten aus bereits abgeschlossenen pädiatrischen Studien

Gemäß Artikel 45 KVO mussten die Daten aus pädiatrischen Studien mit einem zugelassenen Arzneimittel, die bereits vor Inkrafttreten der KVO abgeschlossen wurden, der zuständigen Behörde vom Genehmigungsinhaber bis zum 26. Januar 2008 zur Bewertung vorgelegt werden. Die zuständige Behörde kann dann nach deren Auswertung die Fach- und Gebrauchsinformation aktualisieren und die Genehmigung entsprechend ändern. Dieser Aufforderung sind die Zulassungsinhaber nachgekommen. Die eingegangenen Informationen werden gegenwärtig von der EMA ausgewertet. Es ist vorgesehen, die wissenschaftliche Beurteilung der Daten im Rahmen des Paediatric-Worksharing-Programms durch die Koordinierungsgruppe [7] durchzuführen.

Ergebnisse aus klinischen Studien die die Verwendung eines zugelassenen Arzneimittels in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zum Gegenstand haben, müssen gemäß Artikel 46 KVO der zuständigen Behörde vom Genehmigungsinhaber innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der Studien vorgelegt werden. Dies gilt unabhängig davon, ob der Genehmigungsinhaber eine pädiatrische Indikation beantragen möchte oder nicht. Die zuständige Behörde kann die Fach- und Gebrauchsinformation und die Genehmigung entsprechend ändern. Die Beurteilung der Daten erfolgt auch hier nach

dem für Artikel 45 beschriebenen Paediatric-Worksharing-Programm.

Klinische Prüfungen an Kindern und Jugendlichen

Die grundsätzlichen Anforderungen an die Durchführung klinischer Prüfungen sind in der Richtlinie 2001/20/EG festgelegt. In dieser Richtlinie zur Guten Klinischen Praxis (GCP) wird in mehreren Artikeln auch auf die Besonderheiten der klinischen Prüfungen an Kindern und Jugendlichen hingewiesen. So bedarf es einer besonderen Sorgfalt bei der Einholung der Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung (Artikel 4 „Minderjährige“): Es muss einerseits die Einwilligung der(s) informierten (aufgeklärten) gesetzlichen Vertreter(s) vorliegen. Zudem muss die Teilnahme dem (mutmaßlichen) Willen des Minderjährigen entsprechen. Seine Zustimmung ist einzuholen, sobald ihm die Fähigkeit zugesprochen werden kann, eine altersgerecht formulierte Aufklärung durch pädiatrisch erfahrenes Personal zu erfassen. Diese Fähigkeit erlangen Kinder mit Erreichen des Vorschulalters. Es ist eine Dokumentation der Zustimmung erforderlich. Die Teilnahme kann jederzeit sowohl vom gesetzlichen Vertreter als auch vom Minderjährigen widerrufen werden.

Im klinischen Studien-Protokoll muss ausgeführt werden, wie die Risikoschwelle und der Belastungsgrad definiert und überprüft werden, damit die Studie für das Kind beziehungsweise den Minderjährigen mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden ist. Bezogen auf die erforderlichen Maßnahmen sind die (Schwere der) Erkrankung und der Entwicklungsstand des Kindes zu berücksichtigen. Dies soll eine kontinuierliche Studienteilnahme des Kindes gewährleisten.

Entsprechend GCP dürfen bei Kinderstudien keine Anreize oder finanzielle Vergünstigungen – abgesehen von einer Aufwandsentschädigung – gewährt werden. Die Höhe der Aufwandsentschädigung ist vor Studienbeginn festzulegen.

Zusätzlich wird für die Ethikkommissionen, die klinische Studien an Kindern genehmigen, pädiatrische Expertise entsprechend der Richtlinie 2001/20/EG gefordert. Seit 2004 sind diese Anforderungen im Arzneimittelgesetz (AMG) und der GCP-

Verordnung rechtsverbindlich umgesetzt [8, 9]. So wird in § 42 (1) AMG verlangt, dass für die Beurteilung von Kinderstudien spezielle pädiatrische Fachkenntnisse vorzuweisen und gegebenenfalls pädiatrische Sachverständige hinzuzuziehen bzw. entsprechende Gutachten zu erstellen sind.

