

Verordening vereist onderzoek naar geneesmiddelen voor kinderen

Pillen voor het jonge spul

dr. H van den Berg,
kinderarts Emma Kinderziekenhuis AMC, lid Paediatric Committee Agentschap College ter Beoordeling Geneesmiddelen

dr. J.A.J.M. Taminiau,
kinderarts, lid Paediatric Committee College ter Beoordeling Geneesmiddelen

dr. B.J. van Zwieten-Boot,
Agentschap College ter Beoordeling Geneesmiddelen

prof. dr. H.G.M. Leufkens,
voorzitter College ter Beoordeling Geneesmiddelen

Correspondentieadres:
h.vd.berg@cbg-meb.nl;
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Veel kinderen worden met off-label en ongeregistreerde medicijnen behandeld. Daar komt verandering in, want de Europese Verordening Kindergeneesmiddelen verplicht de farmaceutische industrie ook onderzoek te doen bij kinderen. Maar daar zitten nog wel wat haken en ogen aan.

‘Beter medicines for children’: met deze slogan vraagt de Europese Unie aandacht voor verantwoord medicatiegebruik bij kinderen. Ook in Nederland worden veel geneesmiddelen aan kinderen gegeven, waarvoor gezien leeftijd en indicatie geen registratie bestaat (*unlicensed*) of doseringsvoorschriften voor hen ontbreken (off-label). Enkele cijfers: in een Nederlandse neonatale IC bleek 48 procent van de medicatie niet geregistreerd (*unlicensed*) en werd 18 procent off-label gegeven.¹ Van de medicatie voor kinderen, afgeleverd door apotheken in het noorden des lands, bleek 16 procent *unlicensed* te zijn. Van 21 procent van de medicatie was niet bekend of deze bij kinderen kon worden gebruikt en voor een vijfde was er geen leeftijdgerelateerd doseringvoorschrift.² Veel artsen zijn niet op de hoogte of een medicament voor de desbetreffende indicatie en leeftijd is geregistreerd. Om ongefundeerd voorschrijven van medicatie terug te dringen, is het Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK) opgericht. Deze organisatie verzamelt bestaande kennis en verspreidt deze informatie. Een van de eerste taken die het NKFK op zich nam, is het maken van een landelijk kinderformularium. Dit voorjaar wordt de eerste versie hiervan gepubliceerd.

Extreme voorwaarden

Op basis van de Europese Verordening Kindergeneesmiddelen, die juli 2007 in werking trad, zijn er krachtige en meerdere activiteiten ontplooid. Zo moet de farmaceutische industrie

alle gegevens waarover zij beschikt en die van belang kunnen zijn voor de verstrekking van medicamenten aan kinderen bij de nationale autoriteiten melden. In Nederland is dit het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Deze gegevens worden via een Europese database toegankelijk gemaakt. Daarnaast is mogelijk om met onderzoekssubsidies van het *Research Framework Programme* van de EU om medicatie waarvan het alleenverkooprecht is verstreken, alsnog specifiek voor kinderen te onderzoeken. Lidstaten moeten hun gegevens bundelen om te bepalen waar de juiste onderzoeksexpertise voor specifieke medicamenten bestaat. Voor deze inventarisatie en het coördineren van onderzoek is in Nederland het *Medicines for Children Research Network* (MCRN) opgericht. De Nederlandse wetgeving rond onderzoek bij kinderen is nog wel een probleem. Deze verbiedt namelijk fase-I-onderzoek en stelt aan fase-II-onderzoek extreme voorwaarden. In tegenstelling tot andere EU-landen is het hierdoor in Nederland onmogelijk om dergelijk onderzoek te verrichten, terwijl Europese regels juist benadrukken dat veilige toepassing van geneesmiddelen bij kinderen uitsluitend kan worden gegarandeerd door het verrichten van uitgebreide en volledige studies.³ Dat is voor Nederland dus een probleem. Momenteel buigt de staatscommissie Doek zich hierover.

Nieuwe verordening

Totdat de resultaten van klinisch geneesmiddelonderzoek bekend zijn, zullen kinderen veelal



Onder de digitale versie van dit artikel op onze website (www.medischcontact.nl) vindt u de literatuurlijst en een verwijzing naar het Kinderformularium.



Totdat de resultaten van klinisch geneesmiddelenonderzoek bekend zijn, zullen kinderen veelal met off-label en ongeregistreerde medicijnen worden behandeld.

beeld: Bilderlounge,HH

Kent het EMEA geen *waiver of deferral* toe, dan moet de fabrikant adequaat onderzoek bij kinderen uitvoeren. Het geplande onderzoek dient opgenomen te zijn in het PIP.

