

***Auswirkungen auf die klinische  
Arzneimittelentwicklung  
bei besonderen Populationen:  
Frauen und Kinder***



**Dr. Lutz Wiesner  
Abteilung Wissenschaftlicher Service  
Fachgebiet Klinische Prüfung/Prälinik  
BfArM, Bonn 21.10.2010**

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

**Frauen**

***Schwangere  
Frauen***


***Postmenopausale  
Frauen***

***Frauen im gebärfähigen Alter  
(WOCBP\*)***

**\* Women of Childbearing Potential**




Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte


Frauen

**Einschluss in klinische Prüfungen - WANN ???**

**Voraussetzungen:**



**bestimmte Studien zur Reproduktionstoxikologie**



Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

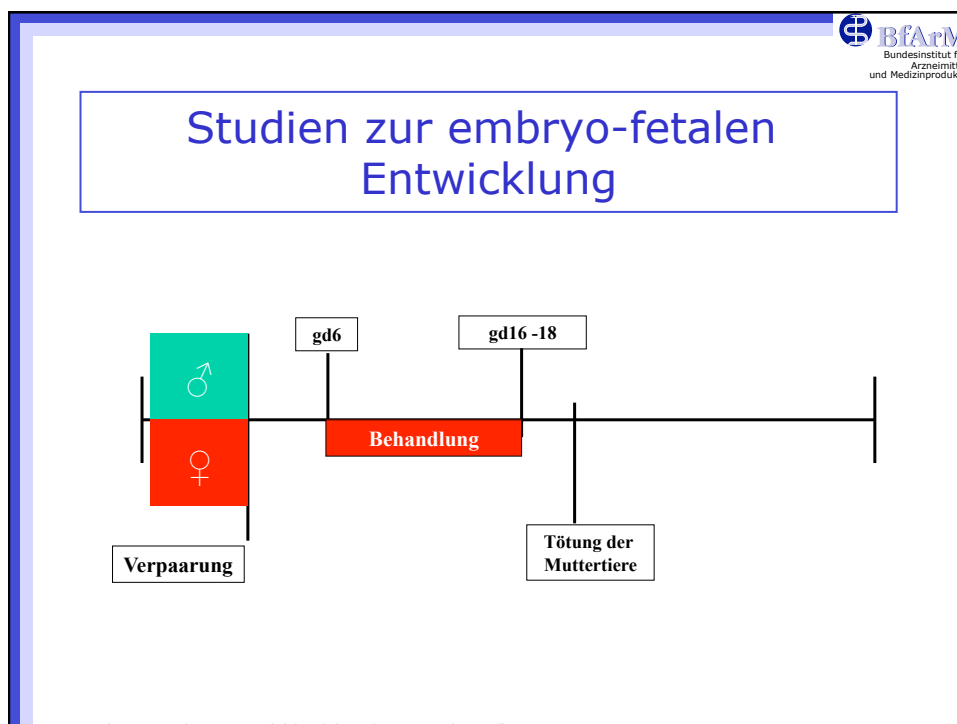
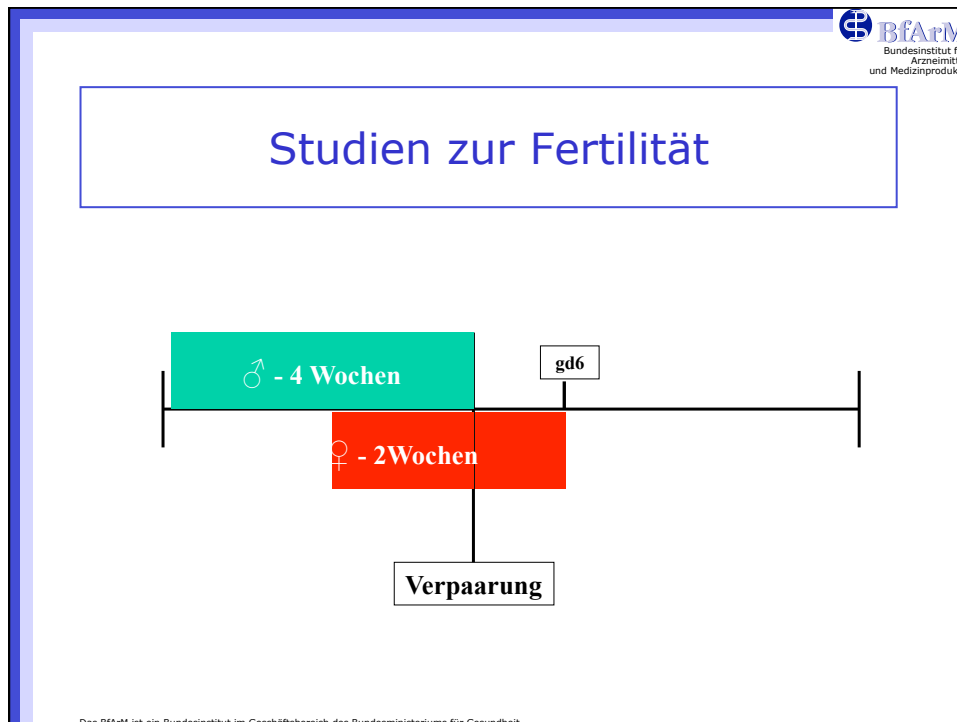
Studien zur Reproduktionstoxikologie

