

# Bewertung eines Paediatric Investigation Plan

Christoph Male

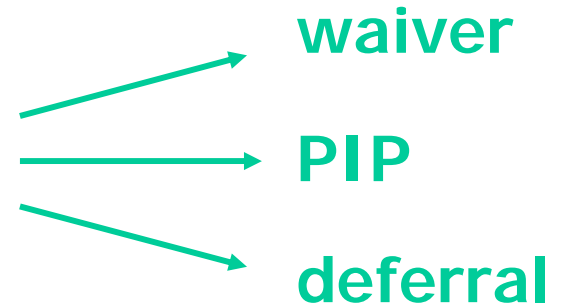
Universitätsklinik f. Kinder- und Jugendheilkunde



# Bewertung eines PIP

- Indikation
- Formulation
- Dosierung
- Wirkung & Sicherheit

# Bewertung der Indikation



- Signifikanter therapeutischer Benefit /  
Therapeutischer Bedarf bei Kindern ?
  
- Wieviel Extrapolation ist möglich ?
  - von Erwachsenen auf Kinder
  - zwischen pädiatrischen Altersgruppen
  
- Timing pädiatrischer Studien

# Signifikanter Therapeutischer Benefit

- Verbesserte Wirksamkeit?
- Verbesserte Sicherheit?
- Verbesserte Verabreichungsform / Dosierungsschema?
- Neue altersentsprechende Formulation?
- Neue klinisch relevante therapeutische Information?
- Neuer Wirkmechanismus?

# Inventory of Paediatric Therapeutic Needs

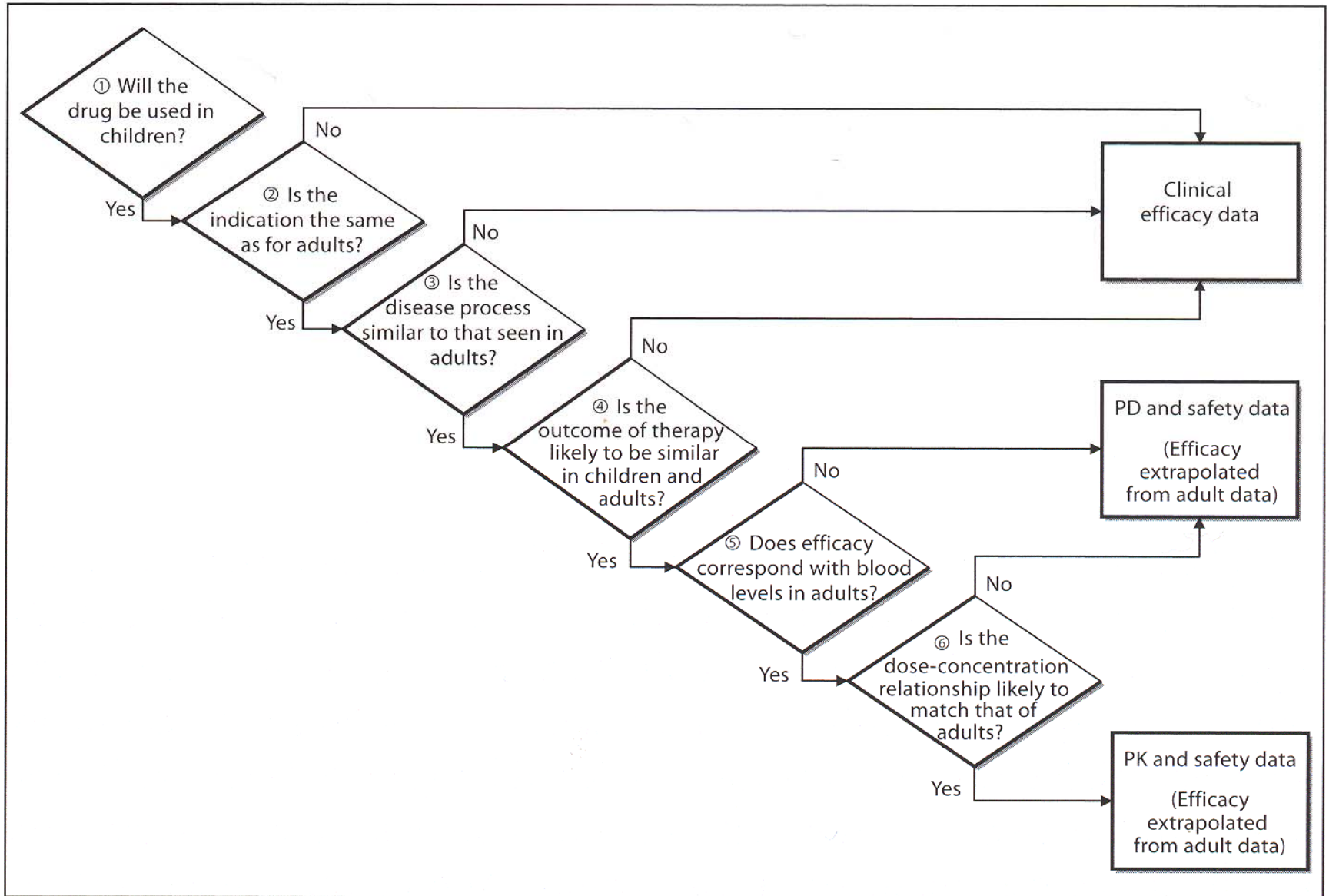
- Vorläufige Listen von der Paediatric Working Party (PEG) erarbeitet, EMEA website
- Survey zur aktuellen Verwendung von AM bei Kindern in allen MS (26 January 2009)
- Überarbeitetes Inventory, erstellt von PDCO auf Basis des Surveys und nach Beratung mit EC, MS und interessierten Gremien
- Publikation des Inventory bis spätestens 26 January 2010; regelmässige Updates



