

Paediatric Investigation Plan (PIP)

Dr. med. R. Eberhardt, Dr. Eberhardt • Clinical Research, München

Übersicht zu einer Veranstaltung der DGRA (2. März 2010) in Bonn

Hintergrund

Seit 2006 ist die EU-Verordnung zu Kinderarzneimitteln (1901/2006/EU) direkt verbindliches Recht für alle EU-Staaten. Dafür wurde bei der EMA (früher EMEA) eine eigene Kommission, die PDCO (Paediatric Committee), eingerichtet, die sich aus insgs. 33 Mitgliedern verschiedener Komitees, Mitgliedern aller nationalen Zulassungsbehörden (Rapporteuren), Vertretern aus Kliniken, Gesundheitsberufen, Patienten-/ Familien zusammensetzt, die für die Bewertung von PIP (Paediatric Investigation Plan) zuständig ist.

PDCO und EMA

Herr Dr. D. Brasseur (Rapporteur PCDO / EMA) berichtete, dass im PDCO die Pädiatrischen Prüfkonzepte (PIP) von pharmazeutischen Unternehmen (PU) mit einem „Letter of Intend“ vorab zur Beantragung von klinischen Studien bei Kindern eingereicht werden. Der PIP ist Teil eines Arzneimittel-Entwicklungs-Programmes, das für alle Substanzen für eine Neuzulassung (in einer oder mehreren Indikationen) zur Durchführung, Freistellung (Waiver) oder Zurückstellung (Deferral) von Kinderstudien notwendig ist.

Herr Dr. R. Bax (EMA) berichtete, dass bei der Erforschung einer neuen Substanz oder Indikation in der EU erwartet wird, dass ein PIP zu einem sehr frühen Zeitpunkt – spätestens vor Beginn der Phase II eingereicht wird, d.h. bei Abschluss der pharmakokinetischen Studien bei Erwachsenen (Art. 16 Abs.1 der 1901/2006/EU). Bei der FDA ist der PIP erst später, bei Ende der Phase II einzureichen.

Das Ziel der zusätzlich geforderten Kinderstudien ist, dem bis jetzt häufig notwendigen „Off-Label Use“ bei der Therapie von Kindern zu beenden und durch Nachweise von Wirksamkeit / Verträglichkeit aus Studien auch bei Kindern die Therapie in Zukunft sicherer zu machen.

Für das Anfrage- und Genehmigungsverfahren gibt es für die EMA/PDCO und Antragsteller definierte Fristen mit Clock-Stop und Clock-Restart, was sich insges. zu 120 Tagen aufsummiert - maximal können sich 320 Tage inkl. Clock-Stops ergeben. Der Antragsteller erhält zum Schluss eine „Stellungnahme“ zu seinem Antrag mit Fristen bzgl. Genehmigung, Waiver, Deferral. Die Entscheidungen werden in der EudraCT-Datenbank veröffentlicht. Beim späteren Zulassungsantrag erfolgt ein Compliance-Check.

Herr M. Dormeyer (Granzer Consulting) legte die besondere Situation der Orphan Drugs und PIP dar und betonte, dass für Orphan Drugs die gleichen Vorgaben gelten, unabhängig von der strategischen Ausrichtung bzgl. Indikationsgebiet beim Sponsor.

Zeitpunkt und Art der PIP-Erstellung

Herr Dr. Rose (Granzer Consulting) führte aus, dass im PIP gemäss Antragsformular Angaben zur Indikation / Zustand / Altersgruppen / Darreichungsformen Tabellen mit Massnahmen / Art der Studien und Begründungen für Zurückstellung / Freistellung enthalten sind. Die Prozedur mit dem PIP soll aber auch verhindern, dass Studien bei Erwachsenen nicht verzögert werden und Studien an Kindern / Jugendlichen nicht unnötig durchgeführt werden.

Dr. Rose stellte konkret dar, wie und wann der PIP in welcher Struktur – Template - mit welcher Zeitplanung für welche Produkte aufgebaut sein muss. Es ist wichtig den Antrag schon in der frühen Phase II zu stellen, aber besser nicht zu früh (mögliche Änderungen in der Zielsetzung), auf keinen Fall zu spät, da dann die Zulassung aufgehoben werden kann.

Wichtig ist auch zu prüfen, ob ein Produkt unter einen „Class Waiver“ fällt. Zur Abklärung kann man sich an folgende Internet-Adresse wenden:
www.ema.europa.eu/htmls/human/paediatrics/classwaiver.htm.

Es ist ein sehr komplexes Verfahren mit dem Ziel „Better Medicines for Children“. Natürlich müssen nach einer Genehmigung durch die EMA/PDCO für jede konkrete Studie, die gemäss nationalen Gesetzen vorgeschriebenen Studienanträge bei der nationalen Behörde / Ethikkommission vor Studienbeginn - wie üblich - gestellt werden!

