

Arzneimittel für Kinder – europäische Perspektive

Dr. med. Dirk Mentzer
Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin
2013-2019 Vorsitzender des Pädiatrischen Komitee der EMA
Referatsleiter Arzneimittelsicherheit
Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Federal Institute for Vaccines and Biomedicines

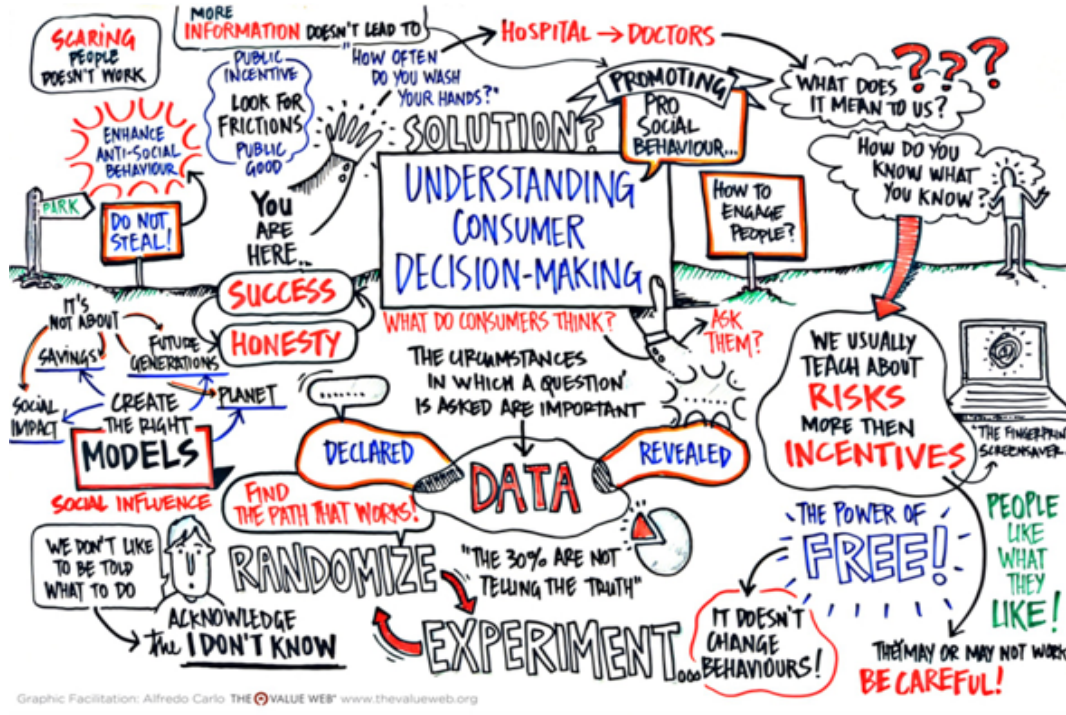
pharmakovigilanz1@pei.de
<http://www.pei.de>

Arzneimittel für Kinder – europäische Perspektive

Disclaimer

- Die in den folgenden PowerPoint-Folien geäußerten Ansichten und Meinungen sind die des jeweiligen Vortragenden und sollten nicht dem Paul-Ehrlich-Institut oder der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugeordnet werden.
- Diese PowerPoint-Folien sind geistiges Eigentum des jeweiligen Vortragenden und sind nur mit Einverständnis des Vortragenden weiter zu nutzen
- Ich bin bei einer Regulierungsbehörde angestellt und habe keinen Interessenkonflikt anzumelden.

Arzneimittel für Kinder – europäische Perspektive



Inhalt

- Kinderarzneimittel Verordnung
- 10 Jahres Bericht EMA/EC
- Aktivitäten im Pädiatrie Ausschuss (PDCO/EMA)

Graphic Facilitation: Alfredo Carlo THE VALUE WEB® www.thevalueweb.org

Gründe für die Kinderarzneimittel Verordnung (EU 1901/2006)

Spezifischer Therapiebedarf in der Pädiatrie - “Kinder sind keine kleinen Erwachsene”

- **Off-label use und Medikationsfehler**
- **Fehlen** der altersentsprechenden Formulierungen
- **Verzögerter/ kein** Zugang zu innovativen Arzneimittel
- **Vorbehalte** gegen die Durchführung von Arzneimittelprüfungen an Kindern
- **Wissenslücken** in Pharmakologie beeinflusst durch den “entwickelnden” Körpers (z.B. Resorption, Wachstum, Neurologie, Pubertät)

