



AGES

Österreichische Agentur für Gesundheit
und Ernährungssicherheit GmbH

*Gesundheit. Ernährung. Sicherheit.
Unsere Verantwortung.*



**Besonderheiten in der pädiatrischen
Pharmakotherapie - Erste Erfahrungen im
PDCO -
Projekt der AGES PharmMed**

**Ages Gespräch 19.11.2007
Dr. Doris Tschabitscher AGES PharmMed,
National Contact Point Paediatrics,
design. Alternate PDCO**

Agenda

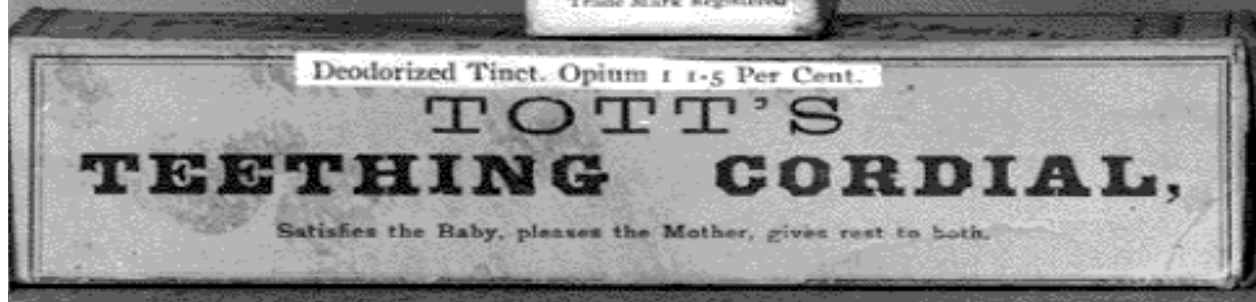
- Pädiatrische Pharmakotherapie
- Klinische Studien an Kindern
- Pädiatrischer Ausschuss der EMEA (PDCO)
- Pädiatrisches Prüfkonzept (PIP)
- Waiver and Deferrals
- Statistik PDCO
- Projekt: Label und off label use von ASP für Kinder und Jugendliche in Österreich

Pädiatrische Pharmakotherapie: 1851 - Wie alles begann

Colic, diarrhea,
cholera & teething
alcohol (8.5%)
morphine
(1/8 grain)



Teething
Deodorized
tincture of
opium (1.5%)



Neues Fach im
Lehrbetrieb an der
Wiener
Medizinischen
Fakultät:
Kinderheilkunde

Erkenntnis heute

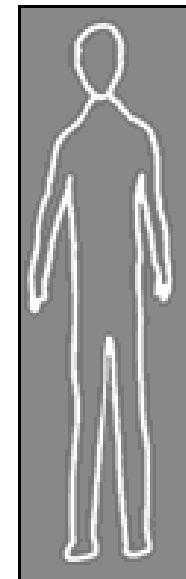
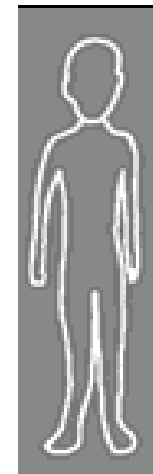
- „Kinder sind keine kleinen Erwachsenen und Jugendliche sind keine großen Kinder“



Die pädiatrische Bevölkerungsgruppe

2004: 100 Mio 0-18jährige in der EU

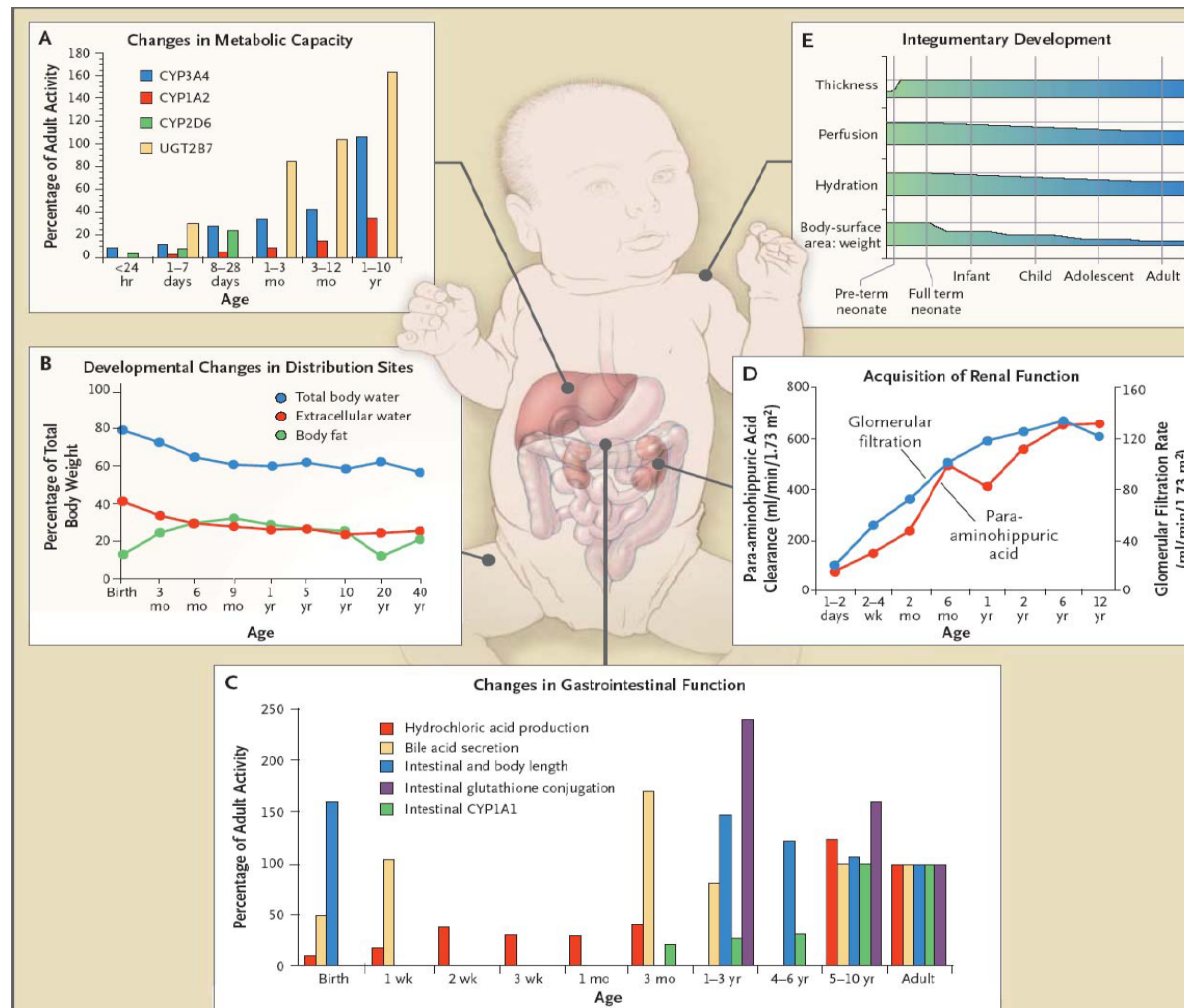
Frühgeborene <36 SS-Woche	Neugeborene 0-27 Tage	Kleinkind 28 Tage–23 Monate	Kind 2.-11.Lj.	Jugendlicher 12.-18. Lj.
------------------------------	--------------------------	--------------------------------	-------------------	-----------------------------