**ASSESSMENT OF THE PAEDIATRIC NEEDS  
PAIN**

<b>MORPHINE</b>	
<i>Authorised indication</i>	Severe acute and chronic pain
<i>Authorised age group</i>	> 6 months
<i>Authorised dose</i>	0.2 to 0.4 mg/kg up to 6 times daily (orally) with an initial dose of 0.2 mg/kg; 0.15 mg/kg intramuscular (im) 0.05-0.1 mg/kg intravenous (iv)
<i>Authorised formulation</i>	Prolonged release, granulate, capsules, oral solution, tablets, parenteral solution, suppositories
<i>Needs<sup>1</sup></i>	Data on pharmacokinetics (PK), efficacy and safety in children < 6 months in acute and chronic severe pain Safety of long term opiate use in chronic pain in all age groups Age adapted formulations including prolonged release formulation for use in all age groups and formulations to be administered through the nasal route
<b>FENTANYL</b>	
<i>Authorised indication</i>	Induction and maintenance of anaesthesia
<i>Authorised age group</i>	> 2 years ( <i>Finland</i> )
<i>Authorised dose</i>	Induction 1-3 ug/kg iv, maintenance 1-2 ug/kg/30-45 min
<i>Authorised formulation</i>	Sol for injection ( <i>Austria</i> ), transdermal patch 25ug, 12 ug, tablet for oromucosal application
<i>Needs</i>	Data on PK, efficacy and safety in children < 2 years Age adapted formulations including oromucosal forms and transdermal patches for use in all age groups for all Member States (MS) Data on epidural use in all age groups
<b>S-KETAMINE</b>	
<i>Authorised indication</i>	Only authorised for adults for: Use in intensive care units, emergency pain management
<i>Authorised age group</i>	Not authorised for children
<i>Authorised dose</i>	Not authorised for children
<i>Authorised formulation</i>	Parenteral formulation 5 mg/ml, 25 mg/ml (only authorised for adults)
<i>Needs</i>	Data on PK efficacy and safety in children Age adapted formulations for use in all age groups

# Extrapolation von Erwachsenen



# Vergleichbarkeit der Indikationen

## Beispiel: **Angiotensin Rezeptor Blocker**

### Erwachsene

- Hypertension
- Herzinsuffizienz
- CV Morbidität/Mortalität
- Diabetische Nephropathie
- Diabetische Retinopathie

### Kinder

- Hypertension
- Chron. Nierenerkr. m. Proteinurie
- Herzinsuffizienz
- Diabetische Retinopathie

