



# Der PIP

*oder:*

Pädiatrische Studien im Spannungsfeld  
zwischen medizinischer Notwendigkeit  
und ethischer Machbarkeit

Dr. Matthias Klüglich

Head Clinical Research Germany

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG



## Disclaimer

Der Vortrag spiegelt die persönliche Auffassung des Redners wider,  
nicht notwendigerweise diejenige der Boehringer Ingelheim Pharma  
GmbH & Co.KG

Dr. Matthias Klüglich  
Head Clinical Research Germany  
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG



# Paediatric Investigational Plan

## Begriffsklärung

- *A PIP is a **development plan** aimed at ensuring that the necessary data are obtained through studies **in children**, to support the authorisation of a medicine for children.*
- ***All applications** for marketing authorisation for new medicines **have to include the results** of studies as described in an **agreed PIP**, unless the medicine is exempt because of a deferral or waiver.*



# Warum klinische Prüfungen bei Kindern?





# Medizinische Notwendigkeit

## ➤ Neonatologie/Intensiv

➤ 69% aller Medikamente *off-label*

➤ 100% aller Frühgeborenen  $\geq 1$  *off-label* (Neubert ea, 2010)

## ➤ Pädiatrische Kliniken

➤ 30% *off-label* (Knopf ea, 2013)

## ➤ Review MEDLINE Publikationen 1994-2012

➤ Pädiatrische Verschreibungen

➤ *unlicensed*: 0.2-47.9% (13.0 %)

➤ *off-label*: 12.2-70.6 % (39.0 %) (Magalhaes ea, 2015)



# Häufige *Off-label* Verschreibungen

- Antibiotika
- Analgetika
- Bronchodilatatoren
- Topisch verabreichte Medikamente
- Hormone
- Kardiovaskuläre Medikamente
- Psychopharmaka

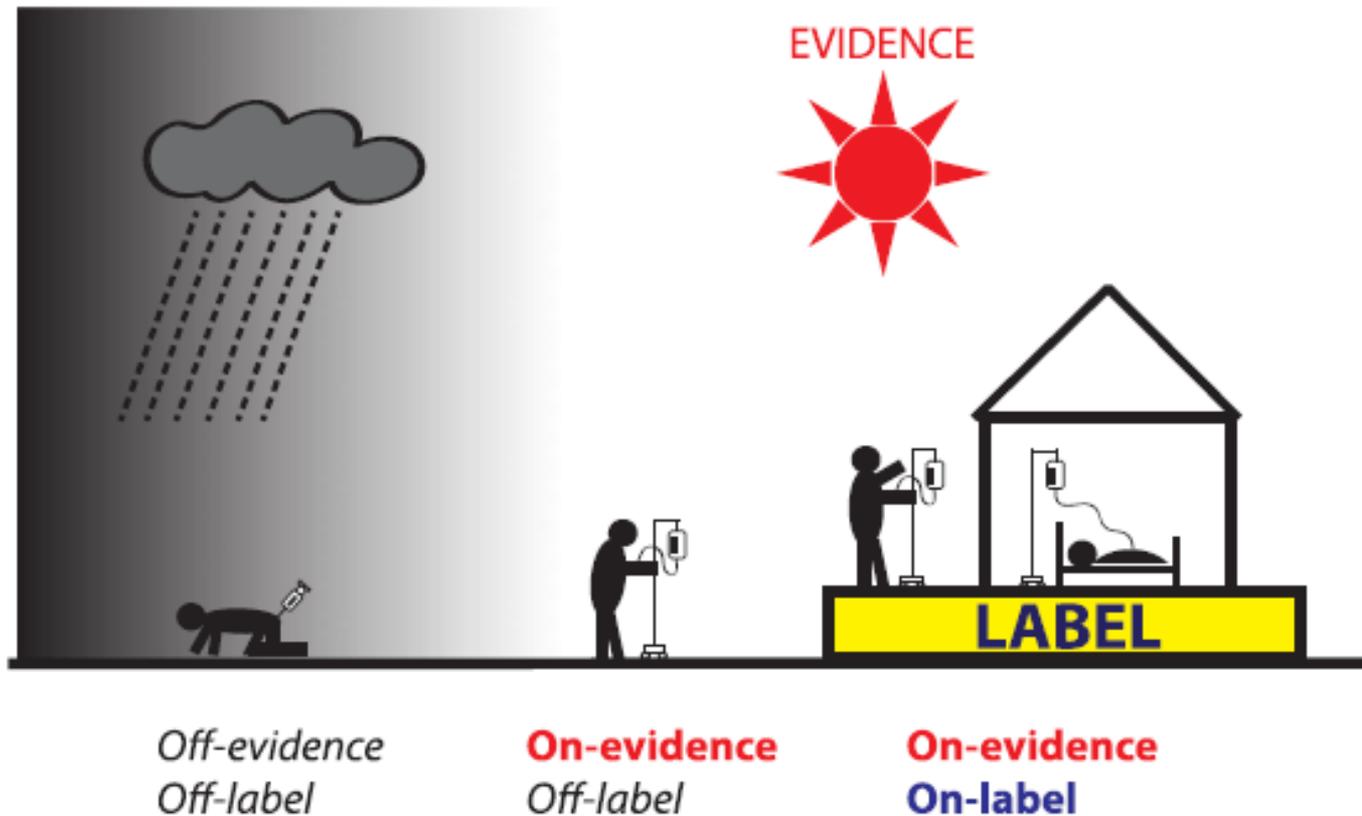
(Aagaard, 2015)  
(Knopf ea, 2013)  
(Schröder ea, 2017)



# Nebenwirkungen durch *Off-label*?

- Inzidenz von Nebenwirkungen bei Kindern während Krankenhausaufenthalt:  $\approx 40\%$  (Aagaard, 2010)
- Prospektive Studie: 67% aller Nebenwirkungen durch *off-label* (Saiyed, 2015)
- Medikationsfehler circa 3x häufiger als bei Erwachsenen
- Größte Fehlerquelle: Verschreibungsirrtum (Dosis!)
- Beipackzettel oft nicht eindeutig betr. Altersgruppen  
(Wimmer ea, 2015)

# *Off-label ist oft auch Off-evidence...*





# Brauchen wir klinische Prüfungen bei Kindern?

## „Ja“:

- Allgemeinärzte: 20.1%
- Fachärzte für Pädiatrie: 94.4%
- Eltern: Mehrheit grundsätzlich einverstanden nach Aufklärung
- Schulkinder
  - „Wenn schwer krank“
  - „Wenn neues Medikament helfen könnte“
  - „Wenn einverstanden“
  - „Nicht bei Babies“



Was ist bei  
Kindern  
anders?



