

# WAAROM KINDEREN GEEN KLEINE VOLWASSENEN ZIJN

(EN DUS OOK ONDERZOEK BIJ KINDEREN NODIG IS)

---

Tjitske van der Zanden  
Managing director Kinderformularium



# Inhoud

- Wat betekent registratie van geneesmiddelen
- Beperkte registratie van geneesmiddelen bij kinderen
- Waarom hebben kinderen een andere dosering nodig

# Historie wetgeving en geneesmiddelen

**SULFANILAMIDE (1937)**, AB drank bij keelontsteking, bevat ethyleenglycol: 107 doden (kinderen)

→ *veiligheid van geneesmiddel moet worden aangetoond*



**THALIDOMIDE (Softenon) (1961)**, ochtendmisselijkheid, 5000 kinderen met ernstig aangeboren afwijkingen

→ *veiligheid en effectiviteit, informed consent bij experimenten*



**2002: USA: Best Pharmaceuticals for Children Act**

**2007 (!!): Europese wetgeving die fabrikanten verplicht onderzoek te doen naar effecten van geneesmiddelen bij kinderen**

# Summary of Product Characteristics (SmPC)

- Beschrijving hoe het geneesmiddel te gebruiken voor een bepaalde indicatie en patiëntengroep
- Beoordeling van risico's en voordelen van gebruik: 'label' wordt alleen toegekend als balans positief is
- Bescherming van patiënten tegen niet werkzame of onveilige geneesmiddelen
- Garantie voor de farmaceutische kwaliteit van het geneesmiddel.

## Maar ook:

- Vergunning om het geneesmiddel te mogen verkopen
- Disclaimer
- Fabrikant bepaalt

# Oorzaken beperkte registratie van geneesmiddelen/ onderzoek bij kinderen

- Methodologie: Geen homogene onderzoeksgroep door effecten van groei en rijping



## Economic Burdens

- Small patients' population
- Under-developed infrastructures
- Extra costs for paediatric formulation
- Higher safety risks (pecuniary and penal liability)



## Drug Formulation

- Extra toxicity tests needed
- Not all excipients are acceptable
- Pharmaceutical Form



## Trial Design and Conduction

- Small patients' population
- Lack of validated qualitative tools (endpoints, scales, AE-measuring tools)
- Limited volumes of biological specimens allowed



## Regulatory Process

- Time-consuming
- Inhomogeneity



## Ethical Issues

- Parents' IC and children's assent
- Data protection for minors
- Biological samples retention
- Higher discomfort and distress
- Insurance's long term liability needed
- Complicated to assess safety



## Patients Enrollment and Retention

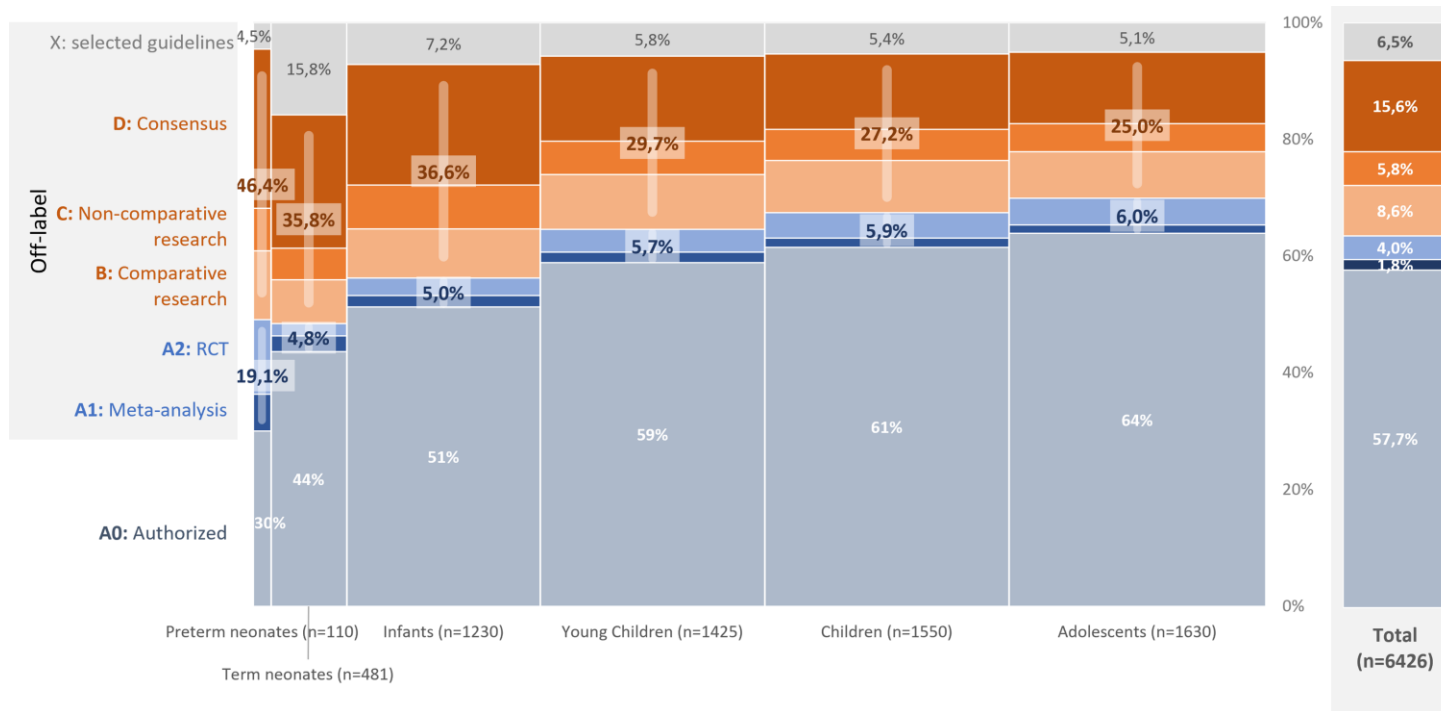
- Small patients' population
- Patients and families feeling distrustful towards the trials
- High rates of patients' withdrawal from the trials