Arzneimittel für Kinder – europäische Perspektive

27.12.2006

EN

Official Journal of the European Union

L 378/1

I

(Acts whose publication is obligatory)

**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**

This Regulation aims to facilitate the development and accessibility of medicinal products for use in the paediatric population, to ensure that medicinal products used to treat the paediatric population are subject to ethical research of high quality and are appropriately authorised for use in the paediatric population, and to improve the information available on the use of medicinal products in the various paediatric populations. These objectives should be achieved without subjecting the paediatric population to unnecessary clinical trials and without delaying the authorisation of medicinal products for other age populations.

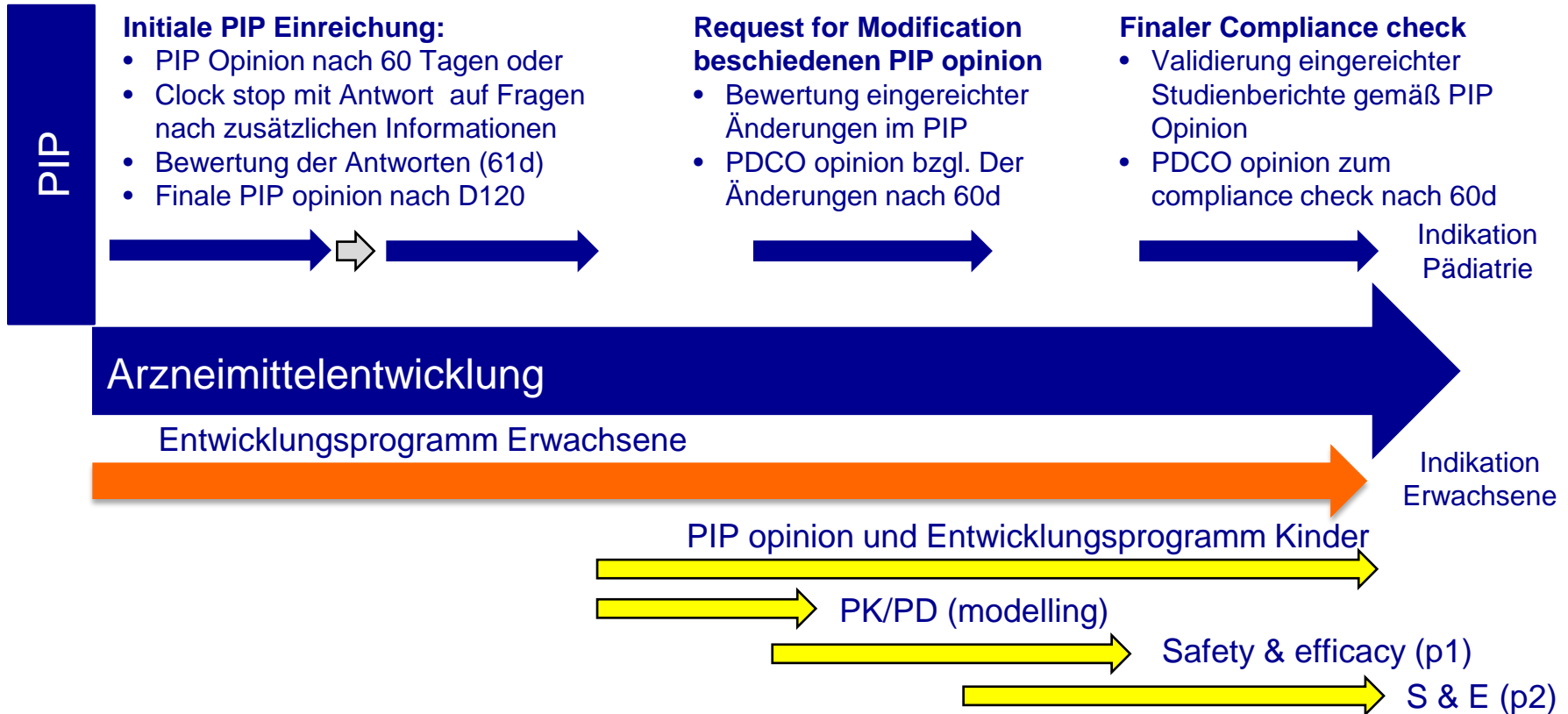
Arzneimittel für Kinder – europäische Perspektive