Ein Kind ist kein kleiner Erwachsener...





# Was ist bei Kindern anders? z.B.

- **Paracetamol:** schneller metabolisiert (Glutathion, Sulfatierung)
- **Valproinsäure:** erhöhtes Risiko Hepatotoxizität
- **Chloramphenicol:** 26h HWZ bei Neugeborenen im Vgl. zu 4h bei Erwachsenen
- **Inhalierete Kortikosteroide:** Wachstumshemmung
- **ASS:** Reye Syndrom
- **Lamotrigin:** Steves-Johnson-Syndrom
- ...



# Was ist bei Kindern anders? z.B.

- **ZNS** (bis Adoleszenz)
- **Nieren** (bis Ende 1. Lj.)
- **Lunge** (bis Ende 2. Lj.)
- **Geschlechtsorgane** (bis Adoleszenz)
- **Skelett** (bis circa 25.-30. Lj.)
- **Gastrointestinaltrakt** (bis Ende 1. Lj.)
- **Immunsystem**
- **Hepatobiliäres System**
- .....





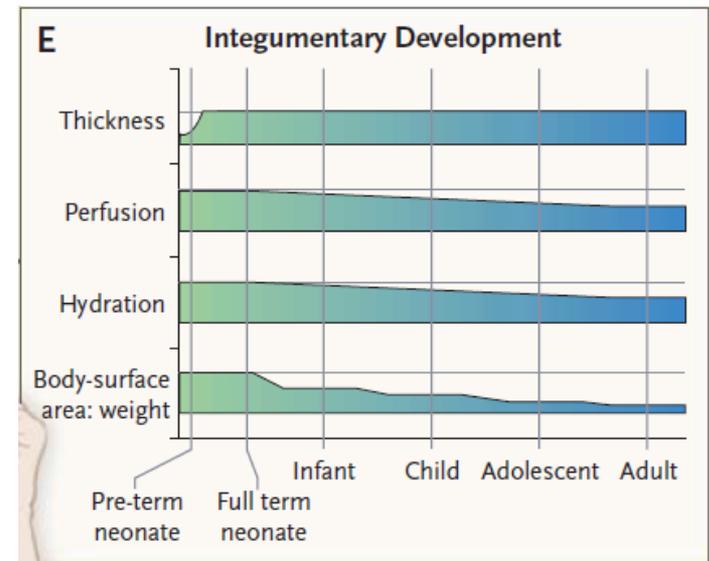
# Was ist bei Kindern anders? z.B.

- **Gastrischer pH** ↗ ↘ (Fluktuation in den erste 2 Lj.)
- **Gallenfluss** ↓ (Neugeborene)
- **Magenentleerung, Darmmotilität** ↓ (Maturation in den ersten 2 Lj.)
- **Aktive/passive Transportsysteme** ↓ (Maturation in den ersten 2 Lj.)
- **Änderung der Darmflora** ↗ ↘ (gesamte Kindheit; auch abhängig von geographischer Lokalisation)

# Was ist bei Kindern anders? z.B.

## ➤ **Transdermale Absorption (dünnere Dermis/Stratum corneum) ↑ (Neugeborene)**

- Alkohol (metabolische Azidose)
- Nikotin (Übelkeit, Erbrechen)
- Iod (Hypothyreose)
- Anilin (Methaemoglobinämie)
- Benzylalkohol (Multiorganschaden)
- Fentanyl (Überdosis)



(Elzagallaai ea, 2017)

(Kearns ea, 2003)



# Was ist bei Kindern anders? z.B.

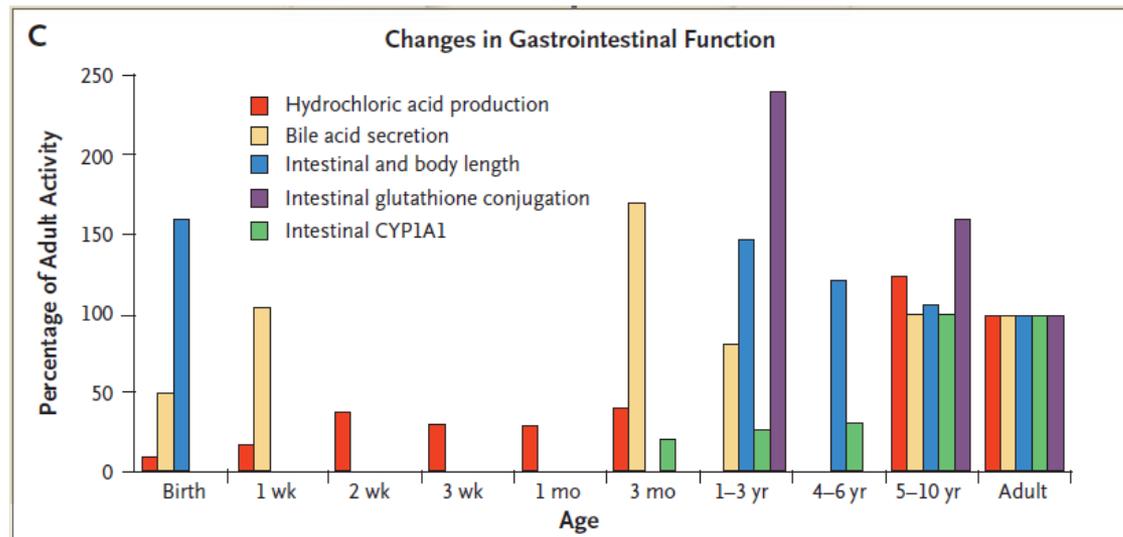
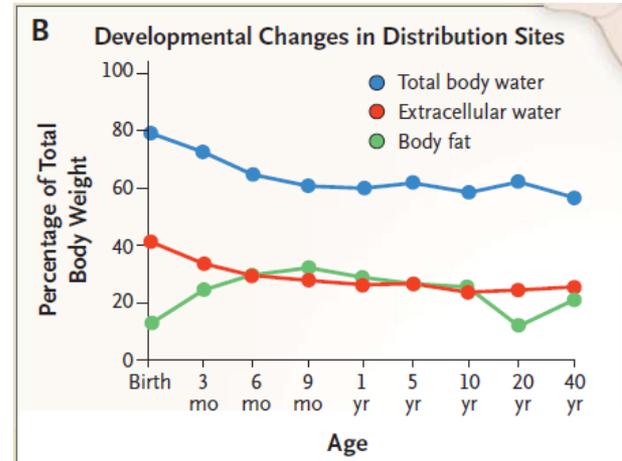
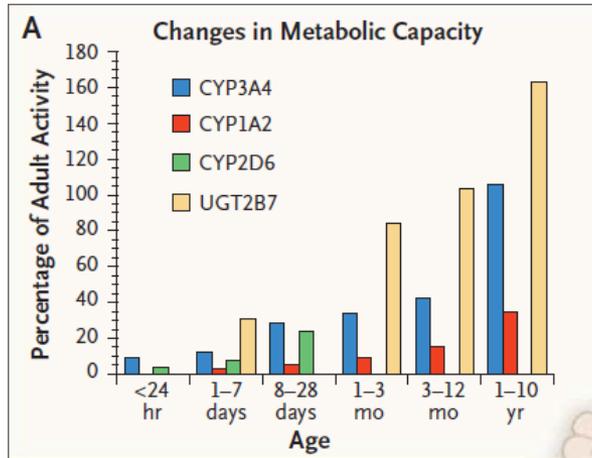
- **Intramuskuläre Absorption** ↓ (Neugeborene)
- **Inhalative Absorption** ↑ (Neugeborene)
- **Ratio Körperwasser/Körperfett** ↑ → höheres Verteilungsvolumen für hydrophile Medikamente (Neugeborene)
- **Albumin bzw. Plasmaproteine insgesamt** ↓ (Neugeborene)