## Multi-centre International Studies

- Multiplied operations, times and costs
- Geographical differences

# Registratie van geneesmiddelen bij kinderen



# Waarom hebben kinderen andere doseringen nodig?

## Tobramycine

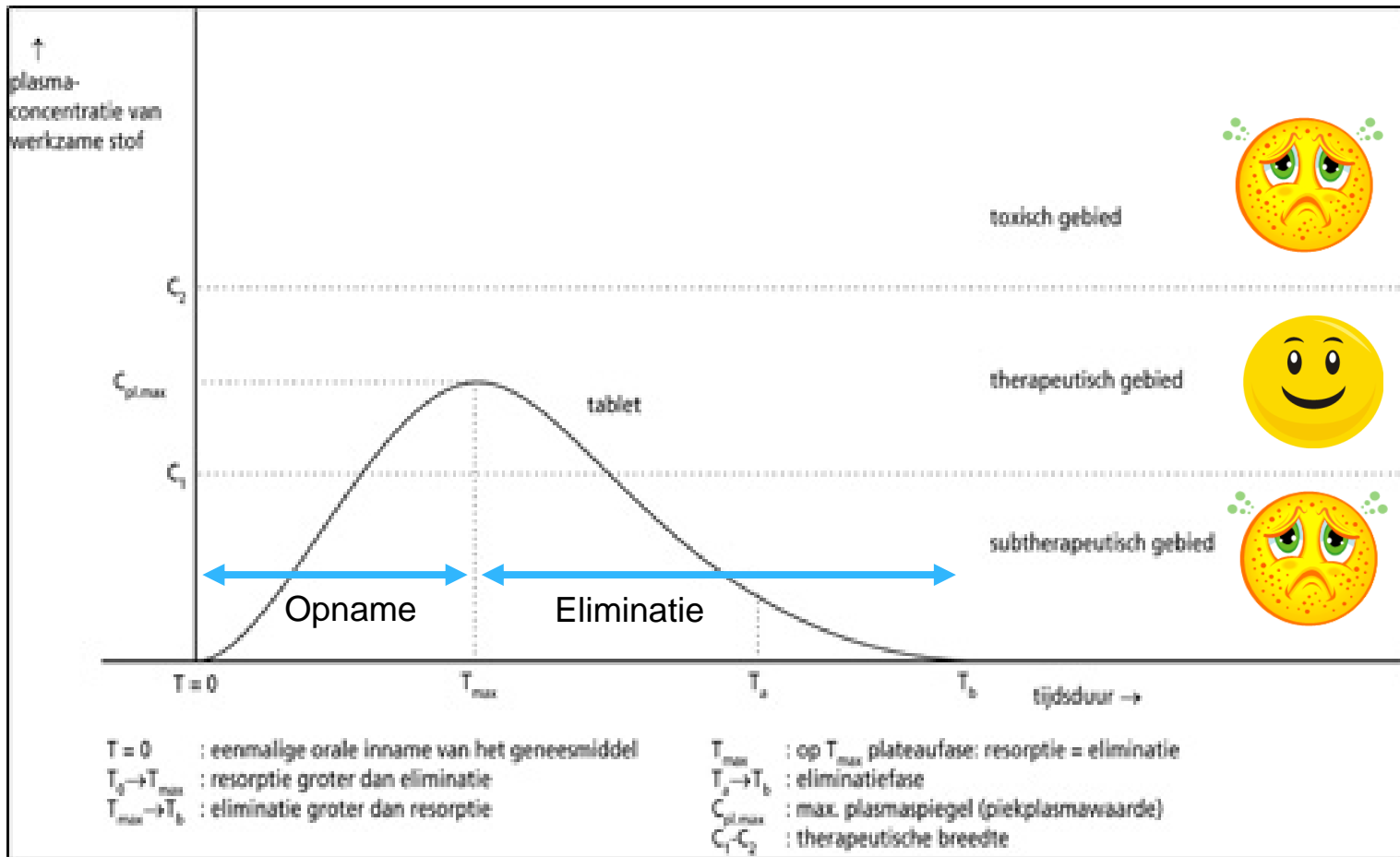
### Sepsis en ernstige infecties

#### Intraveneus

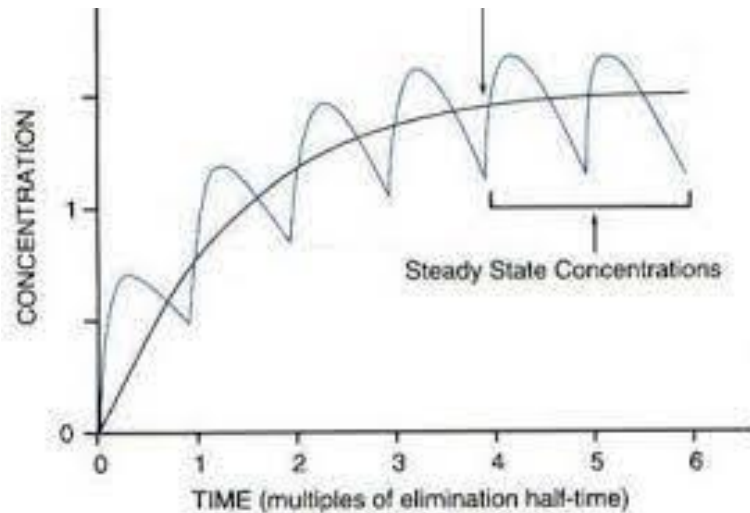
- **Prematuren Postnatale leeftijd 0 dagen tot 7 dagen**  
[5] [9] [16]
  - **Zwangerschapsduur < 32 weken: 4 mg/kg/48 uur** in 1 dosis
  - **Zwangerschapsduur 32-37 weken: 4 mg/kg/36 uur** in 1 dosis
  - Behandelduur: maximaal 10 dagen
  - Intraveneuze toediening in 20-60 minuten.
  - Dosering op geleide van plasmaconcentratie bijstellen.
  
- **Prematuren Postnatale leeftijd 1 week tot 4 weken**  
[5] [9] [16]
  - **4 mg/kg/dag** in 1 dosis
  - Behandelduur: maximaal 10 dagen
  - Intraveneuze toediening in 20-60 minuten.
  - Dosering op geleide van plasmaconcentratie bijstellen
  
- **a terme neonaat**  
[5] [9] [16]
  - **4 mg/kg/dag** in 1 dosis
  - Behandelduur: Maximaal 10 dagen
  - Intraveneuze toediening in 20-60 minuten.
  - Dosering op geleide van plasmaconcentratie bijstellen.
  
