

Symposium der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 18. Oktober 2012 in Rostock

im Rahmen des 14. Jahreskongresses für Klinische Pharmakologie des Verbundes Klinische Pharmakologie in Deutschland (VKliPha e.V.)

"5 Jahre EU-Kinderarzneimittelverordnung"

Dr. Siegfried Throm, Geschäftsführer Forschung, Entwicklung, Innovation im Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa) und Geschäftsführer der Paul-Martini-Stiftung (PMS), begrüßt im Namen der PMS die 120 Teilnehmer zu diesem gemeinsam mit Prof. Matthias Schwab, Direktor des Dr. Margarete Fischer-Bosch-Instituts für Klinische Pharmakologie in Stuttgart, geleiteten Satellitensymposium und stellt kurz die vom vfa getragene PMS vor.

Dr. Max Wegner/Global Development - Global Regulatory Affairs Bayer Pharma präsentiert „Regulatorische Erfahrungen und Verfahrensfragen bei Studien mit Kindern“. Die Ende Januar 2007 in Kraft getretene EU-Kinderarzneimittelverordnung verlangt bei der Einreichung einer Zulassung einen Kinderentwicklungsplan (PIP). Dessen Erstellung ist ein aufwändiger Prozess, der mehrere Monate in Anspruch nehmen kann, gefolgt von einem mehrmonatigem Genehmigungsverfahren bei der europäischen Arzneimittelagentur EMA mit dem Ausschuss für Kinderarzneimittel (PDCO) und ggf. einem Korrekturverfahren; insgesamt müssen dafür bis zu 15 Monate veranschlagt werden. Die Umsetzung der in einem PIP enthaltenen bindenden Elemente wird von der EMA akribisch überwacht, und alle Änderungen müssen von ihr genehmigt werden. Die größten Herausforderungen sieht er bei folgenden EMA-Forderungen: sehr frühzeitige Einreichung eines PIP (vor dem „Proof of concept“ eigentlich nicht sinnvoll); sehr weitreichende Forderungen bzgl. altersgerechter Darreichungsformen; sehr weite Auslegung von „condition“ versus „indication“, akribische Kontrolle der Abarbeitung eines PIP (compliance check); sehr restriktive Gewährung von Aufschüben (deferrals) und Freistellungen (waivers); sowie die Forderung nach langjähriger Überwachung. Anschließend weist er auf folgende neuere Entwicklungen bzgl. der EU-Kinderarzneimittelverordnung hin: Nycomed-Urteil, das den weiten Ermessungsspielraum der EMA bei der Forderung von Kinderstudien „links und rechts“ von der angestrebten Erwachsenenindikation bestätigte; Bericht der Europäischen Kommission zu den Erfahrungen mit der EU-Kinderarzneimittelverordnung und die neue EMA Policy zur Zusammenfassung und zum Splitting von PIPs. Er zeigt die Vor- und Nachteile der neuen Policy auf, die eine genaue Planung in den Firmen erfordert. Im Hinblick auf die Anforderungen der US-Zulassungsbehörde FDA für pädiatrische Studien hält er eine noch

bessere Abstimmung zwischen EMA und FDA für notwendig. Zusammenfassend begrüßt Wegner die EU-Kinderarzneimittelverordnung, da sie wesentlich zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit bei Kindern beiträgt; allerdings sollten einige der genannten sehr hohen Anforderungen überdacht werden, damit nicht Zulassungen/Zulassungserweiterungen für Erwachsene beeinträchtigt werden.

