

# Arzneimittelforschung mit Kindern - Ethisch geboten oder bedenklich? –

Von der Forschung an Kindern zur Forschung mit und für Kinder

Arzneimittelforschung mit Kindern - Einleitung  
Forum Bioethik, Deutscher Ethikrat, Berlin 21.09.2011



**Wolfgang Rascher**  
**Kinder- und Jugendklinik**  
**Universitätsklinikum**  
**Erlangen**

# Die Schädigung von Kinder durch ungeprüfte Medikamente ist erschreckend hoch

1901	Diphtherie-Antitoxin verunreinigt	Tetanus
1937	Sulfanilamid+ Diethylenglykol	Tod (USA)
1956	Sulphisoxazole	Kernikterus
1959	Chloramphenicol	Grey Baby Syndrom
1959/61	Thalidomid	Phokomelie (BRD)
1979	Valproat	Leberversagen
1980	Salizylat	Reye Syndrom
1982	Benzylalkohol	Gaspig Syndrom
1990	Propofol	Metabolische Azidose
2000	Lamotrigen	Hautreaktionen
2010	Sartane	Nierenversagen, Tod

*modifiziert nach Choonara Paed Perinatal Drug Ther, 2002*

# Was ist im 21. Jahrhundert anders?

EU: „Better Medicines for Children“ (2002)



Kinder und Jugendliche haben Anspruch auf Teilhabe am medizinischen Fortschritt

Ziele:

- Anhebung der **Forschungsqualität** bei der Entwicklung von Kinderarzneimitteln
- Steigerung des Anteils an **zugelassenen Arzneimittel** bei Kindern und Jugendlichen
- Verbesserung der **Kenntnis der Arzneimitteltherapie** bei Kindern
- **Vermeidung unnötiger Studien** bei Kindern

# Neue Gesetze in und für Deutschland und Europa

## EU-Initiative 2002: „Better Medicines for Children“

EU-Direktive (2001/20/EC)  
**EU-Richtline** (2001/20/EG)

Gültig nach Umsetzung  
In Deutsches Recht

Umsetzung in Deutsches Recht  
durch 12. **AMG** Novelle,  
in Kraft am 6.08.2004

Verweis auf

GCP - Rechtsverordnung

EU Regulation (1901/2006/EC)  
**EU Verordnung** (1901/2006/EG)

Gültig 30 Tage  
nach Verkündung

**EU-Verordnung** tritt 30 Tage nach  
Verkündung am 27.12.2006  
im Amtsblatt der EU in Kraft  
(26.01.2007)

# EU-Verordnung (1901/2006/EG)

(Regulation on medicinal products for paediatric use)

Neuzulassungen und Erweiterung von Indikationen:

Pharmazeutischer Unternehmer legt detaillierten pädiatrischen Entwicklungsplan vor (Paediatric Investigation Plan-PIP)

**Pädiatrieausschuss (PDCO)** der EMA prüft und legt verbindlich fest:

Medikament

wird sofort auch an Kinder getestet

wird später an Kindern geprüft (**Zurückstellung**)

wird nicht an Kindern geprüft (**Freistellung**)

Belohnung: Patentschutzverlängerung für 6 Monate.



# Anträge (Pädiatrische Entwicklungspläne - PIP) seit der Einführung der Kinderarzneimittelverordnung

- Zeitraum: 8/2007 – 12/2009
- 528 Anträge auf Studien (PIP)
- 136 Anträge auf Freistellung
  - Endokrinologie 13,4 %
  - Onkologie 11,0 %
  - Infektionen 10,8 %
  - Herz-Kreislauf 7,1 %

## ■ Kritik des PDCO

Substantielle Änderungen	38 %
Darreichungsform	23 %
Vernachlässigung der Neugeborenen	26 %

Zurückstellung der Studien (Deferral) 82 %  
bis Sicherheitsdaten bei Erwachsenen vorliegen