- **1 maand tot 18 jaar**  
[13]
  - **5 - 7 mg/kg/dag** in 1 dosis
  - Behandelduur: Maximaal 10 dagen
  - Intraveneuze toediening in 20-60 minuten.
  - Dosering op geleide van plasmaconcentratie bijstellen.



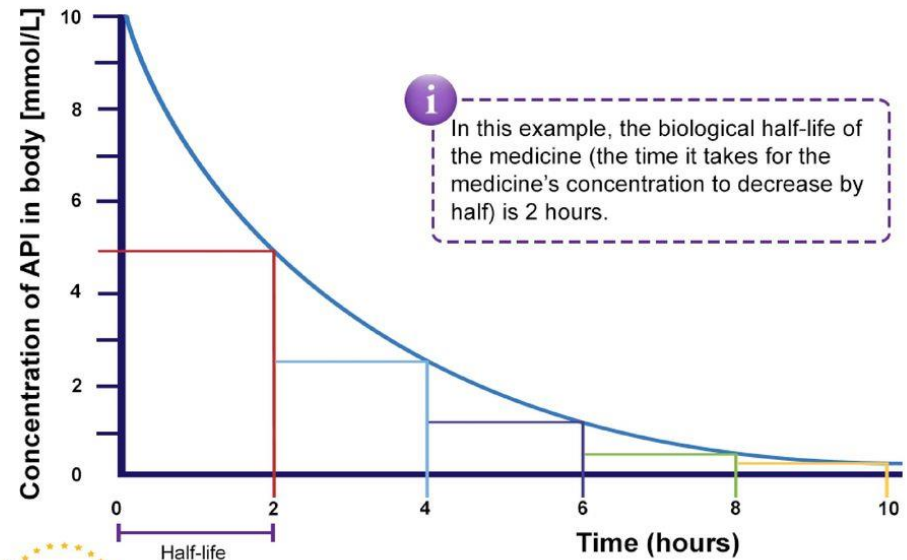
# Basisbeginsel: juiste hoeveelheid geneesmiddel in bloed....



