



# **BfArM/PEI IM DIALOG**

## **Das Pädiatrische Prüfkonzept**

2. Februar 2010

Matthias Dormeyer

# Einleitung

- Die Verordnung über Kinderarzneimittel („Paediatric Regulation“) ist seit gut drei Jahren in Kraft
- Bei der Umsetzung wurden eine Reihe überraschender Aspekte offensichtlich
  - Z.B. „Indication“ versus „Condition“
- Fallbeispiele und Erfahrungen werden präsentiert
  - Freistellungen
  - Zurückstellungen
  - Änderungen

# Fall 1 – Antrag auf Freistellung

## ■ Hintergrund

- Topisches Arzneimittel
- Symptomatische Behandlung
- In den USA wurde „Waiver“ für die Indikation erteilt, da alternative Therapien vorhanden sind

## ■ Verfahren

- Antrag auf Freistellung wurde gestellt („lack of significant therapeutic benefit“)

# Fall 1 - Erfahrungen

- Verfahren
  - Diskussionen während der Validierung: Disease vs. Condition
  - Allgemein Zustimmung für den Freistellungsantrag der Indikation (D60 RfM)
  - ABER: Antragsteller wurde aufgefordert, den Antrag nicht auf die Indikation zu beschränken
  - PDCO konnte im Hearing überzeugt werden, dem Freistellungsantrag für die Erkrankung (sic!)
- Nicht zu Nachahmung empfohlen!

## Fall 2 – Antrag auf Freistellung

### ■ Hintergrund

- Orphan Disease
- Besonders selten in Kindern: ca 300 Fälle EU-weit (in allen Altersgruppen)
- Wegen Rekrutierungsproblemen in Erwachsenen eine Studie eingestellt

### ■ Verfahren

- Antrag auf Freistellung wurde gestellt

## Fall 2 – Erfahrungen

- Rückmeldung:
  - Da es Patienten gibt sollte Entwicklung stattfinden
  - Keine umfassende Safety/Efficacy Studie gefordert: Kleine Safety Studie mit 12-15 Patienten wurde vorgeschlagen
  - Diskussionspunkt: Würde das CHMP auf Basis einer solchen Studie die Zulassung unterstützen?
  - Zum Vergleich: PDCO Class Waiver: Erkrankungen mit bis zu 1500 pädiatrischen Patienten (Jugendliche)
  
- Antrag wurde zurückgezogen

# Fall 3 – Antrag auf Freistellung

## ■ Hintergrund

- Known active Substance
- Entwicklung in neuer Indikation
- Tierexperimentelle Studien deuten an, dass die Pathologie der Erkrankung in kleinen Kindern anders ist als in Erwachsenen
- Substanz ist auf der Basis vermutlich in den Patienten nicht wirksam
- Analoge Studien am Menschen ethisch schwierig

## ■ Verfahren

- Antrag auf Freistellung für Patienten (0 – 2 Jahre) wurde gestellt

## Fall 3 – Antrag auf Freistellung

- Verlauf
  - PDCO RfM: Argumentation wurde als nicht ausreichend betrachtet
- Umkehrung der üblichen Argumentation: *The available nonclinical and clinical information on an investigational product should be adequate to support the proposed clinical trial (GCP).*
- Planung den Antrag entsprechend zu ändern

# Fall 4 – Antrag auf Freistellung

- Hintergrund
  - Kombinationspräparat
  - Komponenten nur in Kindern (> 4 Jahre) und Jugendlichen zugelassen
- Verfahren
  - Antrag auf Freistellung für Kinder  $\leq$  4 Jahre
- Ergebnis
  - Dem Antrag wurde stattgegeben

# Fall 5 - Zurückstellung

- Hintergrund
  - „New Active Substance“
  - Firma aus den USA strebt Zulassung in der EU an
- Verfahren
  - Antrag auf Rückstellung: Studien werde initiiert, sobald Zustimmung zum PIP vorliegt
- Ergebnis
  - Dem Antrag wurde stattgegeben
- Anmerkung
  - In der Einführungsphase der Regulation häufiger
  - Nicht entsprechend planen!

# Fall 6 - Zurückstellung/Änderung

## ■ Hintergrund

- Orphan Disease (wenige Patienten)
- Keine Efficacy Daten in Erwachsenen (Studien dauerten zum Zeitpunkt der Einreichung noch an)

## ■ Verfahren

- Antrag auf Rückstellung: Studien werde initiiert, sobald vorteilhaftes Nutzen/Risiko Verhältnis bei Erwachsenen gezeigt ist
- Details zur Studie können nicht gemacht werden, da noch keine Erfahrung vorliegt
- „Kurzfassung“ wurde abgelehnt: Forderung nach einer kompletten Studiensynopse

## Fall 6 - Fortsetzung

- Status
  - Entwicklungen in Erwachsenen sind abgeschlossen
  - Synopsen für pädiatrische Entwicklung müssen massiv überarbeitet werden
  - Z.B. Mangelnde Wirksamkeit in Subindikation, Effect Size versus Fallzahl, etc
- Umfassender Antrag zur Änderung ist in Arbeit

## Fall 7 – PIP oder Nicht?

### ■ Hintergrund

- Firma hat Produkt auf dem Markt (bekannter Wirkstoff)
- Neuentwicklung einer besonderen Formulierung

### ■ Problem

- Im Scientific Advice wurde von einer Behörde darauf hingewiesen, dass die Firma einen „agreed PIP“ für Zulassung benötigt

### ■ Lösung

- Artikel 8 Verfahren
- Es bestand kein SPC-qualifizierender Patentschutz (...)
- Kein PIP benötigt – RMS hat das bestätigt



# Fall 8 – Antrag auf Änderung

- Hintergrund
  - Toxikologische Studie wurde gemäß PIP durchgeführt
  - Unterwartet Ereignis während der Dosierung erforderter (ungenehmigte) Änderung am Studienplan
- Verfahren
  - Antrag auf Änderung wurde nachträglich eingereicht
  - Sehr kritische Diskussionen mit der EMEA im Vorfeld
  - Kritische Diskussionen im PDCO und der Preclinical Subgroup
  - Antrag wurde in 30 Tagen bestätigt
- Post-hoch Änderungen vermeiden!

# Erfahrungen

- Die Anforderungen an einen PIP/Freistellungsantrag sind hoch
  - Inhalt und Detailierungsgrad
- Verfahren dauert in der Regel knapp ein Jahr
  - Gilt für PIP und Freistellungsanträge (!)
- 60 + 60 Tage Verfahren
  - Substantielle Änderungen i.d.R. nur bis Tag 61 möglich
- Freistellungen sind schwierig
  - Aber nicht unmöglich

# Erfahrungen

- Anträge auf Rückstellung in der Regel weniger problematisch
  - Wirtschaftliche und strategische Gründe werden nicht berücksichtigt
- Ausgeprägte Bereitschaft zur Kommunikation und Diskussion bei PDCO/EMEA
  - Verlauf des Gesprächs abhängig von der Erfahrung der Teilnehmer in der Erkrankung
  - Ergebnisse nicht verbindlich: Das PDCO votiert als Ganzes