

Immer noch Waisenkinder der Medizin

Die Entwicklung sicherer und wirksamer Arzneimittel für Kinder ist nach wie vor mit einer Vielzahl von Problemen verbunden

P. Kleist

Zusammenfassung

Obwohl die Forderung nach systematischen Arzneimitteluntersuchungen bei Kindern seit mehr als 30 Jahren besteht, ist die Situation der pädiatrischen Arzneimitteltherapie nach wie vor unbefriedigend. Der hohe Aufwand, das besondere ethisch-rechtliche Umfeld und die mit dem Studienmanagement und der pharmazeutisch-technischen Entwicklung verbundenen Herausforderungen sind Gründe dafür, dass bis heute die Mehrzahl der verfügbaren Arzneimittel gar nicht oder nur unzureichend an Kindern untersucht worden ist.

Nach über 20jähriger Erfahrung mit verschiedenen Ansätzen zur Förderung pädiatrischer Studien wurden in den USA vor kurzem erstmals effektive gesetzliche Rahmenbedingungen geschaffen, die einen wegweisenden Charakter für die noch relativ unregelte Situation in Europa aufweisen könnten. Ausgehend von den Stärken und Schwächen der US-amerikanischen Regelungen werden gesundheitspolitische Massnahmen und Anreizsysteme für die pharmazeutische Industrie diskutiert, die im Raum der EU und auch der Schweiz zu einer Verbesserung der Arzneimittelforschung an Kindern beitragen und die Generierung pädiatrischer Daten fördern würden.

Warum sind Kinder therapeutische Waisen?

«Die meisten Kinder werden mit Arzneimitteln therapiert, bei denen keine gesicherten Daten bezüglich altersentsprechender Dosierung und Nebenwirkungen vorliegen. Jede Anwendung solcher Arzneimittel kommt somit einem experimentellen Heilversuch gleich.»

Als wenn es eine neue Entdeckung wäre, wurde dieser Sachverhalt sowohl von der Fach- als auch der Laienpresse aufgegriffen und in den vergangenen zwei Jahren von allen Seiten beleuchtet. Exemplarisch versah die Wochenzeitschrift «Der Spiegel» im

Jahr 1999 einen Artikel mit der Überschrift «Stiefkinder des Fortschritts» [1] und bezeichnete darin Säuglinge und Kinder als «therapeutische Waisen».

Dabei ist diese Tatsache alles andere als neu: Denn bereits 1968 prägte der Pädiater Harry Shirkey den Begriff «therapeutic orphans» [2] (therapeutische Waisenkinder). Therapeutische Waisenkinder deshalb, weil die Eltern, d.h. die Sponsoren für die Bereitstellung wirksamer und sicherer Arzneimittel, fehlen. Shirkey brachte mit dem Begriff zum Ausdruck, dass Kinder regelmässig nicht in Studien aufgenommen werden, um Arzneimittel kontrolliert zu untersuchen und deren spätere klinisch-praktische Anwendung auf eine solide wissenschaftliche Grundlage zu stellen. Wie es scheint, sind wir auch 33 Jahre später nicht entscheidend weitergekommen. Für viele der etwa 5000 selten auftretenden, schweren Erkrankungen («orphan diseases»), die zu einem erheblichen Anteil Säuglinge und Kinder betreffen, ist keine Therapie verfügbar. Aber auch zur Behandlung häufiger Erkrankungen, die sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen vorkommen, wurde die Mehrzahl der entsprechenden Arzneimittel nur unzureichend oder gar nicht an Kindern untersucht. Etwa 80% aller verfügbaren Arzneimittel sind daher nicht für den therapeutischen Einsatz bei Kindern registriert (fehlende Dosierungsangaben oder Kontraindikation zur Verwendung bei Kindern oder Schwangeren) [3].

So verwundert es auch nicht, dass etwa 50% aller Medikamente in der pädiatrischen Praxis [4] und bis zu 90% auf Neugeborenen-Intensivstationen [5] entweder «unlicensed» oder «off label» eingesetzt werden. «Unlicensed» bedeutet hierbei die nicht behördlich registrierte Zubereitung von pädiatrischen Darreichungsformen (z.B. die eigene Herstellung von Flüssigformulierungen oder Salben). Mit «off label» ist die Verwendung von Arzneimitteln ausserhalb ihres zugelassenen Anwendungsbereichs gemeint (z.B. nicht registrierte Altersgruppe, Indikation, Dosis oder Administrationsweg). Obwohl häufig die einzige Alternative, um Kindern eine wirksame medikamentöse Therapie zukommen zu lassen, kann dieses Vorgehen mit nicht kalkulierbaren Risiken verbunden sein.

Anstrengungen der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA, diesen inakzeptablen Zustand zu beseitigen und Arzneimittelstudien bei Kindern zu fördern, lassen sich über die letzten 20 Jahre zurückverfolgen. Die während dieser Zeit verabschiedeten Richtlinien bewegen sich zwischen Appellen an die pharmazeutischen Firmen, freiwillig Studien an Kindern durchzuführen (zuletzt mit der Schaffung entsprechender Anreiz- und Belohnungssysteme) und der vor kurzem gesetzlich implementierten Verpflichtung zu ihrer Durchführung.

Es hat sich über Jahre in den USA gezeigt, dass die auf reinem Goodwill der pharmazeutischen Firmen beruhenden Initiativen nicht einschneidend greifen, da mit der Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder zu viele Probleme verbunden sind. Die jüngsten amerikanischen Massnahmen haben aber bereits kurzfristig messbare Erfolge gezeigt und könnten

Dr. med. Peter Kleist
Novartis Pharma Schweiz AG
Südbahnhofstrasse 14d
CH-3007 Bern
E-mail: peter.kleist@pharma.novartis.com

wegweisenden Charakter für die noch relativ unregelte Situation in Europa aufweisen.

- In dieser Übersicht soll dargelegt werden,
- warum ein essentieller medizinischer Bedarf für kindgerechte Arzneimitteluntersuchungen besteht;
 - welchen Beitrag die momentanen gesetzlichen Rahmenbedingungen in den USA und Europa zur Verbesserung der Situation leisten;
 - welche konkreten Schwierigkeiten sich bei der praktischen Umsetzung ergeben.

Wo liegen die Stärken und Schwachstellen bisheriger Initiativen? Was könnte man zusätzlich tun? Ein Ausblick versucht, einige zusätzliche Massnahmen aufzuzeigen, um vor allem in Europa die Arzneimittelforschung für Kinder wirksam auf ein höheres Niveau anzuheben.