# Opname - eliminatie



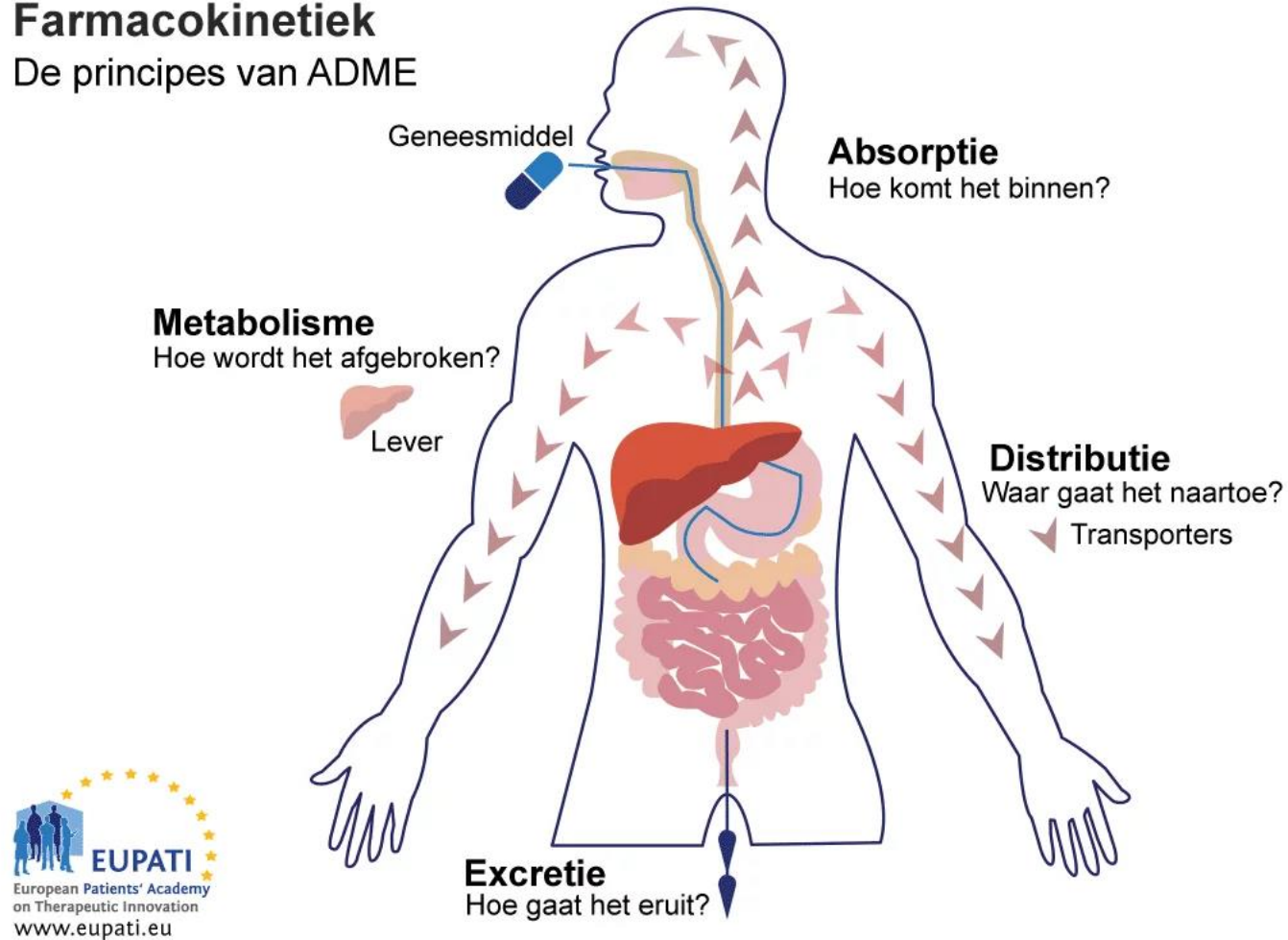
## Biological half-life of a medicine



# ADME

## Farmacokinetiek

De principes van ADME



# Opname in het lichaam

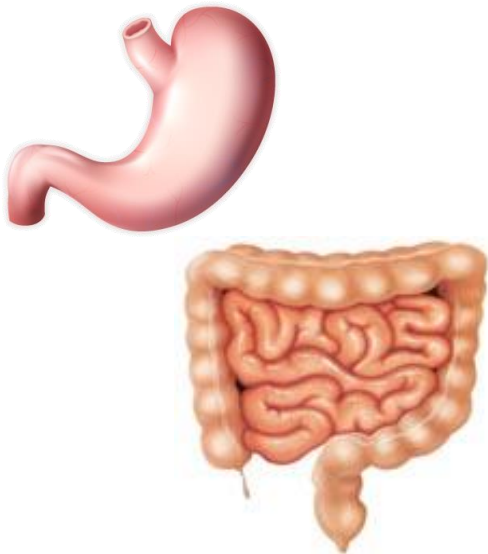


## Orale toediening

- Vorm: capsule, tabletten, drankjes etc
- Smaak
- Slikken

## *Opname beïnvloed door:*

- Zuurgraad in de maag
- Volume maag-darm vocht
- Galzuren
- Peristaltiek → pasgeborene vertraagd, peuter versneld
- Tijd dat medicijn in maag-darm stelsel aanwezig is → pasgeborenen 6-8 h
- Passeren maag-darm barrière



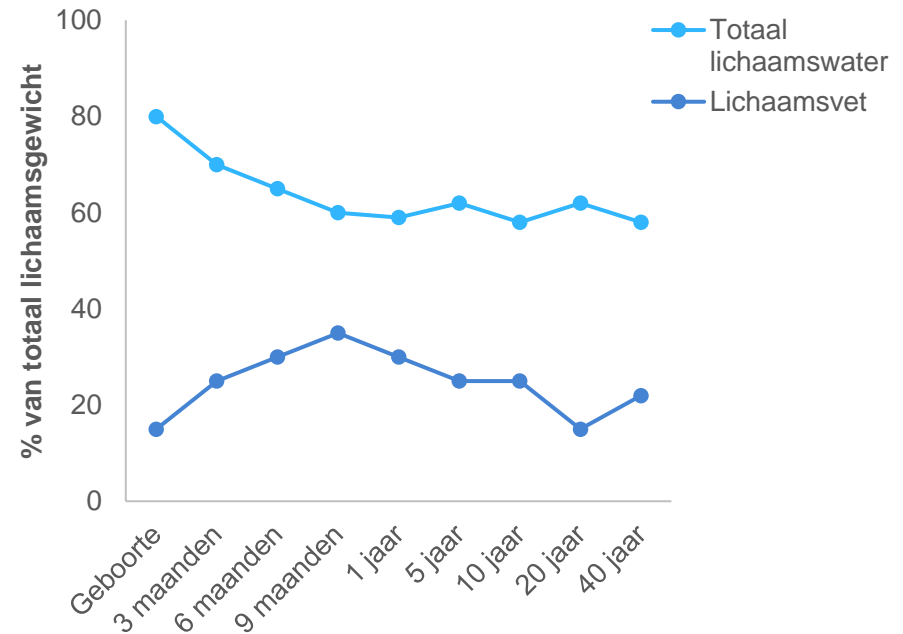
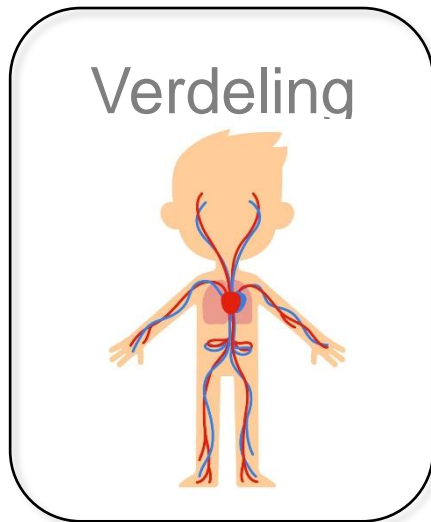
# Opname in het lichaam

Opname

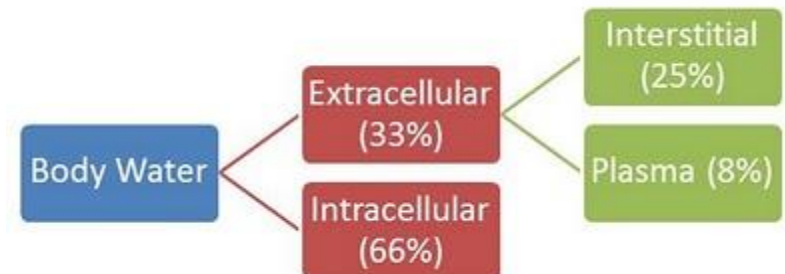


- **Intraveneuze toediening**
  - Direct in de bloedbaan

# Verdeling over het lichaam



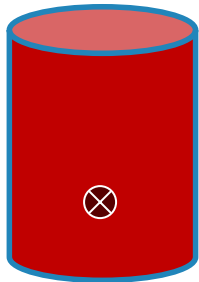
- Afhankelijk van hoeveelheid water en vet in het lichaam
- Per geneesmiddel anders