# Was ist bei Kindern anders? z.B.

- Altersabhängig Zunahme der hepatischen Clearance
  - **Phase I / Phase II Enzyme ↗↘** (gesamte Kindheit/Jugend)
    - CYP3A4: nach 12 Monaten Erwachsenen-Niveau (Midazolam!, Carbamazepin!)
    - Glukuronidierung ↓ bei Neugeborenen und kleinen Kindern (Acetaminophen!)
    - Hydroxylierung ↓ bei Neugeborenen

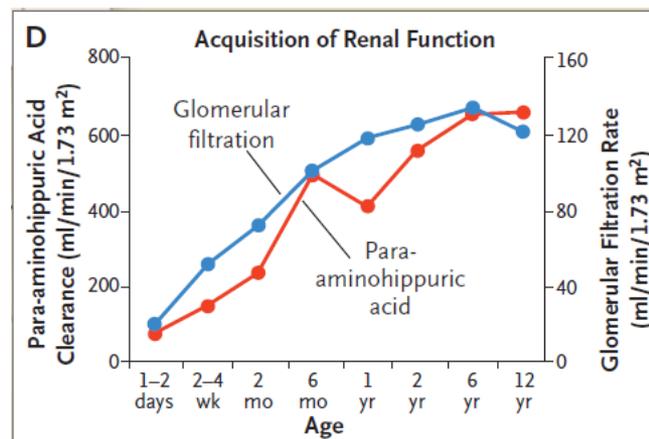
# Was ist bei Kindern anders? z.B.



# Was ist bei Kindern anders? z.B.

## ➤ Renale Clearance

- Glomeruläre Filtrationsrate: nach frühestens 8-12 Monaten Erwachsenen-Niveau erreicht
- Tubuläre Sekretion: nach 12 Monaten Erwachsenen-Niveau erreicht



(Elzagallaai ea, 2017)

(Kearns ea, 2003)

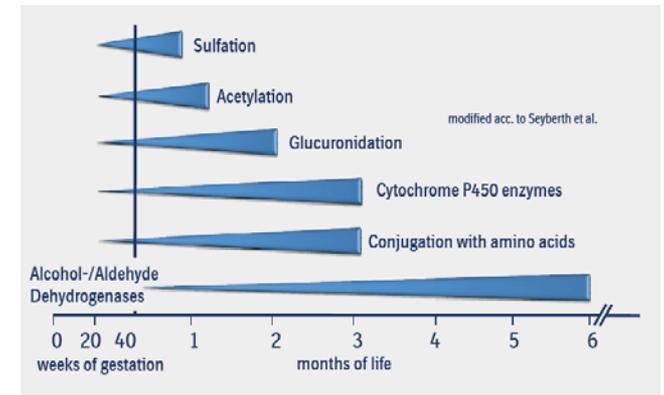
# Zusammenfassung

## PK

„Ein Kind ist kein kleiner Erwachsener“

### Einfluss von

- Aufnahme (Transitzeit, Magensäure...)
- Verteilung (Fett, Wasser, Perfusion, Albuminbindung...)
- Metabolische Kapazität
- Ausscheidung (*Clearance* -Entwicklung)



## PD

- Altersabhängige Reifung von Struktur und Funktion biologischer Systeme.
- Komplex/schwer modellierbar!