# Vergleichbarkeit der Indikationen

## Beispiel: **Thrombozytenaggregationshemmer**

### Erwachsene

- Prävention atherothrombotischer Ereignisse (MCI, Stroke, PAVK)
- Akutes Koronarsyndrom
- Vorhofflimmern → embol. Stroke

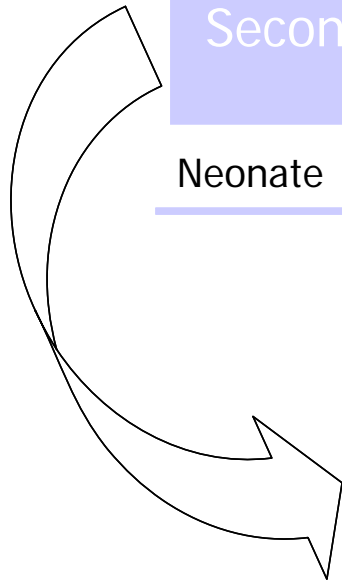
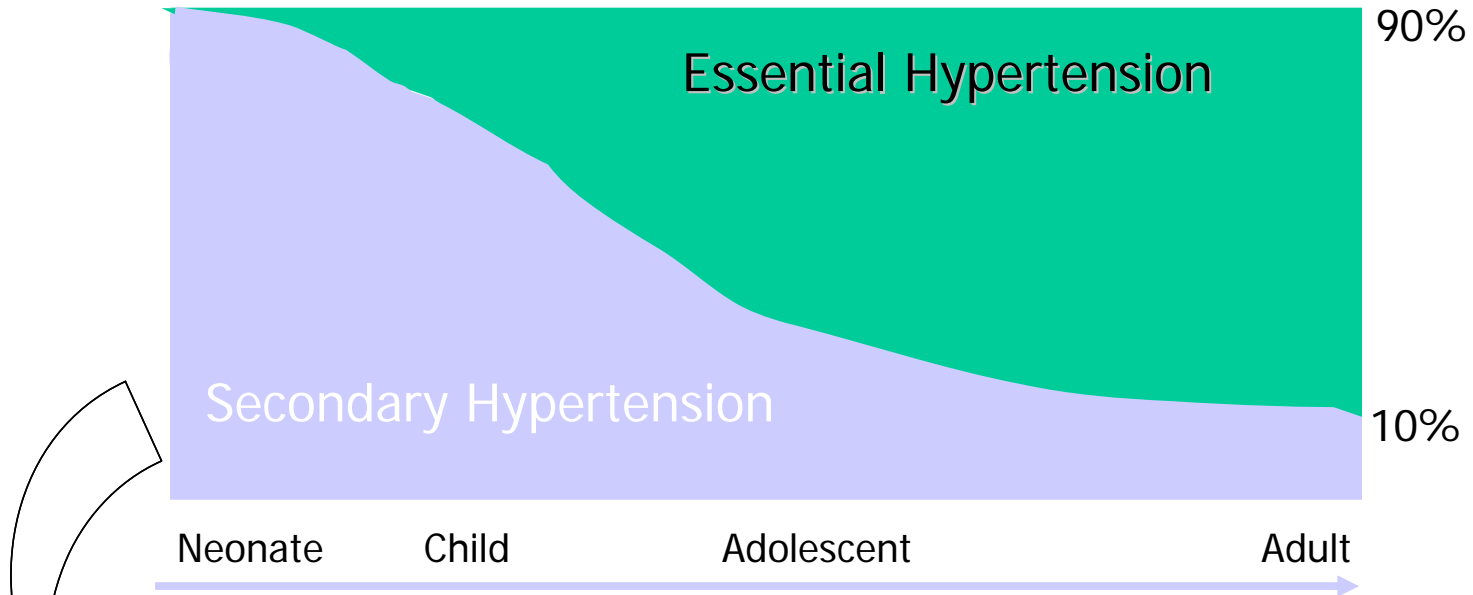
### Kinder

- System-pulmonale Shunts
- Endovaskuläre Stents
- Kawasaki Syndrom
- Arterieller Stroke

# Vergleichbarkeit der Erkrankung

- Ätiologie / Pathophysiologie
- Klinische Manifestation / Schweregrad
- Progression / Prognose
- Häufigkeit - per Altersgruppen