Kinder sind keine kleinen Erwachsenen

Eine scheinbar oberflächliche Antwort auf die Frage, warum Arzneimittelstudien an Kindern bedeutsam sind – und dennoch spricht sie das Kernproblem an: Erhebliche Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Arzneistoffen bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen lassen in vielen Fällen keine einfachen Rückschlüsse von Erwachsenen-daten zu. Dies ist selbst bei Kindern verschiedener Altersgruppen nicht möglich, da Kinder hinsichtlich der Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von Pharmaka und deren Wirkung an reifenden Organsystemen keine homogene Gruppe darstellen: Insbesondere Neugeborene und Säuglinge zeigen oftmals ein besonderes Reaktionsmuster, das sich grundlegend von dem eines Klein- oder Schulkindes unterscheidet. Reifungsprozesse in der Pubertät wiederum gestalten die Gruppe der Schulkinder sehr heterogen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit zur Generierung alters- bzw. entwicklungspezifischer Studiendaten an Kindern. Die nachfolgenden Beispiele sollen dies unterstreichen.

Die verschiedenen hepatischen Biotransformationsprozesse und die renale Elimination (glomeruläre Filtration; tubuläre Sekretion) von Arzneimitteln reifen im Verlauf der ersten Lebenswochen und -monate unterschiedlich schnell und mit einer hohen interindividuellen Variabilität aus. Der Glucoronyltransferase-mangel in der Neugeborenenperiode und die dadurch bedingte erhebliche Eliminationsverzögerung liegen beispielsweise den beobachteten Todesfällen durch toxische Dosen von Chloramphenicol zugrunde (Grey-Syndrom). Durch die unzureichende Ausstattung mit reduzierenden Enzymen führen Phenacetin und Sulfonamide bekannterweise zur Methämoglobinämie und sind daher für Säuglinge und Kleinkinder kontraindiziert. Die Hepatotoxizität von Valproat bei Kindern unterhalb von drei Jahren ist auf einen im Vergleich zum Erwachsenen anders ablaufenden Metabolismus zurückzuführen [6].

Das überwiegend renal ausgeschiedene Antimykotikum Fluconazol zeigt in Abhängigkeit der Nierenfunktionsreife stark unterschiedliche Plasma-Eliminationshalbwertszeiten (74 Stunden am 1. Lebenstag, 53 Stunden nach einer sowie 47 Stunden nach 2 Lebenswochen; Erwachsene: etwa 30 Stunden [7]). Die Therapie erfordert daher eine strenge Beachtung der pharmakokinetischen Besonderheiten und der Dosierungsempfehlungen für die ersten Lebenswochen.

Aber nicht nur während der Neugeborenenperiode verdient die Pharmakokinetik besondere Aufmerksamkeit. Beispielsweise wird Fluconazol [7] im Kindesalter schneller eliminiert und der Bronchodilatator Theophyllin [8] schneller metabolisiert als beim Erwachsenen, und beide Substanzen müssen daher bei Kindern (>2 Jahre) relativ zum Körpergewicht sogar höher dosiert werden. Solche Phänomene treten auf, wenn sich die Clearance von Arzneistoffen nicht linear vom Säugling zum Erwachsenen weiterentwickelt, sondern einen biphasischen Verlauf aufweist. Dies trifft u. a. auch für einige Antikonvulsiva und Psychopharmaka zu.

Unterschiede im anatomischen Aufbau der Organe im Vergleich zum Erwachsenen, eine höhere Empfindlichkeit auf Fremdstoffe und eine variable Wertigkeit des endokrinen Systems können auch die Ursache für pharmakodynamische Besonderheiten im Kindesalter sein. Der unterschiedliche Bronchialwandbau des Säuglings erklärt zumindest teilweise das Nichtansprechen auf β_2 -adrenerge Substanzen und die höhere Empfindlichkeit des kindlichen Zentralnervensystems liegt der Oto- und Neurotoxizität verschiedener Antibiotika zugrunde. Die zahnschmelzschädigenden und knochenwachstumsbremsenden Eigenschaften von Tetrazyklinen sind ein anderes Beispiel für unerwünschte Arzneimiteleinflüsse auf anatomisch reifende Organsysteme.

Kinder zeigen bekannterweise ein geringeres Ansprechen auf zentral wirksame Substanzen wie Benzodiazepine und Barbiturate. Im Vergleich zum Erwachsenen können auch Migränemittel [9] und Antidepressiva [10] (relativ) unwirksam sein. Variable Ansprechraten und die Einstellungsschwierigkeiten mit Antikonvulsiva beruhen wahrscheinlich auch auf einer erheblichen pharmakodynamischen Variabilität [11] und nicht nur auf pharmakokinetischen Unterschieden.

Bis vor kurzem noch ging man davon aus, dass das Nootropikum Piracetam zur Verbesserung der kognitiven Funktion bei Kindern mit Down-Syndrom beiträgt, obwohl dies niemals durch kontrollierte wissenschaftliche Untersuchungen gezeigt wurde. Eine im April dieses Jahres veröffentlichte Studie konnte dagegen keinen relevanten Effekt von Piracetam auf die kognitiven Fähigkeiten demonstrieren; dagegen traten aggressives Verhalten, Unruhe und sexuelle Stimulation häufiger unter Piracetam als unter Placebo auf [12].

Was bedeuten die genannten Beispiele für Arzneimittelstudien bei Kindern?

- Studien müssen in den verschiedenen Alters-/Entwicklungsstufen durchgeführt werden.
- Der Beschreibung der Pharmakokinetik und der Ableitung von Anfangs-/Sättigungs- und Erhaltungsdosen sowie von Titrationsschritten kommt eine hohe Bedeutung zu.
- Die (relativ) sichere Anwendung ist zu belegen, und potentielle schwerwiegende Nebenwirkungen sind frühzeitig zu erfassen.
- Die Wirksamkeit eines Arzneimittels muss auch bei Kindern nachgewiesen werden.

Gesundheitspolitische Massnahmen zur Förderung von pädiatrischen Studien in den USA und Europa

Massnahmen in den USA

Eine erste formale Regelung des Einsatzes von Arzneimitteln bei Kindern publizierte die FDA im Juni 1979 [13]. Mit ihr war die Einführung des Abschnittes «pediatric use» in der amerikanischen Packungsbeilage verbunden. Erstmals wurden Arzneimittelhersteller auf die Notwendigkeit zur Generierung pädiatrischer Studiendaten aufmerksam gemacht; in der Realität aber waren für die meisten Arzneimittel auch Ende der 80er Jahre keine Informationen über die Verwendung bei Kindern verfügbar [14].