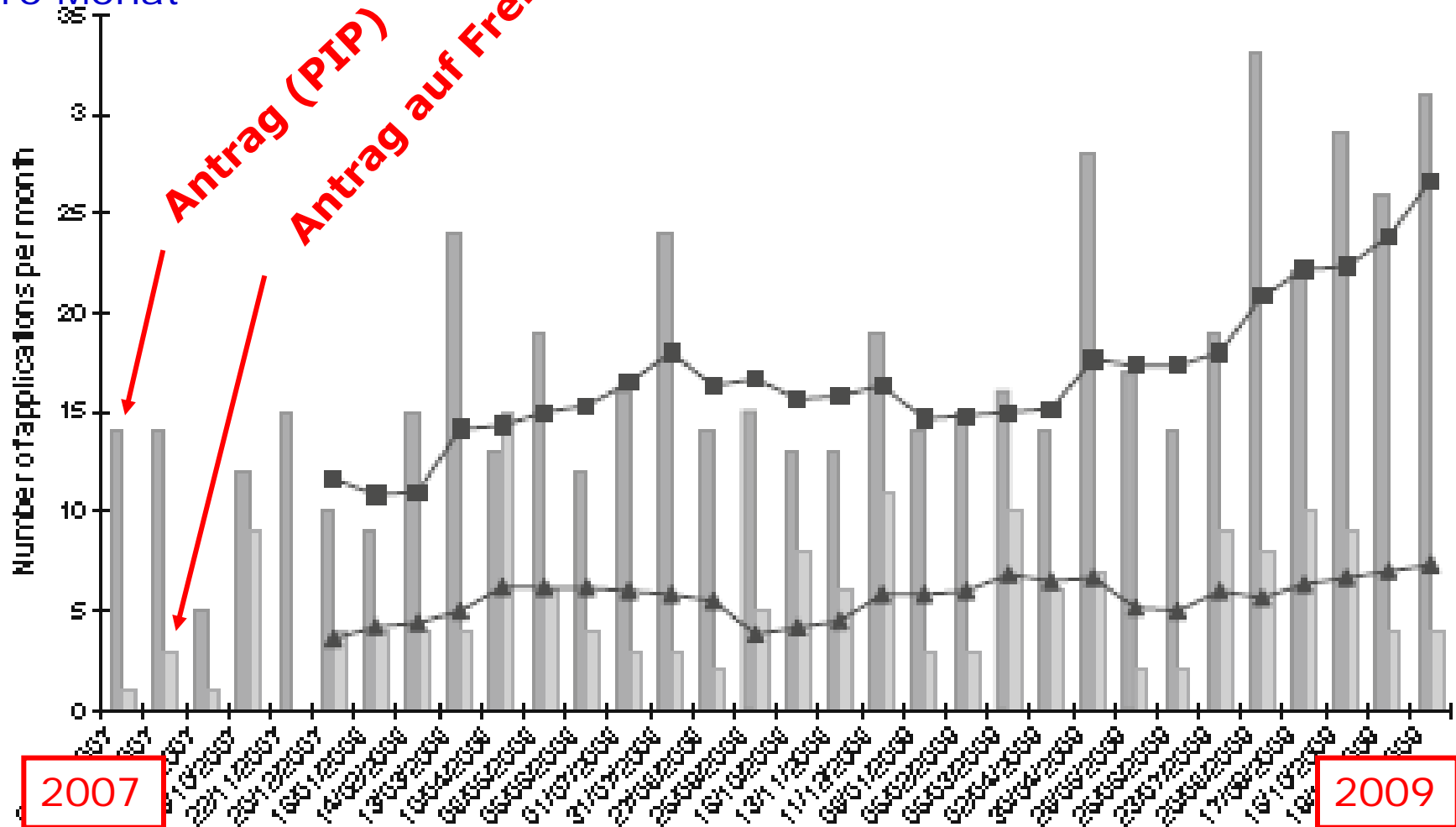
(Olski et al, EJCP 2011;67: 245-252)