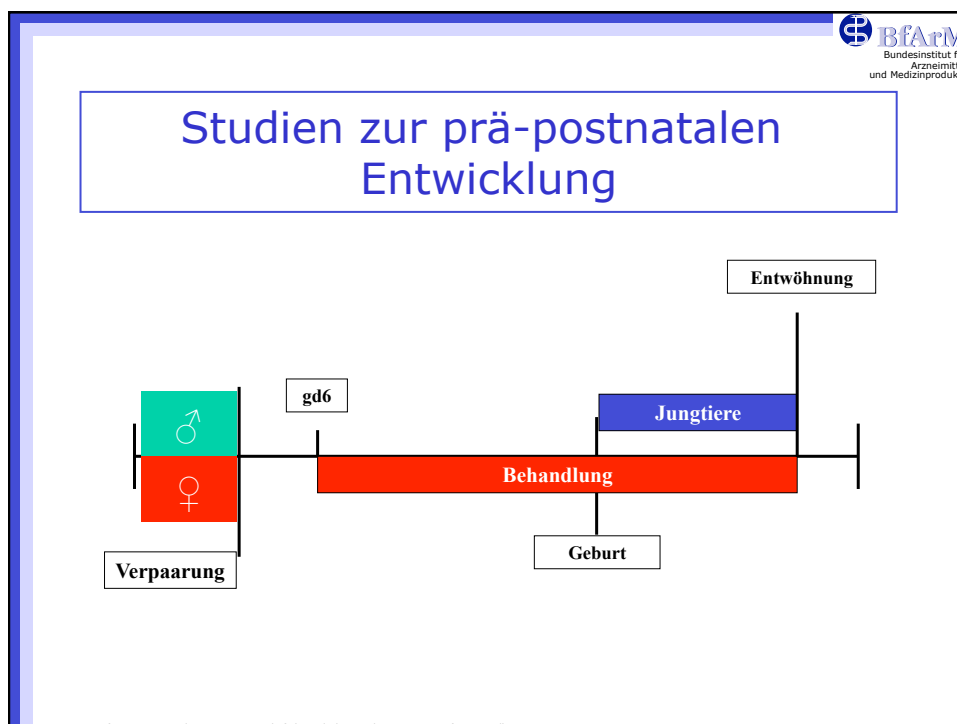
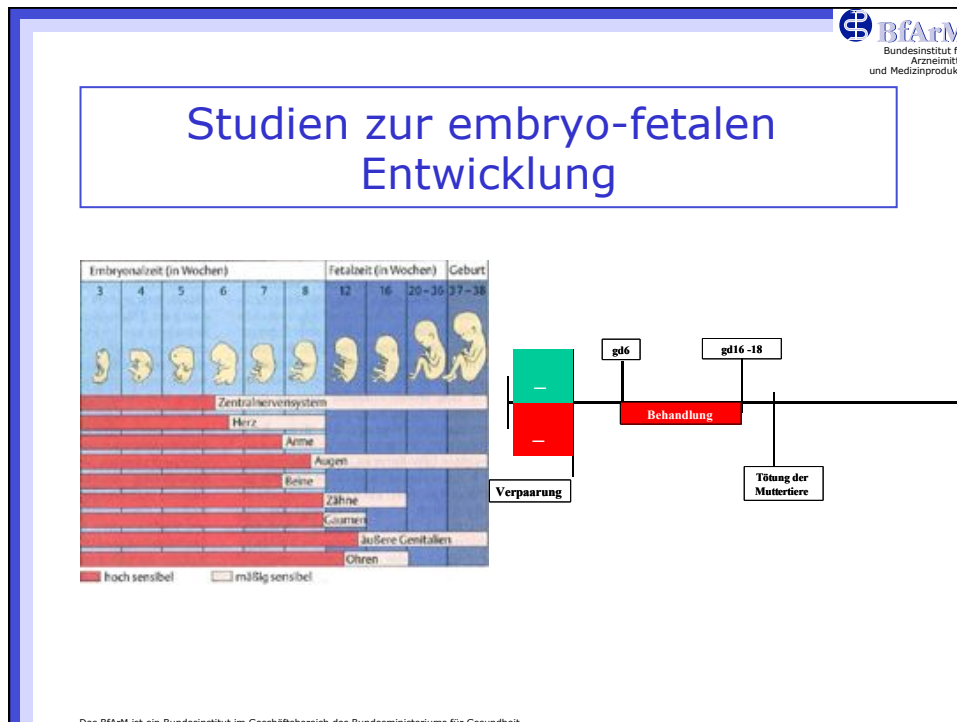