Alleenverkooprecht

Het oordeel over de kwaliteit van het onderzoeksplan en het al of niet toekennen van een *waiver of deferral* wordt geveld door een daartoe opgericht *Paediatric Committee* (PDCO) bij de EMEA. Deze commissie bestudeert alle ingediende onderzoeksplannen en kan daarin wijzigingen aanbrengen. Uiteindelijk moet de aanvrager bij de registratie van het medicament een positief PDCO-advies kunnen overleggen. Als na twee jaar blijkt dat het onderzoeksplan correct is uitgevoerd, dan krijgt de fabrikant gedurende een half jaar verlenging van het alleenverkooprecht. Voor weesmedicatie wordt het alleenverkooprecht in dat geval verlengd van tien naar twaalf jaar. Ook voor geneesmiddelen waarvoor al een registratie voor volwassenen is afgegeven, kan alsnog een PIP worden ingediend. Dit is echter alleen zinvol als de fabrikant in staat is om de onderzoeksgegevens binnen twee jaar na het afgeven van de handelsvergunning te verzamelen.

Politiek

Of de nieuwe verordening tot meer geneesmiddelen voor kinderen zal leiden, is nog onbekend. Een ernstige belemmering voor de ontwikkeling hiervan is namelijk de wijze van registratie in Europa. De fabrikant bepaalt immers voor welke indicaties het middel zou moeten worden geregistreerd. Zo werd een bisfosfonaat aangeboden voor de behandeling van osteogenesis imperfecta. Frequentere indicaties voor een dergelijk medicament zouden bij kinderen echter (preventie van) osteorenale dystrofie, steroïdgeïnduceerde osteoporose of behandeling bij gemetastaseerde sarcomen kunnen zijn. Minder frequent voorkomende indicaties bij volwassenen waarvan bij kinderen juist vaak sprake is, kan de fabrikant negeren. Vaak gebeurt dit vanuit (mogelijk) winsttoegmerk en/of een kostenbeperking. Zo wordt onder meer de kinderoncologie mogelijk benadeeld door

met off-label en ongeregistreerde medicijnen worden behandeld. Naar verwachting komt hierin verandering door de ingevoerde voorwaarden voor geneesmiddelenregistratie. In de huidige situatie verwerft de farmaceutische industrie met registratie voor twee jaar alleenverkooprecht; voor weesgeneesmiddelen is dit tien jaar. Volgens de nieuwe verordening moet de farmaceutische

industrie al tijdens de eerste fase van geneesmiddelenonderzoek (fase-I-onderzoek) een zogenaamd *Paediatric Investigation Plan* (PIP) indienen bij de European Medicines Evaluation Agency (EMA). In dit plan

moet de fabrikant aangeven welk onderzoek bij kinderen wordt verricht. Is er geen indicatie bij kinderen, dan kan hij vragen om een zogenaamde *waiver* (verklaring van afstand).

Is het middel wel al op korte termijn voor volwassenen beschikbaar, maar is er de noodzaak om onderzoek bij kinderen uit te stellen, dan kan hierom (*deferral*) worden gevraagd. Redenen voor een *deferral* zijn bijvoorbeeld dat eerst nog noodzakelijk onderzoek bij volwassenen moet worden verricht, dat studies bij kinderen niet in de eerste twee jaar na registratie zijn te voltooien, dat preklinisch onderzoek ontbreekt of dat een adequate 'kindertoedieningsvorm' niet beschikbaar is.

Of de verordening tot meer geneesmiddelen voor kinderen zal leiden, is nog onbekend



In een Nederlandse neonatale IC bleek 48 procent van de medicatie niet geregistreerd en werd 18 procent off-label gegeven.

beeld: ANP

deze wijze van registreren van nieuwe 'volwassen' oncolytics. De politiek moet zich hierover beraden.

Definitief

De PDCO is actief sinds juli 2007. Van elke EU-lidstaat, IJsland en Noorwegen, hebben twee vertegenwoordigers zitting in het comité. De lengte van de procedure kan sterk wisselen en duurt minimaal vijf maanden. Na de eerste beoordeling adviseert de commissie veelal hoe studies moeten worden veranderd om tot relevante resultaten voor kinderen te komen. De aanvrager kan zijn plannen daarop aanpassen. Ook kan hem worden gevraagd om een mondelinge toelichting in een commissievergadering.

Daarna volgt een definitief besluit.

Uit de voorbeelden (zie de voorbeelden in het kader) blijkt dat het werk van het *Paediatric Committee* zeer divers is en brede kennis vereist, zowel over regelgeving als de gehele kindergeneeskunde. De commissie bestaat niet alleen uit kinderartsen, maar ook uit vertegenwoordigers van andere disciplines.