# Verdelingsvolume

- Basisbeginsel: juiste hoeveelheid geneesmiddel in bloed, bijv 10 mg/L

⊗ = 50 mg

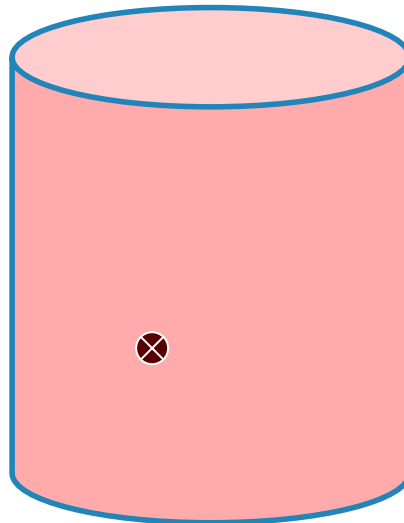


5L

$V = 5 \text{ L}$

Dosis = 50 mg

Concentratie = 10 mg/L

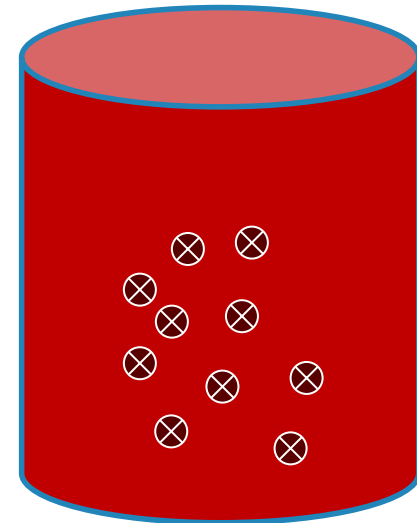


50 L

$V = 50 \text{ L}$

Dosis = 50 mg

Concentratie = 1 mg/L



50 L

$V = 50 \text{ L}$

Dosis = 500 mg

Concentratie = 10 mg/L

# Omzetting (metabolisme)



Oraal



Oraal  
Intraveneus

Geneesmiddel Enzym

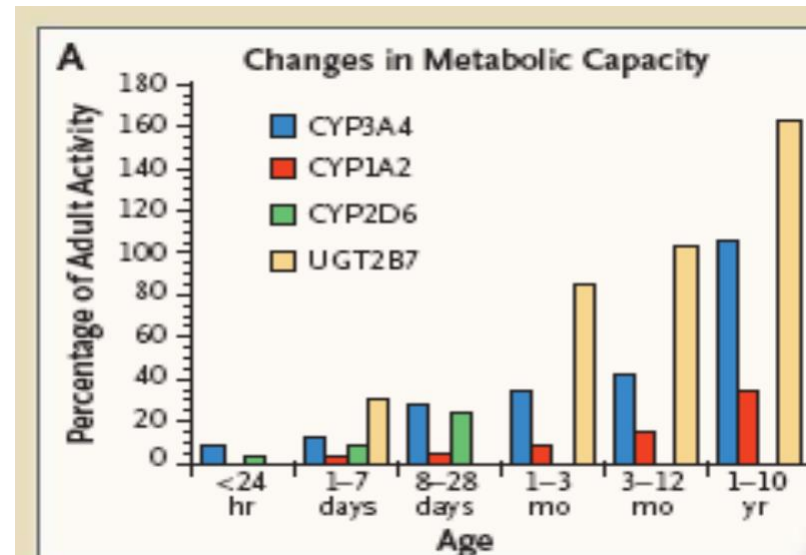


Afbraak-  
producten



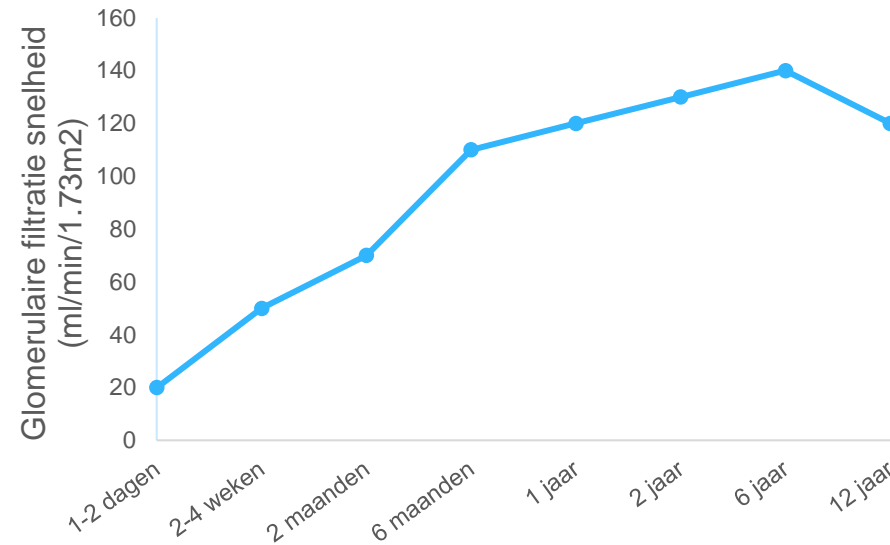


# Omzetting



- Enzymen kunnen **actiever** of juist **minder actief** zijn bij kinderen
- Per enzym verschillend
- Gevolgen voor hoeveelheid in het bloed
- Dus gevolgen voor de dosering

# Uitscheiding



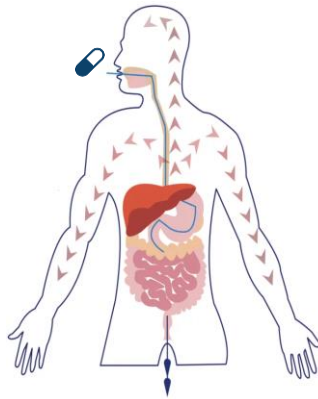
- Nieren nog niet ontwikkeld
- Minder uitscheiding → meer hoeveelheid in bloed



# De juiste dosering

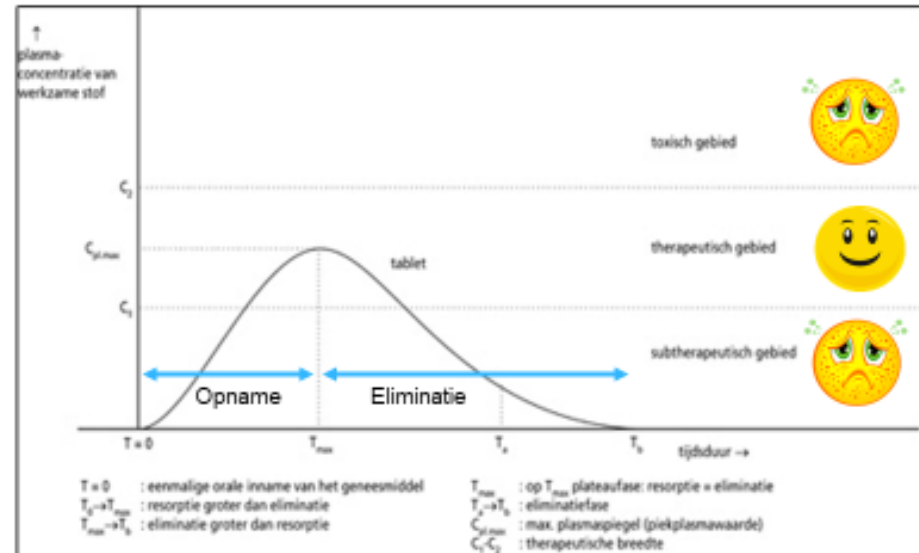
Opname

Verdeling



Omzetting

Uitscheiding



# Geneesmiddel ontwikkeling

Volwassenen

Real-  
word  
use

## Fase I

- Exploring safety and dosing of the drug
- PK – dose finding
- Tolerability

## Fase II

- Exploring effectiveness of the drug
- Confirm dosing
- Efficacy (open label)
- Safety