§ 40 (4) AMG legt die allgemeinen Voraussetzungen für eine klinische Prüfung bei allen Minderjährigen, unabhängig von ihrem Gesundheitszustand, fest. Hervorzuheben ist, dass bei gesunden (!) Kindern ein Arzneimittel nur dann in der klinischen Prüfung verwendet werden darf, wenn es zum Erkennen oder zum Verhüten von Krankheiten bestimmt und es auch medizinisch indiziert ist. Für Impfstudien an gesunden Kindern ergeben sich besondere Anforderungen an den Einsatz von Placebo und das Studiendesign damit ein Individualnutzen erreicht werden kann. Beispielsweise kann der Kontrollgruppe ein alternativer Impfstoff, der gegen eine andere als die untersuchte Erkrankung schützt, verabreicht werden.

Reine Pharmakokinetik-Studien oder Arzneimittel-Interaktionsstudien sind bei gesunden Kindern nicht erlaubt.

§ 41 (2) AMG beschreibt die besonderen Voraussetzungen für klinische Prüfungen und bezieht sich speziell auf kranke Minderjährige. Mit der 12. AMG-Novelle wurde im § 41 (2) die umstrittene gruppennützige Forschung legalisiert, das heißt, hier muss die Studienteilnahme nicht mehr zwingend mit dem alleinigen, direkten (Individual-)Nutzen für das betroffene erkrankte Kind begründet werden. Vielmehr kann eine Teilnahme auch dann erlaubt sein, wenn die Gruppe der Kinder, die an der betrachteten Krankheit leidet, einen direkten Nutzen von der klinischen Prüfung hat. Bei angenommenem Gruppennutzen muss die Durchführung der klinischen Prüfung zudem für die Bestätigung bereits vorhandener Daten unbedingt erforderlich sein [§ 41 (2b) AMG]. Auch muss sich die Forschung auf einen klinischen Zustand beziehen, an dem der betroffene Minderjährige selbst leidet [§ 41 (2c) AMG]. Selbstverständlich darf auch hier nur die Forschung mit minimalen Risiken und minimalen Belastungen verbunden sein [§ 41 (2d) AMG].

Wissenschaftliche Aspekte

Die Ausgestaltung eines Prüfprotokolls wird von vielen Aspekten beeinflusst, unter

anderem von den Möglichkeiten zur Umsetzung der technischen und statistischen Anforderungen an klinische Studien. Die KVO unterstützt zum Beispiel die Untersuchung von Arzneimitteln zur Behandlung der sogenannten seltenen Erkrankungen (orphan drug disease [10]). In diesen Fällen ist aber die Zahl der für eine klassische klinische Studie zur Verfügung stehenden Patienten meist zu gering, um in einer solchen eine sichere statistische Auswertung der Prüfergebnisse zu ermöglichen. Hier müssen dann gegebenenfalls andere Verfahren oder Maßnahmen zur Prüfung eines Arzneimittels in Betracht gezogen werden

Auch muss berücksichtigt werden, dass die Rekrutierung pädiatrischer Patienten schwieriger sein kann als bei Erwachsenen und dass das Einholen der Einwilligung der beiden gesetzlichen Vertreter sowie des Kindes zeit- und organisationsintensiv ist. Die Studien werden häufig in speziellen Zentren durchgeführt, das heißt, daraus resultierende lange Anfahrtswege können die Teilnahmebereitschaft und -fähigkeit der Patienten beeinflussen. Die Planung von Kinderstudien erfordert spezielle Expertise und Sorgfalt, da insbesondere die pädiatrische Bevölkerungsgruppe nicht mit unnötigen oder im Ergebnis nicht verwertbaren klinischen Arzneimittelstudien belastet werden darf. Auch können spezielle Analyseverfahren für die Untersuchung möglichst kleiner Proben volumina erforderlich werden.

Ein anderer Aspekt ist die Übertragbarkeit diagnostischer Instrumente und akzeptierter Endpunkte aus der Behandlung Erwachsener auf die pädiatrische Population. Es muss die altersgerechte Erfassung von Endpunkten gewährleistet sein (zum Beispiel zur Schmerzeinschätzung, Messung der Lungenfunktion, Blutdruckmessung et cetera). Auch muss der Einsatz von Placebos besonders sorgfältig abgewogen werden. Immer müssen pharmakodynamische und pharmakokinetische Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern sowie zwischen pädiatrischen Subpopulationen berücksichtigt werden (zum Beispiel Einfluss der Reifung von Organsystemen und/oder Rezeptorsystemen). In Studien zur Dosierung sollen kindgerechte, dosiergenaue Darreichungsformen und geeignete Applikationswege ermittelt und damit auch potenzielle toxische Wirkungen von Wirk- und Hilfsstoffen minimiert werden.

