

Symposium der Paul-Martini-Stiftung in Verbindung mit der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina

Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen

Seite 1/6

Berlin, 17. November 2018 (PMS). „Die Pädiatrie, die lange Zeit vor allem auf die Adaption von ursprünglich für Erwachsene entwickelten Therapien angewiesen war, wird zunehmend zu einem Impulsgeber auch für andere medizinische Gebiete. Das gilt beispielsweise für die Therapie seltener Erkrankungen, die oft angeboren sind.“ Das erklärte Prof. Dr. Jörg Dötsch, Uniklinik Köln, beim Symposium „Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen“ in Berlin, das er zusammen mit Prof. Dr. Stefan Endres, Klinikum der Universität München, leitete. Veranstalter des Symposiums am 16. und 17. November war die *Paul-Martini-Stiftung (PMS)* in Verbindung mit der *Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina*.

Kontakt:

Dr. Rolf Hömke
Pressereferent
Telefon 030 20604-204
Telefax 030 20604-209
rolf.hoemke@paul-martini-stiftung.de

An verschiedenen Stellen im Symposium wurde diskutiert, wie stark die EU-Verordnung für Kinderarzneimittel seit 2007 die Therapiemöglichkeiten in der Pädiatrie verbessert hat. Der Vorsitzende des Pädiatrieausschusses der EU-Arzneimittelbehörde EMA, Dr. Dirk Mentzer vom Paul-Ehrlich-Institut in Langen, sah wichtige Fortschritte: Die Verordnung habe dafür gesorgt, dass die Entwicklung der Kinderarzneimittel zum integralen Bestandteil der Gesamtentwicklung von Arzneimitteln in den Firmen wurde. Ergebnisse aus den damit einher gehenden Kinder-Studien dienten nicht nur der Zulassung von mehr Kindermedikamenten, sondern würden auch helfen, Wissenslücken bei Therapiefragen zu schließen. Dass die Verordnung tatsächlich wirke, sehe man bei einem Vergleich der EU mit Kanada und Japan, wo es keine entsprechende Verordnung gibt. In diesen Ländern habe es im Zeitraum 2007 bis 2015 35 % bzw. 77 % weniger pädiatrische Zulassungen und -erweiterungen gegeben. In den nächsten Jahren sei mit einer weiteren Steigerung der jährlichen pädiatrischen Zulassungen in der EU zu rechnen.

Kritisch sah die EU-Verordnung hingegen Prof. Dr. Wolfgang Göpel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck: Sie decke zwar ab, dass das Anwendungsgebiet neuer Erwachsenenmedikamente auf Minderjährige erweitert werde. Schon länger zugelassene Medikamente

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
www.paul-martini-stiftung.de

würden aber nur selten nachträglich noch für Kinder entwickelt (als sogenannte PUMA-Arzneimittel). Kinderärzte müssten daher noch für längere Zeit einen Teil der Medikamente (bei Früh- und Neugeborenen die Mehrzahl) off-label, also außerhalb ihres Zulassungsgebietes, anwenden. Für die Patientensicherheit dringlicher als nachträgliche Zulassungen wären aber Registerdaten zum Langzeit-Outcome der Off-Label-Anwendungen, vorzugsweise in Kombination mit genetischen Daten.

Beispiele für Fortschritte ...

Seite 2/6

Mit synthetischen Antisense-RNA-Molekülen – einem neuartigen Typ von Wirkstoffen – wurden die ersten Erfolge speziell in der Pädiatrie erzielt: in der Behandlung von Kindern mit Duchenne Muskeldystrophie und spinaler Muskelatrophie. Diese gehen auf Gendefekte zurück, die Proteine in Muskel- bzw. Nervenzellen betreffen. Bislang ist eins dieser Medikamente in der EU zugelassen, ein zweites in den USA (ein drittes Antisense-Medikament gegen eine Stoffwechselkrankheit bei Erwachsenen hat wiederum die EU-Zulassung). Davon berichtete Dr. Sebahattin Cirak, Uniklinik Köln. Mit seiner Gruppe arbeitet er an weiteren solchen Therapeutika gegen Duchenne Muskeldystrophie und verschiedene kongenitale Muskeldystrophien. Dank einiger chemischer Unterschiede sind synthetische RNA-Moleküle für mehrere Wochen im Körper stabil und wirksam, während die biologische Halbwertszeit natürlicher RNA nur Minuten bis Stunden beträgt.

Fortschritte bei Impfstoffen für Kinder präsentierte Prof. Dr. Markus Knuf, Helios Kliniken Wiesbaden. Er berichtete unter anderem von einem ungewöhnlichen Ansatz zum Schutz von Neugeborenen vor dem Atemwegsvirus RSV: Erprobt werde eine Impfung für werdende Mütter, die ihre als Impfreaktion gebildeten Antikörper dann an ihre Kinder weitergeben. Dieses Projekt eines US-amerikanischen Impfstoffherstellers habe inzwischen die letzte Erprobungsphase (Phase III) erreicht. Bisher ist gegen RSV nur eine passive Immuntherapie zugelassen.