## Fase III

- Exploring safety and efficacy in comparison with SOC or placebo
- Efficacy in large groups (RCT's)
- Rare side effects

## Fase IV

- Long term safety

Premature  
neonaat

A terme  
neonaat

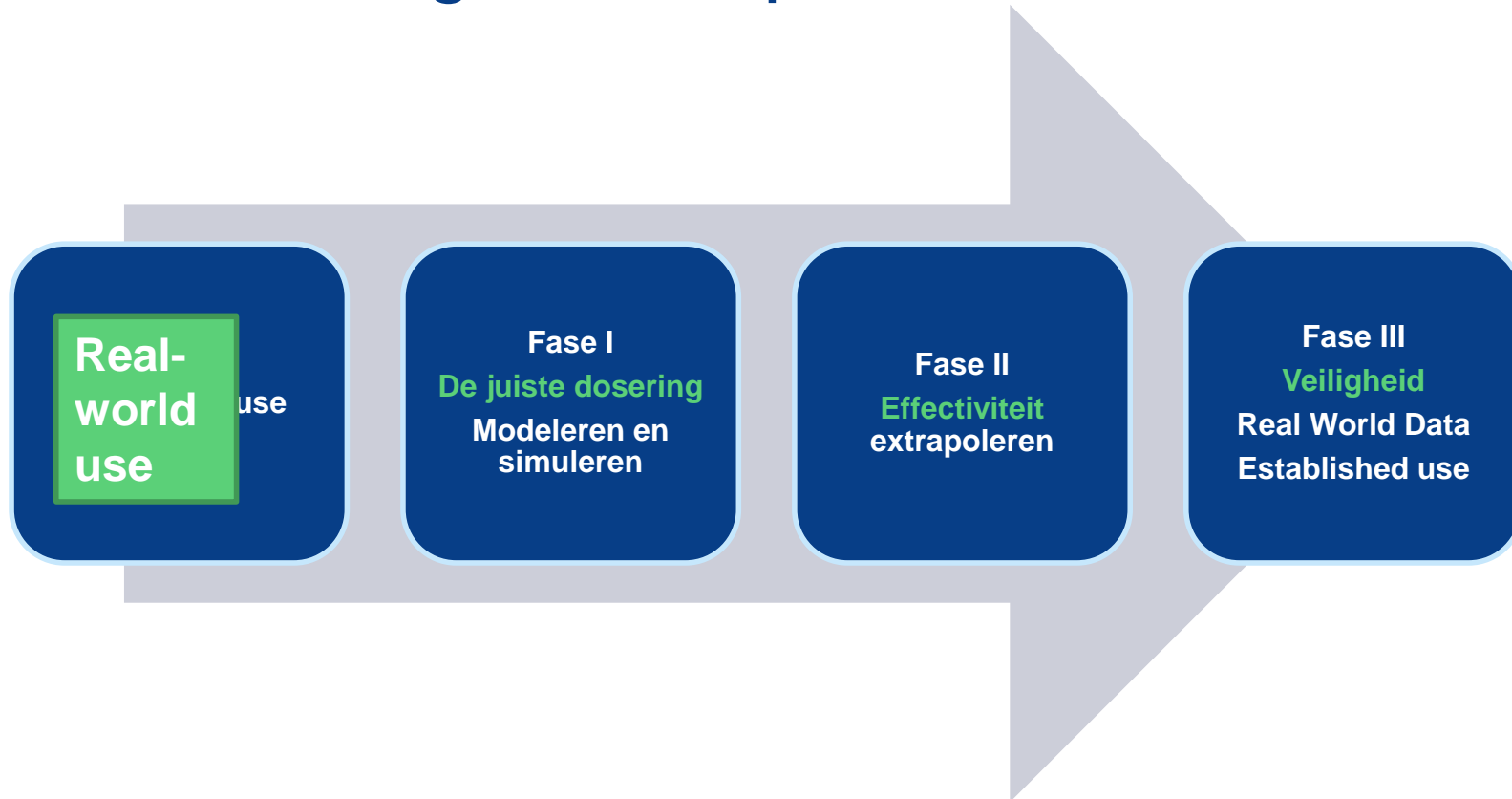
1 maand -  
2 jaar

2-6 jaar

6-12 jaar

12-18 jaar  
Adolescent

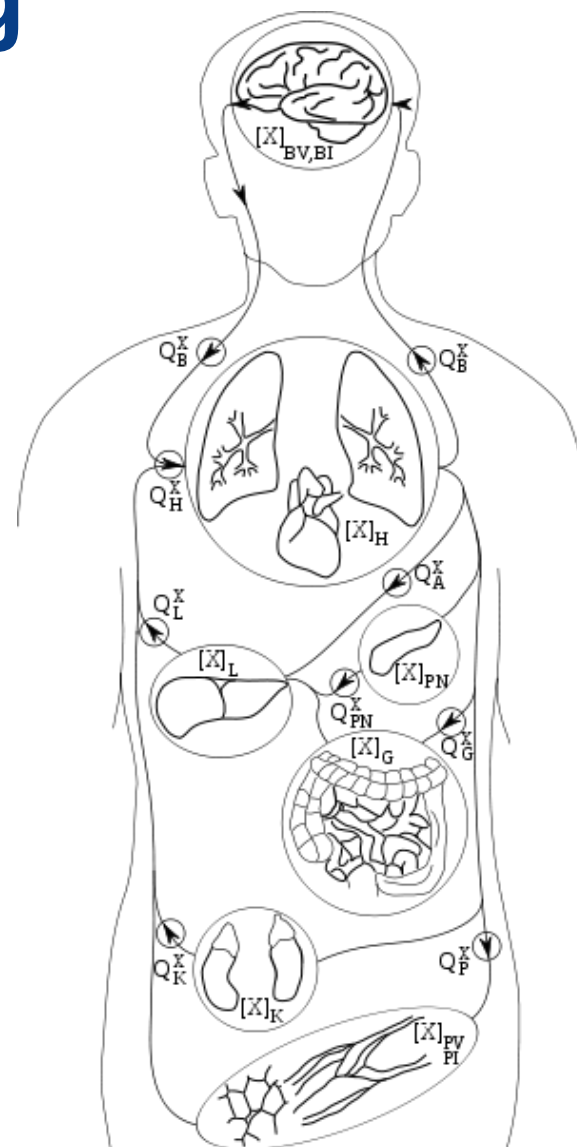
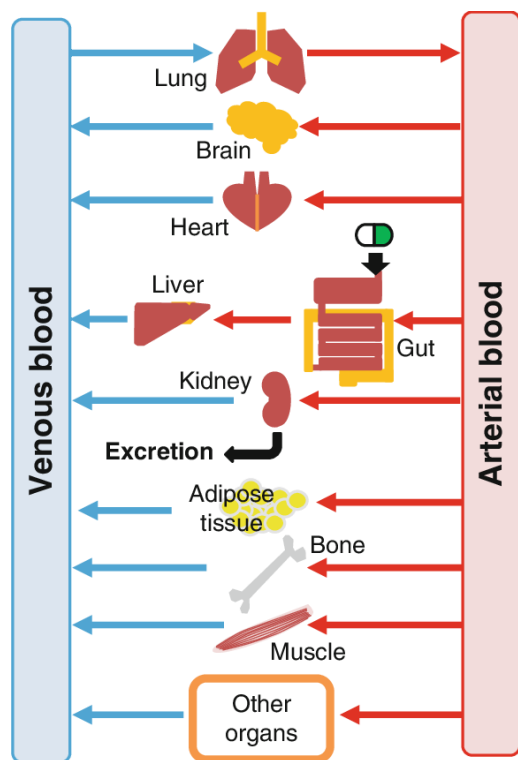
# Kinderen: Innovatieve geneesmiddel ontwikkeling van off-patent middelen