In der Richtlinie 2001/20/EG (Artikel 4) findet sich die Aussage, dass (zusätzlich zu allen anderen relevanten Einschränkungen) eine klinische Prüfung an Minderjährigen nur durchgeführt werden darf, wenn die – eigentlich unverbindlichen – wissenschaftlichen Leitlinien der EMEA befolgt werden. Diese Dokumente können über die Startseite der EMEA elektronisch abgerufen werden (EMEA → medicines for children → Paediatric-related information → Scientific guidance). Besondere Schwerpunktthemen betreffen beispielsweise die Durchführung klinischer Prüfungen an Neugeborenen und zu unterschiedlichen Zeiten der Organreifung.

Ethische Aspekte

Die europäische Kommission hat eine Leitlinie zu den besonderen ethischen Aspekten bei klinischen Prüfungen an Kindern und Jugendlichen publiziert [11].

Um bei den Kindern Schmerz, Leiden und Angst zu minimieren, ist nicht nur eine sorgfältige Abwägung beim Einsatz invasiver Maßnahmen erforderlich, sondern auch der Einsatz von Lokalanästhetika – zum Beispiel vor Venenpunktionen – sicherzustellen. Auch ist hier im Studien-Protokoll die maximale Anzahl von Punktionsversuchen zu nennen, wo möglich die Benutzung von Verweilkathetern zu gewährleisten sowie der Einsatz und die Überwachung von Sedierungen zu beschreiben. Wenn möglich, sollte die Erhebung der Studienergebnisse synchron zu den Routineuntersuchungen erfolgen und auch die Verwendung der Ergebnisse aus den Routineuntersuchungen eingeplant werden. Zusätzliche Untersuchungen sind möglichst wenig invasiv zu halten. Die in der Studie zu entnehmenden Blutvolumina sind aufzulisten. Auch ist die Anwendbarkeit hochsensitiver und valider Assays für kleinste Proben volumina oder aber die Möglichkeit zur Bestimmung der zu untersuchenden Parameter aus Speichel und Urin zu prüfen. Es ist pädiatrisch erfahrenes Personal einzusetzen und die adäquate Einrichtung des Zentrums zu prüfen. Es wird empfohlen, die Einschätzung und Überwachung der Risiken in den Begriffen „Wahrscheinlichkeit“, „Ausmaß“ und „Dauer“ anzugeben.

Ein weiterer wichtiger Aspekt sind die Erwartungen der Eltern, die ihre Kinder mit Arzneimitteln behandeln lassen. Im

Prinzip vertrauen Eltern darauf, dass die Arzneimittel, die vom Arzt verordnet werden, sicher und wirksam, sprich umfassend in der entsprechenden Altersgruppe geprüft sind. Entsprechend sind Eltern auch nicht grundsätzlich bereit, ihre Kinder an einer klinischen Studie teilnehmen zu lassen. Sie überdenken diese Haltung jedoch je nach Indikation und/oder dem Schweregrad der Erkrankung ihres Kindes. Die größten Bedenken bezüglich einer Studienteilnahme bestehen bei weniger schwerwiegenden Erkrankungen, seltener aber bei Indikationen im Bereich Onkologie.

Als besonders problematisch wird die Durchführung klinischer Prüfungen mit bekannten Arzneimitteln zur Ermittlung zum Beispiel einer kindgerechten Dosierung angesehen. Von vielen niedergelassenen Ärzten/Kinderärzten wird in diesem Zusammenhang der anfallende bürokratische Aufwand (zum Beispiel zum Einholen der Einwilligungen oder für das Behandlungsmonitoring) beklagt. Hier bleibt die Schere zwischen dem tradierten und akzeptierten Off-Label-Use und dem Anspruch, Kindern nur gut geprüfte Arzneimittel zu verordnen, weiterhin offen.

Eine breitere Akzeptanz für die Notwendigkeit klinischer Prüfungen an Kindern und Jugendlichen bei Eltern und auch Ärzten zu erreichen ist sicher für alle am Prozess Beteiligten eine große Herausforderung.

Netzwerke für pädiatrische Arzneimittel

Um die Zusammenarbeit zu erleichtern und unnötige Doppelstudien zu vermeiden, sieht die KVO die Entwicklung eines europäischen Netzwerkes für pädiatrische Arzneimittel vor, das bestehende nationale und gemeinschaftliche Initiativen und Studienzentren miteinander verbindet (Artikel 44 KVO). Mit Termin 15. Januar 2008 hat der Verwaltungsrat der EMEA eine Umsetzungsstrategie zur Einrichtung und zum Betrieb des europäischen Netzes publiziert (<http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/network.htm>).