Ziele der Paediatric Regulation

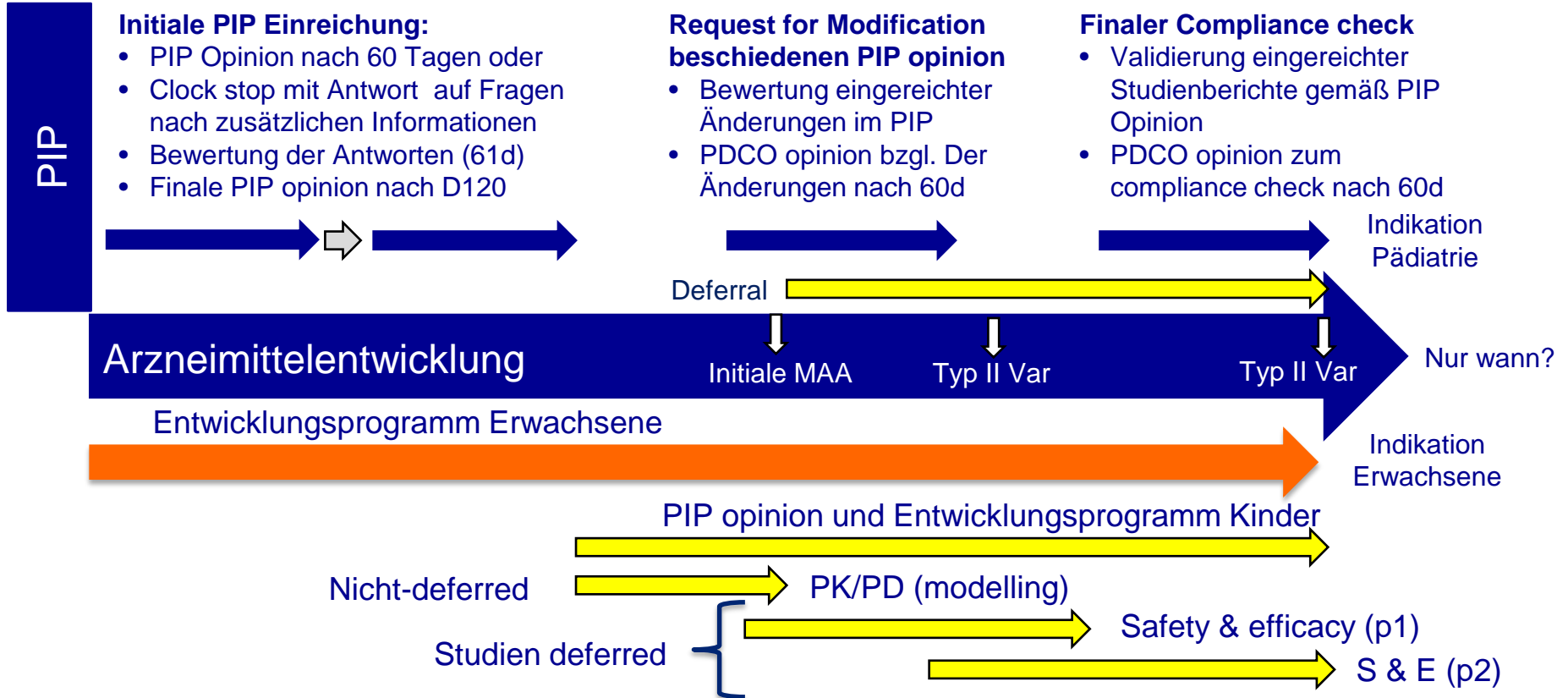
Optimierung der medizinischen Versorgung der Kinder und Jugendlichen durch:

- **Transparenz** über klinische Prüfungen von Arzneimittel
- **Sicherheit von Arzneimittel** in klinischen Prüfungen und nach der Zulassung (Art 34)
- **Entwicklungsprozess** von Arzneimittel für Erwachsene nicht ohne Berücksichtigung der Pädiatrie (Ausnahme **Waiver**)
- **Staffelung der Arzneimittelentwicklung** nach Therapiebedarf (Erwachsene versus Kinder) mittels Zurückstellung der Studien an Kindern (**Deferral**)
- Studien an Kinder sollen möglichst vermieden werden (**Extrapolation**)
- Umsetzung mittels **Anreize und Verpflichtungen**
- Die Gesetzesinitiative bezieht **geltende Gesetze der Europäischen Union** ein