# Beispiel: Hypertonie



Renoparenchymal	75 %
Renovascular	10 %
Aortic Coarctation	8 %
Endocrine and others	7 %

# Vergleichbarkeit der Erkrankung

## Weitere Beispiele

- Diabetes mellitus
- HIV-Infektion
- Hämophilie
- Frühgeburtlichkeit – Surfactantmangel

# Timing pädiatrischer Studien

Entwicklung bei Erwachsenen

Phase I

Phase II

Phase III

Phase IV

- Primär pädiatrische Indikation
  - Bedrohliche Erkrankung
    - Therapeutischer Benefit
      - Behandlungsalternativen
        - Sicherheitsbedenken

# Formulation

# Kindgerechte AM Formulationen

- Multiple Formulationen für Altersgruppen
- Multiple Formulationen für Krankheitsphasen
- Exakte Dosierung (multiple Stärken)
- Vermeiden von Dosierungsfehlern
- Kontrollierte Freisetzung
- Geschmack
- Compliance

# Administrationsformen

- Oral
  - Tabletten, Kapseln
  - Microtabletten, Granulate, orodispersible Tabl.
  - Lösungen (Tropfen, Saft, Pulver zum Auflösen)
- Nasal
- Inhalativ
- Rektal
- Parenteral (iv, im, sc)
- Topisch



European Medicines Agency  
*Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use*

London, 23 June 2005  
EMA/CHMP/PEG/194810/2005

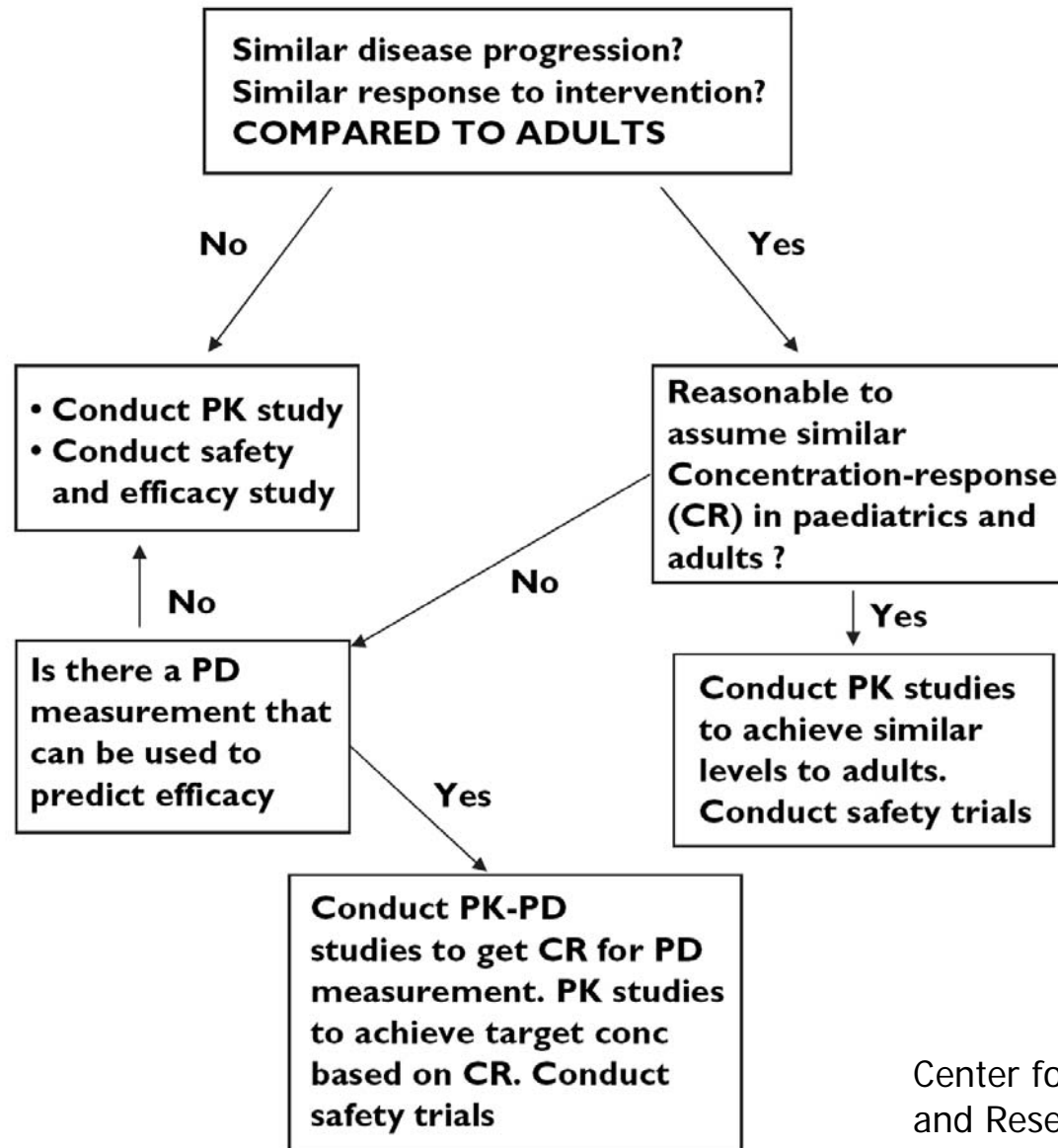
**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)**