Wesentliche Fortschritte gibt es auch gegen entzündliche Erkrankungen im Jugendalter, etwa juvenile idiopathische Arthritis und Psoriasis-Arthritis, dank einer Reihe von pädiatrisch zugelassenen Biologika, oft in Kombination mit Methotrexat. Die Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren für die pädiatrischen Indikationen erfolgte unmittelbar nach der Zulassung für die Erwachsenen. Davon berichtete PD Dr. Peter-Andreas Löschmann vom Unternehmen Pfizer, Berlin. Deren gute Langzeitwirksamkeit und -sicherheit sei mit Hilfe der Register BIKER (Biologika-in-der-Kinderrheumatologie-Register) und JuMBO (Juvenile arthritis Methotrexate/Biologics long-term Observation) dokumentiert und kontinuierlich publiziert worden. Laut Prof. Dr. Philip Bufler,

Charité Berlin, erreichen auch von pädiatrischen Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa immerhin gut die Hälfte binnen eines Jahres eine Remission unter einer Therapie mit TNF-alpha-Blockern (meist kombiniert mit Methotrexat oder einem anderen niedermolekularen Wirkstoff).

Auch für Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie im Kindesalter haben sich die Perspektiven erheblich verbessert, wie Prof. Dr. Tobias Feuchtinger, München, berichtete. Dazu hätten zwei Medikamente beigetragen. Das eine enthält einen bispezifischen Antikörper, der im Körper Immunzellen direkt mit den Tumorzellen in Kontakt bringt und sie so zwingt, diese zu vernichten. Das andere enthält CAR-T-Zellen, also T-Zellen des Patienten, die außerhalb des Körpers mit einer Art Erkennungssensor für bestimmte Tumorzellen ausgerüstet wurden. Manchen Patienten könne die Therapie zu dauerhafter Leukämie-freiheit verhelfen, so Feuchtinger. Die aktuellen Zulassungen dieser neuen Therapien stelle Meilensteine in der Therapieentwicklung dar.

Seite 3/6

... und für Lücken, die die Verordnung noch nicht geschlossen hat

Zugleich betonte Feuchtinger: Auch wenn die Kinderhämатologie in der Vergangenheit oft eine Vorreiterrolle in der Therapieentwicklung innehatte, seien aber immer noch eine Vielzahl an Medikamenten für Kinder nicht zugelassen, auch wenn diese den wissenschaftlichen „Goldstandard“ der Therapie darstellten.

Ähnlich Prof. Dr. Matthias Fischer, Uniklinik Köln: Ein Großteil der onkologischen Arzneimittelentwicklung erfolge heute mit Blick auf die konkreten Mutationen, die Zellen in die Malignität treiben. Durch die umfassende Charakterisierung des Mutationsspektrums in pädiatrischen Tumoren konnten zahlreiche potentiell nutzbare Veränderungen identifiziert werden. Der Transfer zielgerichteter Medikamente in die pädiatrische Onkologie erfolgt jedoch häufig sehr langsam oder gar nicht. Außerdem ist es bis heute nicht gelungen, effektive Medikamente gegen häufig vorkommende Mutationen in kindlichen Tumoren, wie z.B. Mutationen der Gene MYCN oder TERT, zu entwickeln.

Klinische Studien

Für die Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten für Kinder sind klinische Studien unerlässlich. Darauf ging Prof. Dr. Stefan Endres, Klinikum der Universität München, in seinem Eingangsstatement ein. „Es versteht sich aber von selbst, dass diese noch höheren Standards zu entsprechen haben als Erwachsenenstudien, und dass die Prüfarzte ihren minderjährigen Studienteilnehmern respektvoll begegnen müssen.“

Dazu zählt, dass sowohl die Eltern als auch der Minderjährige vor einer Einwilligung in jeweils geeigneter Form über die Studie informiert werden müssen (wofür auch kindgerechtes Informationsmaterial erstellt sein muss). Beide Eltern müssen einer Teilnahme zustimmen; und kann auch das Kind verstehen, was eine klinische Studie bedeutet, hat es ein Vetorecht. Ein Aussteigen aus einer Studie ist jederzeit möglich.

Seite 4/6

Zu den besonders hohen Standards bei pädiatrischen Studien gehört, dass Blutabnahmen und andere möglicherweise belastende Untersuchungen so weit wie möglich unterbleiben müssen. Computermodelle können dabei helfen, die Zahl der nötigen Untersuchungen zu verringern und Planungsfehler hinsichtlich Dosierung zu vermeiden. In die Modelle fließen Kenntnisse über die kindliche Physiologie, über den jeweiligen Wirkstoff sowie dessen Verhalten im erwachsenen Organismus ein. Die Modelle könnten laut Karel Allegaert, MD PhD, Katholieke Universiteit Leuven und Erasmus MC Rotterdam, noch zuverlässiger werden, wenn es gelänge, bislang noch unberücksichtigte Parameter einzurechnen.