Für Deutschland wurde das Paed-Net etabliert. Es entstand aus einer im Jahr 2000 entwickelten „Netzwerkidee“ deutscher Kinderärzte, unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ e.V.). Das vom Bundesministe-

rium für Bildung und Forschung (BMBF) seit 2002 geförderte Netzwerk zielt darauf, die Infrastruktur und Expertise für Arzneimittelstudien an Kindern und Jugendlichen an deutschen Kliniken aufzubauen, um zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie und -sicherheit beizutragen. Seit Herbst 2002 werden an sechs Universitätsstandorten in Deutschland (Freiburg, Heidelberg, Köln, Leipzig, Mainz, Münster) pädiatrische Module sowie deren Koordinierungszentrale in Mainz gefördert. Im Jahr 2005 wurde dem Antrag auf Verlängerung der BMBF-Förderung entsprochen. Strukturell sind die Module den Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS) an den jeweiligen Standorten angeschlossen. Weitere Partner sind mit dem Netzwerk assoziiert.

Klinische Studien in der Pädiatrie

Grundlagen

Der Mangel an klinischen Prüfungen im Kindes- und Jugendalter bedingt, dass bestimmte Arzneimittel bei Kindern nicht (sachgerecht) angewendet werden und ihnen damit potenziell wirksame, medizinisch eventuell sogar dringend angezeigte Arzneistoffe vorenthalten werden. Es ist problematisch, bei Kindern Arzneimittel anzuwenden, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in der pädiatrischen Population nicht eindeutig durch kontrollierte klinische Prüfungen belegt ist [12].

Es stellt sich damit also die häufig diskutierte Frage, was ethisch schwerer wiegt: die Bedenken gegen die Durchführung klinischer Studien in der pädiatrischen Population oder das Fehlen dieser Studien und damit die eventuell fehlende Behandlung eines Kindes beziehungsweise seine Behandlung mit nur für den erwachsenen Organismus erprobten Arzneimitteln. Für die Therapie- und Patientensicherheit in der Pädiatrie sind Kenntnisse über die Risiken, die beste Darreichungsform und zur Wirksamkeit der anzuwendenden Arzneimittel unverzichtbar. Diese Aspekte sollten bei der Diskussion um die Zulässigkeit klinischer Studien in der pädiatrischen Population immer berücksichtigt werden [13].

In der KVO ist festgelegt, dass im Zulassungsantrag für das Inverkehrbringen eines neuen Arzneimittels vom Antragsteller auch ein Nachweis über einen genehmigten

pädiatrischen Prüfplan vorlegt werden muss, der die Arzneimittelentwicklung für Kinder beschreibt (siehe oben) [14]. In diesem Zusammenhang hat die KVO ausdrücklich auf die Überprüfung der Sicherheit der Arzneimittel für Kinder hingewiesen, was sicher nicht nur auf die Pharmakovigilanz nach der Zulassung gerichtet sein wird.

Ferner schreibt die KVO vor, dass die Ergebnisse klinischer Studien, die basierend auf den Vorgaben der genehmigten pädiatrischen Prüfkonzepte durchgeführt wurden, veröffentlicht werden müssen – und zwar unabhängig vom Ausgang der Studien und der Bewertung im Sinne der Zulassung. Die Ergebnisse und die in der Folge getroffenen Entscheidungen über die Indikationen, Kontraindikationen oder Warnhinweise müssen zukünftig in Absprache mit der zulassenden Behörde in der Produktinformation berücksichtigt werden. Dies ist ein weiterer Schritt zur Erhöhung der Behandlungssicherheit bei Kindern und Jugendlichen. Da klinische Studien in der Pädiatrie bisher aber selten initiiert wurden, fehlen für diese Patientengruppe gegenwärtig häufig noch evidenzbasierte Aussagen für eine sichere Risiko-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln.

Herausforderungen an klinische Studien in der Pädiatrie

Die enormen Veränderungen/Entwicklungen, die der kindliche Metabolismus von der fötalen/embryonalen Phase über die Geburt, Säuglingszeit und Pubertät bis zum Erwachsenenalter durchläuft, stellen besondere Herausforderungen an pathophysiologische und pharmakologische Untersuchungen und damit auch an die Durchführungen klinischer Prüfungen in der Pädiatrie. So besteht beispielsweise bei jüngeren Kindern aufgrund ihrer physiologischen Unreife, unter anderem der reduzierten Stoffwechselleistung der Leber und der eingeschränkten Nierenfunktion, ein besonders hohes Risiko für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs) [15].