Van veel medicamenten is bij de nationale autoriteiten op dat gebied veel kennis aanwezig. De Nederlandse vertegenwoordigers in de PDCO zijn daarom ingebed in de nationale structuur, te weten het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Dit is echter niet in de verordening als een vereiste vastgelegd en voor veel andere landen dan ook niet het geval. Verschillen in opinie tussen de verschillende gremia, zowel binnen EMEA als tussen de lidstaten, vormen dan ook een potentieel risico.

Expertise

Voor specifieke onderwerpen bouwt de PDCO zelf expertise op. Ook is er beperkte kennis over medicatie die bij volwassenen wordt ingezet voor preventie en waarvan het mogelijk zinvol is om daar al op kinderleeftijd mee te starten. Het gebruik van lipideverlagende middelen is hiervan een voorbeeld.

Voorbeeld 1. Weesgeneesmiddel ALL

Medicament: recombinant medicament, gebruikt bij de behandeling van acute lymfatische leukemie (ALL) bij kinderen ter vervanging van de tegenwoordig gebruikte bacteriële producten. Het gaat hier om een weesgeneesmiddel.

Voorgestelde indicatie: antileukemische behandeling bij kinderen met acute lymfatische leukemie.

Dosering: conform een huidig bacterieel gewonnen preparaat.

Ter beoordeling aangeboden:

- farmacokinetiekstudie
- vergelijkende studie: het preparaat wordt vergeleken met het gangbare preparaat qua veiligheid en effectiviteit

Verzoek van aanvrager: goedkeuring van de PIP, *waiver* voor kinderen jonger dan 1 jaar.

Voorlopig besluit: het preparaat heeft op basis van de verstrekte gegevens een ander effect op aminozuurdepletie in vergelijking met het conventionele bacteriële product. Dit is relevant voor het werkingsmechanisme en de aard/frequentie van bijwerkingen. Als uitkomstmaat is slechts gebruikgemaakt van de vermindering van de hoeveelheid leukemische cellen in de eerste fase van de behandeling. Er is niet gekeken naar overleving. De PIP dient te worden aangepast. De *waiver* voor kinderen jonger dan 1 jaar, die gebaseerd zou zijn op het ontbreken van voldoende aantallen

patiënten, wordt ongegrond geacht. Er bestaat namelijk voor deze kinderen een transatlantische onderzoeksgroep.

Overleg met firma: gegevens worden overlegd, waaruit blijkt dat de aminozuurdepletie gelijksoortig is als bij het huidige product. De uitkomstmaat 'ziekevrije overleving' wordt toegevoegd. Ook kinderen jonger dan 1 jaar worden onderzocht.

Eindconclusie: na deze wijzigingen wordt de PIP goedgekeurd.

Commentaar: het medicament is een weesgeneesmiddel. Tien jaar na registratie wordt beoordeeld of de PIP correct is uitgevoerd. Het alleenverkooprecht zal dan met 2 jaar worden verlengd. Dan is ook duidelijk of het medicament veiliger is dan het oude preparaat.

Voorbeeld 2. Middel tegen gastro-oesofageale reflux

Medicament: remmer van de GABA-B-receptor

Voorgestelde indicaties:

1. gastro-oesofageale reflux bij kinderen <1 jaar
3. gastro-oesofageale reflux bij kinderen >1 jaar waar zuurremming niet succesvol is.

Verzoek van aanvrager: uitstel (*deferral*) gezien het ontbreken van preklinische gegevens en het eerst verrichten van studies bij volwassenen.

Ter beoordeling aangeboden studies:

SAMENVATTING


- Het voorschrijven van medicijnen aan kinderen is zeer vaak niet gebaseerd op bestaande kennis over veiligheid, farmacokinetiek en effectiviteit.
- Sinds 1 juli is leeftijdsgericht geneesmiddelenonderzoek vereist; dit leidt naar verwachting naar veiliger gebruik van nieuwe medicijnen bij kinderen.
- De fabrikant krijgt bij het correct uitvoeren van dit onderzoek als beloning een extra periode alleenverkooprecht.
- Subsidiering van onderzoek van 'oude' medicijnen geeft mogelijkheden ontbrekende gegevens aan te vullen.
- Registratie van geneesmiddelen op basis van door de fabrikant gestelde indicaties werkt sterk ten nadele van de farmacotherapie bij kinderen.
- Fase-I en II-geneesmiddelenonderzoek bij kinderen moet worden gestimuleerd.

