

# Geneesmiddel voor pediatrisch gebruik: speciale overwegingen

## Inleiding

De ontwikkeling van geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik vereist speciale maatregelen en voorwaarden om kinderen te beschermen tegen overmatige schade tijdens het ontwikkelingsproces. In dit artikel worden enkele van deze speciale overwegingen besproken, in het bijzonder met betrekking tot de formulering van geneesmiddelen voor kinderen en de optimalisatie van de opzet van klinische onderzoeken met kinderen. Hieronder worden ook de ethische implicaties van onderzoeken met kinderen besproken.

## Vragen ter overweging

De sponsor moet zich al vroeg tijdens de ontwikkeling afvragen of het wel geschikt is een geneesmiddel voor de pediatrische populatie te ontwikkelen.

- Is er sprake van een ernstige of levensbedreigende ziekte waarvoor het product een potentieel belangrijke vooruitgang voor de behandeling betekent?
- Is de ontwikkeling van een geneesmiddel voor kinderen relevant – dat wil zeggen: bestaan de beoogde indicaties (aandoeningen waarvoor het kandidaat-geneesmiddel bedoeld is) wel bij kinderen?
- Hoe waarschijnlijk is het gebruik bij verschillende leeftijdsgroepen van patiënten (pediatrische subgroepen gedefinieerd volgens ICH) en hoe vaak of op welke manier komt de ziekte bij kinderen voor?

- Hoe ernstig is de aandoening?
- Is er sprake van een medische behoefte bij kinderen waarin nog niet is voorzien? Wat is het belangrijke therapeutische voordeel? (Gezien de beschikbaarheid en geschiktheid van alternatieve behandelingen.)
- Gelden er unieke pediatrische indicaties voor het geneesmiddel?
- Is het geneesmiddel nieuw of bevat het een bekende component (een werkzame stof die eerder is gebruikt voor de behandeling van volwassenen)?
- Zou de werkzame stof potentieel hebben voor andere therapeutische terreinen?
- Is er sprake van unieke veiligheidsproblemen? Wat is het bekende veiligheidsprofiel van het geneesmiddel (waaronder niet-klinische bevindingen)?
- Bestaat er een potentiële behoefte aan de ontwikkeling van een leeftijdsspecifieke formulering voor kinderen? Zou een dergelijke formulering kunnen worden ontwikkeld (gezien de beschikbaarheid van de juiste bestanddelen)?
- Is het haalbaar klinische onderzoeken uit te voeren binnen een pediatrische populatie?

## Formulering van geneesmiddelen voor kinderen

Klinische onderzoeken vormen slechts een onderdeel van wat nodig is. Leeftijdsspecifieke formuleringen zijn ook essentieel om het volgende op te lossen:

- moeite met doorslikken van tabletten als er geen drankje beschikbaar is;
- ernstige rekenfouten wanneer formuleringen voor volwassenen worden gebruikt om tot een dosering voor kinderen te komen **of**
- het gebruik of de hoeveelheid van hulpstoffen (niet-werkzame bestanddelen) die niet voor kinderen geschikt

zouden zijn.

Daarnaast moeten er alternatieve formuleringen worden overwogen, zoals:

- smaak- en kleurstoffen
- vloeistoffen, suspensies en kauwtabletten
- smaakmaskering kan vereist zijn
- kan per leeftijdsgroep verschillen
- één maat past niet iedereen

## **'European Paediatric Formulation Initiative' (EuPFI)**

Het 'European Paediatric Formulation Initiative' (EuPFI)<sup>1</sup> is in 2007 opgericht door een groep personen afkomstig van farmaceutische industrieën, ziekenhuizen en academische instellingen – die allen belang hebben bij wetenschappelijk onderzoek naar geneesmiddelen voor kinderen om betere geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik te creëren.

De belangrijkste doelstelling van EuPFI was het oplossen van wetenschappelijke, regelgevende en technologische problemen bij de ontwikkeling van pediatrische formuleringen door:

- vaststelling van de problemen waarmee de ontwikkeling van pediatrische formuleringen gepaard gaat
- zorgen voor meer bewustwording en verbetering van geneesmiddelen en hun toedieningsvormen voor kinderen
- vaststelling van potentiële hiaten in de kennis met betrekking tot de ontwikkeling van pediatrische formuleringen
- bevordering van vroegtijdige farmaceutische overweging voor de ontwikkeling van pediatrische geneesmiddelen
- verbetering van de beschikbaarheid van informatie over pediatrische formuleringen

# **Optimalisering van de opzet van pediatrisch klinisch onderzoek**

In maart 2012 kwam het 'Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology' van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) bijeen om te bespreken hoe de opzet van pediatrisch klinisch onderzoek en de dosering konden worden verbeterd. Dit comité adviseerde toepassing van modellering en simulatie om te voorspellen wat er gebeurt in een pediatrisch klinisch onderzoek wanneer een bepaalde dosis van een geneesmiddel wordt gegeven.

Bij deze bijeenkomst stemde de meerderheid van het comité (12 van de 13 artsen) er ook mee in dat doses voor de adolescenten populatie (>12 jaar) kunnen worden afgeleid van gegevens voor volwassenen zonder dat een specifiek farmacokinetisch (PK) onderzoek hoeft te worden uitgevoerd; sommige leden van het comité adviseerden echter dat deze benadering juist op een geneesmiddelspecifieke basis moet worden overwogen. Raadpleeg voor meer informatie de website van de FDA.<sup>2</sup>

## **Ethische kwestie bij pediatrische onderzoeken**

Kinderen zijn een kwetsbare subgroep en er zijn speciale maatregelen nodig om hen te beschermen tegen overmatige risico's. Het is belangrijk samen te werken met ethische commissies die bekend zijn met pediatrische populaties om ervoor te zorgen dat:

- bij werving oneigenlijke motieven geen rol spelen;
- er toestemming wordt gegeven in de vorm van een door de ouders of een wettelijke voogd ondertekend formulier voor geïnformeerde toestemming. Oudere kinderen moeten mogelijk ook een formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekenen of instemmen met deelname;

- de deelnemers volledig en in begrijpelijke taal worden geïnformeerd;
- onderzoeken zo weinig mogelijk risico's met zich meebrengen;
- onderzoeken zo weinig mogelijk spanning of pijn veroorzaken – onderzoeksmedewerkers moeten weten hoe ze met kinderen moeten omgaan en
- dat het onderzoeksprotocol specifiek voor de populatie is opgezet.

## Informatiebronnen

- Rose, K., & Van den Anker, J. (Eds.). (2007). *Guide to paediatric clinical research*. Basel: Karger.
- Rose, K., & Van den Anker, J. (Eds.). (2010). *Guide to paediatric drug development and clinical research*. Basel: Karger.

## Referenties

1. Raadpleeg voor meer informatie de website van de EuPFI: <http://www.eupfi.org/> (Geraadpleegd op 24 augustus 2015).
2. Food and Drug Administration (2012). *Summary minutes of the advisory committee for pharmaceutical science and clinical pharmacology March 14, 2012*. (Geraadpleegd op 24 augustus 2015 op <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeForPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM306989.pdf>)