Zur Förderung der Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Erkrankungen (orphan diseases), die vorwiegend genetischen Ursprungs sind und zu einem grossen Anteil Neugeborene und Kinder betreffen, wurde 1983 in den USA der «Orphan Drug Act» gesetzlich implementiert [15]. Dieses Gesetz beinhaltet ein spezifisches Anreizsystem für die pharmazeutische Industrie, aufgrund der Durchführung von Arzneimittelstudien bei Patienten mit seltenen Erkrankungen in den Genuss definierter Vergünstigungen zu kommen.

Diese Vergünstigungen bestehen im wesentlichen im Wegfall von Zulassungsgebühren, Steuererleichterungen, Beratung und Hilfestellung bei der Studienprotokollerstellung und Zentrenrekrutierung durch die Behörde und – als attraktivstem Anreiz – einem 7jährigen Alleinvertriebsrecht der betreffenden Substanz in der Orphan-Indikation.

Die Inanspruchnahme des Gesetzes ist an folgende Bedingungen geknüpft: Erfüllung von [1] medizinischen Kriterien (schwere, chronisch verlaufende, invalidisierende oder lebensbedrohliche Erkrankung), von [2] Prävalenzvorgaben (maximal 200 000 betroffene Amerikaner; dies entspricht etwa 7,5 Patienten auf 10 000 Einwohner) und [3] von ökonomischen Voraussetzungen (Unrentabilität der Vermarktung; die Entwicklungskosten übersteigen die zu erwartenden Einnahmen). Bis Jahresmitte 2001 wurden in den USA über 1000 Orphan-Ausweisungen ausgesprochen, wovon in erster Linie Biotechnologie- und Gentechnik-Firmen profitierten.

Eine Orphan-Ausweisung qualifiziert eine Substanz nicht automatisch, im Rahmen eines beschleunigten

Begutachtungsverfahrens einen schnelleren Marktzutritt zu erhalten. In der Praxis jedoch wurden Orphan-Arzneimittel durch die FDA im Durchschnitt ein Jahr schneller registriert [16].

Positive Auswirkungen des Orphan Drug Act auf einzelne Bereiche der pädiatrischen Medizin sind nicht von der Hand zu weisen (z.B. bei einigen seltenen genetischen Defekten, AIDS oder im Bereich der Organtransplantation). Etwa ein Drittel der Orphan-Drug-Ausweisungen betreffen pädiatrische Indikationen [17]. Aber man erkannte frühzeitig, dass das therapeutische Dilemma für viele Indikationsgebiete hierdurch nicht gelöst werden konnte (z.B. für die kindliche antihypertensive oder onkologische Therapie, für die Behandlung von Rhythmus- oder Fettstoffwechselstörungen oder für die Anästhesie bei Kindern im Rahmen chirurgischer Eingriffe).

Im Jahr 1991 führte die FDA die «Pediatric Page» ein: Pharmazeutische Firmen wurden aufgefordert, für alle neu entwickelten Arzneimittel ein Statement über geplante Studien bei Kindern abzugeben. Eine Erweiterung erfuhr diese Regelung mit dem sogenannten «Pediatric Plan» von 1994 [18], mit dem die Hersteller bereits vermarkteter, aber noch patentgeschützter Arzneimittel zur Nachreichung bereits bestehender pädiatrischer Daten angehalten wurden.

Leider müssen die Auswirkungen dieser Massnahmen als enttäuschend angesehen werden: Nur etwa ein Drittel aller neuen Arzneimittel, die für Kinder als therapeutisch wertvoll einzustufen sind, wurden mit einem pädiatrischen Labelling versehen. Von 70 angekündigten Phase-IV-Studien wurden im Zeitraum 1991–1996 tatsächlich nur 11 durchgeführt. Auch für bereits vermarktete Produkte wurden pädiatrische Daten nur in einem sehr begrenzten Umfang nachgereicht [19].

Mit dem 1997 erlassenen FDA Modernization Act [20] wurde erstmals ein spezifisches und wirksames Anreizsystem für die Durchführung von Arzneimittelstudien an Kindern geschaffen. Auf Basis dieser gesetzlichen Regelung fragte die FDA die Herstellerfirmen von über 500 für die Behandlung von Kindern prioritären Arzneimitteln an, freiwillig Studien an juvenilen Tieren und/oder Kindern durchzuführen. Im Gegensatz zu den bisherigen, auf Freiwilligkeit basierenden Massnahmen bestand diesmal der Anreiz für die pharmazeutischen Unternehmen im Erhalt einer 6monatigen Verlängerung der Marktexklusivität für das betreffende Arzneimittel.

Keine andere Massnahme war ähnlich erfolgreich: Die Hersteller von über 150 Produkten reagierten innerhalb von vorgegebenen Zeiträumen auf die Anfrage der FDA. Zwischen Juli 1998 und September 2000 wurden bereits 60 Studien beendet (versus 11 Studien von 1991 bis 1996); mehr als 20 000 Kinder befinden sich derzeit in etwa 300 Studien. Das «Verfalldatum», bis zu dem die Firmen auf die FDA-Anfrage reagieren können, um die Verlängerung des Alleinvertriebsrechtes in Anspruch zu nehmen, läuft am 1. Januar 2002 ab. Danach gilt diese Regelung nur noch für Arzneimittel, die anschliessend aufgrund eines relevanten pädiatrischen Einsatzes in die Prioritätenliste neu aufgenommen werden.

Seit Dezember 2000 besteht für pharmazeutische Unternehmen die Verpflichtung, allen Anträgen auf Neuzulassung oder Indikationserweiterungen pädiatrische Daten beizufügen, sofern ein relevanter Einsatz und ein bedeutender therapeutischer Effekt erwartet werden kann (FDA Final Rule [21]). Ein relevanter Einsatz liegt bereits bei 50 000 Verschreibungen bei Kindern mit der betreffenden Erkrankung vor. Eine Verlängerung der Marktexklusivität ist mit dieser Regelung nicht verbunden.

Allerdings kann sich ein Hersteller der Verpflichtung zur Durchführung von pädiatrischen Studien im Rahmen von Ausnahmeregelungen entziehen. Das Gesetz ist zu neu, als dass heute bereits Aussagen zur Effektivität der Final Rule gemacht werden können.

Massnahmen in Europa

In Europa existieren zurzeit weder Anreizsysteme noch gesetzliche Verpflichtungen für die Durchführung von Studien an Kindern. Die europäische Behörde hat zwar im Rahmen bestehender Richtlinien die Möglichkeit, vom Hersteller eines unter Begutachtung stehenden, neuen Arzneimittels eine Stellungnahme einzufordern, warum keine pädiatrischen Daten erhoben wurden; erzwingen kann sie die Generierung zusätzlicher Daten jedoch nicht.