# De juiste dosering: Model informed dosing

A PBPK model is ...

- is a multi-compartmental model
- reflects human physiology
- is a mathematical model
- describes drug pharmacokinetics



# Model informed dosing

Patient populatie  
kenmerken

Age  
Weight  
Tissue Volumes  
Tissue Composition  
Cardiac Output  
Tissue Blood Flows

Trial design

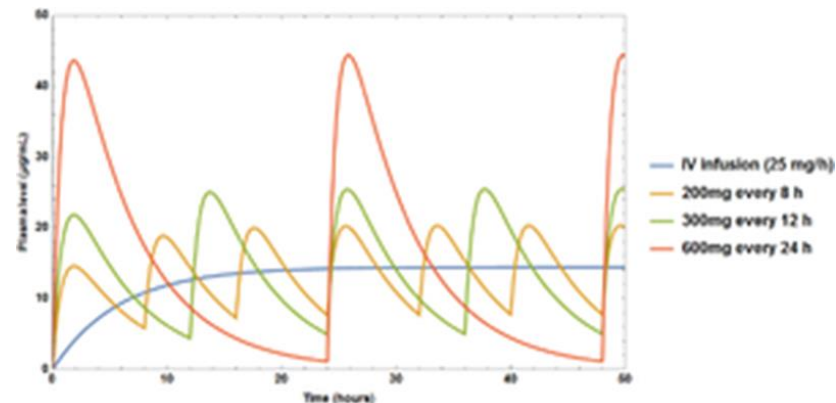
Dose  
Administration route  
Frequency  
Co-administered drugs  
Populations  
No of male/female

Geneesmiddel  
kenmerken

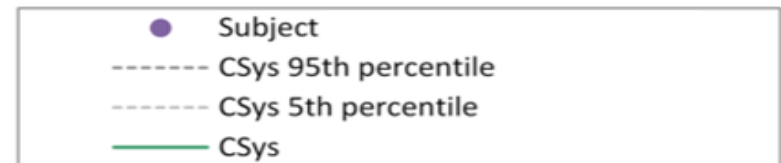
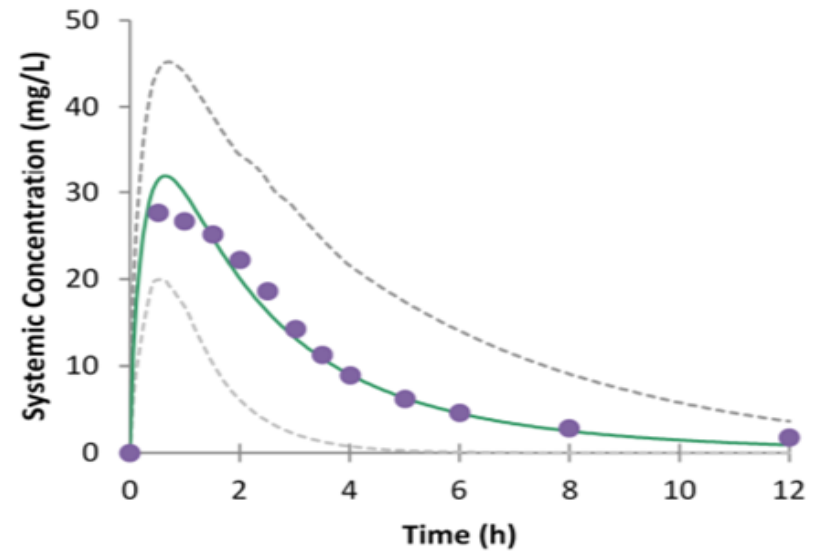
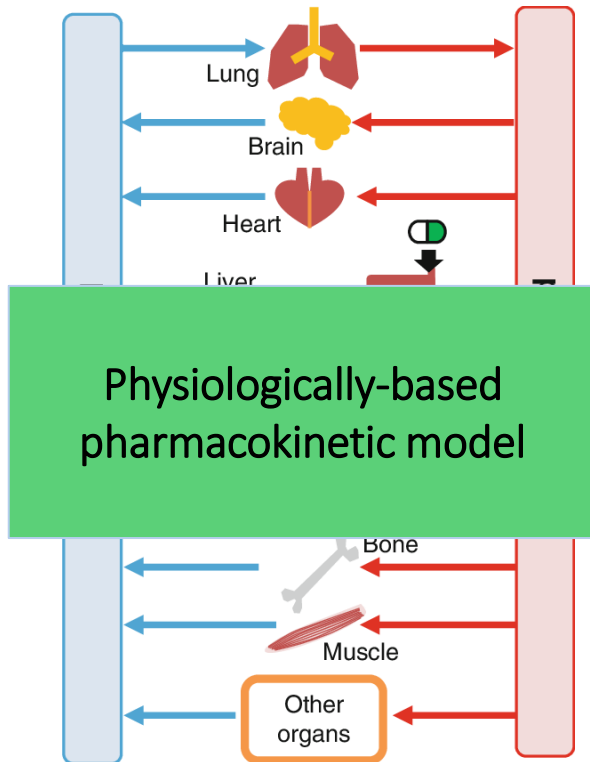
MW  
LogP  
pKa  
Protein binding  
Permeability  
Solubility

