

Betere geneesmiddelen voor kinderen: Europese maatregelen

H. van den Berg en J.A.J.M. Taminiâu

Sinds 1 juli 2007 is de Paediatric Regulation in de EU van kracht. Daarmee zijn de regels voor het registreren van medicatie veranderd, zodat nieuwe medicamenten veilig bij kinderen kunnen worden toegepast. Ook voor reeds geregistreerde en generieke geneesmiddelen zijn maatregelen getroffen om het gebruik hiervan bij kinderen te verbeteren. Onderzoek wordt gestimuleerd met subsidies en verlenging van het alleenverkooprecht voor fabrikanten. Andere initiatieven zijn gericht op het toegankelijk maken van bestaande gegevens over het gebruik van medicatie bij kinderen. Veel van de taken liggen bij een speciale Europese pediatrie commissie, die onder meer plannen voor pediatrie geneesmiddelenonderzoek moet beoordelen.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152:1537-40

Van de geneesmiddelen die aan kinderen worden voorgeschreven, is een zeer groot percentage niet bij kinderen onderzocht, terwijl farmacotherapie bij hen zich juist onderscheidt door een andere kinetiek en door andere effecten op het lichaam dan bij volwassenen. Zo zijn benzodiazepinen voor sedatie bij kinderen vaak weinig effectief en zijn kleine kinderen zeer gevoelig voor morfinepreparaten. 'Normale' doseringen cisapride kunnen bij kleine kinderen leiden tot zeer hoge spiegels en de stof kan dan ook dodelijk zijn. Ook moet gelet worden op aan medicatie toegevoegde stoffen: tot op de dag van vandaag leiden die tot het overlijden van kinderen.¹

HOE VEILIG SCHRIJVEN WIJ GENEESMIDDELEN AAN KINDEREN VOOR?

Op een Nederlandse neonatale intensive care bleek 48% van de voorgeschreven medicatie niet-geregistreerd ('unlicensed') te zijn en in 18% van de gevallen waren er geen doseringsvoorschriften bekend (zogenaamd 'off-label'-gebruik).² Ook in de algemene praktijk is het voorschrijven van medicatie bij kinderen vaak niet op kennis gebaseerd. Van de medicatie die door apotheken in het noorden des lands werd afgeleverd, was 16% niet-geregistreerd. Van 21% van de afgeleverde medicatie was niet bekend of deze bij kinderen gebruikt kon worden en voor nog eens 20% bleken er geen leeftijdsgerelateerde doseringsvoorschriften te bestaan.³ Ook zei 40% van veronderstelde experts, te weten kinderartsen en artsen in opleiding tot kinderarts, in een RIVM-enquête dat zij geen kennis over registratie en daarbij horende doseringen hadden.⁴

WAT DOET EUROPA HIERAAN?

Paediatric Regulation. In navolging van de Verenigde Staten heeft de Europese Unie krachtige maatregelen genomen om kinderen te beschermen tegen de gevaren van onverantwoord voorschrijven van medicatie. Sinds 1 juli 2007 is in de gehele Europese Unie de Paediatric Regulation van kracht (ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf). Deze geeft niet alleen bindende maatregelen om nieuwe medicatie veilig te kunnen toepassen bij kinderen, ook voor al geregistreerde middelen en voor generieke medicatie biedt de Regulation mogelijkheden om gegevens te verkrijgen hoe medicatie bij kinderen veilig toe te dienen. Maar niet alleen registratie van geneesmiddelen krijgt aandacht. De Regulation geeft ook een impuls aan het bevorderen van het onderzoek bij kinderen en het verspreiden van kennis over verantwoord medicijngebruik.

Gegevens over nieuwe geneesmiddelen bij kinderen. Voordat registratie van een medicament en aflevering in de apotheek mogelijk zijn, moeten fabrikanten eerst gegevens overleggen over de manier waarop zij de effectiviteit, de veiligheid, de wijze van toediening en de dosering hebben onderzocht en zij moeten de resultaten van dit onderzoek laten zien. Ook moeten fabrikanten een plan opstellen hoe zij de veiligheid na registratie van het medicament in de gaten willen houden.

Het stond de fabrikanten tot op heden vrij aan te geven voor welke indicaties en voor welke leeftijdscategorieën zij een geneesmiddel wilden registreren. Momenteel kunnen zij niet meer vrijelijk kinderen van registratie uitsluiten. Alle firma's moeten nu de wijze van veilige toepassing bij kinderen aantonen voor alle soorten medicatie, van intraveneuze medicatie tot en met ogenschijnlijk onschuldige zalfjes. De firma's moeten daarvoor bij het Paediatric Committee (PC) van de Europese autoriteit voor geneesmiddelenregistratie (European Medicines Agency; EMA) een 'paediatric inves-

Agentschap College ter Beoordeling Geneesmiddelen, Postbus 16.229, 2500 BE Den Haag.