**REFLECTION PAPER: FORMULATIONS OF CHOICE FOR THE  
PAEDIATRIC POPULATION**

<b>AGREED BY PAEDIATRIC WORKING PARTY &amp; QUALITY WORKING PARTY</b>	May 2005
<b>ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION</b>	23 June 2005
<b>END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)</b>	31 December 2005

**Dosierung**

# Paediatric drug development decision tree for types of PK-PD studies in children



# Concentration-response bei Kindern

## Beispiele

Drug	Age range	Number of subjects	Age related change in concentration response (CR)	Study
Bumetanide	Infants, children, young adults	9	No detected difference in CR with age	Marshall <i>et al.</i> [9]
Cyclosporin	3 months to 39 years	56	Increased CR effect in <1 to 4 age group	Marshall <i>et al.</i> [10]
Lansoprazole	18 days to 14 years	40	Increased antisecretory effect in infants <6 months	Tran <i>et al.</i> [11]
Midazolam	Pre term 29 weeks	31	Decreased CR (sedation response)	de Wildt <i>et al.</i> [12]
Mivacurium	3–6 years, 10–14 years	10, 10	No major differences in PK-PD	Stergaard <i>et al.</i> [13]
Nizatidine	5 days to 50 years	93	Possible greater CR effect in children?	Abdel-Rahman <i>et al.</i> [14]
Ranitidine	4–11 years	29	No major differences in PK-PD	Orenstein <i>et al.</i> [15]
Rocuronium	Infants, children, adult	14, 23, 21	Greater CR effect in infants compared with children	Saldien <i>et al.</i> [16]
Sotolol for SVT	0.03–41 years	81	Increased CR (QTc interval prolongation) in neonates	Laer <i>et al.</i> [17]
Warfarin	1–11 years, 12–18 years, 37–76 years	38, 15, 81	Increased CR effect (INR/dose) in 1–11 age group	Takahashi <i>et al.</i> [18]

Cave: - NG, Säuglinge  
- immunhämatopoietisches System, ZNS

# Dosisprädiktion

## Physiologically-based PK models (PBPK):

- PK-Daten von Erwachsenen
- Existierende PK-Daten von Kindern
- Physiologische Daten (Organgröße, Kompartments, Enzymaktivitäten, Nierenfunktion, etc.)
- Dosisselektion, Sampling Schema, Patientenzahl
- Konfirmatorische PK-Studien

# PK-Studien - praktische Aspekte

## Limitierte Probenvolumina / Probenanzahl

- Mikroassays
- Alternative Proben (Harn, Atemluft, Speichel)
- Biomarker (stabile Isotopen)
- Bayesianische Statistik
- Population Pharmacokinetics