- ‡ Studien zur Fertilität (Ratte - Nager)
- ‡ Studien zur embryo-fetalen Entwicklung (Ratte - Nager und Kaninchen - Nicht-Nager)
- ‡ Studien zur prä-postnatalen Entwicklung (Ratte - Nager)



Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit





## Postmenopausale Frauen

**† Ohne Durchführung von Studien zur  
embryo-fetalen  
Entwicklung möglich.**

**Bedingungen:**

- Menopause 12 Monate
- chronische Toxizitätsstudien  
(Untersuchung der  
Reproduktionsorgane)

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Schwangere Frauen

**Nötig:**

- alle reproduktionstoxikologischen Studien
- Standard - Genotoxizitätsstudien
- Humane Sicherheitsdaten aus  
vorangegangenen klinischen Prüfungen

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Einschluss von WOCBP

### **ZWEI ANSÄTZE MÖGLICH:**

**A:** Studien zur embryo-fetalen Entwicklung

**B:** Mögliche Risiken minimieren – dann nur Einschluss

#### **Wenn:**

- ‡ hocheffektive Kontrazeption
- ‡ nach bestätigter Menstruation
- ‡ Schwangerschaftstest
- ‡ Aufklärung der Teilnehmerinnen

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

## Ansatz B - 1

### **Möglich – ohne Studien zur embryo-fetalen Entwicklung:**

- Kurzzeitanwendung (z.B. 2 Wochen)
- Indikation nur bei Frauen
- Bekannter Wirkmechanismus
- Bekannte Wirkstoffklasse
- Keine adäquaten Tiermodelle

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

## Ansatz B - 2

### **Möglich – ohne pivotale Studien zur embryo-fetalen Entwicklung:**

- **Voraussetzung:**
  - adäquat durchgeführte „Dose-range-finding Studies“ an zwei Spezies
- **Dann:**  
Einschluss von WOCBP bis zu 150 Patientinnen  
*mit/oder* Studiendauer bis zu 3 Monaten