# Ethisch vertretbar?



**„Children are a  
vulnerable  
population.“**

Recommendations of the expert  
group on clinical trials for the  
implementation of Regulation (EU)  
No 536/2014 on clinical trials on  
medicinal products for human use  
Revision 1  
18 September 2017

# Forschung an Kindern z.B.

- Edward Jenner (1749–1823)
  - 1796: Impfung des 8-jährigen James Phipps mit Kuhpocken (aus einer Pustel); wenige Wochen später Injektion von Sekret aus einer Pustel von Menschenpocken
  - Weitere Impfversuche, u.a. mit dem eigenen 11 Monate alten Sohn



E. Jenner

# Forschung an Kindern z.B.

## ➤ 19. Jahrhundert

- Kinderkrankenhäuser
- Waisenheime
- A. Neisser: jugendliche Prostituierte

→ Proteste gegen Studien mit Kindern/Jugendlichen

### **Erste Regelung humanexperimenteller Forschung (Ministerialanweisung)**

„...ausgeschlossen, wenn

1. minderjährig oder aus anderen Gründen nicht voll geschäftsfähig...
2. nicht die Zustimmung ...unzweideutig erklärt...
3. dieser Erklärung nicht eine sachgemäße Belehrung über die aus dem Eingriff möglicherweise hervorgehenden nachteiligen Folgen vorausgingen.“
4. „...auf dem Krankenblatt zu vermerken.“



A. Neisser

# Forschung an Kindern z.B.

- 20. Jahrhundert
  - „Lübecker Totentanz“ 1930
    - BCG Schutzimpfung; 14 Kinder sterben
    - Richtlinien zu wissenschaftlichen Versuchen am Menschen, 28.2.1931
  - Nazi-Deutschland: Menschenversuche – auch Mord an Kindern





# Ethische Normen z.B.

## ➤ Nürnberger Kodex 1947

*„Die freiwillige Zustimmung der Versuchsperson ist unbedingt erforderlich. Das heißt, dass die betreffende Person im juristischen Sinne fähig sein muss, ihre Einwilligung zu geben...“*

→ Keine biomedizinische Forschung bei Kindern

→ Keine klinischen Prüfungen bei Kindern



# Ethische Normen z.B.

- World Medical Association - Declaration of Helsinki 1964

*“If at all possible, consistent with patient psychology, the doctor should obtain the patient’s freely given consent after the patient has given a full explanation. In case of legal incapacity consent should also be procured from the legal guardian...”*



Gesetzlich  
möglich?



# Was ist gesetzlich möglich?

## Arzneimittelgesetz

### § 41 Besondere Voraussetzungen der klinischen Prüfung

*„(2) Auf eine klinische Prüfung **bei einem Minderjährigen**, der an einer Krankheit leidet, zu deren Behandlung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll, findet § 40 Abs. 1 bis 4 mit folgender Maßgabe Anwendung:*

*1. Die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels muss nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft **angezeigt sein, um das Leben der betroffenen Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern, oder...**“*

# Was ist gesetzlich möglich?

## Arzneimittelgesetz

### § 41 Besondere Voraussetzungen der klinischen Prüfung

„2. a) die klinische Prüfung muss **für die Gruppe** der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden wie die betroffene Person, mit einem **direkten Nutzen** verbunden sein,

b) die Forschung muss für die Bestätigung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an anderen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, **unbedingt erforderlich** sein,

c) die Forschung muss sich auf einen klinischen Zustand beziehen, **unter dem der betroffene Minderjährige leidet** **und**

d) die Forschung darf für die betroffene Person nur mit einem **minimalen Risiko und einer minimalen Belastung** verbunden sein;...“



# Was ist gesetzlich möglich?

## Arzneimittelgesetz

### § 41 Besondere Voraussetzungen der klinischen Prüfung

*„Die Forschung weist nur ein **minimales Risiko** auf, wenn nach Art und Umfang der Intervention zu erwarten ist, dass sie allenfalls zu einer **sehr geringfügigen** und **vorübergehenden Beeinträchtigung der Gesundheit** der betroffenen Person führen wird; sie weist eine **minimale Belastung** auf, wenn zu erwarten ist, dass die Unannehmlichkeiten für die betroffene Person allenfalls **vorübergehend** auftreten und **sehr geringfügig** sein werden.“*

**Gilt nicht** für Minderjährige, für die nach Erreichen der Volljährigkeit Absatz 3 Anwendung finden würde („...volljährigen Person, die nicht in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen...“)

# Was ist gesetzlich möglich?

## US Federal Regulation

Studien mit Kindern auch möglich wenn

- **Mehr als minimales** Risiko und kein direkter Benefit, wenn
  - Risiko nur geringfügig höher als minimal
  - Studienintervention ist vereinbar mit der medizinischen, psychologischen, sozialen oder Erziehungssituation
  - Forschung lässt allgemeingültige Information von erheblicher, vitaler Bedeutung für die Erkrankung des teilnehmenden Patienten erwarten
- Wenn diese Kriterien **nicht** erfüllt sind, darf nur das Department of Health and Human Services, nach Beratung durch externe Experten und öffentlicher Bekanntmachung und Konsultation die Studie freigeben.



Regulatorisch  
gefordert!



# Regulatorischer Rahmen

- EU Paediatric Regulation 1901/2006 → 2007 in Kraft
- PDCO („*Paediatric Committee*“) → 2007 etabliert
- PIP Bestandteil jeder klinischen Entwicklung

Für Neueinreichungen/Indikationserweiterungen ab  
2008 gilt:

- Pädiatrische Studiendaten oder
- Begründete Ausnahme („*waiver*“) oder
- Aufschieb („*deferral*“)



PDP („*Pediatric Development Plan*“)