Eine große Hürde für die Realisierung klinischer Studien mit Patienten im Kindesalter besteht darin, dass die betreffenden Erkrankungen so selten auftreten. Dementsprechend sind große Netzwerke erforderlich, um die Studien zu koordinieren, die durchzuführenden Parameter zu standardisieren und vor allem die Studienprotokolle – soweit möglich – den Bedürfnissen von Kindern anzupassen, damit genügend Studienteilnehmer gefunden werden können.

Ein solches internationales Studiennetzwerk ist das 2009 gegründete European Cystic Fibrosis Society – Clinical Trials Network (ECFS-CTN), das Dr. Silke van Koningsbruggen-Rietschel, Uniklinik Köln, leitet. Ihm gehören mittlerweile 43 Mukoviszidose-Zentren in 15 verschiedenen Ländern an. Ärzte, Studienkoordinatoren, Statistiker sowie entsprechend geschulte Patienten/Patientenvertreter sind am Entscheidungsprozess des Netzwerks beteiligt, vor allem an Protokollreviews und Entscheidungen für oder gegen eine vorgeschlagene Studie. Das Netzwerk setzt sich im Sinne der Vergleichbarkeit auch für standardisierte Messkriterien (Endpunkte) bei allen Studien zur Cystischen Fibrose

Pressemitteilung

(Mukoviszidose) ein. Ebenfalls spielen Qualitätsmanagement und Schulung der einzelnen Zentren eine große Rolle. Das Studiennetzwerk arbeitet sehr eng mit dem nordamerikanischen Studiennetzwerk zusammen, um globale Strategien bezüglich klinischer Studien zu entwickeln. Die Kooperation mit der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) und die Vernetzung in EU-geförderten Strukturen/Projekten besitzt ebenfalls eine hohe Priorität. Das ECFS-CTN könnte ein Prototyp für ähnliche Studiennetzwerke für andere seltene Erkrankungen sein, so die Referentin.

Auf den Aufbau eines krankheitsübergreifenden europäischen Studiennetzwerks zielt das Projekt conect4children (c4c) im Rahmen der paritätisch von EU-Kommission und Europäischer Pharmaindustrie finanzierten *Innovative Medicines Initiative*. Daran beteiligen sich europaweit mehr als 40 Partner: schon bestehende Studien-Netzwerke, einzelne Kliniken, Patientenorganisationen und Unternehmen. Auch hier werden Patienten- und Elternvertreter in alle Aktivitäten eng eingebunden. Ein wesentlicher Bestandteil von c4c ist die deutsche Studienzentrale (German NetPaeT) für ein nationales pädiatrisches Studiennetzwerk, die unter der Leitung von Prof. Dr. Matthias Schwab, Dr. Margarete Bosch-Institut für klinische Pharmakologie, Stuttgart, gerade aufgebaut wird. Davon berichtete Heidrun Hildebrand vom Unternehmen Bayer, die Mitglied der Projektleitung von c4c ist.

Seite 5/6

Damit stehen die Chancen gut, dass sich die noch bestehenden Lücken in der Kinderapothek in den nächsten Jahren weiter reduzieren lassen.

Weitere Informationen

Eine Aufstellung aller Zulassungen und Zulassungserweiterungen für Medikamente für Kinder und Jugendliche seit 2001 (ohne Generika und Biosimilars) findet sich unter: www.vfa.de/kinder

Pressemitteilung



Die Paul-Martini-Stiftung

Die gemeinnützige Paul-Martini-Stiftung, Berlin, fördert die Arzneimittelforschung sowie die Forschung über Arzneimitteltherapie und intensiviert den wissenschaftlichen Dialog zwischen medizinischen Wissenschaftlern in Universitäten, Krankenhäusern, der forschenden Pharmaindustrie, anderen Forschungseinrichtungen und Vertretern der Gesundheitspolitik und der Behörden. Träger der Stiftung ist der vfa, Berlin, der als Verband derzeit 43 forschende Pharma-Unternehmen vertritt.

Seite 6/6

Die Stiftung ist benannt nach dem Bonner Wissenschaftler und Arzt Professor Paul Martini (1889 - 1964), in Würdigung seiner besonderen Verdienste um die klinisch-therapeutischen Forschung.

10 Jahre Nationale Akademie der Wissenschaften

Die im Jahre 1652 gegründete Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina wurde am 14. Juli 2008 zur Nationalen Akademie der Wissenschaften ernannt. Idee bei der Gründung einer Nationalakademie war die Schaffung einer legitimierten Institution, die unabhängig von wirtschaftlichen oder politischen Interessen wichtige gesellschaftliche Zukunftsthemen wissenschaftlich bearbeitet und die Ergebnisse der Politik und der Öffentlichkeit vermittelt. Als Nationalakademie vertritt die Leopoldina die deutsche Wissenschaft im internationalen Akademiendialog und pflegt Beziehungen zu Wissenschaftsakademien auf allen Kontinenten.

Die Pressemitteilung kann unter www.paul-martini-stiftung.de/de/veranstaltungen/2018.html abgerufen werden.