Sofern das Wirkprinzip des Arzneimittels, basierend auf den Erfahrungen aus den klinischen Studien an Erwachsenen, Aussagen über seine Wirksamkeit in der pädiatrischen Population ermöglicht, richtet sich der Fokus der klinischen Prüfung auf Untersuchungen zur Pharmakokine-

tik/Pharmakodynamik und Sicherheit. Je nach Alter der kindlichen Zielpopulation kann dies bedeuten, dass bereits für die klinische Prüfung verschiedene Dosierungen und Applikationsformen des zu prüfenden Arzneimittels hergestellt werden müssen.

Pharmakovigilanz-Studien werden in der überwiegenden Zahl der Fälle nach der Zulassung des Arzneimittels erfolgen. Dabei wird die Erfassung, Analyse und Bewertung von UAWs im Vordergrund stehen (klassische Spontanerfassung nach der Zulassung sowie Erfassung der UAW-Verdachtsfälle in den klinischen Studien).

Überwachung und Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Kindern sind ein signifikantes, aber wenig erforschtes Problem. Dies wird belegt durch die Tatsache, dass bei mehr als 50% der stationär behandelten Kinder Arzneimittel ohne Zulassung für die jeweilige pädiatrische Indikation beziehungsweise Population eingesetzt werden [6]. Am dramatischsten ist die Situation für den Bereich der pädiatrischen Intensiv- und Neugeborenenmedizin. Bislang gibt es nur sehr wenige klinische Prüfungen unter Einbezug dieser pädiatrischen Population, sodass hier arzneimittelbezogene klinische Informationen nur sehr limitiert vorhanden sind [16]. Die Häufigkeit von UAWs liegt bei stationär behandelten Kindern bei 10,6 bis 30% [17]. Untersuchungen zeigen zudem, dass die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Kindern, die im Krankenhaus behandelt wurden, signifikant höher ist als bei Kindern, die eine ambulante Arzneimitteltherapie durchliefen [18, 19].

Zur Überwachung der Arzneimitteltherapie in pädiatrischen klinischen Studien können grundsätzlich die bereits etablierten Methoden der Arzneimittelsicherheit angewendet werden [20]. Da bei vielen pädiatrischen Krankheitsbildern die Zahl der Betroffenen und damit die Zahl der Studienteilnehmer klein ist, lässt die Erfassung von UAWs in klinischen Studien vor Zulassung eines Arzneimittels häufig nur eingeschränkte Aussagen über seine Sicherheit zu. Nur selten sind ausreichend große pädiatrische Kohorten verfügbar, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten identifizierter oder auch potenzieller Risiken zu berechnen.

Das Spontanerfassungssystem für Verdachtsfälle von Nebenwirkungen beziehungsweise für unerwünschte Arzneimittelwirkungen ist eine klassische Methode der passiven Surveillance in der pädiatrischen Arzneimittelüberwachung und stellt ein sehr wichtiges Instrument zur möglichst zeitnahen Entdeckung neuer Risikosignale dar [21]. Auch ein aktives UAW-Erfassungssystem kann eine bedeutende Funktion haben, insbesondere wenn Arzneimittel zum Einsatz kommen, bei denen ein Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen bereits in der präklinischen Entwicklung beziehungsweise in juvenilen Tierstudien identifiziert wurde und/oder bei denen die Nebenwirkungen möglicherweise erst nach einer längeren Latenzzeit auftreten oder entdeckt werden können (zum Beispiel Wachstumsstörungen, Beeinflussung der Entwicklungen in der Pubertät). Hier ist eine proaktive, weiterführende Überwachung der Arzneimittelrisiken nach der Zulassung essenziell. In diesen Fällen sollte bei der Zulassung die Einführung von Therapie- oder Krankheitsregistern diskutiert werden, da möglicherweise eine lebenslange Beobachtungszeit erforderlich sein kann.