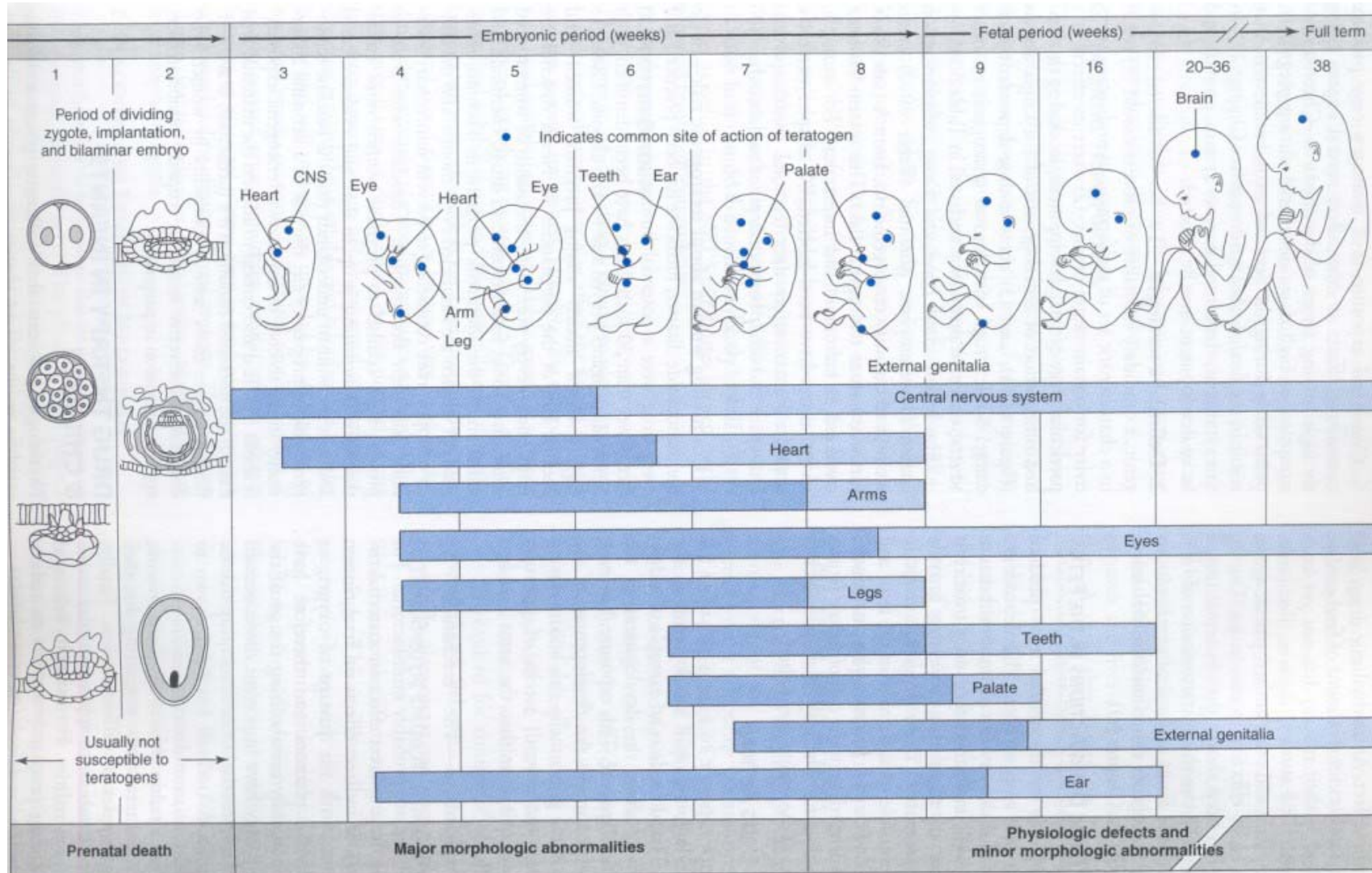
Pädiatrische Pharmakotherapie

- Ist sehr verschieden von der Therapie bei Erwachsenen durch
 - Unreife der Organe/Gewebe
 - Wachstum und Entwicklung
- Große Unterschiede in der PD und PK