# Anzahl der Anträge (PIP) seit der Einführung der Kinderarzneimittelverordnung

Anzahl der Anträge pro Monat

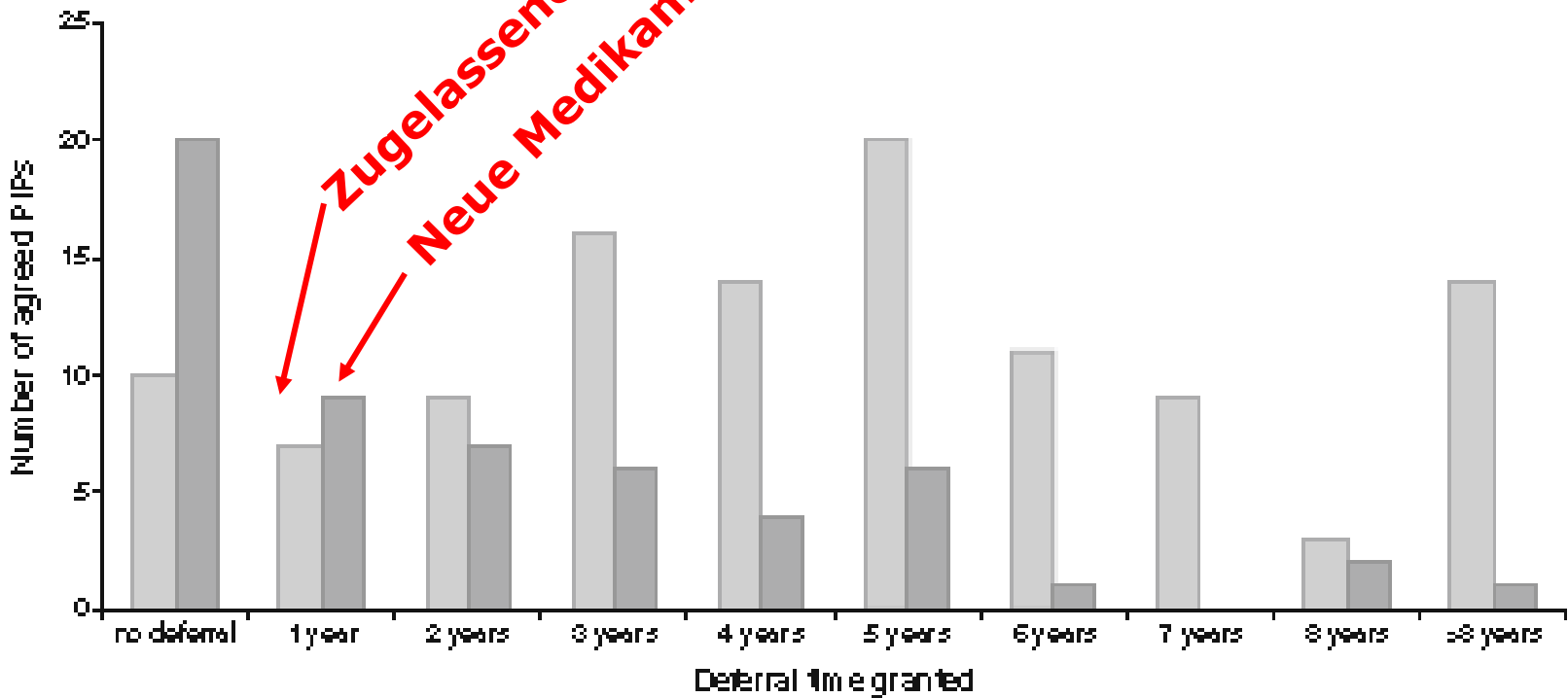
(Oliski et al, EJCP 2011;67: 245-252)



# Zeitpunkt der Zurückstellung der klinische Studien mit Kindern

Anzahl der akzeptierten Prüfpläne (PIP)

(Oliski et al, EJCP 2011;67: 245-252)