Hr.dr.H.van den Berg (tevens: Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam) en hr.dr.J.A.J.M.Taminiâu, kinderartsen (beiden tevens: Paediatric Committee van de European Medicines Agency).

Correspondentieadres: hr.dr.H.van den Berg (h.vd.berg@cbg-meb.nl).

tigation plan' (PIP) laten beoordelen. Dit moet al na het afsluiten van de in-vitro-onderzoeken en de dierexperimentele studies worden gedaan. Het doel hiervan is nieuwe geneesmiddelen meteen toepasbaar te maken bij kinderen.

De PC beoordeelt of het plan uiteindelijk duidelijk zal maken of het medicament veilig aan kinderen kan worden gegeven. De commissie kan wijzigingen in het plan aangeven om tot een goed resultaat te komen. Een positief oordeel van de PC is noodzakelijk om een registratie voor het medicament te krijgen. De punten waar de commissie onder andere op let zijn effectiviteit, veiligheid, dosering en wijze van toediening bij kinderen van verschillende leeftijdscategorieën. Zeer veel aandacht is er voor effecten op groei en ontwikkeling van het kind.

De commissie kan bij de beoordeling van het plan ook besluiten dat onderzoek bij kinderen niet noodzakelijk is. Er wordt dan een vrijstelling ('waiver') gegeven. Men kan hierbij denken aan middelen voor bijvoorbeeld seniele maculadegeneratie, ziekte van Alzheimer of prostaathypertrofie. Momenteel wordt er door de PC een lijst opgesteld waarin de belangrijkste aandoeningen voor een dergelijke vrijstelling worden genoemd. Een andere mogelijkheid is het verlenen van uitstel ('deferral') voor het verrichten van studies bij kinderen. Een reden kan bijvoorbeeld zijn dat het onmogelijk is binnen de gestelde termijn de studies te voltooien. De gebruikelijke procedure kan worden omzeild in geval van een medische noodzaak, bijvoorbeeld het optreden van een influenzapandemie met een geheel ander virustype.

Voordeel voor de fabrikant. Als blijkt dat een firma voldaan heeft aan de PIP, krijgt deze een verlenging van het alleenverkooprecht. Dit is een beloning voor de inspanning en de kosten van het extra onderzoek dat noodzakelijk is voor de PIP. Die inspanning moet men niet onderschatten: het ontwikkelen van medicatie is een langdurig, zeer kostbaar, proces; ook blijken veel middelen uiteindelijk niet toepasbaar te zijn. De verlenging van het alleenverkooprecht is voor de meeste medicamenten een halfjaar in aansluiting aan de normale periode van 2 jaar. Voor geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen (weesgeneesmiddelen) geldt normaal een periode van 10 jaar. Bij het goed uitvoeren van de PIP wordt deze periode van alleenverkooprecht nog eens met 2 jaar verlengd.

Geneesmiddelen met een nieuwe indicatie of nieuwe formulering. Voor al geregistreerde geneesmiddelen moeten fabrikanten ook een PIP aanbieden als zij registratie voor een nieuwe indicatie vragen of als zij een preparaat met een andere toedieningsweg of een andere farmaceutische vorm aanbieden, bijvoorbeeld een drank naast de bestaande tabletten. De procedure is daarbij identiek aan een PIP voor nieuw te registreren medicijnen: fabrikanten moeten studies voorleggen. Dit onderzoek moet niet alleen de nieuwe indicatie omvatten, maar moet ook de reeds bestaande indi-

caties betreffen. De beloning voor de producenten is hierbij dezelfde als voor nieuw te registreren geneesmiddelen: een halfjaar extra alleenverkooprecht en voor weesgeneesmiddelen een verlenging van dit recht met 2 jaar.

Generieke middelen. Veel 'oude' geneesmiddelen zijn bij kinderen niet goed onderzocht op veiligheid en effectiviteit. Ook ontbreekt vaak een goede doseringsvorm. De Paediatric Regulation probeert hierin te voorzien. Als een firma onderzoek bij kinderen doet en een leeftijdsadequate doseervorm ontwikkelt, dan kan een zogenaamde 'paediatric use marketing authorisation' (PUMA) worden gegeven. Deze geeft de firma een 10 jaar durende bescherming voor het voeren van het product. Daarnaast zijn er substantiële subsidies beschikbaar voor het onderzoek naar 'oude' geneesmiddelen. Bij het verdelen van de subsidies wordt gebruikgemaakt van een lijst van middelen met hoge prioriteit van onderzoek die juist met het oog op kinderen is opgesteld.