Arzneimittel für Kinder – europäische Perspektive



Arzneimittel für Kinder – europäische Perspektive



Arzneimittel für Kinder – europäische Perspektive

Erfahrungen



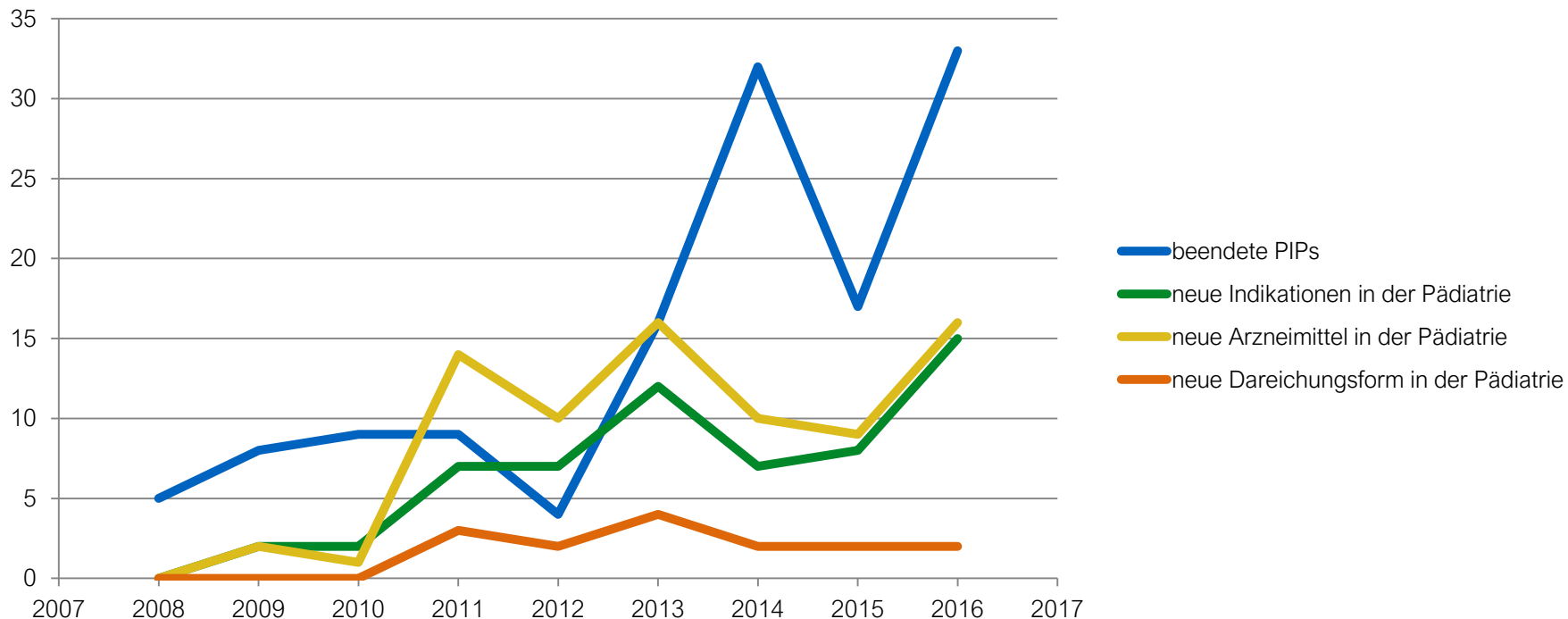
<http://go.funpic.hu>

Reflektion aus dem 10-Jahres Bericht

- Off-label use und Medikationsfehler (?)
- Fehlen der altersentsprechenden Formulierungen (↔)
- Verzögerter/ kein Zugang zu innovativen Arzneimittel (↔)
- Vorbehalte gegen die Durchführung von Arzneimittelprüfungen an Kindern (↔)
- Wissenslücken in Pharmakologie beeinflusst durch den “entwickelnden” Körpers (z.B. Resorption, Wachstum, Neurologie, Pubertät) (↑↑)