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Einschluss von WOCBP ...,

### **die keine hocheffektive Empfängnisverhütung nutzen oder der Schwangerschaftsstatus unbekannt ist**

#### ***Dann nötig:***

- alle reproduktionstoxikologischen Studien
- Standard - Genotoxizitätsstudien

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## USA

### **Möglich – ohne Studien zur embryo-fetalen Entwicklung:**

- Erst nötig für die Phase III
- Aber *Einschluss nur:*
  - ‡ hocheffektive Kontrazeption
  - ‡ nach bestätigter Menstruation
  - ‡ Schwangerschaftstest
  - ‡ Aufklärung der Teilnehmerinnen

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Alle ICH Regionen

### **Einschluss von WOCBP**

- Ohne Fertilitätsstudien für Phase I und II
- Fertilitätsstudien erst nötig für Phase III
- Prä-postnatale Entwicklungsstudien erst zur Zulassung nötig

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit



## Spezialfälle - WOCBP

Keine Studien zur embryo-fetalen Entwicklung nötig,

**Nur \*:**

a) Antikrebsmedikamente („advanced cancer“)

c) keine systemische Exposition (dermale Applikation)

\*hocheffektive Kontrazeption

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Kinder


**Daten aus klinischen  
Studien an  
Erwachsenen**



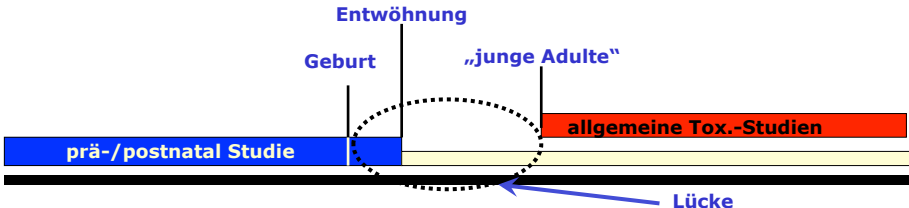
**Wichtigste  
Informationen**

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit



 Bundesinstitut für  
Arzneimittel  
und Medizinprodukte

## Studien an juvenilen Tieren – Warum ?



Entwöhnung  
Geburt      „junge Adulte“

prä-/postnatal Studie      allgemeine Tox.-Studien

Lücke


- Exposition der Mütter
- Exposition des Fetus
- Exposition der Jungtiere
- Untersuchungen zu Wachstum, Entwicklung, Reproduktion

- juvenile Tierstudien
- direkte Gabe des WS an Jungtiere

- Dosierung -Tiere ~6-7 Wochen alt
- Identifizierung von Zielorganen
- Histopathologie,
- klinische Pathologie ...

De Schaepdrijver, L. – Paediatric Toxicology (University of Surrey)

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

 Bundesinstitut für  
Arzneimittel  
und Medizinprodukte

## Juvenile Tierstudien – Wann???

**„... should be considered only when **previous animal data and human safety data**, including effects from other drugs of the pharmacological class, are judged to be **insufficient** to support pediatric studies“**

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

 BfArM  
Bundesinstitut für  
Arzneimittel  
und Medizinprodukte

## Spezies


- normalerweise Ratte und Hund
- in bestimmten Fällen andere Spezies





➤ eine geeignete Spezies (beide Geschlechter)  
im allgemeinen ausreichend !

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

 BfArM  
Bundesinstitut für  
Arzneimittel  
und Medizinprodukte

## Juvenile Tierstudien – Wann???

Nicht nötig:

Pharmakokinetikstudien mit 1-3 Dosierungen

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Juvenile Tierstudien – Wann???