Seit April 2000 ist im Raum der europäischen Union eine eigenständige Orphan-Drug-Regulierung in Kraft [22]. Dem amerikanischen Orphan Drug Act vergleichbar werden Anreize zur Arzneimittelentwicklung für seltene, schwer verlaufende Erkrankungen geschaffen, von denen einer 10jährigen Marktexklusivität die höchste Attraktivität beizumessen ist. Es ist allerdings zu bezweifeln, dass damit allein eine effektive Verbesserung der Arzneimitteltherapie für Kinder erzielt werden kann. Ein wirksamer Anreiz besteht nur dann, wenn die Anwendung einer neuen Substanz auf seltene Erkrankungen bei Kindern beschränkt bleibt; denn die Prävalenzobergrenze von 5 Erkrankten auf 10 000 Einwohner dürfte im Regelfall überschritten werden, wenn das Arzneimittel sowohl für die Therapie von Kindern als auch von Erwachsenen vorgesehen ist.

Somit besteht in naher Zukunft ein hoher Bedarf an einer umfassenden europäischen Regelung, die speziell auf die Förderung der pädiatrischen Arzneimittelentwicklung ausgerichtet ist.

In der Schweiz bestehen momentan keinerlei entsprechende Regelungen. Als Bestandteil eines geplanten, ergänzenden Verordnungspaketes zum Heilmittelgesetz, das am 1. Januar 2002 in Kraft treten wird, ist auch eine Schweizerische Orphan-Drug-Regelung vorgesehen. Die Verordnung ist jedoch nicht vor 2003 zu erwarten. Es ist zu hoffen, dass mit ihr auch Anreize zur Durchführung von Arzneimittelstudien bei Kindern, beschleunigte Begutachtungszeiten und ein erleichterter Marktzutritt pädiatrischer Arzneimittel verbunden sein werden.

Es ist in gewisser Weise paradox, dass in bedeutenden Teilen der Welt immer noch keine ausgereiften gesetzlichen Regelungen zur Durchführung pädiatrischer Studien existieren, obwohl doch gerade

schwere Arzneimittelzwischenfälle bei Schwangeren bzw. Kindern (Thalidomid-Phokomelie) in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts den Anstoss zur Entwicklung der weltweiten Arzneimittelgesetzgebungen gegeben haben.

(Nicht konsistente) Richtlinien zur praktischen Durchführung von Arzneimittelstudien bei Kindern

Erst durch eine seit 1997 geltende CPMP-note for guidance (Committee for Proprietary Medicinal Products = wissenschaftlicher Arzneimittelspezialitäten-Ausschuss der EU) sind in Europa die generellen Anforderungen an pädiatrische Studien überhaupt schriftlich niedergelegt [23]. Seit Januar 2001 ist die International Conference on Harmonisation (ICH)-Richtlinie E11 [24] in Kraft (Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population), die heute die Durchführung von Studien an Kindern in den USA, Europa und Japan regelt. Die ICH-E11-Richtlinie baut auf der CPMP-note for guidance auf, so dass durch sie keine wesentlichen Änderungen im Vergleich zur vorherigen CPMP-Guidance eingetreten sind.

Bedeutsam ist die Festlegung der Altersgruppen, zu denen jeweils Studien durchzuführen sind, um ein umfassendes pädiatrisches Labelling in der behördlich autorisierten Arzneimittelinformation zu erhalten:

Frühgeborene (<36 Wochen Schwangerschaftsdauer), Neugeborene (0–27 Tage), Säuglinge und Kleinkinder (28 Tage–23 Monate), Kinder (2–11 Jahre) und Jugendliche (ab 12 Jahre).

Bei überwiegend oder ausschliesslich in der pädiatrischen Population auftretenden Erkrankungen erlauben die Richtlinien, klinische Studien an Kindern ohne Vorliegen von Erwachsenenendaten zu initiieren. In besonderen Fällen, z.B. bei linearer Pharmakokinetik, einer Substanz, ist eine Extrapolation von älteren auf jüngere Kinder möglich.

Die Erhebung pharmakokinetischer Daten ist in allen Altersgruppen erforderlich. In Einzelfällen wird die Durchführung von plazebo-kontrollierten Studien notwendig, z.B. dann, wenn keine Referenztherapie verfügbar bzw. deren Wirksamkeit fraglich ist oder wenn Daten zum absoluten Effekt einer Therapie gefordert werden (z.B. bei einer Vakzine gegen Keuchhusten) [23].

Die bereits verabschiedete, ab 2003 in Kraft tretende EU-Direktive zur guten klinischen Praxis klinischer Versuche [25] erfordert dagegen das Vorhandensein von an Erwachsenen erhobenen Daten, bevor Studien mit neuen Substanzen bei Kindern gestartet werden können, z.B. zum Nachweis der grundsätzlichen Wirksamkeit, Beschreibung der pharmakokinetischen Eigenschaften und zur Charakterisierung des Sicherheitsprofils. In einigen Indikationsbereichen dürfte die Extrapolation von Erwachsenenendaten jedoch problematisch sein, wenn die Natur und der Verlauf einer Erkrankung bei Kindern im Vergleich zum Erwachsenen unterschiedlich ist, z.B. im Bereich der

Asthma- oder Krebstherapie. Die Frage stellt sich auch, wie sinnvoll vorherige Prüfungen bei Erwachsenen sind, insofern der spätere Einsatz einer Substanz ausschliesslich für Kinder vorgesehen ist (z. B. die Testung von bestimmten Impfstoffen).

Sowohl die EU-GCP-Direktive [25] als auch die Deklaration von Helsinki [26] erschweren grundsätzlich die Durchführung von reinen Pharmakokinetikstudien. Die Erhebung essentieller pharmakokinetischer Daten ist damit nur noch im Rahmen von Studien möglich, die einen unmittelbaren therapeutischen Nutzen für den individuellen Studienteilnehmer gewährleisten. Und auch plazebo-kontrollierte Studiendesigns unterliegen aufgrund der Helsinki-Deklaration einem Rechtfertigungsdruck, da die Prüfung einer neuen Therapie gegen die beste verfügbare Behandlung («best current treatment») zu erfolgen hat.