Beispiele Quelle: Prof. Dr. John N. van den Anker



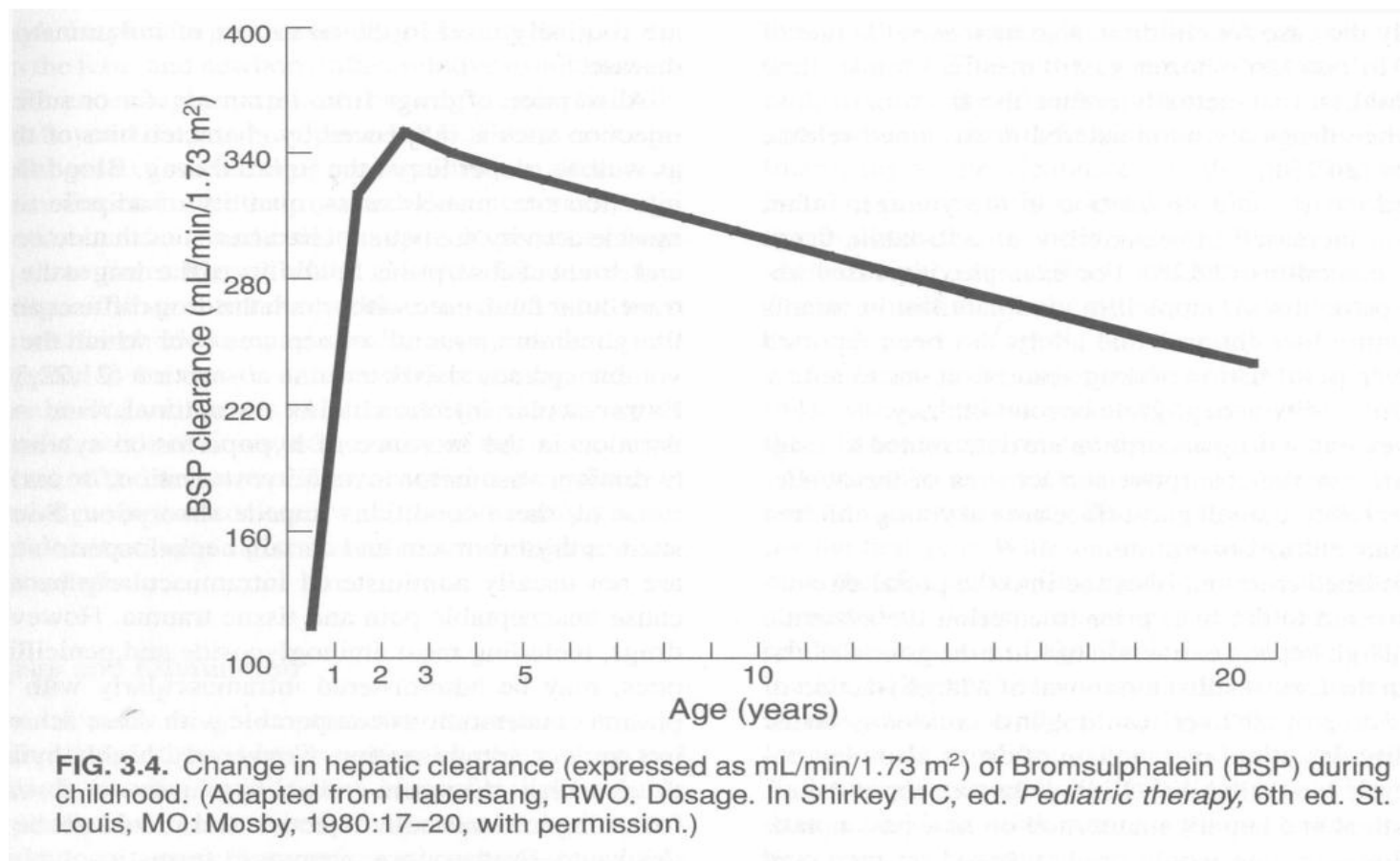
Beispiel Frühgeborene



- Aufnahme durch die Haut:
 - Erhöhte Permeabilität
 - Relativ hoher Prozentsatz der Körperoberfläche von Salbe bedeckt
 - Unerwartete NW und evtl. toxische Effekte

Pädiatrische Pharmakotherapie

- Clearance durch die Leber:



Pädiatrische Pharmakotherapie

- Entwicklung der Cytochrome P450 Familie:

