



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Klinische Studien mit Kindern (Neugeborene ... Jugendliche)

Ralf Herold
Scientific administrator
Paediatric Medicines
Human Medicines Special Areas
Human Medicines Development and Evaluation
European Medicines Agency (EMA, London)

An agency of the European Union



Interessenskonflikt und Erklärung

- Vollzeitiger Angestellter der Agentur
- Verpflichtung zur Unparteilichkeit und Verschwiegenheit
- Keine finanziellen oder Interessenskonflikte
- Vortrag / Beitrag ist als persönliche Meinung zu verstehen und kann nicht als Auffassung der Agentur interpretiert oder zitiert werden.

Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA)

- Dezentrale Behörde der Europäischen Union
- Zuständig für wissenschaftliche Bewertung von Arzneimitteln zum Gebrauch in Europa
- Wissenschaftliche Arbeitsweise und Daten sind Grundlage jeder Beschlussfassung
- Verschiedene Ausschüsse - Konsensusbildung
- „Science Medicines Health“



EUROPEAN MEDICINES AGENCY



Bei jedweder Diskussion müssen klar voneinander unterschieden werden:

Medizinische Behandlung

- Notwendigkeit ist Anlaß
- Ausschließlich zum eigenen Nutzen
- Individuelle Optimierung
- Behandlungsabbruch führt zu Verschlechterung
- Medizinische Behandlungsleitlinien
- Einwilligung zur Behandlung
- Geregelt durch nationale Gesetzgebung (SGB)
- Rechtlicher Anspruch
- Versorgungssystem

Klinische Studie

- Vollständig freiwillig, nicht notwendig für Einzelnen
- Behandlung nach gleichem Plan für alle Teilnehmer
- Uneigennützigkeit ist Teil der Motivation
- Öffentlichkeit profitiert
- Einzelner kann jederzeit stoppen, darf keine Nachteile haben
- Gewährleistet bestmögliche Basis-Behandlung
- Besondere Art der Einwilligung
- Spezielle Regelungen

Clinical research in children

- Studying medicines implies doing clinical research WITH children
- Studies are said to be impossible
- Refusal to consent from parents
- Slow recruitment, and issues of small trials
- Costly (consequence)
- Unethical ('Guinea pigs', use of placebo)

Was steht ganz zu Anfang einer Studie?

- Eine oder mehrere Fragen
 - Im Zusammenhang mit einer Erkrankung oder Behandlung
 - In verschiedenen Kontexten (Alter, Region, Vorerkrankung ...)
 - Wunsch zur Prüfung statt jeder Patient = 1 Versuch
- Klinische Prüfung
 - [Direktive 2001/20/EC](#) (interventionell, mit Arzneimitteln, am Menschen: jede Untersuchung, um klinische, pharmakologische [...] pharmakodynamische Wirkungen [...] jede Nebenwirkung [...] die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung [...] zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von deren Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit zu überzeugen.)
- Arzneimittel
 - [Direktive 2001/83/EC](#) (alle Stoffe [...] zur Heilung oder zur Verhütung menschlicher Krankheiten [...] oder im oder am menschlichen Körper, um [...] Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung zu korrigieren oder zu beeinflussen oder [...] Diagnose stellen)

Was gehört zu einer klinischen Studie?

- Ausgearbeitete Fragestellung - Protokoll - Art der Studie?
- Viele verschiedene Details im Protokoll
- Broschüre / Dossier über das Arzneimittel
- Planung und Beratung - Pflicht für Ärzte
- Festlegung von Verantwortlichkeiten
- Beantragung
- Durchführung
- "Rekrutierung" - Information "Aufklärung" - Einwilligung
- Zeitplan - Behandlung - Untersuchung - Dokumentation
- Ausscheiden - Abbruch - Nachverfolgung
- Überwachung - Monitoring - Audit - Inspektion
- Verschiedene Meldungen
- Veröffentlichung

Welche Rahmenbedingungen sind für eine klinische Studie zu berücksichtigen?