Jahre

0

1

2

3

4

5

6

7

8

> 8

Universitätsklinikum  
Erlangen

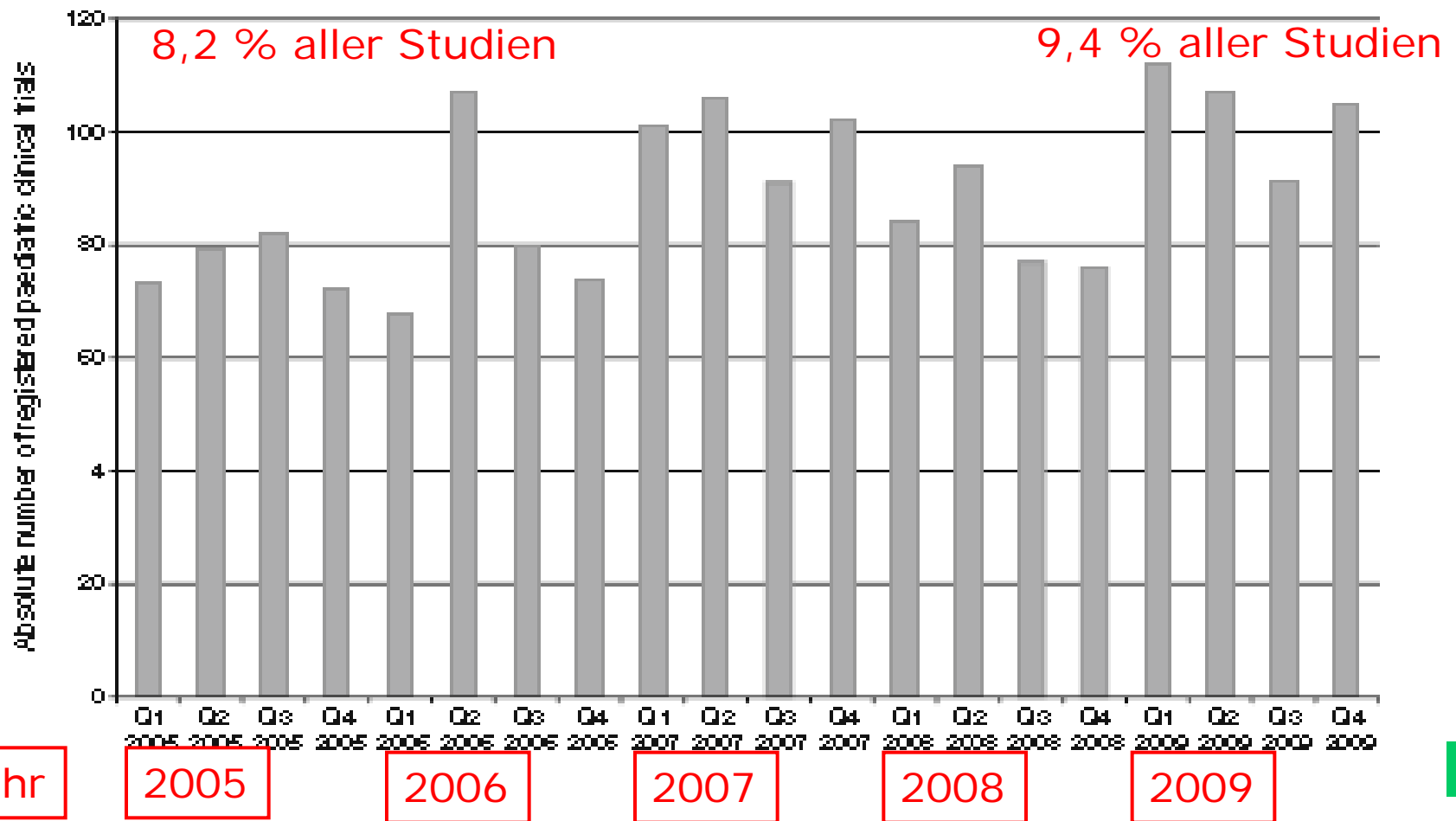




# Anzahl der klinischen Studien mit Kindern in Europa (Januar 2005 bis Dezember 2009)

Anzahl registrierter Studien  
mit Kindern

(Oliski et al, EJCP 2011;67: 245-252)



# Kinderarzneimittelverordnung 1901/2006/EU

## Limitationen

### **Paediatric investigation plans for pain: painfully slow!**

Elin H. Davies · Cecile M. Olivier ·  
Agnes Saint Raymond

EJCP 2010; 66: 1091-1097

PIP 2010: (Report to European Commission – EMA/163613/2011)

- 280 Anträge neue Medikamente (§ 7) 73 %
- 43 Anträge neue Indikationen (§ 8) 24 %
- 4 Anträge off-patent Medikamente (§ 30) 4 %

Programm für Medikamente außerhalb des Patentschutzes greift nicht  
(Paediatric use marketing authorisation – PUMA)

Förderung Pädiatrischer klinischer Studien im Rahmen der EU-  
Forschungsförderung ab 2012 eingestellt bzw. unterbrochen

# Frühere rechtliche Vorgaben

Forschung am Menschen nur zulässig, wenn Proband nach genauer Aufklärung **selbst** zustimmt.