TABLE 1

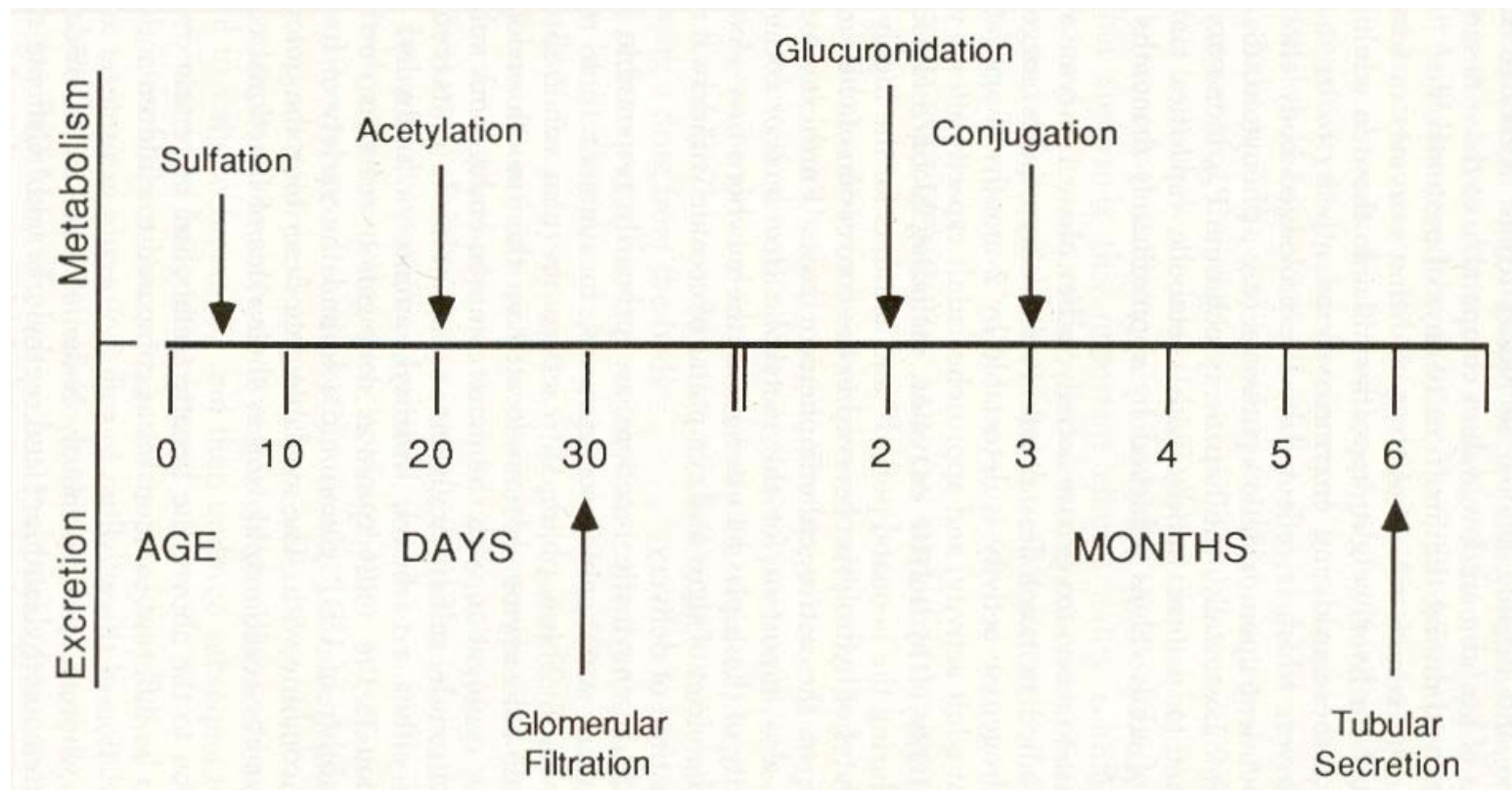
Ontogeny of human hepatic phase I DME

Gene	Prenatal Trimester			Neonate	1 Month to 1 Year	1 to 10 Years	Adult
	1	2	3				
<i>CYP1A1</i>	+	+	?	-	-	-	-
<i>CYP1B1</i>	?	±?	?	?	-	-	-
<i>CYP1A2</i>	-	-	-	-	+	+	+
<i>CYP2A</i>	-	-	-	?	+	+	+
<i>CYP2B6</i>	-	-	?	?	?	+	+
<i>CYP2C</i>	-	-	-	+	+	+	+
<i>CYP2D6</i>	-	±	±	+	+	+	+
<i>CYP2E1</i>	?	+?	+?	+	+	+	+
<i>CYP2J</i>	?	+	?	?	?	+	+
<i>CYP3A7</i>	+	+	+	+	-	-	-
<i>CYP3A4/3A5</i>	-	-	-	+	+	+	+
<i>FMO1</i>	+	+	+	-	-	-	-
<i>FMO3</i>	±	-	-	±	+	+	+
<i>ADH1</i>	+	+	+	+	-	-	-
<i>ADH2</i>	-	+	+	+	+	+	+
<i>ADH3</i>	-	-	+	+	+	+	+

+, activity or protein detectable; -, no detectable activity or protein; ?, not determined; ±, activity or protein detectable, but in only a fraction of the samples examined; +?, presence or absence is controversial.

Pädiatrische Pharmakotherapie

- Entwicklung der Nierenfunktion:



ASP für Kinder und Jugendliche

Situation in USA

- Über 80% aller zugelassenen Medikamente geben an entweder für Kinder nicht geeignet zu sein oder es fehlen genaue Dosierungsanleitungen für Kinder
- Nur 20-30% der von der FDA geprüften Medikamente sind für Kinder zugelassen
- Nur bei 38% der neu entwickelten und möglicherweise auch für Kinder hilfreichen Medikamente wird eine Zulassung auch für Kinder beantragt

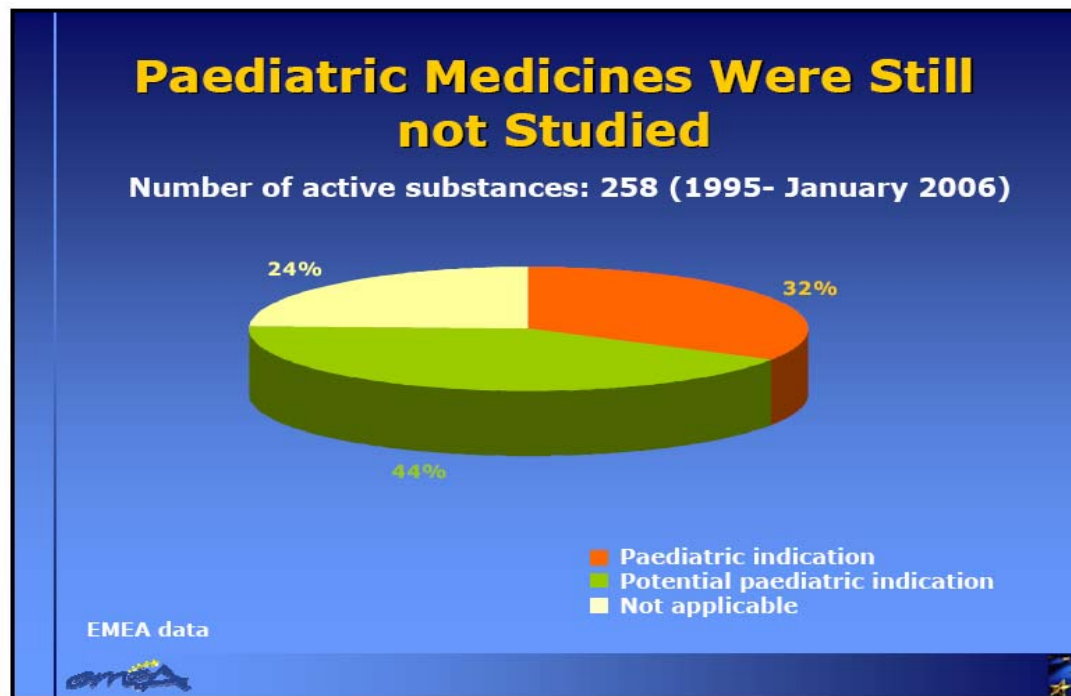
FDA statistics

Mangel an Information

- Daraus resultiert der weit verbreitete off-label use in der Pädiatrie
 - Inzidenz: Ordinationen 16-42%, KH 25-46%, NICU 58-75%
- und**
- Mehr Nebenwirkungen bei off-label use:
 - KH: 3,9% bei Zulassung, 6% bei off-label ($p \leq 0,01$)
 - Ordination: Relatives Risiko 3,44 (1,6-12,25)

Nelson R.M. 2007 Legislation on Paediatric Drug Evaluation in USA

Situation in Europa



Situation in Europa

- Survey of unlicensed (ganz ohne Zulassung) and off label (außerhalb der Zulassung) drug use in paediatric wards in European countries