- Fragestellung und Studienansatz muß kritischer wissenschaftlicher Begutachtung gewachsen sein
- Patienten / Teilnehmer müssen vorhanden sein
- Wissenschaftliche Leitlinien der Agentur befolgt
- Erfahrung muß vorhanden sein (Prüfer, Leiter, Ethikkommission, Ort der Studie)
- Planung und Organisation müssen qualitätsorientiert sein (u.a. SOPs)
- Kosten und Finanzierung

In welcher Hinsicht sind klinische Studien mit Kindern anders als bei Erwachsenen?

- Planung
 - Nur, wenn Frage nicht bei Erwachsenen klärbar
 - Besonders hohe Anforderungen an Protokoll und wissenschaftliche Rechtfertigung = Grundlage ethischer Rechtfertigung
 - Ethische Fragen im Detail - Minimierung Risiko
- Durchführung
 - “Assent” (Zustimmung) des Kindes ist einzuholen; zusätzlich zur Einwilligung; “kontinuierlicher Prozeß”
 - Anpassung jedes Studienbesuches an Kind - nichts erzwingen
 - Endpunkte alterangemessen erheben - “Minimise distress”
- Überwachung
 - Vielfältigere unerwünschte Wirkungen sind zu erwarten
 - Systematisch unabhängiges Data and Safety Monitoring Board
- Auswertung
 - Zusätzlich z.B. Einfluß Reifung, Modellierung (“PopPK”)
- Veröffentlichung
 - Zusätzliche Informationen über obiges - “Consort - C”

Design von klinischen Studien mit Kindern

Wie bei jeder Studie sind zu definieren

- Plan
- Kontrollgruppe
- Stichprobenumfang
- Endpunkte
- Untersuchungen
- Auswertung / Analyse

Alternativen “small trials”

- Kontrollgruppe, Endpunkte
- Allokation
 - Randomisation procedures
 - Response adaptive methods
 - Sequential designs
- Analysis
 - Assumptions
 - Non parametric methods
 - Prognostic variables
 - Repeated measures
 - Bayesian methods
 - Sensitivity analysis



QuickTime™ and a
decompressor
are needed to see this picture.

QuickTime™ and a
decompressor
are needed to see this picture.

Clinical trials in small populations

- Hierarchy of evidence
- Small populations not an excuse for poor evidence
- Sensitivity analyses
- Randomised controlled trial with parallel groups still favoured!

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf

Pädiatrische Prüfkonzeppte: Grundsätzliche Herangehensweise

- Könnte das Medikament möglicherweise zur Therapie / Erkennung / Vorbeugung der Erkrankung genutzt werden?
- Ja → Pädiatrisches Prüfkonzeppt („PIP“):
 - Benennung des möglichen Gebrauchs speziell bei Kindern - Altersgruppen, Behandlungssituation, Ziel der Behandlung
 - Neue klinische und / oder nicht-klinische Studien und / oder Arbeiten zur Darreichungsform (einschließlich Akzeptanz)
 - Nur zwingend erforderliche Studien
 - „Alte“, bisher nicht vorgelegte Ergebnisse
 - Modelle zur Nutzung von Ergebnissen von älteren Teilnehmern (Erwachsene, Jugendliche) und / oder von ähnlichen Studien
- Nein oder bekanntlich unsicher oder bekanntlich nicht wirksam oder keine pädiatrische Erkrankung → Freistellung („Waiver“)

Wiederkehrende wissenschaftliche Fragen bei der Beratung

- Wo hat das Medikament einen „signifikanten therapeutischen Benefit“ (Nutzen)? Wo könnte es bisher unerfüllten therapeutischen Bedarf decken?
- Wie unterscheiden sich Erkrankung und Wirkungsweise in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen?
- Wie kann die Sicherheit (Unbedenklichkeit) und Wirksamkeit am besten nachgewiesen werden?
- Wie sollte Sicherheit langfristig erhoben werden?
- Placebo - kann und muß aus wissenschaftlichen Gründen verwendet werden?