**Ausnahme für Kinder und Jugendliche:**

**Altes AMG (vor 2004)**

- Prüfung an Erwachsenen lässt keine ausreichenden Prüfergebnisse zu.
- Gesetzlicher Vertreter stimmt zu (§40 Abs. 4)
- Leben des Kranken zu retten, Gesundheit wiederher-zustellen, oder Leiden zu erleichtern (§41), d.h.

**Nutzen für Patienten muss gegeben oder sehr wahrscheinlich sein.**

# Folgen der 12. AMG-2004, der GCP-Verordnung und der EU-Kinderarzneimittelverordnung

Studie an Erwachsenen nicht ausreichend und Indikation in der Pädiatrie (AMG §40 (4) 1, 2, §41 (2)1,2)

Zumindest **Gruppennutzen**; Nutzen der Studie nicht für den individuellen Patienten nötig. (AMG §41 (2a und c))

Separate Aufklärung - Schulkinder und Jugendliche mit schriftlicher Zustimmung/Billigung (assent) (AMG §40 (4)3)

**Ethik-Kommissionen** benötigen **pädiatrischen Sachverstand** „einen im Umgang mit Minderjährigen erfahrenen Prüfer“ (AMG §40, Abs.4, Nr. 3)

**Keine Gewährung von „Vorteilen“**, Entschädigung zulässig  
**Minimales Risiko und minimale Belastung**

# Investigator Initiated Trials (IITs)

Nicht-kommerzielle klinische Prüfungen (Wissenschafts-induzierte Studien), *können* einen hohen Nutzen für die betroffenen Patienten haben.

Planung Durchführung und Berichterstattung im Einklang mit den Grundsätzen der guten klinischen Praxis erfolgen

EU-Direktive 2001/20/EG

## Verbesserung der Qualität:

- die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der betroffenen Person werden geschützt und
- die Ergebnisse der klinischen Prüfung sind glaubwürdig

GCP-Verordnung §1 (1)



# Sicherheit von klinische Studien bei Kindern

Sammons HM et al Acta Paediatr (2008) 97:474-477

1996-2002 (vor der Kinderarzneimittelverordnung!)

739 Studien

718 randomisierte, kontrollierte Studien

21 Pharmakokinetikstudien

Keine Onkologie, keine HIV

- 54% Verum gegen Placebo,
- 35% neue Medikamente
- 26% Vergleich zweier bekannter Medikamente
- 74% erwähnen Sicherheitsüberwachung
- 2% haben Sicherheitsmonitoring-Komitees (DSMB)

# Sicherheit von klinische Studien bei Kindern

Sammons HM et al Acta Paediatr (2008) 97:474-477

523 Studien (71%) berichteten unerwünschte Ereignisse (UE),  
151 Studien (20%) berichteten schwerwiegende UE,  
270 Studien (36%) berichteten unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAWs),  
80 Studien (11%) berichteten mittlere bis schwerwiegende UAWs

UAWs: Akut: Apnoe, Hypotension, GI-Blutung, Sepsis  
Langzeit: Linksventrikuläre Hypertrophie, Nierensteine  
Ototoxizität, Gesichtsfeldeinschränkung

Todesfälle in 83 Studien (11%) verursacht durch die Krankheit

## Vergleich in UAW-Studien erfasste

Nebenwirkungen:

		Bei Krankenhausaufnahme
alle erfassten UAWs	9,5 %	2,1 %
schwerwiegende UAWs	1,2 %	0,8

(Neubert A, Rascher W: Monatsschrift  
Kinderheilkd. 2007, 155:700)