Mit der neuen Fassung der Deklaration von Helsinki [26], deren Auswirkungen in einschlägigen Publikationen ausführlich diskutiert wurde [27, 28], hat das bereits zuvor vorhandene ethische Dilemma bezüglich des Einsatzes von Plazebo [29] weiteren Bestand. Plazebo-kontrollierte Studien werden zwar nicht prinzipiell ausgeschlossen, bleiben aber Situationen vorbehalten, in denen eine wirksame Referenztherapie als «best current treatment» [26] nicht existiert. Dieser unklare Begriff hinterlässt jedoch einen weiten Interpretationsspielraum bezüglich des wissenschaftlichen Stellenwertes einer Kontrollbehandlung. Muss die Vergleichstherapie behördlich für die in der Studie untersuchte Indikation registriert sein, oder ist bereits ein genereller (unlicensed oder off label) Einsatz ausschlaggebend? Dieser Aspekt dürfte insbesondere für die Pädiatrie erhebliche Bedeutung haben, da viele bei Kindern eingesetzte Arzneimittel niemals in den entsprechenden Altersgruppen wissenschaftlich untersucht wurden. Selbst bei registrierten Vergleichspräparaten stellt sich die Frage, ob diese jemals in der Vergangenheit eine therapeutische Überlegenheit gegenüber Plazebo demonstriert haben. Wenn nicht, ist der methodische Ansatz von klinischen Äquivalenzstudien – wie in der Helsinki-Deklaration gefordert – problematisch [30].

Die europäische Zulassungsbehörde hat daher in einem vor kurzem veröffentlichten Positionspapier [31] unmissverständlich zum Ausdruck gebracht, dass sie auch in Zukunft nicht auf die angemessene Forderung von plazebo-kontrollierten Studiendesigns und das Aufzeigen einer Überlegenheit der neuen Therapie gegenüber Plazebo verzichten will. Diese Haltung ist auch in Übereinstimmung mit der ICH-E10-Richtlinie [32] («Choice of Control Group in Clinical Trials»), in der ausführlich auf die Problematik therapeutischer Äquivalenzstudien eingegangen wird.

Die Beispiele verdeutlichen, dass die neue EU-GCP-Direktive und die Deklaration von Helsinki Grauzonen und ethisch-rechtlich ungeklärte Situationen entstehen lassen, die zu einer zusätzlichen Verunsicherung von Ethikkommissionen, Studienärzten und Sponsoren im Rahmen der Planung und

Durchführung von Arzneimittelstudien bei Kindern beitragen werden.

Ein Hindernismarathon ohne Garantie, das gesteckte Ziel zu erreichen

Warum haben viele pharmazeutische Hersteller in der Vergangenheit eine bescheidene Zurückhaltung bei der Arzneimittelentwicklung für Kinder demonstriert? Der nachfolgende Abschnitt skizziert, welche Schwierigkeiten bei der Planung, Durchführung und Auswertung von pädiatrischen Studien zu überwinden sind und dass es bei weitem nicht nur um finanzielle Faktoren geht.

Probleme bei der Patientenrekrutierung

Aufgrund der limitierten pädiatrischen Populationsgrösse (jede Altersgruppe ist für sich zu betrachten) sind Rekrutierungsschwierigkeiten an sich bereits vorgezeichnet, die dadurch noch vergrössert werden, dass nur ein begrenzter Anteil der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten bereit ist, den Aufwand und die Belastung einer Studienteilnahme für ihr Kind auf sich zu nehmen. Vielfach sind es rein praktische Gegebenheiten, die von ausschlaggebender Bedeutung sind, z.B. die Organisation der Fahrten zum Studienzentrum, die Verfügbarkeit von Begleitpersonen oder der Konflikt zwischen häufigen Zentrumsvisiten und der Schulpflicht von Kindern.

In vielen Fällen steht auch einfach Angst im Vordergrund, das eigene Kind als «Versuchskaninchen für die Forschung» zur Verfügung zu stellen. Jüngste, reisserisch aufgemachte Berichte in der Schweizerischen Laienpresse über «die Machenschaften der Pharmaindustrie» tragen alles andere als dazu bei, das Vertrauen der Bevölkerung in die klinische Arzneimittelforschung zu stärken. Auch viele Ärzte scheuen eine Teilnahme an Studien, um das Arzt-Patienten-Verhältnis nicht zu beeinflussen und aus Angst vor Vertrauenseinbussen bei den Eltern der Kinder.

Die Ablehnungsquote der Erziehungsberechtigten in bezug auf eine Studienteilnahme dürfte im Durchschnitt bei über 90% liegen. Hinzu kommen dezidierte Ein- und Ausschlusskriterien in den Studienprotokollen, um die besonders vulnerable pädiatrische Patientenpopulation maximal zu schützen. Der mangelhafte Einschluss von Kindern ist daher auch der häufigste Grund für den Abbruch von Studien und ganzen Entwicklungsprogrammen.

Der Auf- und Ausbau von Netzwerken für pädiatrische Studien in den USA und ansatzweise auch in Europa [33, 34] ist sicherlich ein Schritt in die richtige Richtung, löst aber nicht die immensen praktischen Rekrutierungsprobleme.

Besondere Anforderungen an das Studienmanagement und Studiendesign

Aufgrund der Notwendigkeit, viele – oftmals überregional weit verstreut liegende – Studienzentren zur Erzielung einer ausreichenden Patientenzahl einzubeziehen, lassen sich viele Fragestellungen nur im

Rahmen von komplexen multizentrischen Studien lösen. Darüber hinaus ist der Aufwand für jeden einzelnen Schritt bei der Studiendurchführung grösser als bei Erwachsenenstudien. Dies betrifft sowohl die pharmazeutischen Unternehmen als Sponsoren von Studien als auch die Studienärzte.

Studien an Kindern befinden sich aufgrund der Einwilligungsunfähigkeit der Studienpatienten in einem besonderen rechtlich-ethischen Umfeld. Der Begutachtungsprozess durch Ethikkommissionen, die vielfach über keine oder sehr eingeschränkte Erfahrungen mit Studien an Kindern verfügen, erfordert häufig zusätzlichen Dokumentations- und Erklärungsaufwand durch den Studienarzt und indirekt durch den Arzneimittelhersteller. Die Aufklärung der Eltern bis zur Einwilligung sowie deren partnerschaftliche Begleitung während des Studienverlaufs nimmt erfahrungsgemäss viel Zeit in Anspruch.

Nicht nur für die Eltern, sondern auch für das Kind ist Aufklärungs- und Informationsmaterial zu erstellen und altersentsprechend zu gestalten. Die Betreuung der Kinder während der Visiten am Studienzentrum erfordert eine entspannte Atmosphäre, Kreativität, Geduld und viel Zeit.