ONDERZOEK BEVORDEREN, KINDEREN BESCHERMEN

Netwerken. In de toekomst zal veel onderzoek moeten starten. Het is voor de industrie noodzakelijk toegang te krijgen tot onderzoeksgroepen of samenwerkingsverbanden. Ook moet bekend zijn wat de kwaliteit van de verschillende onderzoeksgroepen is. In elke lidstaat moet men dan ook inventariseren wat de onderzoeksmogelijkheden zijn bij kinderen. Bij voorkeur moet er een nationaal contactpunt ontstaan voor het nog te vormen Europese, overkoepelende netwerk bij EMEA.

Op termijn zal de kwaliteit van de verschillende onderzoeksgroepen door certificatie gegarandeerd kunnen worden. Voor zeldzame ziekten en bij ontbrekende onderzoeksmogelijkheden zijn speciale onderzoeksgroepen nodig. In Nederland is voor deze taken het Medicines for Children Research Network Nederland (MCRN) opgericht (www.mcrn.nl). In de afgelopen maanden hebben het MCRN en de Nederlandse vertegenwoordigers in de PC een enquête laten houden onder de Nederlandse kinderartsen en apothekers om inzicht te krijgen in de Nederlandse activiteiten.

Medicatielijst en subsidiëring van onderzoek. Om te voorkomen dat er onderzoek wordt gedaan naar medicatie waaraan bij kinderen geen behoefte bestaat, stelt de PC momenteel een medicatielijst op. In deze lijst staat voor welke medicamenten nog leeftijdsgebonden onderzoek moet plaatsvinden en welke doseringsvormen nog noodzakelijk zijn. Ook wordt de onderlinge prioriteit aangegeven. Daarnaast zijn er zeer grote subsidies ter beschikking gesteld om het onderzoek mogelijk te maken (ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp7/docs/health_other_en.pdf).

Toegankelijk maken van bekende gegevens. Momenteel wordt geneesmiddelenonderzoek opgenomen in de EudraCT-database (<http://eudract.emea.europa.eu>). Voor veel pre-

paraten die in de kindergeneeskunde gebruikt worden, zijn deze gegevens niet centraal geregistreerd en niet te traceren. Daarom is de farmaceutische industrie nu verplicht studies die op kinderen betrekking hebben te laten registreren. Eind januari 2008 moesten alle, ook oude, studies bij de nationale registratieautoriteiten zijn aangeleverd om uiteindelijk via EudraCT toegankelijk te zijn. Daarnaast dienen de lidstaten een overzicht te maken van het gebruik door kinderen van de verschillende medicamenten, om inzicht te krijgen in het gebruik van medicatie naar leeftijd en indicatie.

VOORLICHTING

Het verkrijgen van betrouwbare gegevens is slechts een van de vernieuwingen die de Paediatric Regulation brengt. Ook het gemakkelijk toegankelijk maken van gegevens voor de dagelijkse gebruikers is een belangrijk punt in de nieuwe regelgeving. De Nederlandse registratieautoriteit (het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen) heeft dan ook een speciale plaats ingericht op haar internetpagina met informatie over het gebruik van geneesmiddelen bij kinderen (www.cbg-meb.nl/CBG/nl/people/geneesmiddelen/kinder-geneesmiddelen/default.htm). Ook is subsidie verleend aan het Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij kinderen (NKFK; www.nkfk.nl). Een van de eerste taken van dit kenniscentrum is het bundelen van kennis in de vorm van een kinderformularium. Dit formularium is ondertussen toegankelijk via de internetsite van het NKFK.

De Europese Commissie was van mening dat een specifiek symbool op de verpakking van geneesmiddelen voor kinderen de veiligheid zou vergroten. De PC vond echter in meerderheid dat dit een schijnveiligheid zou geven. Immers, een geneesmiddel toegestaan voor bepaalde leeftijdsgroepen kan gevaarlijk zijn voor een andere leeftijdsgroep. Ook zou zo'n symbool het lezen van de bijsluiter kunnen ondermijnen, doordat men gaat redeneren dat het middel veilig is, 'omdat het bij kinderen gebruikt mag worden'. De PC heeft dan ook een negatief advies aan de Europese Commissie gegeven, waarna deze heeft besloten voorlopig geen uitspraak te doen over het symbool.

Mede voor de farmaceutische industrie worden voor verscheidene aandoeningen richtlijnen voor onderzoek opgesteld. Deze zullen onder andere ingaan op farmacokinetiek, doseervormen en ethiek, naast aspecten zoals toxiciteit in een fase van groei en ontwikkeling en het adequaat meten van beoogde effecten bij kinderen.