Arzneimittel für Kinder – europäische Perspektive

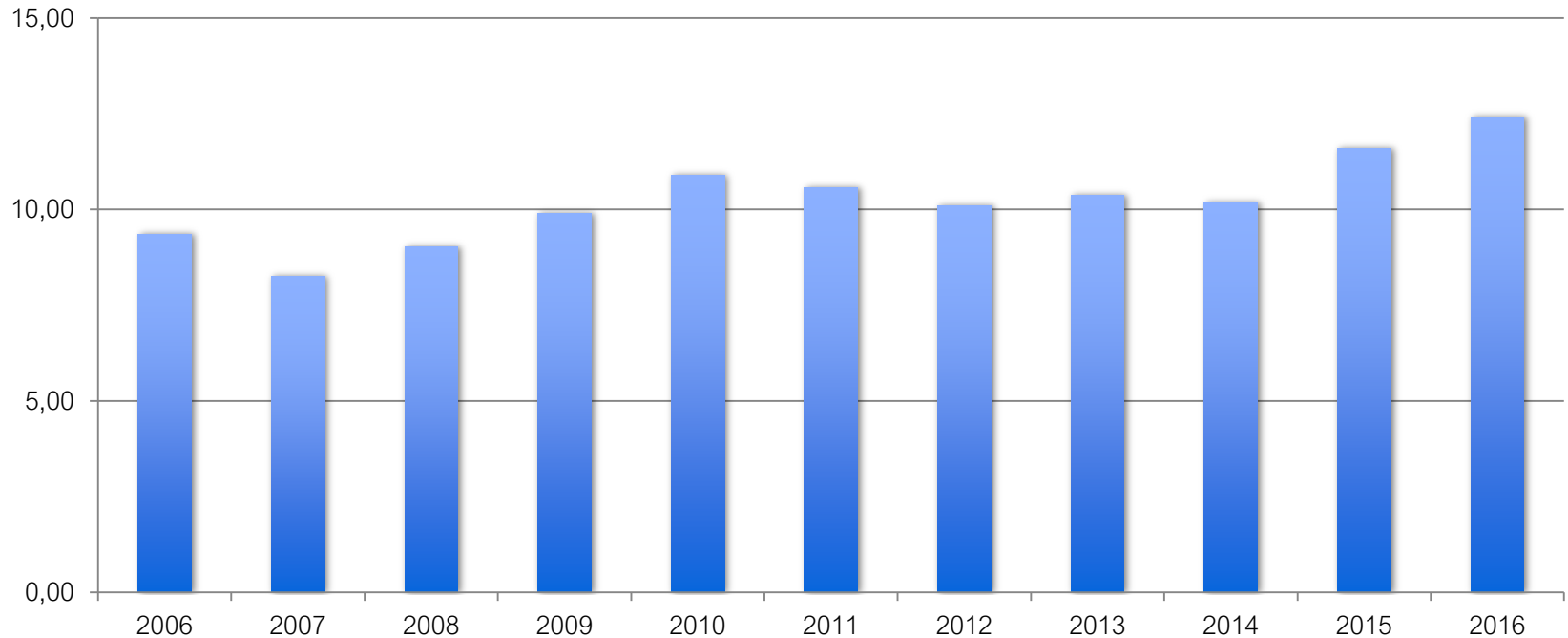
Ergebnisse und Fakten neue Zulassungen*



*EMA Bericht: https://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines/developments/2016_pc_report_2017_en

Arzneimittel für Kinder – europäische Perspektive

Klinische Prüfungen in der Pädiatrie (in Prozent zu Erwachsenen)