Enkele landen hebben slechts één vertegenwoordiger afgevaardigd

Om gefundeerde besluiten te nemen, is aanvullende expertise van de nationale autoriteiten dan ook onontbeerlijk. Ook wint de PDCO extern expertise in. Bij een medicament in ontwikkeling voor multiple sclerose waren bijvoorbeeld twee deskundigen uit Duitsland en Finland aanwezig bij de commissievergadering. Voor een antidepressivum was expertise van een Nederlandse, Oostenrijkse en Zweedse kinderpsychiater voorhanden.

Een dergelijke deskundige heeft vanzelfsprekend geen zeggenschap bij de besluitvorming. In Nederland weten de PDCO-vertegenwoordigers zich mede ondersteund door een klankbordgroep waar kinderartsen van diverse subdisciplines, een apotheker en een farmacoloog deel van uitmaken.

Tijd

Een actueel probleem vormt de grote hoeveelheid aanvragen die de PDCO ontvangt en de tijd die nodig is voor de beoordeling van de zeer grote dossiers (tot 1500 pagina's is geen uitzondering) en het formuleren van adviezen. In de periode van juli tot en met december 2007 zijn er ongeveer 200 dossiers aangeleverd. Aangezien er voor het werk van de PDCO geen vergoeding vanuit de Europese Commissie is voorzien, hebben enkele landen slechts één vertegenwoordiger afgevaardigd. Ook blijft de tijd die PDCO-leden en medewerkers van de nationale registratieautoriteiten hier buiten de commissievergaderingen aan besteden onopgemerkt. Naar schatting gaat slechts 20 procent van de werkzaamheden op aan vergaderingen in London. Een ieder is echter doordrongen van de hoge inzet: betere medicijnen voor kinderen. 

1. toxiciteitstudie bij dieren
2. farmacokinetiekstudie bij dieren
3. planningsvoorstel voor volwassenen
4. twee niet uitgewerkte studies bij kinderen

Voorlopig besluit: de PIP is in deze fase niet te beoordelen, maar in principe kan toepassing van het medicament gunstig zijn bij kinderen. Een *deferral* is niet op zijn plaats, omdat onduidelijk is waarom het middel eerst bij volwassenen zou moeten worden getest. Het is ook onduidelijk waarom het onderzoek bij kinderen niet binnen de eerste twee jaar na registratie is te verrichten. Als de plannen later (beter uitgewerkt) worden ingediend, dan is het wel mogelijk om aanspraak te maken op beloning (een extra half jaar alleenverkooprecht).

Overleg met firma: Een nieuwe PIP zal later worden ingediend.

Voorbeeld 3. Antidepressivum

Medicament: SSRI

Voorgestelde indicaties:

1. depressie bij kinderen tussen 8 en 18 jaar
2. obsessief-compulsieve stoornis bij kinderen tussen 6 en 18 jaar

Verzoek van aanvrager: goedkeuring PIP; waiver voor paniekstoornis, sociale en gegeneraliseerde angststoornis

Ter beoordeling aangeboden studies:

1. drie studies voor depressieve stoornis
2. twee studies voor obsessief-compulsieve stoornis

Voorlopig besluit: de PIP moet worden gewijzigd op onder meer de volgende punten:

1. kinderen van 6 tot 18 jaar moeten voor beide aandoeningen worden geïncludeerd
2. studies moeten langer duren (minimaal 12 weken) om de effectiviteit goed te meten
3. toxiciteitonderzoek dient te worden uitgebreid.

Waivers voor sociale en gegeneraliseerde angststoornissen zijn niet aanvaardbaar. Deze aandoeningen komen conform literatuur en ervaring van experts net zo frequent voor als de voorgestelde indicaties.

Besluit firma: de PIP wordt niet verder uitgewerkt (waarschijnlijk mede op basis van een kosten-batenanalyse).

Commentaar: een dergelijke handelwijze van de fabrikant is alleen mogelijk bij medicatie waarvoor een handelsvergunning is afgegeven voor 1 juli 2007. Vanaf 1 juli 2009 is een dergelijke manier van reageren niet meer mogelijk; immers, dan zal de termijn van het alleenverkooprecht zijn verstreken en moet er een adequate PIP worden overlegd voordat registratie mogelijk is.

Literatuur:

1. Jong GW 't, Vulto AG, Hoog M de, Schimmel KJM, Tibboel D, Anker JN van den. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's Hospital. *Pediatrics* 2001; 1008, 1089-93.
2. Schirm E, Tobi H, Jong-van den Berg LTW de. Unlicensed and off label drug use by children in the community: a cross sectional study. *British Medical Journal* 2002; 324: 1312-3.
3. Verschuur CM, Zwaan AC. Nederland kan niet achter blijven. *Medisch Contact* 2007 (62); 21; 909-12.