Das Fehlen von Freiwilligen (keine pädiatrischen «healthy volunteers») und damit von Phase-I-Studien stellt per se eine Besonderheit dar und erschwert zusätzlich die Planung von pädiatrischen Studien. An die Studiendesigns sind andere Anforderungen als an Erwachsenenstudien zu stellen. Der wo immer mögliche Verzicht auf eine Placebo-Kontrolle und die zu präferierende Durchführung von therapeutischen Studien bedingen den Gebrauch alternativer Studiendesigns und statistischer Methoden. Dabei ist auch die Verwendung von Surrogatendpunkten und Biomarkern in Erwägung zu ziehen [35]. Auf ein Minimum zu reduzierende Visiten und Entnahmen von Blutproben – bei bereits limitierten Patientenzahlen – machen gezielte Strategien zur Probengewinnung und alternative statistische Analysemodelle notwendig. Ein Beispiel hierfür ist die Entnahme weniger Proben pro Kind zu definierten Zeitpunkten (sogenanntes «sparse sampling») und die Auswertung im Rahmen von Populations-Pharmakokinetik-Modellen [36, 37].

Pharmazeutisch-technische Herausforderungen

Die klinische Entwicklung von Arzneimitteln für kleine Kinder verlangt die (zusätzliche) pharmazeutische Entwicklung von speziellen pädiatrischen Anwendungsformen. Weit im Vordergrund stehen flüssige Formulierungen (z.B. Tropfen, Säfte, Sirups), darüber hinaus können Suppositorien, Pflaster oder Nasalsprays sinnvoll sein. Das Fehlen von entsprechenden Formulierungen für viele Arzneimittel stellt eines der Hauptprobleme in der Pädiatrie dar [38], die Bereitstellung solcher Formulierungen ist aber auch eines der Hauptprobleme für die Hersteller, da die Entwicklung stabiler Formulierungen nicht immer einfach ist. So stellen Berichte über 200 vergebliche Versuche eines Herstellers, einen Sirup für junge Kinder zu entwickeln, oder 1000 Versuche eines

anderen Unternehmens, eine pädiatrische Formulierung eines Antibiotikums herzustellen, keine Ausnahmen dar [39].

Darüber hinaus sind häufig weitere Massnahmen in bezug auf Farbe, Form und Geschmack erforderlich, um bei Kindern die Akzeptanz eines Arzneimittels zu gewährleisten [40].

Für die Arzneimittel, deren Anwendung durch ein Drug Level Monitoring überwacht werden muss, kann die zusätzliche Entwicklung hochempfindlicher (zur Reduzierung des notwendigen Blutvolumens) oder alternativer, nicht-invasiver Nachweisverfahren erforderlich werden, zum Beispiel aus Speichel, Atem, Urin oder Stuhl [34].

«Incentives» und «Disincentives»

Die bestehenden Anreizsysteme für die Entwicklung von Orphan Drugs und speziell pädiatrischen Arzneimitteln weisen signifikante Lücken auf. So ist die Verlängerung des Alleinvertriebsrechtes an den bestehenden Patentschutz einer Substanz gebunden. Nach Ablauf der Schutzfrist verliert diese Incentive-Massnahme an Attraktivität, was ein wesentlicher Grund für die mangelnden Bemühungen der Hersteller von älteren, generisch verfügbaren Arzneimitteln ist.

Der Wegfall von Gebühren bzw. die Inanspruchnahme von Steuererleichterungen deckt nur einen Bruchteil der tatsächlich anfallenden Kosten ab. Im Rahmen der Orphan-Drug-Regelung finden die hohen Kosten für die technische Entwicklung und die Durchführung sowohl von präklinischen als auch behördlich geforderten Phase-IV-Studien keine Berücksichtigung. In den USA bestehen darüber hinaus keine Anreize für Untersuchungen an Frühgeborenen.

In Europa sind konkrete Hilfestellungen durch die Behörden bei der praktischen Umsetzung von Orphan-Studienprogrammen (noch) nicht existent. Aber vor allem für die pädiatrische Arzneimittelentwicklung fehlen attraktive Förderungsprogramme.

Gemäss der ICH-E11-Richtlinie für pädiatrische Studien [24] soll die Zulassung von Erwachsenenindikationen eines Arzneimittels nicht durch die Arzneimittelentwicklung für Kinder verzögert werden; aufgrund von nachzuweisenden Erwachsenenendaten vor Aufnahme pädiatrischer Prüfungen und des hohen Zusatzaufwandes, der mit der pharmazeutischen und klinischen Entwicklung verbunden ist, dürfte aber meistens das Gegenteil der Fall sein, wenn eine Parallelentwicklung angestrebt wird. Die pädiatrischen Entwicklungsprogramme dauern in der Regel lange, beanspruchen entsprechend viel Kapazität bei den Unternehmen und verursachen hohe Kosten – ohne Garantie auf Erfolg. Denn die Wahrscheinlichkeit, dass eine Arzneimittelentwicklung für Kinder vorzeitig wegen pharmazeutisch-technischer Schwierigkeiten, Rekrutierungsproblemen oder eines sich als ungünstig erweisenden Nutzen/Risiko-Verhältnisses abgebrochen werden muss, ist nicht gering. Bei Kindern auftretende medizinische Probleme können zu einem grundsätzlichen Imageverlust einer Substanz beitragen, der ihren Stellenwert auch innerhalb der Erwachsenentherapie schmälert.

Die Ursache für die heute immer noch unbefriedigende Situation der Arzneimitteltherapie bei Kindern lässt sich daher nicht vereinfachend auf mangelnde Bereitschaft und zu geringe Umsatzerwartungen bei den pharmazeutischen Unternehmen zurückführen. Die pharmazeutische Industrie hat das medizinische Bedürfnis, Studien an Kindern durchzuführen, erkannt und ist bereit, Verantwortung zu übernehmen und sich den vielfältigen, mit pädiatrischen Entwicklungsprogrammen verbundenen Herausforderungen zu stellen. Studien bei Kindern wurden auch in der Vergangenheit durchgeführt, nur nicht in ausreichendem Masse. Aufgrund der vielschichtigen generellen Probleme und eines erheblichen Aufwandes sind vor allem in Europa zusätzliche Initiativen der Öffentlichkeit und der sie vertretenden Gesundheitsbehörden erforderlich, um die Situation in allen relevanten Bereichen der Pädiatrie effektiv zu verbessern.