Source: EudraCT database

Arzneimittel für Kinder – europäische Perspektive

Ergebnisse und Fakten im Vergleich mit anderen Regionen*

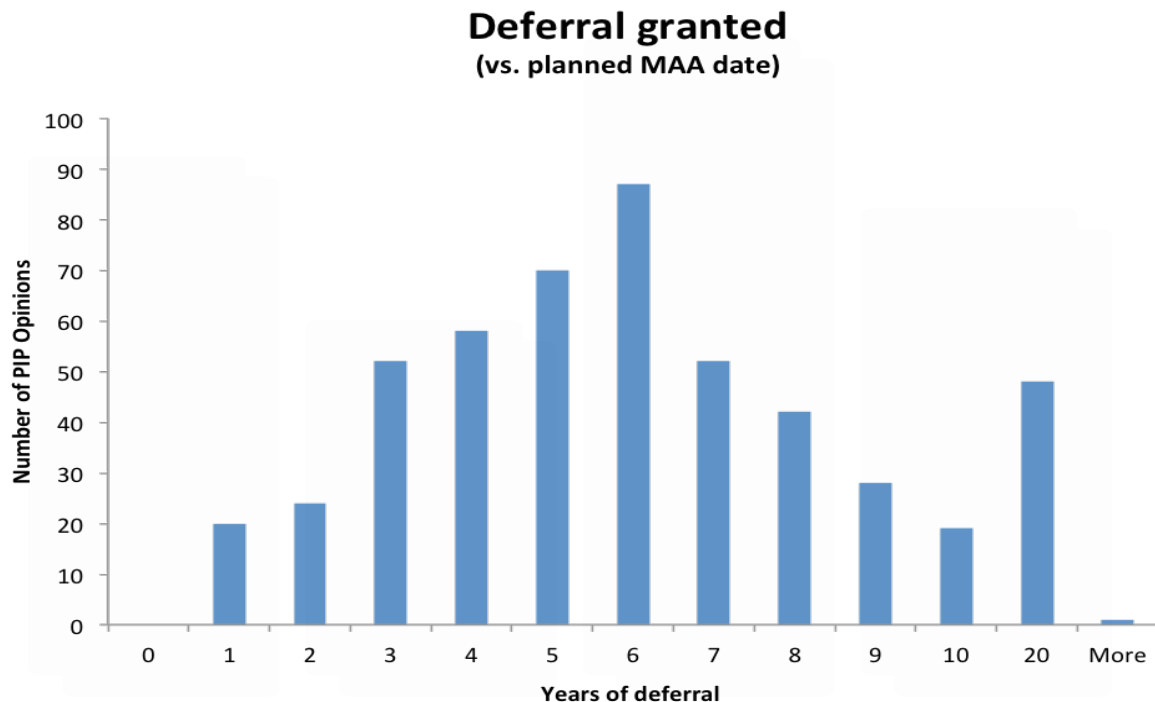
Auswirkung eines Gesetzes im Vergleich mit zu Regionen ohne Auflage

Region	EU	US	Japan	Canada
New paediatric medicines	80	76	12	38
New paediatric indications	141	173	38	107
Total	221	249	50	145

*EMA Bericht: https://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines/developments/2016_pc_report_2017_en

Arzneimittel für Kinder – europäische Perspektive

Median 5.33 years
Mean 5.66 years
Range 0.8 – 26 years!
N 501 (evaluated PIPs)



Long deferrals are initially granted by PDCO
(>5 years in the majority of cases)

Bekannte Probleme der Arzneimittelentwicklung in der Pädiatrie

- Studien an Kinder sind problematisch
- „Placebo“ in Studien ist nicht akzeptiert
- Häufigkeit der Erkrankung
- Größe der verfügbaren Studien Population
- Ethische Bedenken
- Vergleichsbehandlung oft nicht zugelassen
- **Ausweg „Extrapolation“** basierend auf der „similarity of disease“