Beratungen zum Design von Studien

- Wie Schutz während Studie am besten sicherstellen?
 - Frühzeitiger Studienabbruch → Schwache Daten
 - Beendigung Studienmedikation → Teilnehmer sollte weiter innerhalb Studie verfolgt und über ihn/sie berichtet werden
 - Unklare Ausgangslage → Zwischenauswertung (Nutzlosigkeit?)
 - Details über Belastungen → Offenlegen, minimieren
- Uneinigkeit über empfohlene Therapie →
 - Standardtherapie etabliert: Add-on oder Ersetzungs-Studien
 - Besteht wirklich Equipoise über mögliche Therapien?
 - Off label use trotz fehlender Daten beeinträchtigt Rekrutierung
 - Wie Unterschiede in Europa (und ggf. weltweit) abbilden?
- Nutzung von Wirksamkeits-Daten anderer Gruppen?
 - Bisher wenig Erfahrung, erfordert Daten zur Validierung



EUROPEAN MEDICINES AGENCY



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_to_pics/general/general_content_000302.jsp&murl=menus/special_to_pics/special_topics.jsp&mid=WC0b01ac058002d4ea

Was haben wir erreicht?

- Europäische Gesetzgebung ermöglicht es, Untersuchungen zum Nutzen von Medikamenten einzufordern für:
 - Schwierige Krankheitsbilder: Akute und chronische Schmerzen, Infektionskrankheiten, Neugeborene, Bluthochdruck bei Nierenkrankheit, Krebserkrankungen, Krampfanfall-Syndrome, Depression.
 - Schwierige Datengewinnung: Langzeit-Sicherheit. Vorklinische Modelle. Vergleichsstudien. Dosisfindung bei Neugeborenen. Neue Medikamente (unbekannte Risiken): innovative (z. B. „targeted“) Arzneimittel. Desensibilisierungsprodukte.
- Zunahme der Anzahl von Studien mit Kindern
- Erste Daten gemäß Prüfkonzept vorgelegt spezifisch für Arzneimittel-Gebrauch von Kindern

Beispiel für eingeforderte Studien

Losartan Bluthochdruck

- Erweiterung der bestehenden Indikation
→ auf Kinder von 6 Jahren bis unter 18 Jahren
- Untersuchung der Entwicklung von Organschäden
→ Proteinurie
- Vergleichende Studie, Berücksichtigung Standard
→ aktiv- und placebokontrolliert
- Altersgerechte Darreichungsform
→ Saft (orale Suspension)

Erfüllung der Verpflichtungen zu klinischen Studien mit Kindern

Pädiatrisches Prüfkonzept beschlossen – was dann?

- Compliance während der Abarbeitung
 - Jährliche Dokumentation von Fortschritt und Hemmnissen (zugelassene Arzneimittel, „deferral report“) → EMA-Bericht an Europäische Kommission (Verpflichtungen verletzt?)
 - Verpflichtung zur Beantragung von Änderungen des Prüfkonzeptes (bei relevanten neuen Erkenntnissen)
- Compliance nach der Abarbeitung
 - Vollständige Überprüfung, ob alle Design-Vorgaben umgesetzt: z.B. richtige Teilnehmer? Ausreichende Anzahl? Endpunkte oft genug erhoben? Behandlungsplan eingehalten? Gegebenenfalls auch, wurde Belastung / Risiko minimal gehalten? (Blutmenge?)
 - Unabhängig von Ergebnissen (solange Studien aussagekräftig)
 - Eine der Voraussetzungen für Erlangung Bonusse und Anreize

Was haben wir gelernt?