# Paediatric Committee PDCO

## Zusammensetzung

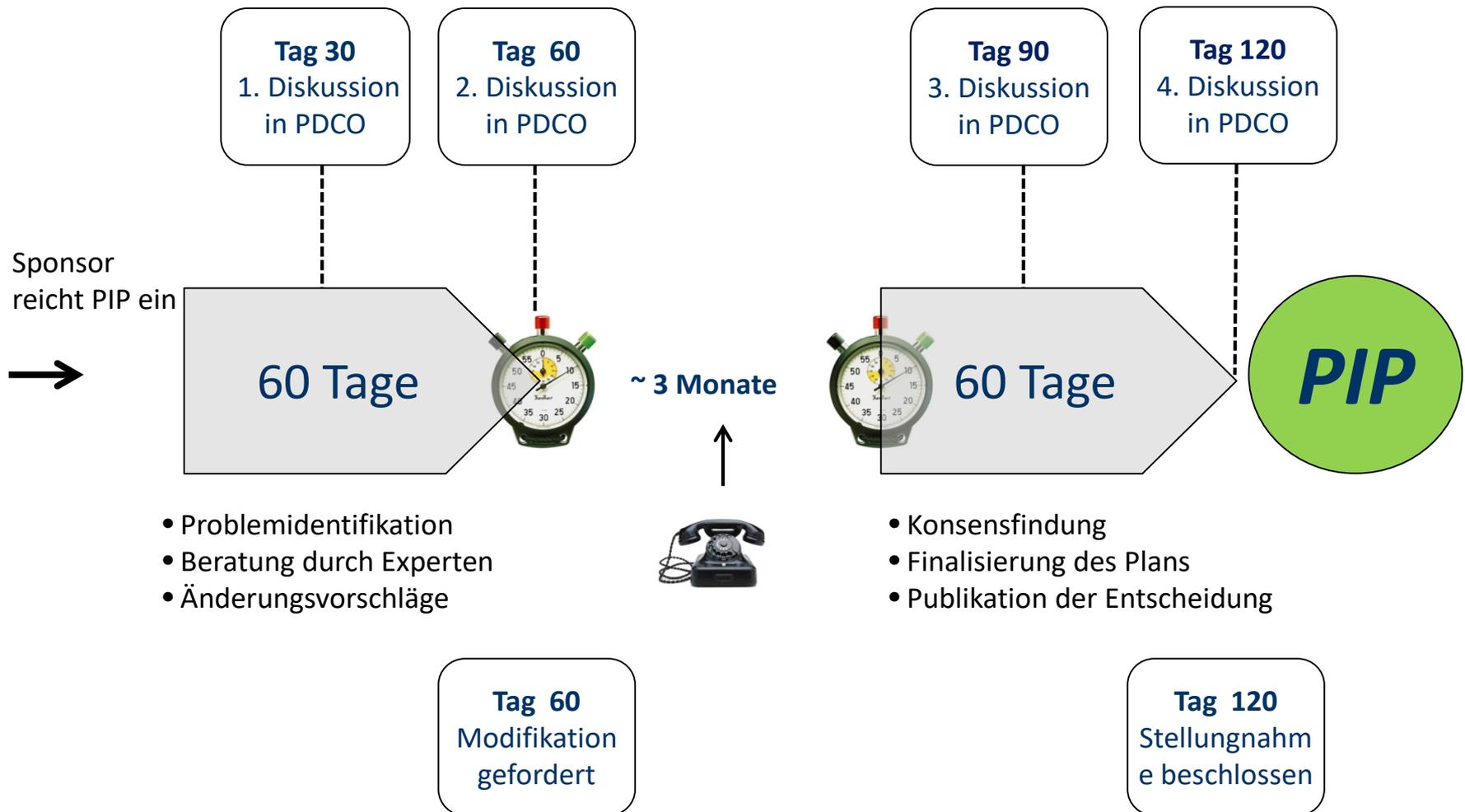
- Fünf Mitglieder aus „*Committee for Medicinal Products for Human Use*“ (CHMP)
- Drei Mitglieder je aus Ärzteschaft und Patientenorganisationen



## Aufgaben

- Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit bei Kindern
- Beratung von Mitgliedsstaaten und Kommission
- Beurteilung und Beratung pädiatrischer Entwicklungspläne

# Erstellen eines PIP





# Wann mit dem PIP beginnen?

- Sicherheitsdaten, PK und PD von Erwachsenen bekannt
- Während oder nach der Phase III bei Erwachsenen
- Ausnahme: spezifisch pädiatrische Indikation

## Erkrankung

- nur bei Kindern?
- hauptsächlich bei Kindern?
- derzeit befriedigend behandelbar?

## Medikament

- wirkt bei Kindern anders als bei Erwachsenen?
- Sicherheit & Verträglichkeit bei Kindern bekannt?



# Waiver

## Wissenschaftliche Begründung

- Erwartungsgemäß bei Kindern nicht sicher oder nicht wirksam.
- Zu untersuchende Indikation existiert nur bei Erwachsenen.
- Klinisch relevanter Fortschritt nicht zu erwarten.

## Diskussion **aller** Altersgruppen!



### Zusätzliche Kriterien der FDA:

- Unmöglich oder nicht praktikabel
- Keine pädiatrische Formulierung gefunden



# *Deferral*

## Wissenschaftliche, technische oder gesundheitspolitische Begründung

- Kann Start, Finalisierung, oder Teilstudien des PIP betreffen
- In jedem Fall:
  - Genehmigter PIP
  - Zeit- und Projektplan
  - Ausführliche Begründung



### Zusätzliche Kriterien der FDA

- Einreichungsunterlagen für Erwachsene müssen vorliegen
- Sonst: Daten zu Sicherheit/Wirksamkeit bei Erwachsenen abwarten

# Zuckerbrot und Peitsche

## „Carrot“

Wenn PIP wie vereinbart durchgeführt:

- 6 Monate Patentschutzverlängerung
- Relevant ist der auf die erste (Erwachsenen-) Zulassung bezogene PIP

## „Stick“

Wenn PIP nicht befolgt:

- Veröffentlichung des Firmennamens.
- Evtl. keine Erwachsenenzulassung.
- Strafzahlung bis zu 5% EU Umsatz des vorangegangenen Jahres