Die Bedeutung der Erhebung unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei verschiedenen Altersgruppen und die dafür geeigneten Methoden wurden in einer Arbeit von Haffner et alii untersucht [20]. Die Autoren zeigten, dass je nach Altersgruppe der behandelten Kinder unterschiedliche Verfahren anzuwenden sind, um UAWs verlässlich aufdecken zu können. Bei Säuglingen und Kleinkindern ist eine intensivierte (aktive) Surveillance mit computergesteuerten Analysen von Laborwerten und klinisch, anamnestischen Informationen erforderlich, um eine mögliche Nebenwirkung anzuzeigen. Bei älteren Kindern und Jugendlichen kann allein die Analyse von Untersuchungs- und Laborergebnissen auf das Vorliegen einer UAW hinweisen, da hier die Kommunikation zwischen Untersuchendem und Patient einfacher und genauer ist. Bei Früh- und Neugeborenen kann es problematisch sein, das Vorliegen eines vom Normbereich abweichenden Laborwertes als Bestätigung einer UAW zu interpretieren, sofern die Normalbereiche nur sehr ungenau definiert oder nicht bekannt sind. Die computergesteuerten Analysesysteme zur Aufdeckung von

UAWs scheinen sich zunehmend zu etablieren und werden als Verfahren zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit in der Pädiatrie zunehmend akzeptiert [22, 23].

Auch wenn computergesteuerte Analysesysteme für die Erfassung, Analyse und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Kindern wichtig sind, muss in jedem Verdachtsfall zusätzlich auch eine Überprüfung der klinischen Symptomatik und Krankengeschichte erfolgen. Diese klinischen Informationen sind zur Validierung des Signals erforderlich, das zum UAW-Verdacht geführt hat. In diesem Zusammenhang wäre die Entwicklung standardisierter Falldefinitionen in der Pädiatrie sehr sinnvoll, um diagnostische und klinische Befunde, das heißt Fälle miteinander vergleichen zu können. Dass diese Überlegungen durchaus sinnvoll sind, zeigt sich bei der Überwachung der Impfstoffsicherheit. Zur Bewertung von UAWs nach Impfungen wird zunehmend auf die Falldefinitionen der Brighton Collaboration (<http://www.brightoncollaboration.org>) zurückgegriffen. Unter den bisher publizierten Falldefinitionen zur Bewertung von Impffreaktionen finden sich auch Definitionen, die für Bewertungen von UAWs im Kindesalter herangezogen werden können [24].

Klinische Prüfungen bei Kindern aus Sicht des BfArM. Erste Erfahrungen nach der 12. AMG-Novelle und der Kinderarzneimittelverordnung (EG) Nr. 1901/2006

Antragssituation

Von 4800 klinischen Prüfungen, deren Genehmigung seit Inkrafttreten des geänderten Verfahrens im August 2004 (12. AMG-Novelle) beantragt wurde, waren 266 (5,4%) klinische Prüfungen an Kindern (Stand 1. Dezember 2008). Die überwiegende Zahl (70 bis 80%) der Kinderstudien wird unter industrieller Sponsorschenschaft durchgeführt. Jedoch lag zum oben genannten Stichtag für weniger als fünf Genehmigungsanträge ein gemäß KVO gebilligtes pädiatrisches Prüfkonzept vor. Es werden zunehmend Kinderstudien beantragt, für die das Prüfkonzeptverfahren noch nicht abgeschlossen ist, sodass bei ihnen gegebenenfalls nachträgliche Änderungen beantragt werden müssen.

Die Kinderstudien befassen sich schwerpunktmäßig mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen und Wachstumsstörungen, mit neurologischen und psychiatrischen Fragestellungen und mit Asthma als führender Atemwegserkrankung.

Nur knapp ein Viertel aller Kinderstudien wird von wissenschaftlichen/öffentlichen Sponsoren finanziert. Es handelt sich bei ihnen in erster Linie um Therapieoptimierungsstudien im Rahmen der patientenorientierten Forschung als Teil der klinischen Versorgung. In Deutschland werden mehr als 90% aller Kinder mit malignen Erkrankungen in Therapieoptimierungsstudien behandelt. Seit der 12. AMG-Novelle fallen auch diese Studien unter das Genehmigungsverfahren gemäß der §§ 40–42a AMG.

Pharmakovigilanz

Nach Genehmigung einer klinischen Prüfung durch die Bundesoberbehörde und die zuständige Ethikkommission kommt der laufenden und systematischen Überwachung der Sicherheit des Arzneimittels eine große Bedeutung zu. Hierzu hat der europäische Gesetzgeber in der Richtlinie 2001/20/EC sogenannte „Pharmakovigilanz-Tools“ implementiert, die sowohl für Entwicklungspräparate als auch für zugelassene Handelspräparate in klinischen Prüfungen gelten.