Dr. Stefan Kaspers/Clinical Program Leader Diabetes/Paediatrics, Boehringer Ingelheim Pharma stellt „Erfahrungen und Herausforderungen bei der Konzeption und Durchführung von Studien mit Kindern“ vor. Einleitend stellt er fest, dass die EU-Kinderarzneimittelverordnung zu einem Paradigmenwechsel in den Firmen geführt hat, die sich inzwischen auf die neuen Anforderungen, z.B. durch die Etablierung entsprechender Expertengruppen, eingerichtet haben. Der PDCO vertrete einen sehr hohen, wissenschaftsgetriebenen Anspruch an PIPs, wobei die umfangreichen bindenden Elemente viele Änderungen triggern. Die sehr früh geforderte Einreichung macht z.T. jahrelange Aufschübe erforderlich, und einige der in PIPs geforderten Studiendesigns wurden anschließend von einigen Ländern und Ethik-Kommissionen abgelehnt. Die größten praktischen Herausforderungen bei Kinderstudien liegen in der Rekrutierung und in den z.T. komplexen Studiendesigns, was zu einem etwa doppelt so hohen Zeitaufwand und zu doppelt so hohen Kosten wie bei Erwachsenenstudien führt. Dies belegt er mit einigen Beispielen aus dem Bereich Diabetes. So übersteigt die Zahl der benötigten Kinder/Jugendliche für alle derzeitigen PIPs für Diabetes Typ 2-Medikamente diejenige der in ganz Europa diagnostizierten. Dies mache eine Vielzahl von Studienzentren erforderlich, da diese jeweils nur eine ganz geringe Patientenzahl beisteuern könnten. Hinzu kommen der hohe Aufwand für die vielfach geforderten altersgerechten Formulierungen und für die altersspezifische Aufklärung bzw. die Einwilligung. Für bestimmte Altersgruppen könnte hierbei eine Comic-Version hilfreich sein. Als weiteres Problem nennt er die firmeninternen Leistungskriterien, die die Besonderheiten von Kinderstudien nicht abbilden. Weitere Herausforderungen sind die Forderung nach minimalem Risiko (fehlende Definition); Fragen der Kontrazeption bei Mädchen und Einrichtung eines Paediatric Data Safety Monitoring Board. Die EU-Kinderarzneimittelverordnung hat dazu beigetragen, die Kindergesundheit zu verbessern und bessere Kindermedikamente bereitstellen zu können. Auch gebe es inzwischen wesentlich bessere pädiatrische Expertise in der Industrie. Abschließend spricht er sich für eine engere Zusammenarbeit von Hochschule und Industrie und für eine bessere gesellschaftliche Akzeptanz von Kinderstudien (über den Bereich Krebs hinaus) sowie für mehr Pragmatismus bei den PIPs aus.

Prof. Dr. Matthias Schwab/Direktor des Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie beantwortet die Frage „Warum brauchen wir Studien bei Kindern? Kinder sind keine kleinen Erwachsenen“. Einleitend zeigt er an einigen historischen Negativ-Beispielen (Chloramphenicol/Grey Syndrom; Contergan/Missbildungen; Benzylalkohol/Gasping Syndrom, Clobutinol/QT-Verlängerungen), aber auch am Positiv-Beispiel von Leukämiepräparaten (1962-1966: 10 % Überlebensrate; ab 90er Jahre: > 90), wie wichtig pharmakologische Daten gerade auch bei Kindermedikamenten sind, und verweist auf eine Analyse von US-Nebenwirkungsmeldungen, mit welchen Arzneimitteln am häufigsten Probleme bei Kindern auftreten (u.a. Antibiotika und Opioid-Schmerzmittel). Anschließend stellt er die 5 wichtigsten Entwicklungsstadien vor (Frühgeborene; Neugeborene bis 27 Tage; Säuglinge/Kleinkinder 28 Tage bis 23 Monate; (Schul)Kinder von 2 bis 11 Jahren; Jugendliche von 12 bis 17 Jahren), die in der ICH-Leitlinie E11 Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population vom Juli 2000 unterschieden werden, und benennt für jede dieser Altersgruppen die jeweiligen spezifischen häufigsten Erkrankungen. Danach erläutert Schwab die z.T. großen Veränderungen der Körperzusammensetzung und der gastrointestinalen Funktionen sowie Unterschiede in der Expression und Funktion von Leberenzymen zwischen Kindern unterschiedlicher Altersgruppen; diese Parameter haben einen großen Einfluss auf die Adsorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion (ADME) von Arzneistoffen und machen ein „Herunterrechnen“ der Erwachsenenendosis auf Kinder unmöglich. So hätte man mit dem heutigen Wissen um die ungenügenden Kapazitäten für die Glukuronidierung und Konjugierung die eingangs vorgestellten schweren Nebenwirkungen des Grey-Syndroms bei Chloramphenicol bzw. des Gasping Syndroms bei Benzylalkohol vermeiden können. Da aus ethischen Gründen die Erhebung von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten nur begrenzt möglich ist, sollten verstärkt Modellierungen und die Potenziale der Systembiologie genutzt werden. Abschließend verweist er auf die hierzu verfügbare Literatur, insbesondere auf eine zusammenfassende Darstellung der pädiatrischen klinischen Pharmakologie aus dem Jahr 2011 und auf das 2007 publizierte WHO-Dokument „Promoting Safety of Medicines for Children“.