Für Kurzzeitanwendungen mit Mehrfachgabe zur Sicherheit und Wirksamkeit abhängig von:

- Erkrankung
- Alter der Kinder
- Expositionsdaten am Erwachsenen
- Sicherheitsdaten von adulten Tieren

Zeitliche Durchführung von juvenilen Tierstudien:

- Vorher
- Parallel
- Danach

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## ICH-Richtlinie E11

**Einteilung der Kinder in 5 Entwicklungsstufen\*:**

- Frühgeborene: < vollendete 36. Schwangerschaftswoche
- Neugeborene: vollendete 36. Schwangerschaftswoche bis 27 Tage nach Geburt
- Säugling und Kleinkind: 28 Tage bis 23 Monate nach Geburt
- Kind: 2 bis 11 Jahre
- Jugendliche (Heranwachsende): 12 bis 16 bzw. 18 Jahre

\*angegebenes Alter definiert als abgeschlossene Tage, Monate oder Jahre

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

 **BfArM**  
Bundesinstitut für  
Arzneimittel  
und Medizinprodukte

## Entwicklungsstufen

**Vorhersehbarkeit**

**Frühgeborene**

**Neugeborene**

**Säugling und Kleinkind**


**Kind**

**Jugendliche**

**GERING**

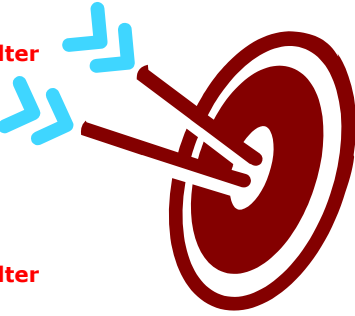


Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

 **BfArM**  
Bundesinstitut für  
Arzneimittel  
und Medizinprodukte

## Altersabhängige Organsysteme

- **Nieren**
  - Entwicklung **bis zum 1. Lebensjahr**
- **ZNS**
  - Entwicklung **bis zum Erwachsenenalter**
- **Respirationstrakt**
  - Entwicklung **bis ca. 2. Lebensjahr**
- **Immunsystem**
  - Entwicklung **bis ca. 12 Lebensjahr**
- **Geschlechtsorgane**
  - Entwicklung **bis zum Erwachsenenalter**



Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

## Juvenile Tierstudien – Wann???

### **Dauer**

- abhängig von der Dauer der Organentwicklung der Zielorgane
- Zielorgane (längerer Entwicklungsperiode) z.B. ZNS, Immunsystem, dann Dauer der Studien bis zum Erwachsenenalter - Ratten: 13 Wochen, Beagle: 9 Monate
- Zielorgane (kurze Entwicklungsperiode) z.B. Lunge, Niere - Studiendauer kann beschränkt sein auf Entwicklungsperiode

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Juvenile Tierstudien – Wann???

Wenn juvenile Tierstudien nötig sind für  
Langzeitanwendungen in der pädiatrischen  
Population:

### **Dann:**

Sollten juvenile Tierstudien vor Beginn der  
klinischen Prüfung an Kindern abgeschlossen  
sein

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Erkrankung nur bei Kindern - 1

Existierende Tierdaten zeigen potentielle Effekte  
auf entwickelnde Organe (toxikologisch oder  
pharmakologisch)

**Dann:**

Juvenile Langzeittierstudien nötig

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Erkrankung nur bei Kindern - 2

Juvenile Langzeittierstudien können eventuell  
chronische Toxikologiestudien an adulten Tieren  
ersetzen:

**z.B.**

Hund 12 Monatsstudien

Nager 6 Monatsstudien

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit



## Kanzerogenitätsstudien

Sollten in Betracht gezogen werden bei  
Langzeitanwendungen in Kindern

**Außer:**

Hinweise auf Genotoxizität  
Pro-kanzerogenes Risiko (mechanistische Erklärungen)  
Effekte aus chronischen Toxizitätsstudien

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## EU - Kinder

- Mit in Kraft treten der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel wurde eine rechtsverbindliche Verordnung geschaffen die für alle EU-Staaten gilt.
- Diese Verordnung beinhaltet, dass jedes neu zugelassene Arzneimittel ab Juli 2008 ein detailliertes Entwicklungsprogramm (pädiatrisches Prüfkonzept) für die Anwendung an Kindern zu erarbeiten hat.

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