# **Wirksamkeit & Sicherheit**

# Klinische Studien bei Kindern

## Key issues

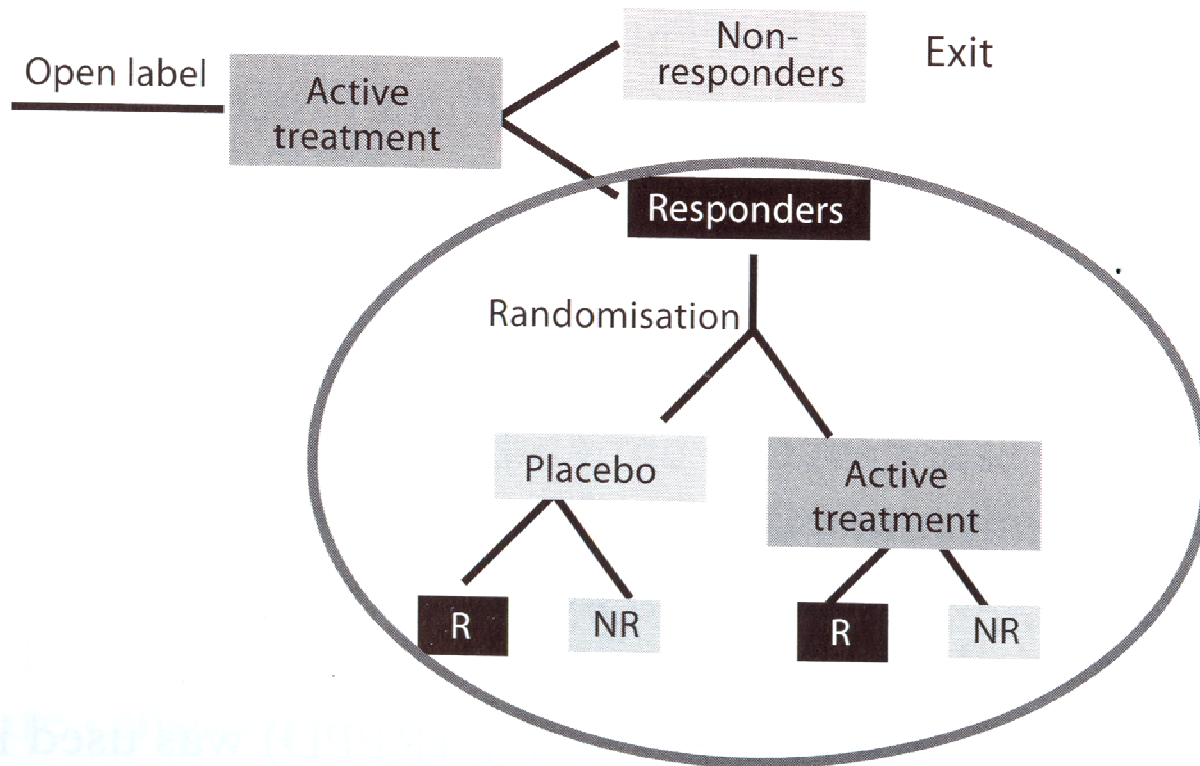
- Beschränkte Fallzahl
- Spezielle Designs
- Adäquate Endpunkte
- Langzeit-Sicherheit

# Limitierte Fallzahl Strategien

- Weite Eligibilitätskriterien
- „Pragmatisches“ Studiendesign
- Multizentrische Studien
- Bayesianische Statistik
- Enriched designs
- Adaptive designs

# Beispiel

## Randomised Placebo-Withdrawal Design



# Altersentsprechende Studienendpunkte

- Biomarker
- Physikalische Parameter; diagnostische Tests
- **P**atient **R**eported **O**utcomes (PRO)
  - Schmerz
  - Funktioneller Status
  - Lebensqualität
- Ereignisse

# Measuring Pain

Infant    toddler    pre-school    school-age    adolescent

## Physiological measures

- Heart rate
- Respiration
- Sweating
- Stress hormone levels

## Self-reported Scales (gold standard)

- Faces scales
- Word descriptor
- Visual analog scales

## Behavioral Scales

- Facial expression
- posture
- Movements
- Sleep
- Feeding



# Sicherheit

- Signale bei Erwachsenen
- Studien an juvenilen Tieren
- Kinderspezifische Nebenwirkungen
- Langzeit-Sicherheit
  - Wachstum
  - somatische Entwicklung
  - psychische Entwicklung
  - Lernfähigkeit
  - Reproduktionsfähigkeit