Kinder bilden eine besonders schutzbedürftige Gruppe. Daher hat die Anwendung entsprechender Pharmakovigilanz-Maßnahmen bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Kindern einen sehr hohen Stellenwert. Es gilt hier – wie für Studien mit Erwachsenen – die unverzügliche Anzeigepflicht des Sponsors gegenüber den Bundesoberbehörden und Ethikkommissionen für unerwartete, schwerwiegende Nebenwirkungen (SUSARs). Mit der Erfassung von SUSARs werden die Sponsoren und Prüfarzte gleichfalls in die Lage versetzt, mögliche Risiken bei den Minderjährigen frühzeitig zu erkennen und den Belastungsgrad entsprechend den gesetzlichen Vorgaben so gering wie möglich zu halten.

Die ersten Erfahrungen zeigen, dass die Zahl an „expedited reportings“ (beschleunigte Berichtspflicht innerhalb von 7 beziehungsweise 15 Tagen) von SUSARs bei Kinderstudien nach Inkrafttreten der KVO gestiegen ist. Hierbei wurde aber in vielen Fällen die Definition für SUSARs [Suspected

Unexpected (and) Serious Adverse Reaction] nicht präzise beachtet. Nur wenn sowohl die Prüfarzte als auch die Sponsoren diese zukünftig besser anwenden, können entsprechende Trends im Pharmakovigilanz-System der jeweiligen klinischen Prüfung effizienter erkannt werden. Möglicherweise kann auch die durch den Arbeitskreis Medizinischer Ethikkommissionen angestrebte diesbezügliche Schulung für Prüfarzte eine Verbesserung erbringen.

Der Sponsor ist bei einer Kinderstudie zudem verpflichtet, nach ihrer ersten Genehmigung in der europäischen Gemeinschaft einen Jahressicherheitsbericht (Annual Safety Report, ASR) gemäß Guideline ENTR/CT₃ zu erstellen [25]. Die Qualität dieser Berichte hat sich in letzter Zeit wesentlich verbessert, sodass eine qualifizierte, retrospektive Bewertung zahlreicher klinischer Prüfungen an Minderjährigen möglich war.

Neben dem SUSAR-Reporting und der ASR-Berichterstattung kommt der Implementierung des Data Monitoring Committee (DMC) in pädiatrischen Prüfungen eine große Bedeutung zu. Insgesamt konnte beobachtet werden, dass dies auch immer häufiger geschieht. Während die europäische Guideline [26] die Einrichtung dieses unabhängigen Gremiums bei klinischen Prüfungen mit Kindern empfiehlt („if a clinical trial is performed in a paediatric population even in a non-critical indication, a DMC might be needed“), wird seine Etablierung von der Bundesoberbehörde bei besonders kritischen Prüfungen an Minderjährigen erwartet. Es müssen dabei vom Sponsor die Prämissen für ein lege artis arbeitendes DMC beachtet werden. Insbesondere ist die Unabhängigkeit des DMC zu gewährleisten und bereits mit dem Genehmigungsantrag der klinischen Prüfung eine entsprechende Charta vorzulegen [27].

Nach der Zulassung eines Arzneimittels für ein pädiatrisches Indikationsgebiet erfolgt die Überwachung der Arzneimittelsicherheit über das Spontanberichtswesen. Werden jedoch unerwünschte Arzneimittelwirkungen nur unzureichend oder gar nicht gemeldet, ist auch das Erkennen eines Signals nur eingeschränkt möglich. Mittels gezielter Pharmakovigilanz-Projekte im Rahmen strukturierter Untersuchungen konnte die Datenlage über unerwünschte Arzneimittelwirkungen in den letzten Jahren verbessert werden. Außerdem haben sich die

Möglichkeiten des Pharmakovigilanz-Systems mit Einführung des Risk-Management-Systems weiterentwickelt, das heißt, zukünftig sollten Arzneimittelrisiken bei Kindern durch Einführung eines Risk-Management-Plans frühzeitiger erkannt werden [28].

Fazit

Die Durchführung von klinischen Studien in der Pädiatrie zur Erforschung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln wird in Zukunft auch ein wichtiger Bestandteil der Nutzen-Risiko-Abwägung einer pädiatrischen Arzneimitteltherapie sein. Darüber hinaus sind auch fundierte wissenschaftliche Erkenntnisse zu den Pathomechanismen pädiatrischer Erkrankungen und zu pharmakologischen Aspekten zu erwarten.

Zu erwarten ist auch, dass die Begründungen des Pädiatreausschusses zur Freistellung oder Zurückstellung eines Arzneimittels deutliche Signale für die behandelnden Kinderärzte über dessen Nutzen-Risiko-Bewertung sein werden.