Dr. Birka Lehmann/Stabstelle P 2 EU; Internationale Angelegenheiten, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) präsentiert „Die Umsetzung der EU-Kinderverordnung: Erwartungen und Erfahrungen“ und stellt einleitend die Vielzahl der Stakeholder vor, die von dieser Verordnung angesprochen werden. Damit kommen dem PDCO über die Beurteilung von PIPs hinaus viele weitere Aufgaben zu, wie die Erstellung und Aktualisierung der Bedarfsliste für Kinderstudien, die Koordinierung des EU-weiten pädiatrischen Netzwerks, die Mitwirkung bei der Pharmakovigilanz von Kinderarzneimitteln und bei pädiatrischen Aspekten von Leitlinien des Arzneimittel-Ausschusses

CHMP der EMA sowie der Kooperation mit dem Ausschuss für wissenschaftliche Beratung des CHMP. Anschließend stellt sie wesentliche Ergebnisse aus dem Erfahrungsbericht der Europäischen Kommission mit der EU-Kinderarzneimittelverordnung nach 5 Jahren (2007 – 2011) vor: Danach hat die Zahl der (gebührenfreien) Beratungen im Hinblick auf die pädiatrische Entwicklung zugenommen; dies gilt auch für Beratungsgespräche beim BfArM. Die Zahl der Kinderstudien ist absolut auf inzwischen 1000 pro Jahr gestiegen, prozentual von 10 auf 16 %; 28 % der PIPs betreffen auch die Entwicklung von Neugeborenen, wobei 15 % von den Antragstellern vorgeschlagen und weitere 13 % vom PDCO gefordert wurden. Weiterhin zeigt sie Analysen der PIPs bezüglich Altersgruppen, Zahl, Freistellungen und Indikationen (häufigstes Anwendungsgebiet: Pneumologie-Allergologie (auf Grund der Einbeziehung von Allergenen), gefolgt von Endokrinologie-Gynäkologie-Fertilität-Stoffwechsel). Bei den Berichterstattern für PIPs liegen Deutschland, Frankreich und Portugal vorn. Der Kommissionsbericht verzeichnet insgesamt 106 Zulassungen für Kinder: 31 zentralisierte (MR) und 3 dezentralisierte (DC) Anerkennungsverfahren für neue sowie 39 zentralisierte und 33 DC/MR-Verfahren für bereits zugelassene Wirkstoffe, wobei allerdings nur ein Teil auf PIP-Anforderungen zurückzuführen ist. Abschließend weist Lehmann auf die vielen wissenschaftlichen Workshops des PDCO hin, ruft zur Mitwirkung beim European Network of Paediatric Research auf und erläutert folgende aktuelle PDCO-Projekte: Konzeptpapier zur Modellierung/Extrapolation vom April 2012; Diskussion zur Aktualisierung der ICH-Leitlinie E 11 zu Kinderarzneimitteln; Revision der Klassenfreistellungsliste der EMA auf Grund des Nycomed-Urteils (Ausweitung von condition auf Wirkmechanismus); weitere Entwicklung der Transparenz durch Veröffentlichung der bindenden Elemente der PIPs und Mitwirkung von Kindern/Jugendlichen beim PDCO.