Als Anreiz für den PU gibt es ein Bonus-System mit Verlängerung der Patentlaufzeit und einen 10-Jahresschutz der Daten.

Rolle der deutschen Bundesoberbehörden (BOB)

Frau Dr. B. Lehmann (BfArM) und Herr Dr. D. Mentzer (PEI) berichteten über die „pädiatrische Herausforderung“ für die nationalen Behörden – auch als Rapporteur im PIP-Verfahren bei der EMA gemäss Art. 7, Art. 8 und Art. 30 der EU-Kinder-Verordnung (1901/2006/EU) für Neuzulassungen.

Eine Ausnahme gilt nur für bekannte Substanzen, die schon für Erwachsene in der Indikation zugelassen sind. Hier ist kein PIP bei der EMA nötig. Wenn in diesem Fall der PU – freiwillig – Studien an Kindern durchführen möchte, ist nur das nationale Studien-Antragsverfahren notwendig. Der PU kann freiwillig aber auch den Weg über die EMA/PDCO mit PIP gehen, wobei er von dem genannten Bonussystem profitieren kann, dies jedoch nicht, wenn er bei der „Kinderzulassung“ von bekannten Wirkstoffen den Weg nach Art. 7 oder im Anschluss an eine „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) wählt.

BfArM und PEI waren bisher an 679 PIP nach Art. 7 (neue Entwicklungen) und 165 PIPs nach Art. 8 (Marktpräparate) als Rapporteur beteiligt, das sind ca. 20% aller PIP-Anträge mit den Hauptindikationen: Onkologie, Neurologie, Pulmonologie, Kardiologie, Immunologie/Impfstoffe.

Beispiel einer Feldstudie

Herr Dr. M. Wegner (Bayer Health Care) präsentierte eigene Erfahrungen von Bayer Health Care und legte dar, wann mit der FDA und EMA idealerweise bzgl. des PIP kommuniziert werden muss um eine Synchronisierung in den Zulassungsregionen zu erreichen. Am Beispiel einer Kinderstudie mit Moxifloxacin zeigte er generelle Überlegungen zum PIP und zu Timelines auf.

Durchführung pädiatrischer Studien

Zum Schluss legte Herr J. Schäfer (Conreso) dar, dass in 2008 in Deutschland ansteigend, ca. 5% aller Studien auch mit Kindern, 2% nur mit Kindern durchgeführt wurden. Natürlich müssen in Deutschland die Regelungen des AMG §§ 40, 41 und die GCP-V für die Studien bei Kindern bei der Studiendurchführung eingehalten werden, z.B. minimale Belastung (Blutproben), Aufklärung/Einwilligung durch die sorgeberechtigten plus ggf. durch Kind/Jugendlichen selbst mit ggf. zusätzlichen Texten/Bildern in kindergerechten Form.

Eine schleppende und mangelnde Patientenrekrutierung ist oft ein Problem, was schon bei der statistischen Planung berücksichtigt werden muss. Bei der Studiendurchführung kann z.B. PAED-Net, ein deutsches Netzwerk von Kinderärzten, behilflich sein.

Fazit

Insgesamt gab die DGRA-Veranstaltung – inhaltlich sehr ähnlich der BfArM-Veranstaltung vom 2. Februar 2010 in Bonn (Vorträge im Internet unter: <http://www.bfarm.de> > Veranstaltungen > Dialog-Veranstaltungen) - einen guten Ein- und Überblick in die inzwischen installierten Komitees und das komplexe Procedere für den Paediatric Investigation Plan (PIP) und die Aktivitäten der Bundesoberbehörden BfArM / PEI in diesem Zusammenhang.

In der Studiendurchführung ist es nicht einfach, Kinder für klinische Studien zu rekrutieren und Eltern zu überzeugen – besonders wenn es sich nicht um eine schwere/lebensbedrohliche Indikation handelt. Es müssen ja beide Elternteile als gesetzliche Vertreter aufgeklärt werden und zustimmen, was z.B. bei akuten Erkrankungen eine echte Herausforderung sein kann. Man muss hier praktikable Lösungen finden können, denen die Ethikkommission zustimmt.

Es ist eine Herausforderung, Eltern für die Beteiligung ihrer Kinder an Studien zu motivieren nach dem Motto: „Nicht Kinder vor Studien schützen - sondern Kinder durch Studien schützen“

Nützliche Informationsquellen

BfArM - Kinderarzneimittel

www.bfarm.de > Arzneimittel > Vor der Zulassung > Kinderarzneimittel

EMA - Medicines for Children

http://www.ema.europa.eu/htms/human/paediatrics/pips_procedural.htm



Dr. med. Reinhild Eberhardt

Fachärztin für klinische Pharmakologie

Dr. Eberhardt • Clinical Research

Mettenstr. 11, D-80638 München

www.eberhardt-clinical-research.de

E-Mail: reb@eberhardt-clinical-research.de