# Hürden

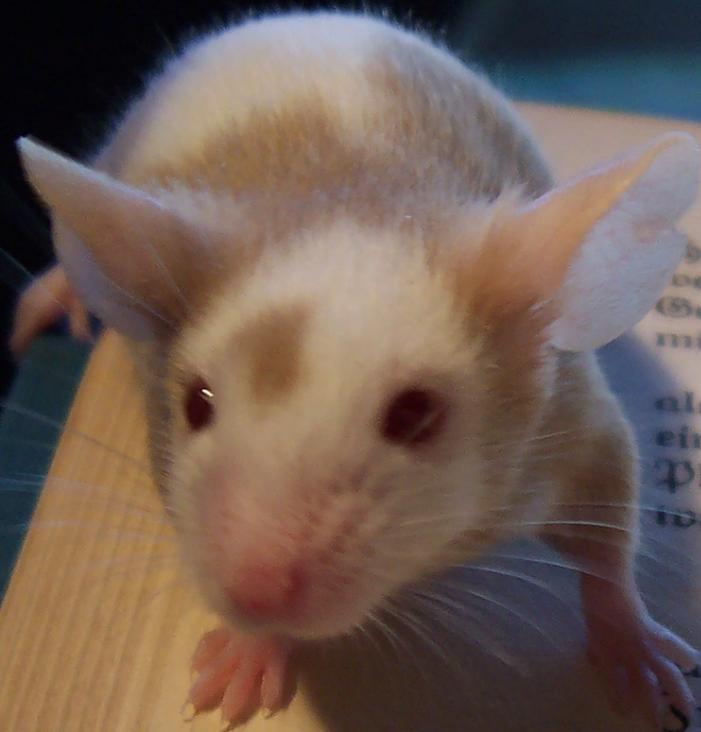
- Medizinisch-wissenschaftliches Ideal *versus* Machbarkeit / Zumutbarkeit
- Punktuelle Interaktion der PDCO mit Ethikkommissionen
- Inkonsistenz in der Kommentierung
- Wenig Korrekturmöglichkeit für PDCO → Tendenz „Maximalforderung“
- Wenn zuerst Erwachsenenzulassung → Placebokontrolle schwierig
- Wie bei gleichzeitiger Entwicklung mehrerer Indikationen verfahren?
- ...



## Zusätzliche Hürden bei der FDA

- Mangelnde Interaktion päd. Komitee (PeRC) mit anderen FDA Divisions
- Mangelnde Konsistenz der Anforderungen

# Nichtklinische Untersuchungen



Ich bitte Dich darum; lege das Buch nicht be-  
weg, sondern lies bis zum Sohn, und wenn  
Getauften einen achubareren Mann findest,  
mich<sup>1)</sup>.

Nun höre ein Geschichtchen, das Du  
als hättest Du es selbst mit angehört.  
einen dieser Vormittage: „Ich glaube wol  
Philippsburg nicht helfen, aber darum  
weniger König von Frankreich.“ M.

Der selbst dem Papst  
Nicht eine Lüge sprich  
sagte ihm: „Es ist wahr, Sire, Sie  
Frankreich, wenn man Ihnen Mex  
Franche Comté und mehrere and  
nommen hätte, die Ihre Vorgä  
konnten.“ Jedermann machte ei  
der König sagte sehr liebenswür  
M. de Montausier, Sie wolle  
schlecht stehen, aber Ihre Ko  
weiß, wie Sie für r

# Formulierungsentwicklung

- Altersangepasste Darreichungsform
- Niedrige Dosierfrequenz
- Geringes Volumen, einfache Einnahme
- Geschmack!
- Cave juvenil-toxische Hilfsstoffe, z.B.:
  - Benzylalkohol: Azidose bei < 3 Jahren
  - Benzoat: Gelbsucht bei Neugeborenen
  - Propylenglykol: ZNS Depression bei < 4 Jahren
  - ...



→ EMA: *Reflection Paper „Formulations of Choice for the Paediatric Population“*

# Pharmakologie & Toxikologie

- Studien an juvenilen Tieren
- Pharmakologische Wirkung
- Toxikologische Wirkung



→ EMA: ***Final Concept Paper. Statement of Perceived Problem. Issues to be Resolved.***

→ FDA: ***Guidance document. Nonclinical safety evaluation of pediatric drug products. February 2006.***



# Pharmakologische Vorhersage, z.B.

## Altersabhängige Toxizität

- Phenobarbital/kognitive Störung (Ratte)
- Hexachlorophen/Neurotoxizität (Ratte, Affe)
- Verapamil/kardiovaskuläre Nebenwirkungen (Kaninchenherz)
- Theophyllin/Epilepsie (Ratte)

## Postnatale Schäden

- Methamphetamin/Verhalten (Ratte)
- Methylphenidat/Wachstum (Ratte)
- NMDA Rezeptorantagonist/Neurodegeneration (Ratte)
- Vigabatrin/neuronaler Schaden (Ratte)
- Fluoxetin/serotonere Innervation (Ratte)
- Fluorquinolone/Knorpelschaden (Ratte)

# Klinische Prüfungen bei Kindern – konkret





# Planung der klinischen Prüfung

- PIP...
- Pädiatrische Beratung
- Präklinische Daten
- Formulierung
- Dosisberechnung/Abschätzung
- Individualnutzen oder Gruppennutzen?
- Immer DMC/DSMB!



# Lektüre...

## **Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors**

**Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use**

Revision 1

18 September 2017

# Information und Einwilligung

- Persönliche Information & Einwilligung **beider** Erziehungsberechtigter
- Altersgerechte Information des Kindes
- Zustimmung („assent“) des Kindes
- Einwilligung („consent“) bei Erreichen des 18. Lebensjahres

„Consent, as well as assent and agreement, is a dynamic, continual process, and should not only be obtained prior to enrolling a minor in a trial, but also sustained during the trial..“

Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use. Revision 1 18 September 2017

# Aufwandsentschädigung?

- **Keine** Aufwandsentschädigung, **keine** Geschenke für Kinder
- **Keine** Aufwandsentschädigung für Eltern (aber Fahrtkostenerstattung & Erstattung eines nachgewiesenen Verdienstaufschlags)