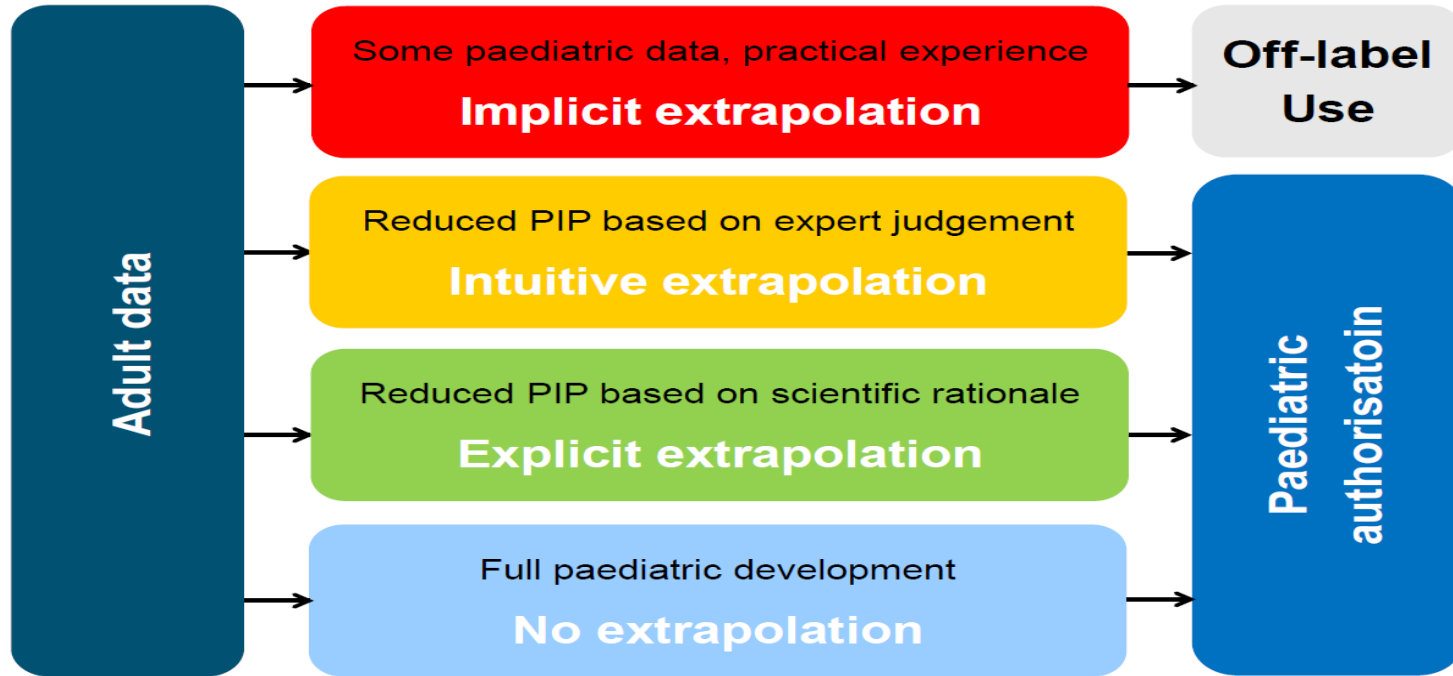
Arzneimittel für Kinder – europäische Perspektive