- Im Wesentlichen gleiche Bewertung ethischer Fragen im Rahmen klinischer Studien in Europa und in den USA
- Erfahrungen mit bestimmten Studiendesigns führen zu Verbesserungen (Lernkreislauf)
- Beständige Weiterentwicklung erforderlich
- Eintreffende Studienergebnisse und wissenschaftliche Exzellenz müssen zukünftige Studien informieren

Laufende Arbeiten der EMA

- Fortsetzung der Diskussion, wie bestmögliche Studien entwickelt werden können:
 - Größtmöglicher Schutz der Teilnehmer
 - Möglichst zuverlässige Ergebnisse
 - Geringste Zahl an Teilnehmern
- Experten-Workshops zu
 - Methoden: Biomarker, Modellierung, Ethik, Studien außerhalb Europas
 - Pädiatrische Erkrankungen: Juvenile idiopathische Arthritis, Epilepsie, Sepsis, Neuromuskuläre Erkrankungen, Herzversagen, Allergien
- Internationale Abstimmung

Beteiligte an Entwicklung von Medikamenten für Kinder

- Pharmazeutische Unternehmen
 - Betroffene Patienten, Eltern, Organisationen
 - Behandelnde Ärztinnen und Ärzte, Wissenschaftler
 - Netzwerke von Wissenschaftlern
 - Europäisches Netzwerk für pädiatrische
Medikamenten-Forschung bei der Europäischen
Arzneimittel-Agentur (EnprEMA)
 - Ethikkommissionen und zuständige Behörden
-

Erwartungen an Beteiligte

- Transparenz über Motivation und Zielsetzung
- Intensivierung von Diskussionen zwischen Wissenschaftlern und pharmazeutische Industrie zur Vorgehensweise der Medikamentenforschung
- Erarbeitung von Prioritäten für Medikamente und / oder Wirkungsmechanismen
- Substantielle Mitarbeit bei Studienkonzipierung
- Weitreichende kritische Hinterfragung
- Mehr Anstrengungen für bessere Methoden: Mikro-Messungen, innovative Endpunkte usw.
- Kommentierung von europäischen Vorschlägen

EnprEMA

- Link together existing networks
 - Provide expertise and access to infrastructure for industry to conduct studies in children
 - Define consistent and transparent quality standards
 - Harmonise clinical trial procedures
 - Define strategies for resolving major challenges
- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000303.jsp&murl=menus/partners_and_networks/partners_and_networks.jsp&mid=WC0b01ac05801df74a

Literaturhinweise (1)

- Gesetz-regulatorisches Rahmenwerk:
 - ICH guideline E6 (GCP)
 - ICH guideline E11 (paediatric)
 - Clinical Trials Directive 2001/20/EC
 - Paediatric Regulation (EC) No 1901/2006
 - Ethical considerations for clinical trials on medicinal products with the paediatric population
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf
 - Wissenschaftliche (Entwicklungs-) Leitlinien
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000043.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240cb&jsenabled=true

Literaturhinweise (2)

- Public information (PubMed listed)
 - Saint-Raymond A, Seigneuret N. The European paediatric initiative: 1 year of experience. *Paediatr Drugs* 2009; 11: 9
 - Genevive Bjorn: Straight talk with ... Agnès Saint Raymond. *Nat Med* 2009; 15: 354
 - Silva-Lima B u.a. Juvenile animal studies for the development of paediatric medicines: a description and conclusions from a European medicines agency workshop [...]. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2010
 - Saint-Raymond A u.a. CONSORT 2010. *Lancet* 2010; 376: 229
 - Davies EH u.a. Paediatric investigation plans for pain: painfully slow! *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 109
 - Herold R, Saint Raymond A: Preamble May Not Improve Consent and Assent Process. *Ped Blood & Cancer*, 2010 in press
 - Smith PB u.a. Safety of placebo controls in pediatric hypertension trials. *Hypertension* 2008; 51: 829

Zusammenfassung

- Studien von Arzneimitteln mit Kindern
 - erfordern besondere Maßnahmen bei der Planung und Durchführung
 - sollen und können zu einem sicheren und informierteren Gebrauch führen
 - sind ausgerichtet auf die speziellen Ziele und Weisen der Anwendung bei Kindern; sie wiederholen nicht Erwachsenen-Studien
 - haben generell Nutzen für Teilnehmer, Public Health und für pharmazeutische Unternehmen