## 21. Inducements versus compensation for minors

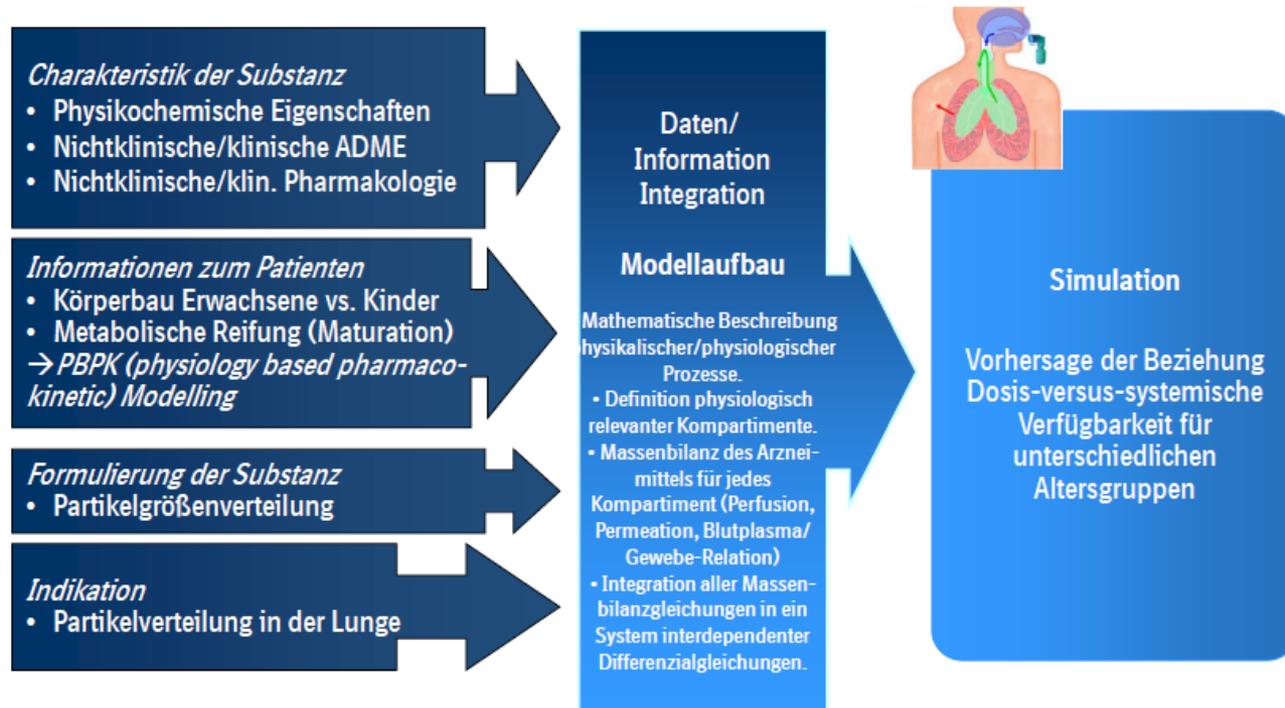
Articles 28(1.h) and 32(1.d) of the Clinical Trials Regulation require that there must be no inducement to enter a trial, either for the parents/legally designated representative, or the minors. No financial contribution should be offered except compensation for the parents' expenses and loss of earnings directly related to the child's participation in the clinical trial. A small token of appreciation for participating minors may be acceptable, but needs to be explicitly allowed by ethical review.



# Rekrutierungsprobleme – warum?

- „Ethische“ Bedenken
  - Vorurteile
  - Tatsächliches Dilemma
- Fehlende Attraktivität/Notwendigkeit aus Sicht der Eltern
- Kinder grundsätzlich gesünder, weniger Patienten
- Komplexe regulatorische Bedingungen/Ethikreview
- Komplexer Einwilligungsprozess
- Hoher Aufwand
  - Personal
  - Training, Ausstattung

# Methodische Hilfe z.B. durch



## *Modelling & Simulation*

Gruppe **Pharmacometrics** bei Boehringer Ingelheim



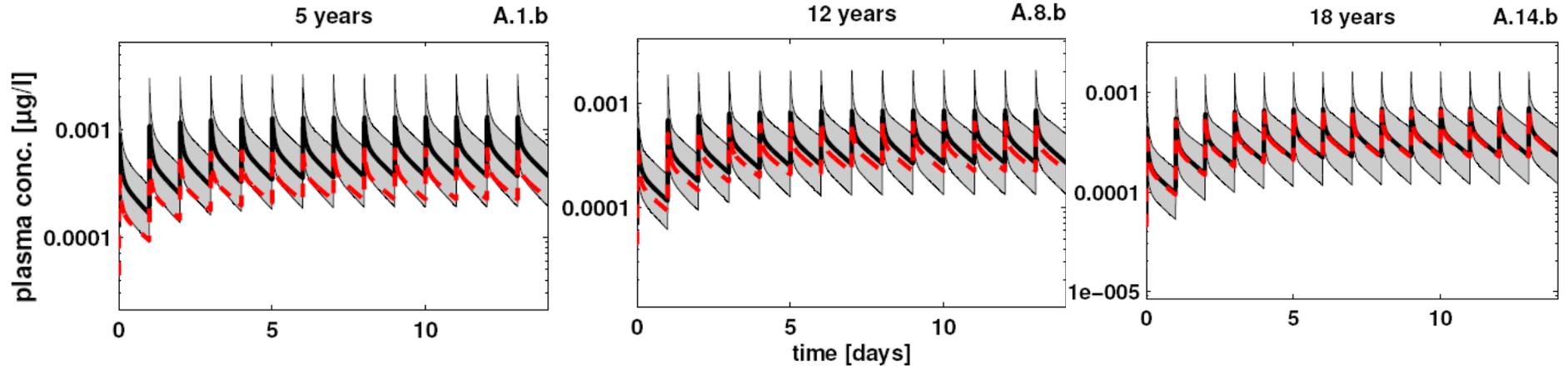
# Beispiel Posologie

- Zu untersuchen: 1x/d versus 2x/d
- PK Daten für Altersgruppe 1-5 Jahre?

## Simulation

- 500 Patienten, 500 Patientinnen
- Einmal tägliche Inhalation über 14 Tage
- Normalisiert auf 1  $\mu\text{g}$

# Beispiel Posologie



Simulationsergebnis im Vergleich zum Erwachsenen:

5 Jahre: Faktor  $\sim 2$  für median  $C_{\max,ss}$ .

12 Jahre: Faktor  $\sim 1.2$  für median  $C_{\max,ss}$ .

→ **Simulationsbasierte** Dosisvorhersage ermöglicht  
Reduktion der Zahl der Blutentnahmen



# Ein echter PIP

# Asthma bronchiale

Zulassung  
Markteinführung

Kinderstudien  
Phase 2/3 

Erwachsenen-  
studien  
Phase 2

Erwachsenen-  
studien  
Phase 3

Phase 3 confirm. Wirksamkeit **12-17 J.**  
**Schweres** Asthma.

Phase 3 confirm. Wirksamkeit **6-11 J.**  
**Schweres** Asthma.

Phase 3 confirm. Wirksamkeit **6-11 J.**  
**Mittelschweres** Asthma.