Die Umsetzung der pädiatrischen Prüfkonzepte gemäß Kinderarzneimittelverordnung ist nicht nur eine Herausforderung für die pharmazeutische Industrie, sondern fordert auch eine größere Aufmerksamkeit und verstärkte Mitarbeit der Zulassungsbehörden und Kinderärzte. Diese Rolle muss im Bewusstsein der Kinderärzte stärker verankert werden, sodass die Überwachung der Sicherheit in der Pädiatrie eingesetzter Arzneimittel vor und nach der Zulassung weiter intensiviert werden kann.

Ziel der Grundsätze zur Arzneimittelentwicklung und Arzneimitteltherapie in der Pädiatrie ist es, die Versorgung der Kinder mit adäquat geprüften Arzneimitteln, das heißt mit Arzneimitteln hoher Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit zu verbessern.

Korrespondenzadresse

B. Lehmann

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn
blehmann@bfarm.de

Literatur

1. Medicines for Children- Major developments http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/medchild_key_en.htm

2. Pandolfini C, Bonati M (2005) A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 164(9):552–558
3. Conroy S (2006) Unlicensed and off-label drug usage in children in Europe: paediatric clinical pharmacology edited by Jacqz-aigrain E and choonara I, Taylor and Francis Group. ISBN:0-8247-2189-2206
4. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A et al (2001) Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 52:77–83
5. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol1_en.htm
6. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the member states relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (Official Journal L 121, 1/5/2001 pp 34–44) http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol10_en.htm
7. Artikel 27 der Richtlinie 2001/83/EG http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol1_en.htm
8. Arzneimittelgesetz – AMG Bundesgesetzblatt Jahrgang 2005 <http://www.bgblportal.de/BGBl/bgbllf/bgbl105s3394.pdf>
9. GCP-Verordnung vom 9 (2004) <http://www.bgblportal.de/BGBl/bgbllf/bgbl106s0542.pdf>
10. Verordnung (EG) (2000) Nr 1411 http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol1_en.htm
11. Ethical considerations for clinical trials on clinical trials conducted with the paediatric population, http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol10_en.htm
12. Kurz R, Gill D, Mjones S (2006) Ethics working group of confederation of european specialists in paediatrics. Ethical issues in the daily medical care of children. *Eur J Pediatr* 165(2):83–86
13. Neubert A, Planner C, Cranswick N (2008) The new European regulation on paediatric medicines: safety and ethics perspectives. *Paediatr Drugs* 10(3):147–149 (Links)
14. Kimland E, Bergman U, Lindemalm S, Bottiger Y (2006) Drug related problems and off-label drug treatment in children as seen at a drug information centre. *Eur J Pediatr* 166:527–532
15. Nunn T, Williams J (2005) Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol* 59(6):674–676
16. Schneeweiss S, Hasford J, Gottler M et al (2002) Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: A longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 58:285–291
17. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A et al (2001) Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 52:77–83
18. Häffner S, Laue N von, Wirth S, Thürmann PA (2005) Detecting adverse drug reactions on paediatric wards: Intensified surveillance versus computerised screening of laboratory values. *Drug Saf* 28(5):453–464
19. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I (1999) Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 88(9):965–968
20. Hören B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M (2002) Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 54(6):665–670
21. Weisser K, Meyer C, Petzold D et al (2007) Adverse drug reactions following immunization in Germany pursuant to the German Infection Protection Act and the German Medicinal Products Act from January 1, 2004 to December 31, 2005. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50(11):1404–1417
22. Wong I, Macey L Murray (2005) The potential of UK clinical databases in enhancing paediatric medication research. *Br J Clin Pharmacol* 59(6):750–755
23. Neubert A, Dormann H, Weiss J et al (2006) Are computerised monitoring systems of value to improve pharmacovigilance in paediatric patients? *Eur J Clin Pharmacol* 62(11):959–965
24. Jens U, Ruggeberg JJ, Michael S et al (2007) Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 25:5675–5684
25. Guideline ENTR/CT₃- Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use – Revision 2 April 2006
26. Guideline on Data Monitoring Committees (Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/ 5872/03 Corr)
27. Fischer T (2008) Das Data Monitoring Committee – Die dritte Säule in der methodischen Durchführung von klinischen Prüfungen. *Bundesgesundheitsblatt* 7:793–796
28. Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use (Doc. Ref. EMEA/CHMP/96268/2005)