PAEDIATRIC COMMITTEE: DE EERSTE ERVARINGEN

In bovengenoemde zaken is een belangrijke rol toebedacht aan het PC. De taken zijn onder andere het beoordelen van pediatrie onderzoeksplannen (PIP's) en het verlenen van

eventuele vrijstelling en uitstel van onderzoeksverplichtingen. Andere taken zijn het beoordelen of de PIP's correct zijn uitgevoerd, het geven van wetenschappelijk advies, het doen ontstaan van een Europees netwerk voor geneesmiddelenonderzoek bij kinderen, het analyseren van het geneesmiddelengebruik en het aangeven van prioritering van onderzoek. De commissie is nu ongeveer drie kwart jaar actief. In de commissie zitten in principe 2 vertegenwoordigers per lidstaat, naast Noorwegen en IJsland. Ook vertegenwoordigers van ouder- en patiëntenorganisaties zullen gaan participeren in de PC. Omdat het werk door de EU niet vergoed wordt en in beoordelingen en voorbereiding van andere activiteiten zeer veel tijd gaat zitten, hebben meerdere kleine landen slechts 1 vertegenwoordiger gestuurd. Andere landen maken gebruik van leden die op andere wijze hun inkomen zeker hebben gesteld.

Zo'n 60% van de medicatie waarvoor de eerste PIP is aangemeld, is al geregistreerd. Slechts 40% van de aanmeldingen zijn nieuwe medicijnen of nieuwe toedieningsvormen.⁵ In de toekomst zal dit wijzigen, aangezien dan alle medicatie vóór registratie moet worden beoordeeld. Op dit moment voeren de firma's nog een vrijwillige inhaalslag uit voor medicatie waarvoor zij alleenverkooprecht hebben. Op instigatie van de Food and Drug Administration (FDA) in de VS zijn al veel studies verricht. Meermaals constateert men dat deze studies niet optimaal zijn opgezet of geanalyseerd. Dit komt onder andere doordat het voor registratie in de VS, in tegenstelling tot in Europa, niet verplicht is een onderzoek bij kinderen te verrichten. Alleen de bonus die de FDA hiervoor in het vooruitzicht stelt moet de firma's in de VS aanzetten tot onderzoek.

De PC vreest een groot gemis door het registreren van geneesmiddelen per indicatie. Registratie voor indicaties die specifiek bij kinderen vóórkomen is niet aantrekkelijk gezien de financiële consequenties, verbonden aan het verrichten van onderzoek, en de geringe revenuen; geneesmiddelen voor een specifieke indicatie met een lage incidentie leveren immers weinig geld op. Wij zijn bang dat bepaalde potentiële medicatie voor kinderen, zoals onder andere in de keroncologie, niet zal worden onderzocht, omdat de aandoeningen een lage incidentie hebben en bij volwassenen nagenoeg niet voorkomen. Momenteel behandelt de EMEA de aanvragen op basis van binnenkomst. Veel firma's ontwikkelen echter gelijksoortige producten of producten voor aandoeningen met een relatief lage incidentie. De patiëntenpopulatie is dan niet groot genoeg om alle firma's het vereiste onderzoek te laten doen. Wanneer men werkt volgens het principe 'wie het eerst komt, het eerst maalt', kan dit betekenen dat de beste producten mogelijk niet getest worden door gebrek aan patiënten. De Europese Commissie zal zich in het bijzonder op deze punten moeten bezinnen als zij over enige jaren de verordening gaat herijken.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: in het kader van dit artikel geen gemeld.

Aanvaard op 26 maart 2008

Literatuur

- 1 Singh J, Dutta AK, Khare S, Dubey NK, Harit AK, Jain NK, et al. Diethylene glycol poisoning in Gurgaon, India, 1998. *Bull World Health Organ.* 2001;79:88-95.
- 2 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;108:1089-93.
- 3 Schirm E, Tobi H, Jong-van den Berg LTW de. Unlicensed and off label drug use by children in the community: cross sectional study. *BMJ.* 2002;324:1312-3.

- 4 Caspers PWJ, Gijsen R, Blokstra A. Off-label gebruik van geneesmiddelen. Transparantie gewenst. Rapportnr 370050001/2007. Bilthoven: RIVM; 2007.
- 5 Seigneuret N. EMEA initiatives to improve paediatric pharmacotherapy. *Eur J Hosp Pharm Pract.* 2007;13:18-20.

Abstract

Better medicines for children: European measures. – The Paediatric Regulation has been in force in the EU since 1 July 2007. This has changed the procedure for obtaining marketing authorisation of medicines in Europe so that new medications can be adapted safely for use in children. Additional provisions have been made for the use of authorised and generic medications in children. Research is being stimulated through subsidies and the extension of exclusive distribution rights for manufacturers. Other initiatives are aimed at making existing data on the use of medications in children accessible. Many of these tasks are the responsibility of a special European paediatric committee, which also assesses proposals for research on medication use in children. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2008;152:1537-40