How similar is similar



Arzneimittel für Kinder – europäische Perspektive

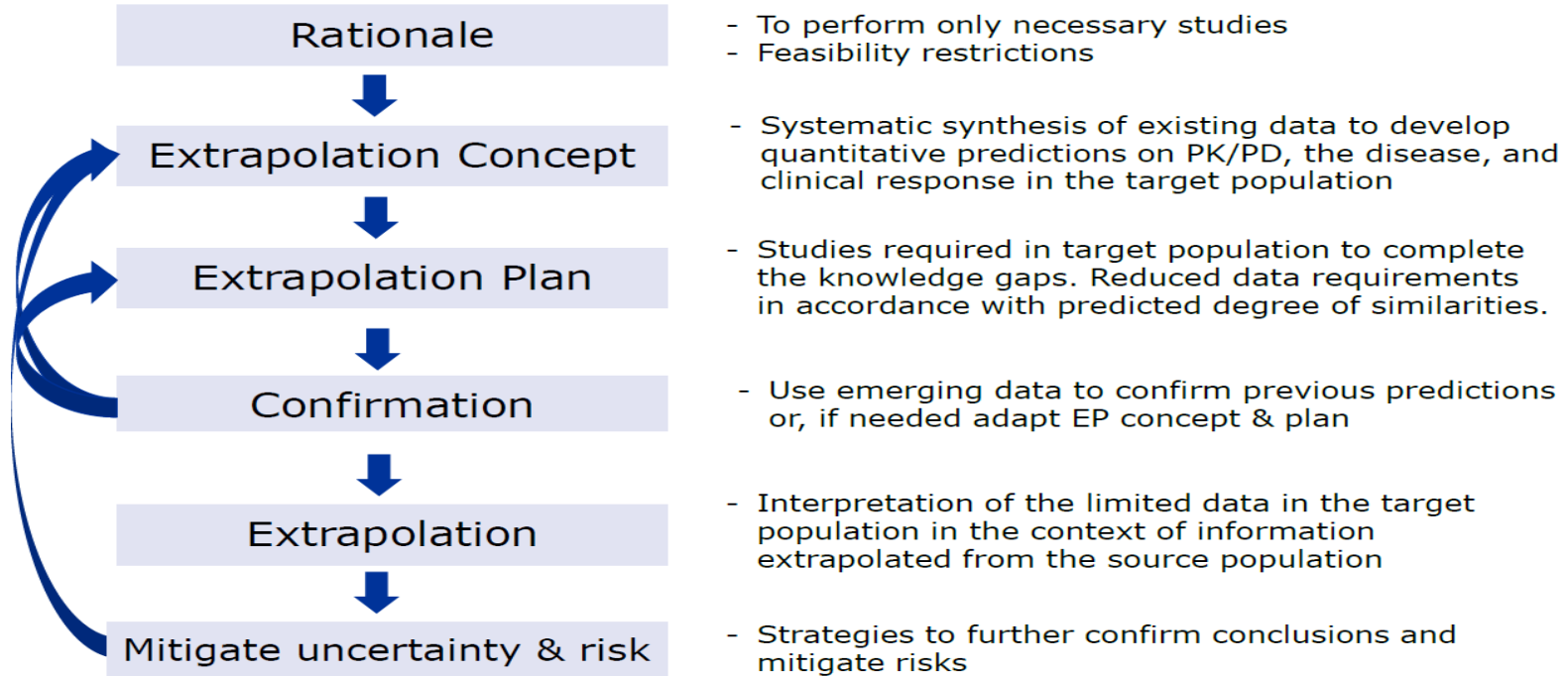
Extrapolation Framework



From: EMA public workshop on extrapolation of efficacy and safety in medicine development; 17./18.5.2016 (Ch. Male)
(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2015/10/event_detail_001230.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3)

Arzneimittel für Kinder – europäische Perspektive

Extrapolation Framework



From: EMA public workshop on extrapolation of efficacy and safety in medicine development; 17./18.5.2016 (Ch. Male)
(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2015/10/event_detail_001230.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3)

Arzneimittel für Kinder – europäische Perspektive

Arzneimittel Therapie mit vergleichbarer Indikation/ Erkrankung:

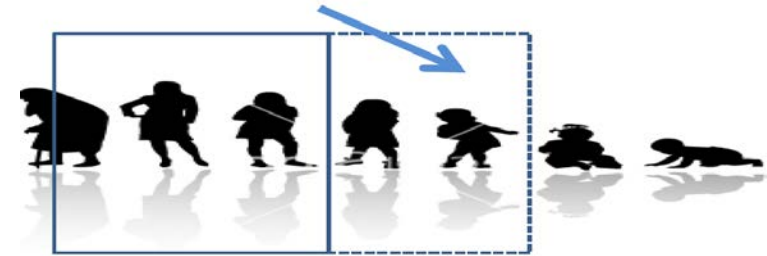
In welchem Ausmaß können Ergebnisse aus Studien bei Erwachsenen genutzt werden?
(Non-CI; PK; PD; EF; Safety) z.B. JIA

Arzneimittel Entwicklung in Jugendlichen Zur Erweiterung der Kinderpopulation

Einbeziehung entscheidender Meilensteine der Entwicklung (Wachstum, Pubertät, Organreife)
z.B. Hämophilie (Gerinnungssystem, Hemmkörper)

Arzneimittel Entwicklung in Erkrankungen die vererbt werden

Einfluss der Arzneimittel auf Langzeiteffekte, die mit reduzierter Mortalität/ Morbidität erst sichtbar werden.
(Duchenne; CF; Enzymdefekte)



Source – Target population



Source – Target population



Arzneimittel für Kinder – europäische Perspektive

Reflektion und Möglichkeiten für die Arzneimittelentwicklung in der Pädiatrie


- **Innovative Methodik in der klinischen Prüfung** (modeling/simulation => Framework of Extrapolation)
- **Zusammenarbeit** mit CHMP und PRAC (Paediatric pre-authorisation ↔ post marketing)
- **Revision der “PIP” – EC Guideline** im Hinblick Bedeutung der „Paediatric needs“
- **Erhöhung des öffentlichen Bewusstsein** für den Nutzen von kontrollierten klinischen Prüfungen und altersentsprechenden Formulierungen (**Patient/ Eltern Organisationen**)
- Aufmerksamkeit der Politik für **Unterstützung der klinischen Forschung in Kindern**
- Sicherstellen, dass zugelassenen Arzneimittel (gemäß PIP) auch entsprechend in der Kostenerstattung berücksichtigt werden (**Bench to Bedside**)

Arzneimittel für Kinder – europäische Perspektive

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



Warum brauchen
Kinderarzneimittel eine
besondere Regelung?

Paul-Ehrlich-Institut 
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Kinder brauchen erforschte Arzneimittel - Expertenvideo mit Dr. Dirk Mentzer, Paul-Ehrlich-Institut

<https://www.youtube.com/watch?v=pZerRyIMuME>