# Schädigung von Kindern durch Medikamente in Studien?

- EURO-LB 02: Treatment Protocol for Lymphoblastic Lymphoma of the European Intergroup Cooperation on Childhood Non-Hodgkin-Lymphoma (EICNHL)
- Lymphoblastische Lymphome, alle Stadien, Therapieoptimierungsstudie, Einschlusskriterien Alter: 0-18 Jahre, Beginn 03/2004 - Abbruch 30.06.2008 (Weiterführung als Register)

Stopp der Patientenaufnahme am 3.11.2005, da am 5. 10.2005 der 5. Therapietodesfall gemeldet wurde.

5 toxische Todesfälle bei 175 aufgenommenen Patienten

Vergleich NHL-BFM 90, NHL-BFM 95 (4 toxische Todesfälle/387 Pat.)

Sicherheitskomitee stoppt Studie vorübergehend.





# Schädigung von Kindern durch Medikamente in Studien?

- Aktiviertes Protein C (Drotrecogin Alpha, Xigris®) zur Behandlung der schweren Sepsis (Blutvergiftung)  
Zulassung bei Erwachsenen 10/2002

Kinderstudie Stopp der Studie nach Aufnahme von 477 Patienten  
(von geplanten 600) wegen Unwirksamkeit.  
Geplante Interimsanalyse bei 400 Patienten  
Mortalität nach 28 Tagen: 17,1 vs 17,3 %

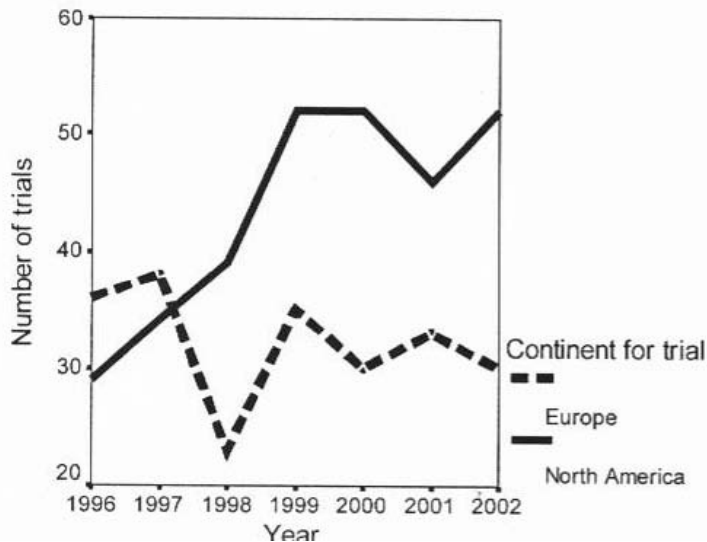
In der Fachinformation vermerkt: Keine Anwendung > 18 Jahre

Seltene Schäden und Nebenwirkungen durch Medikamente  
sind nur mit einem guten Pharmakovigilanzsystem zu  
erfassen.



# Erfahrungen in den USA

- Seit 15 Jahren Anreize für die Industrie
- Medikamente für Erwachsene werden an Kindern geprüft.
- Zunahme der Kinderstudien (Sammons u. Choonara 2005, 61: 165)



1996

2002

**Aber:**

Spezifisch pädiatrische Medikamente werden nicht ausreichend geprüft (Seltene Indikationen)

Gewinn für die Industrie:

**35 Mio US \$ pro Medikament**

(Boots et al, EJP 2007; 166: 849)

# Zusammenfassung und Ausblick - Kinderarzneimittelverordnung

- Die Industrie beschäftigt sich mit Medikamenten für Kinder.
- Erste Ansätze einer besseren Versorgung von Kindern mit geprüften Arzneimitteln sind zu sehen.
- Offen bleibt, ob die geplanten Studien vorgenommen werden und den Kindern nutzen.
- Offen bleibt, ob Medikament ohne Patentschutz (Generika) noch geprüft werden.
- Offen bleibt, ob der negative Einfluss der GCP-Verordnung auf die nicht-kommerziellen Studien (Therapieoptimierungsstudien) überwunden wird.