Conroy S et al; BMJ 2000;320;79-82

- Prospective study of drugs administered to children in general paediatric wards over 4 weeks in 5 hospitals (UK, Schweden, Deutschland, Italiene, Holland)
- 2262 Verschreibungen für 624 Kinder
- 1036 VO (46%) unlicensed (164) oder off-label (872)
- 421 Kinder (67%) erhielten unlicensed oder off label ASP

- Unlicensed and off label drug use by children in the community: cross sectional study

Schirm E et al; BMJ 2002;324;1312-3

- VO für Kinder (0-16a) im Jahr 2000 (Daten von holländischen Apotheken)
- 68.019 VO für 19.283 Kinder
- 11.288 (16,6%) unlicensed
- 15.453 (22,7%) off label

Off-label use \neq Erkenntnisgewinn

„Der off-label use in seiner nicht systematischen Form ist gegenwärtig eine Veranstaltung zur Vernichtung medizinischer Erkenntnisse.“

R. Francke et. al: Die Sozialgerichtsbarkeit 2003

- Generell: je intensiver die Therapie, je jünger das Kind desto höher off-label use



Hürden bei Studien an Kindern



- Ethische Bedenken
- Sehr heterogenen Bevölkerungsgruppe
- Niedrige Prävalenz / Inzidenz der Erkrankung in Pädiatrie
→ geringe Patientenzahl → Schwierige Rekrutierung
- Nicht kindgerechte Formulierungen bzw. Dosierungen
- Gefahr der Beeinträchtigung von Wachstum und Entwicklung
- Langzeiteffekte?
- Klinische Studien komplexer, langwieriger, teurer
- Fehlende Infrastruktur/Organisationsstrukturen
- Geringes wirtschaftliches Interesse der Pharmaindustrie



- Paediatric committee
 - Art. 4 der Reg. 1901/2006
 - 33 Mitglieder (5 aus dem CHMP) und ihre Stellvertreter
 - Sitzungen alle 30 Tage, 3 Tage lang



- **Aufgaben:**

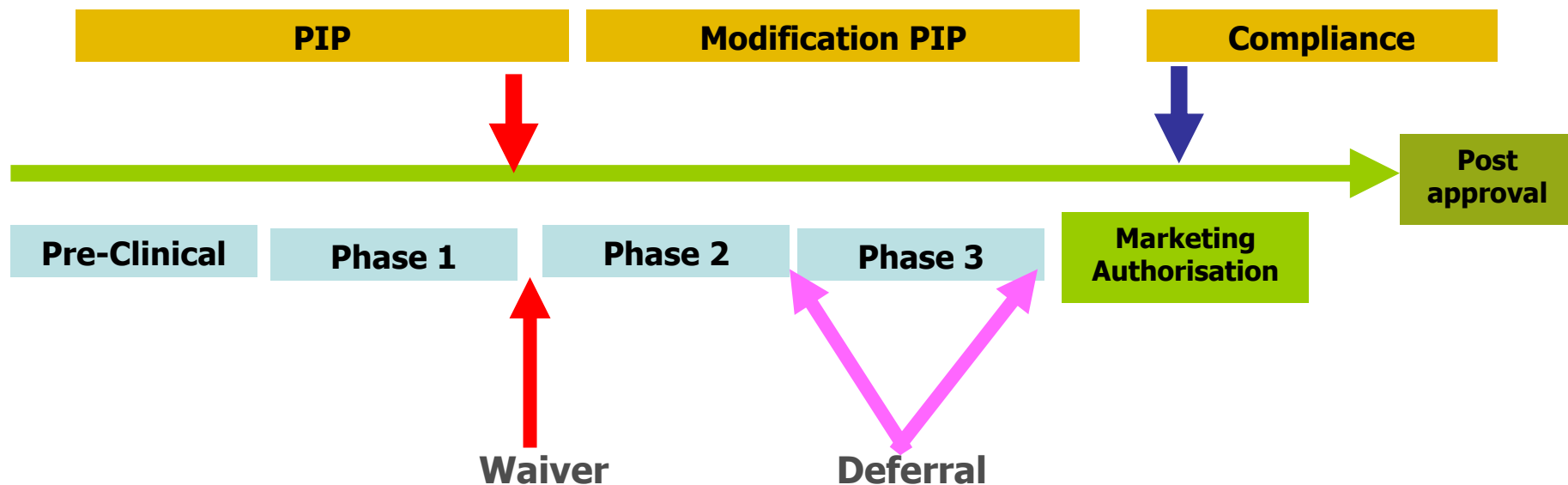
- ✓ Beurteilung und schriftliche Stellungnahme zu den PIPs (Paediatric Investigation Plans)
- ✓ Unterstützung und Beratung bei Errichtung eines Europäischen Pädiatrischen Netzwerks
- ✓ Erstellung und regelmäßige Aktualisierung des Kinderarzneimittelbedarfsinventar
- ✓ Beratung der EMEA und Kommission bei Mitteilungen über die Bedingungen für die Studiendurchführung bei Kindern und Jugendlichen
- ✓ Beratung der EMEA und Kommission in Fragen die die Verwendung von ASP in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe betreffen
- ✓ Erstellung und Stellungnahmen zu Guidelines
- ✓ Empfehlung eines „Kinderarzneimittel“-Symbols



- **Art. 15 Reg. 1901/2006**

(2) Das pädiatrische Prüfkonzept enthält Einzelheiten zum Zeitplan und zu den Maßnahmen, durch die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels in allen gegebenenfalls betroffenen Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe nachgewiesen werden sollen. Darüber hinaus werden darin alle Maßnahmen beschrieben, durch die die Zubereitung des Arzneimittels so angepasst werden soll, dass seine Verwendung für verschiedene pädiatrische Untergruppen annehmbarer, einfacher, sicherer oder wirksamer wird.