Phase 3 confirm. Wirksamkeit **12-17 J.**  
**Mittelschweres** Asthma

Phase 2 Sicherheit/Dosis  $\leq 5$  J.  
**Alle** Asthma-**Schweregrade**

Phase 2 Sicherheit/Dosis **6-11 J.**  
**Mittelschweres** Asthma

Phase 2 Sicherheit/Dosis **12-17 J.**  
**Mittelschweres** Asthma

# Asthma bronchiale

Adolescents (12-17 y) with moderate asthma – dose finding

*Randomised, placebo-controlled, double blind, incomplete cross-over*

8 weeks, 3 doses, pm, peak FEV<sub>1</sub> peak, 24h PFT, 24h PK profile

140

Pediatrics (6-11 y) with moderate asthma – dose finding

*Randomised, placebo-controlled, double-blind, incomplete cross-over*

8 weeks, 3 dose,s pm, peak FEV<sub>1</sub>, 24h PK profile

104

Pediatrics <6 y with asthma, all severity

*Randomised, placebo-controlled, double blind, parallel-group*

12 weeks, 2 doses, safety, PFT

Adolescents (12-17 y) with moderate asthma - confirmatory

*Randomised, placebo-controlled, double blind, parallel-group*

48 weeks, 2 doses, peak FEV<sub>1</sub> (0-3 h)

100

Children (6-11 y) with moderate asthma - confirmatory

*Randomised, placebo-controlled, double blind, parallel-group*

48 weeks, 2 doses pm, peak FEV<sub>1</sub> (0-3 h)

508

Children (6-11 y) with severe asthma - confirmatory

*Randomised, placebo-controlled, double blind, parallel-group*

12 weeks, 2 doses pm, peak FEV<sub>1</sub> (0-3 h)

508

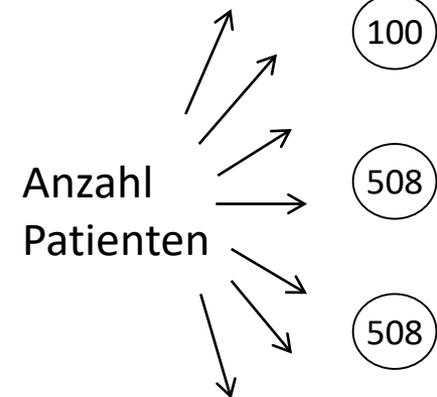
Adolescents (12-17 y) with severe asthma - confirmatory

*Randomised, placebo-controlled, double blind, parallel-group*

12 weeks, 2 doses, pm, peak FEV<sub>1</sub> (0-3 h)

500

500



4 Jahre

2360



Zum Schluss...



# Dilemma I

*„The exclusion of minors sprang from the albeit commendable intention of protecting particularly vulnerable individuals from possible risks, but has proved to be a serious obstacle to the development of drugs for use specifically in paediatrics.“*

(Carlo Petrini, Unità di Bioetica, Presidenza, Istituto Superiore di Sanità,  
Rome, Italy)

# Weltweite Zunahme pädiatrischer klinischer Prüfungen?

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<b>Total clinical trials (Clintrials.gov)</b>	2963	3647	3354	3498	3232	2675	3279	2578	2541
<b>Pediatric clinical trials, no. (%)*</b>	355 (12.0)	451 (12.4)	408 (12.2)	494 (14.1)	450 (13.9)	416 (15.6)	600 (18.3)	414 (16.1)	504 (19.8)
							Dtl. 2012: 12.5% (VfA)		
<b>Preterm newborns*</b>	17	38	2	41	27	27	36	21	30
<b>Newborns</b>	40	57	39	80	52	47	68	41	67
<b>Infants and toddlers*</b>	108	145	114	152	144	137	224	144	202
<b>Children*</b>	202	265	251	325	276	271	399	277	343
<b>Adolescents*</b>	260	339	313	368	347	323	442	325	359
<b>Agreed pediatric investigation plan, no. (%)</b>	1 (0.3)	2 (0.4)	76 (18.6)	112 (22.7)	185 (41.1)	116 (27.9)	95 (15.8)	92 (22.2)	91 (18.1)

\* Einschließlich klinischer Studien, in die auch andere Altersgruppen eingeschlossen wurden

(Tsukamoto ea, 2016)



# Dilemma II

*„The media should always provide the true information, act as a watchdog and ensure that enough pressure is built to punish the wrongdoers. However, they should also play a role in educating the general public of the necessity of carrying out ethical pediatric research.“*

(Sandeep B. Bavdekar, Department of Pediatrics, TN Medical College and  
BYL Nair Hospital, Mumbai, Maharashtra, India)



# ... die Frage: war die *Paediatric Regulation* eine erfolgreiche Initiative?

## ➤ Vor/nach 2007, Europa

	Krankenhaus		Praxis	
	Unlicensed	Off-label	Unlicensed	Off-label
Vor 2007	0.2-36%	18-66%	0.3-16.6%	10.5-37.5%
Nach 2007	11.4%	33.2-46.6%	1.3-6.7%	3.3-13.5%

- Maßnahmen benötigen Zeit...
- Werden zugelassene Medikamente überhaupt bevorzugt - oder eher Verschreibung nach Leitlinien & Literatur?



# ... wie sieht es die EU Kommission?

- Insgesamt positive Bilanz
- Zulassung von 260 neuen Arzneimitteln für Kinder
- Mehr als 1000 PIPs (2017), davon 131 bis Ende 2016 abgeschlossen
  - Immunologie (14%), Infektiologie (14%), Herz-Kreislauf (10%)
- Problembereich: seltene Erkrankungen

Bericht der EU-Kommission:

<https://www.vfa.de/att-fei-20171026>

(VfA, 2017)



# ...die Frage: wo fehlt es noch?

- Pharmazeutische Entwicklung
  - Dosierungen
  - Formulierungen
- Training / Fortbildung in pädiatrischer klinischer Forschung
  - Fokus auf „*lower-middle-income*“ Länder
- Einbindung innovativer Fachdisziplinen
  - Genetik & Genomik
  - Populationskinetik.....
- Suche nach alternativen Studiendesigns
  - Fokus auf seltene Indikation / geringe potentielle Teilnehmerzahl



**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**