Die sich heute in Europa bietenden Chancen nutzen

Kinder haben ein Recht auf Arzneimittel, die sich altersentsprechend als sicher und wirksam erwiesen haben. Kinder haben auch ein Recht auf therapeutischen Fortschritt und auf eine Behandlung mit den neuesten zur Verfügung stehenden Arzneimitteln. In diesem Sinn sind Studien an Kindern Studien *für* Kinder. Diese Aussagen reflektieren die Einstellung der Gesundheitsbehörden weltweit. Erfreulicherweise hat sich das Image von Arzneimittelforschung an Kindern in der breiten Öffentlichkeit ebenfalls zum Positiven gewandelt, wie den ganz zu Anfang erwähnten Presseberichten zu entnehmen ist. Es ist für alle Beteiligten, insbesondere für kranke Kinder, wünschenswert, dass diese erfreuliche Entwicklung nicht durch «Sensationsberichte» in der Presse über die angebliche Unseriosität bei der Arzneimittelforschung ausgebremst wird.

Durch eine intensivere Zusammenarbeit von wissenschaftlich tätigen Ärzten, Gesundheitsbehörden, forschenden pharmazeutischen Unternehmen und Patientenorganisationen sollte vermehrt Öffentlichkeitsarbeit geleistet werden, um behandelnden Ärzten und besorgten Eltern kranker Kinder noch immer vorhandene Ängste zu nehmen.

Eine solche Zusammenarbeit und die zusätzliche Bereitstellung öffentlicher Mittel könnte auch zum Ausbau europäischer Forschungsnetzwerke beitragen, so dass die Arzneimittelforschung und -entwicklung nicht (fast) ausschliesslich durch die USA vorangetrieben wird. Das amerikanische Modell des «Pediatric Pharmacology Research Unit Network», das aus Mitteln des National Institute of Health (NIH) gefördert wird, hat sich bereits seit einigen Jahren bewährt [33]. Weitere Netzwerke existieren für die Untersuchung HIV-infizierter Kinder (Pediatric AIDS Clinical Trials Group) und für maligne Erkrankungen im Kindesalter (Pediatric Oncology Group). Beide zuletzt genannten Netzwerke werden ebenfalls durch öffentliche Mittel unterstützt (NIH bzw. National Cancer Institute).

Bereits vorhandene Daten zum Arzneimitteleinsatz bei Kindern sind nach den Methoden der Evidence-based Medicine aufzuarbeiten und pädiatrisch tätigen Ärzten zugänglich zu machen. So lassen sich bereits vorhandene Erkenntnisse besser nutzen und auch der Einsatz ungerechtfertigter medikamentöser Therapien bei Kindern reduzieren. Ein Beispiel hierfür ist der Gebrauch von Antibiotika zur Behandlung der unkomplizierten akuten Otitis media [41].

Insbesondere in den Bereichen der kindlichen Anästhesie und Schmerztherapie hat sich die therapeutische Situation in den letzten Jahren erheblich gebessert [42, 43]. Deshalb ist es unverständlich, dass der Einsatz von geprüften und sich als sicher erwiesenen anästhetischen und analgetischen Verfahren bei invasiven medizinischen Prozeduren an Kindern, wie z.B. bei der Entnahme von Knochenmark, in den USA immer noch limitiert ist [44].

Regulatorische Behörden sind zurzeit auch gefordert, zur Beseitigung der bestehenden Inkonsistenzen in den ethisch-rechtlichen Rahmenbedingungen beizutragen.

Wünschenswert ist auch die Etablierung von mehr auf Arzneimittelforschung an Kindern spezialisierten Ethikkommissionen.

Vor allem aber besteht in Europa ein hoher Bedarf, den momentanen Freiraum nicht existenter Förderungsprogramme von Arzneimittelstudien an Kindern zu füllen. Die Orphan-Medicinal-Product-Legislative [22] ist für pädiatrische Belange nicht ausreichend effektiv. Es spricht einiges dafür, sich in Europa im Hinblick auf notwendige, zukünftige Initiativen an den jüngsten amerikanischen Massnahmen zu orientieren. Der FDA Modernization Act [20] hat in den vergangenen drei Jahren zu einer erheblichen Verbesserung der Arzneimitteltherapie bei Kindern in den USA beigetragen. Nie zuvor wurde soviel Arzneimittelforschung in den USA betrieben, was letztlich auf wirksame Anreize für die Pharmazeutische Industrie zurückgeführt werden kann, allen Schwierigkeiten zum Trotz pädiatrische Daten zu generieren.

Es wäre daher wünschenswert, zukünftig folgende Anreizsysteme für pädiatrische Studien (auch) in Europa zu implementieren, welche die Stärken amerikanischer Regelungen nutzen und deren Schwachstellen ausgleichen sollten:

- Verlängerung des Alleinvertriebsrechtes für «neue», patentgeschützte Substanzen;
- die Ermöglichung der Übertragbarkeit von Alleinvertriebsrechten auf andere, patentgeschützte Substanzen; damit würde ein Anreiz für die Durchführung von pädiatrischen Studien an «alten», nicht geschützten oder nicht rentablen Wirkstoffen geschaffen;
- Schaffung von speziellen Anreizen für Untersuchungen bei Früh- und Neugeborenen.

Schlussfolgerungen

Es ist zu erwarten, dass in naher Zukunft – u. a. auf Betreiben des Europäischen Verbandes der Pharmazeutischen Industrie EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) – seitens der gesetzgebenden Instanzen auch für die Europäische Union grundsätzliche Regelungen zur pädiatrischen Arzneimittelentwicklung geschaffen werden. Wünschenswert wäre es, wenn dies auch in der Schweiz geschehen würde, zumal heutzutage keinerlei entsprechende Bestimmungen existieren.

Mit dem Übergang von der interkantonalen Heilmittelkontrolle zu einer gesamtschweizerischen Bundesgesetzgebung mit dem am 1. Januar 2002 in Kraft tretenden neuen Heilmittelgesetz [45] sind prinzipiell auch die Voraussetzungen für gesamtschweizerisch rechtsverbindliche Verordnungen für pädiatrische Arzneimittelentwicklungen und -zulassungen gegeben. Die bisher ausgearbeiteten Verordnungen, die zusammen mit dem Heilmittelgesetz zu Beginn des kommenden Jahres rechtsverbindlich werden, sehen jedoch noch keine solchen Regelungen vor. Aus Sicht der pharmazeutischen Industrie sollten daher folgende Aspekte im Rahmen bereits geplanter oder neuer Verordnungen ergänzt werden:

- Die als Bestandteil eines zukünftigen Verordnungspaketes geplante Orphan-Drug-Regelung sollte spezifische Anreize für die Durchführung pädiatrischer Studien bzw. das Einreichen pädiatrischer Daten beinhalten.
- Das beschleunigte Registrierungsverfahren [46], das ab Januar 2002 schnellere Begutachtungszeiten nicht nur für neue Wirkstoffe, sondern auch medizinisch bedeutsame Indikationsausweitungen ermöglicht, sollte dezidiert auch auf Daten bei Kindern ausgeweitet werden, sofern damit eine relevante Verbesserung der Arzneimittelversorgung von Kindern erzielt werden kann. Daher sollte diese Ausweitung auch nicht auf schwere, lebensbedrohliche oder invalidisierende Erkrankungen beschränkt bleiben.