- Wann muss PIP eingereicht werden:
 - Art. 16 Reg. 1901/2006: spätestens bei Abschluss der pharmakokinetischen Studien an Erwachsenen

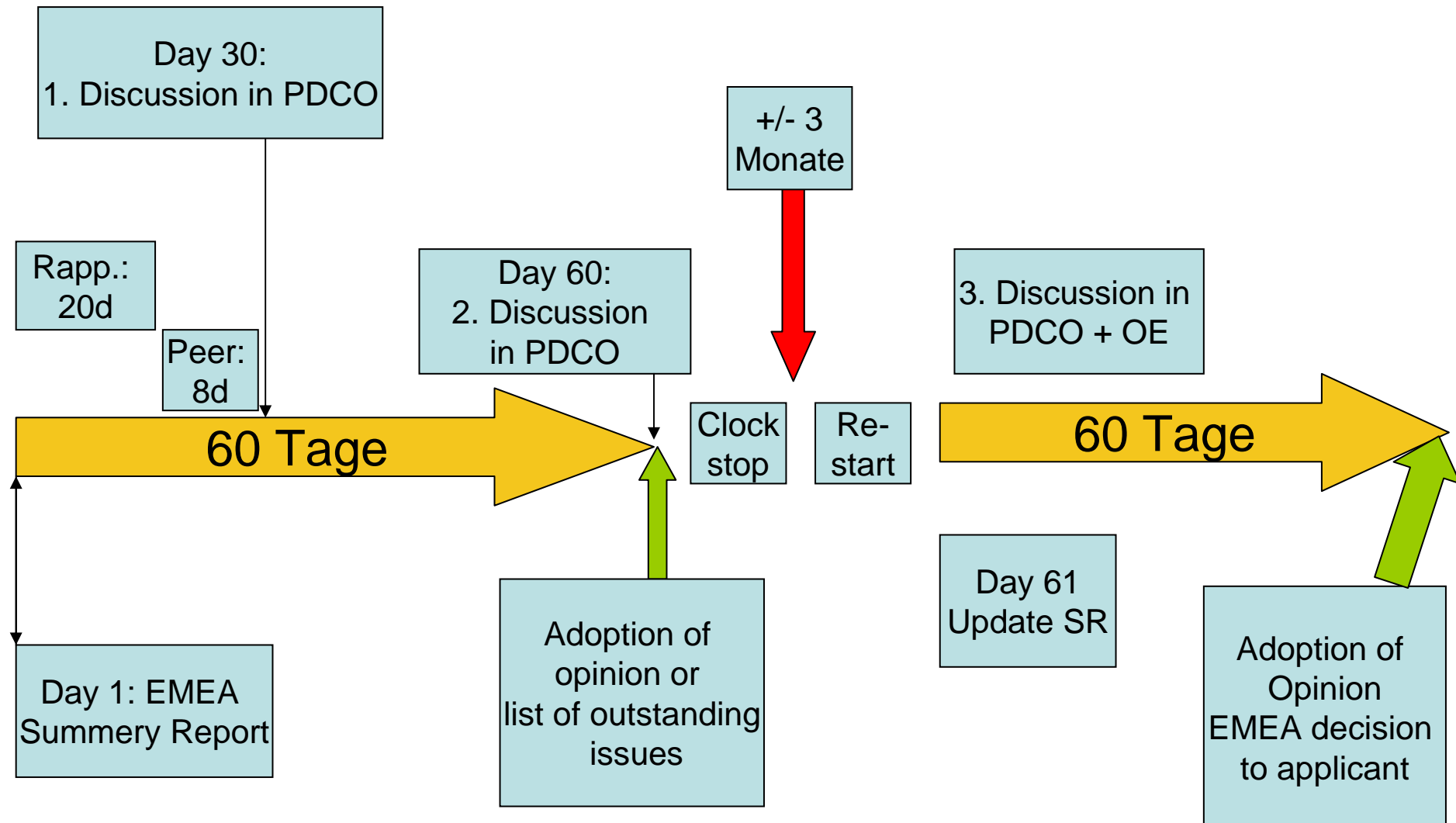


Ablauf der PIP Begutachtung



- Industrie reicht Absichtserklärung bei EMEA ein
- Nächstes PDCO-Meeting wird Rapporteur + Peer Reviewer und start-time bestimmt
- Validierung des PIP 30 Tage (durch EMEA)
 - alles vollständig → Uhr wird zum vereinbarten Zeitpunkt gestartet

Ablauf der PIP Begutachtung



PIP



- PIP und evtl. Änderungen müssen vom PDCO genehmigt werden
- PIP ist **bindend für Zulassungsinhaber und Zulassungsbehörden**
- Die Entscheidungen zum PIP werden publiziert

Waiver

- Based on:
 - Lack of efficacy
 - Lack of safety
 - Disease or condition occurring only in adult populations
 - Lack of significant therapeutic benefit over existing treatments
- For:
 - 1 or more subsets of the paediatric population
 - 1 or more specified therapeutic indications
 - Combination of both
- On request of:
 - Applicant
 - PDCO

Draft List of Waivers

- **LEGAL BASIS:**

Recital 13 and Articles 11-14 of the Paediatric Regulation provide the legal basis to waive the requirements set out in the Paediatric Regulation to submit results of studies according to an agreed Paediatric Investigation Plan at the time of marketing authorisation
- Based on the provisions set out in Article 11-13 of the Paediatric Regulation, the PDCO proposes to grant a **class waiver** for the following indications:

Draft List of Waivers

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pdco/28985607en.pdf>

- Treatment of:
 - Oropharyngeal epithelial cancer
 - Lung cancer (small cell and non-small cell)
 - Basal cell carcinoma
 - Breast cancer
 - Ovarian cancer (excluding rhabdomyosarcoma, germ cell tumours)
 - Endometrial cancer
 - Uterine cancer (excluding rhabdomyosarcoma)
 - Prostate cancer

Draft List of Waivers

- Hairy cell leucaemia
- Multiple myeloma
- Alzheimer's disease
- Vascular dementia
- Organic amnesic syndrome, not included by alcohol and other psychoactive substances
- Amyotrophic lateral sclerosis
- Parkinson disease
- Age-related macular degeneration
- Menopausal and other perimenopausal disorders
- Complications associated with artificial fertilization

Deferrals



- Art. 20 Reg. 1901/2006 „Zurückstellungen“

(1) Gleichzeitig mit der Vorlage des pädiatrischen Prüfkonzepts nach Artikel 16 Absatz 1 kann ein Antrag auf Zurückstellung der Einleitung oder des Abschlusses einiger oder aller Maßnahmen des Konzepts gestellt werden. Eine derartige Zurückstellung erfolgt **aus wissenschaftlichen und technischen** Gründen oder aus Gründen der **öffentlichen Gesundheit**.