Literatur

- 1 Stockinger G. Stiefkinder des Fortschritts. *Der Spiegel* 1999; 23:208-12.
- 2 Shirkey H. Therapeutic orphans (editorial comment). *J Pediatr* 1968;72:119-20.
- 3 Gilman JT, Gal P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data collection in children and neonates. *Clin Pharmacokinet* 1992;23:1-9.
- 4 Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed drug use on paediatric wards. *Br Med J* 1998;316:343-5.
- 5 Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F142-5.
- 6 Fisher E, Siemes H, Pund R, Wittfoht W, Nau H. Valproate metabolites in serum and urine during antiepileptic therapy in children with infantile spasms; abnormal metabolite pattern associated with reversible hepatotoxicity. *Epilepsia* 1992;33:165-71.
- 7 Fachinformation zu Diflucan®. *Arzneimittelkompendium der Schweiz*. www.kompendium.ch (Zugriff am 20.7.2001).
- 8 Fachinformation zu Euphyllin®. *Arzneimittelkompendium der Schweiz*. www.kompendium.ch (Zugriff am 20.7.2001).
- 9 Hämäläinen ML, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: A randomized placebo-controlled study. *Neurology* 1997;48:1100-3.
- 10 Fisher RL, Fisher S. Antidepressants for children. *J Nerv Ment Dis* 1996;184:99-102.
- 11 Snodgrass SR, Parks BR. Anticonvulsant blood levels: historical review with a pediatric focus. *J Child Neurol* 2000;15:734-46.
- 12 Lobaugh NJ, Karaskov V, Rombough V, Rovet J, Bryson S, Greenbaum R, Haslam RH, Koren G. Piracetam therapy does not enhance cognitive functioning in children with Down Syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:442-8.
- 13 Labelling and prescription drug advertising; content and format for labelling for human prescription drugs (1979). *United States Federal Register* 44, 37434-37467.
- 14 Rogers LC, Cochetto DM. Labelling prescription drugs for pediatric use in the United States. *Applied Clinical Trials* 1997;10:50-6.
- 15 Orphan Drug Act (1983). *United States Public Law No. 97-414*, 96 Stat 2049.
- 16 Shulman SR, Manocchia M. The US Orphan Drug Programme. 1983-1995. *Pharmacoeconomics* 1997;12:312-26.
- 17 Wilson JT. An update on the therapeutic orphan. *Pediatrics* 1999;104:585-90.
- 18 CDER Pediatric Plan (1994). *United States Federal Register* 59, 64240. www.fda.gov/cder/pediatric/pedplan.htm
- 19 Berlin CM. Challenges in conducting pediatric drug trials. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S125-7.
- 20 Food and Drug Administration Modernization Act (1997). *United States Public Law No. 105-115*. www.fda.gov/cder/guidance/105-115.htm
- 21 Food and Drug Administration Final Rule (1998). *United States Federal Register* 63, 66631-66672. www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/120298.txt
- 22 Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. www.europa.eu.int/eur-lex/en/lif/dat/2000/en_300R0141.html
- 23 Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children. CPMP/EWP/462/95; March 1997. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/046295en.pdf>
- 24 ICH Topic E11. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. CPMP/ICH/2711/99; January 2000; adopted July 2000. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/271199EN.pdf>
- 25 Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001. Implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official Journal of the European Communities*; 01.05.2001.
- 26 World Medical Association. Declaration of Helsinki (amended October 2000). www.wma.net/e/policy/17-c_e.html
- 27 Wildhaber I. Zur geplanten Revision der Deklaration von Helsinki. *Schweiz Ärztezeitung* 1999;80:2585-92.
- 28 Taupitz J. Die Neufassung der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes vom Oktober 2000. *MedR* 2001;19:277-86.
- 29 Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994;331:394-8.
- 30 Senn S. Falsificationism and clinical trials. *Stat Med* 1992; 10:1679-92.
- 31 EMEA/CPMP Position statement on the use of placebo in clinical trials with regard to the revised Declaration of Helsinki. Annex 6 to CPMP/2020/01, London, 28 June 2001.
- 32 ICH Topic E 10. Choice of control group in clinical trials. CPMP/ICH/364/96; January 2001. www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/036496en.pdf
- 33 Kearns G. The pediatric pharmacology research unit network. Proof of concept. *Pediatr Perinat Drug Ther* 1999;3:9-14.
- 34 Conroy S, McIntyre J, Choonara I, Stephenson T. Drug trials in children: problems and the way forward. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:93-7.

- 35 Wechsler J. Science, pediatric studies, and surrogates. *Applied Clinical Trials* 1999;6:28-33.
- 36 Wilson JT, Kearns GL, Murphy D, Yaffe SJ. Paediatric labelling requirements. Implications for pharmacokinetic studies. *Clin Pharmacokin* 1994;26:308-25.
- 37 Kauffman RE. Clinical trials in children. Problems and pitfalls. *Paediatr Drugs* 2000;2:411-8.
- 38 Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics* 1999;104:607-9.
- 39 Wechsler J. Studies for kids, drugs for seniors. *Applied Clinical Trials* 1997;10:22-7.
- 40 Matsui D, Barron A, Rieder MJ. Assessment of the palatability of antistaphylococcal antibiotics in pediatric volunteers. *Ann Pharmacother* 1996;30:586-8.
- 41 Froom J, Culpepper L, Jacobs M, DeMelker RA, Green LA, van Buchem L, Grob P, Heeren T. Antimicrobials for acute otitis media? A review from the International Primary Care Network. *Br Med J* 1997;315:98-102.
- 42 Golianu B, Krane EJ, Galloway KS, Yaster M. Pediatric acute pain management. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:559-87.
- 43 Everett LL. Newer drugs in pediatric anesthesia. *Semin Pediatr Surg* 1999;8:6-12.
- 44 Hain RDW, Campbell C. Invasive procedures carried out in conscious children: contrast between North American and European paediatric oncology centres. *Arch Dis Child* 2001;85:12-5.
- 45 Grauer D. Übergang von der (inter-)kantonalen zur eidgenössischen Heilmittelkontrolle. Vorschau auf das kommende Heilmittelgesetz. *Schweizerische Ärztezeitung* 2001;82:1324-28.
- 46 Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel. Merkblatt zum beschleunigten Registrierungsverfahren. Stand November 1996; siehe auch www.iks.ch/MedRegist/IVOFrameset_D.asp