Eine Zurückstellung wird auf jeden Fall gewährt, wenn **Studien an Erwachsenen vor Einleitung der Studien in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe angezeigt** sind oder wenn Studien in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe **länger dauern** als Studien an Erwachsenen.

Deferrals

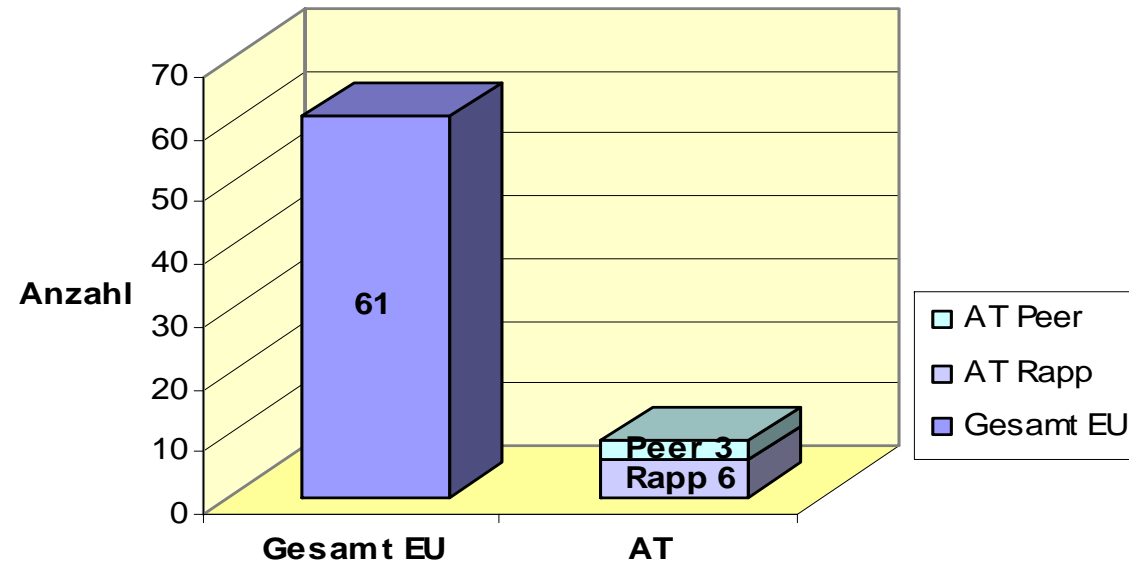


- Deferral sinnvoll wenn:
 - Studien an Kindern länger dauern als an Erwachsenen
 - Zusätzlich noch nicht-klinische Daten nötig sind
 - Es große Herstellungsprobleme bei der Entwicklung von kindgerechten Formulierungen gibt
- Gewährt PDCO ein Deferral muss Zeitplan vorgegeben werden bis wann Studien vorgelegt werden müssen.

Erste Erfahrungen



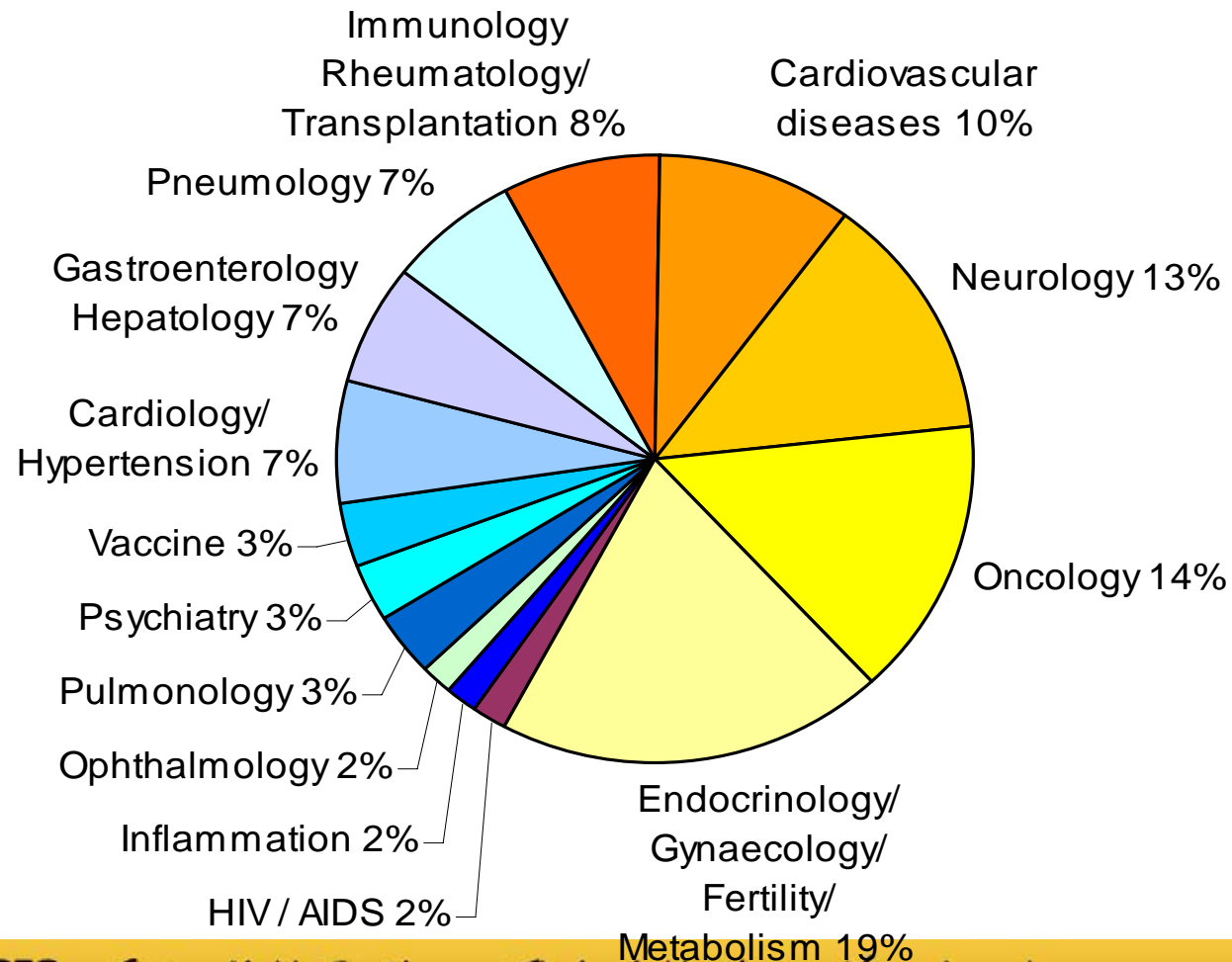
**Summe aller PIPs
Juli - Ende Oktober 2007
Alle Anträge - Österreich (Rapporteurschaft / Peer
Review)**



Erste Erfahrungen



PIPs: Anteile nach Therapeutic field in Prozent der Gesamtmenge Juli - Oktober 2007



„Pädiatrieprojekt“ PharmMed

- Einsatz von Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen in Österreich (Erhebung des Ist-Zustands)



Gesetzliche Basis



- Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12.12.2006 über Kinderarzneimittel
Artikel 42: „Die Mitgliedsstaaten tragen die verfügbaren Daten über alle derzeitigen Verwendungen von Arzneimitteln in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zusammen und übermitteln sie der Agentur bis zum 26. Jänner 2009.“

Projektziel



- Erhebung aller verfügbaren Daten (label und off-label use) von Medikamenten die Kindern und Jugendlichen in Österreich verabreicht werden



Projektziel



- Erhebung und Evaluierung des Arzneimitteleinsatzes aus dem
 1. extramuralen Bereich:
 - Rezeptpflichtige, erstattungsfähige ASP
 - Ausgewählte rezeptpflichtige, nicht erstattungsfähige ASP
 - ausgewählte OTCs

2. intramuralen Bereich: inklusive

- KH-Apothekeneigene ASP
- Magistrale Zubereitungen
- Offizinale Zubereitungen



Projektziel

- Zusammenführung dieser Ergebnisse mit den Daten über Arzneimittel mit zugelassenen Indikationen und/oder mit Dosierungen für Kinder und Jugendliche



Projektziel



- Übermittlung des zusammenfassenden Ergebnisberichts (Endbericht) an die European Medicines Agency, EMA (Art. 42 der Regulation (EC) 1901/2006)
- Einreichung der Ergebnisse des Endberichts bei einem wissenschaftlichen Fachmedium zur Veröffentlichung



- ad 1: aus dem extramuralen Bereich
 - Rp-pflichtige und erstattungsfähige ASP
 - HVB
 - ASVG § 2 Kassen, BVA, SVA Gewerbliche Wirtschaft, SVA Bauern, VA Eisenbahn und Bergbau
 - Rp-pflichtige und nicht erstattungsfähige ASP
 - Ausgewählte Apotheken
 - OTCs (ausgewählte)
 - IMS-Health

Datenquellen

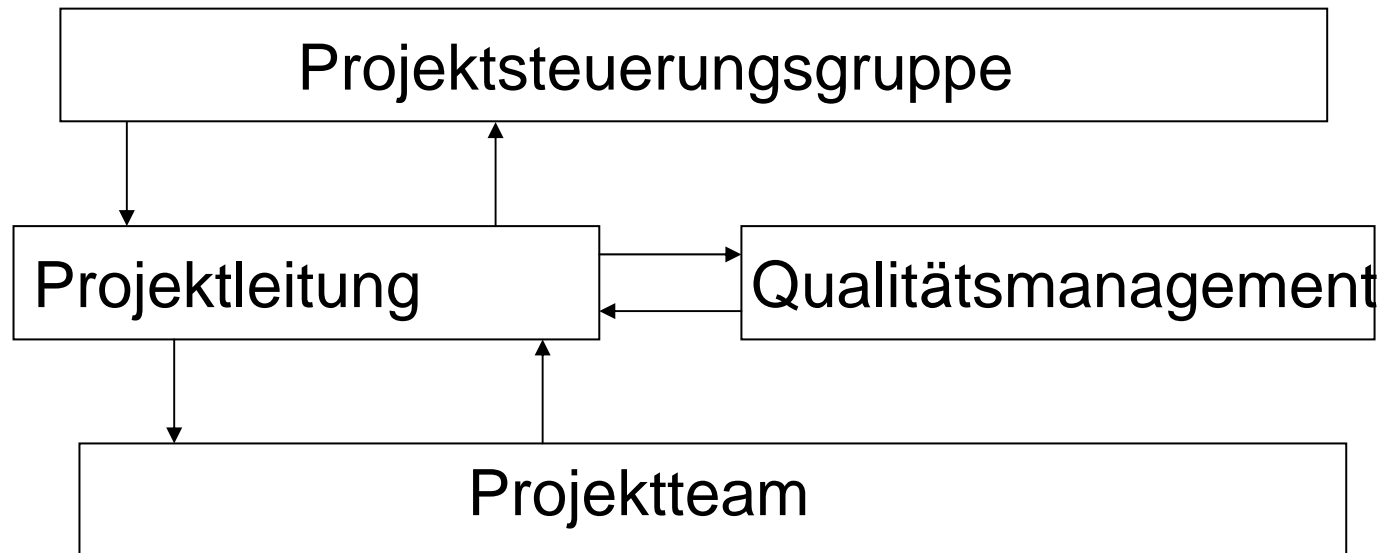


- ad 2: aus dem intramuralem Bereich
 - Spitalsapotheken von Krankenhäusern mit großen Kinderabteilungen (zugesagt: AKH Wien, Uni-Klinik Innsbruck, LKH Feldkirch, KH Barmherzige Schwestern Linz)

- ad 3: Daten welche ASP für Kinder zugelassen sind bzw. Dosierungsanleitungen für Kinder haben
 - Zulassungsinhaber



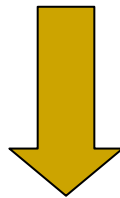
Projektorganisation



- Teambesprechungen: Start und bei Bedarf
- Informationsfluss: Telefon und elektronisch
- Dokumentenaustausch: Email
- Zeitplan: August 2007 – Jänner 2009

Nutzen des Projekts

- ✓ Eine, so weit wie möglich klare Abbildung des realen Medikamentenverbrauchs in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe ist Basis für:
 - Aufdecken der Forschungslücken



- Arzneimittel deren Wirksamkeit und Sicherheit in der jeweilige Altersgruppe durch Zulassungsstudien belegt sind

Nutzen des Projekts