↓

Physiologically-based pharmacokinetic model

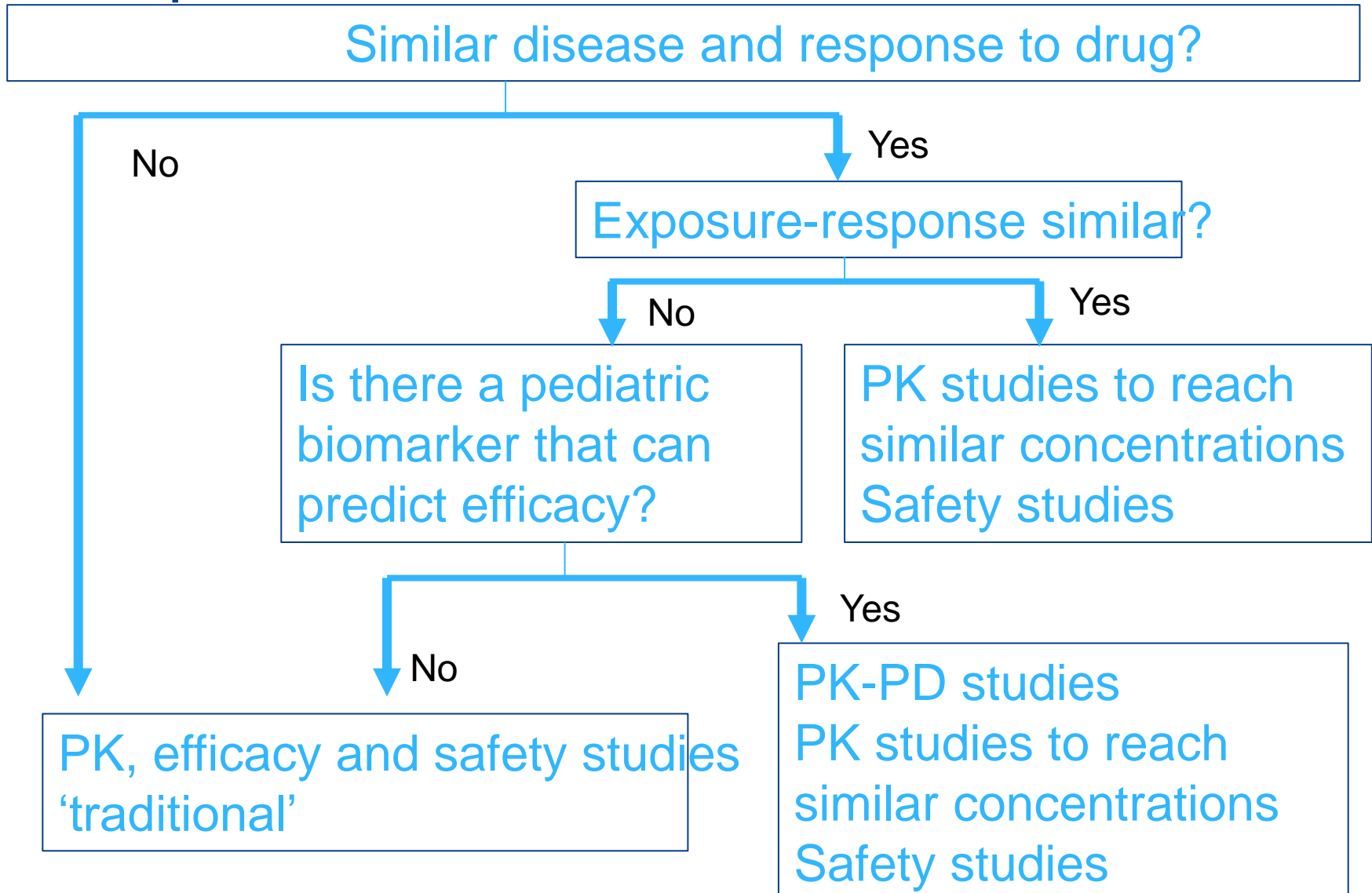


# Model informed dosing





# Extrapoleren





# Het Kinderformularium

([www.kinderformularium.nl](http://www.kinderformularium.nl))

**Doel: beoordelen van risk-benefit voor toepassing bij kinderen**

**Wat zeggen publicaties (PUBMED) over:**

- **Wat weten we over de farmacokinetiek (ADME)?**
  - Individuele PK parameters
  - PK Cohort
  - Gevalideerde PK modellen
- **Gebruikte doseringen in studies**
  - Verschillende leeftijdscategorieën
  - Verschillende toedieningsvormen?

## **Wat zeggen publicaties (PUBMED) over:**

- **Effectiviteit**

- Gebruikte dose (Juiste dosis)?
- Gebruikte uitkomstmaten: relevant?
- Resultaten studies consistent?

- **Veiligheid**

- Welke risico's (bijwerkingen) zijn beschreven?
- Welke maatregelen kunnen genomen worden om de risico's eerder te signaleren of te minimaliseren?

- **Kwaliteit /Mate van zekerheid**

- Hoe sterk is de evidence?

- **Experimenteel gebruik versus jaren lange ervaring**

- **Wat weten we niet?**

# Problemen bij beoordelen rationale

- Weinig onderzoek bij kinderen
- Rationale voor gekozen dosering ontbreekt
- RCT's en goede reviews zijn schaars
- Kleine populaties
- Heterogene populaties
- Ontbreken van stratificatie op leeftijd
- Veiligheidsaspecten beperkt beschreven

# Thank you...



## Stichting NKFK

Saskia de Wildt - paediatrician, medical director

Tjitske van der Zanden - managing director

Marika de Hoop- pharmacist

Froukje Harkes-pharmacist

Sahar Alozai-pharmacist

Jeanne van Berkel - pharmacy assistant

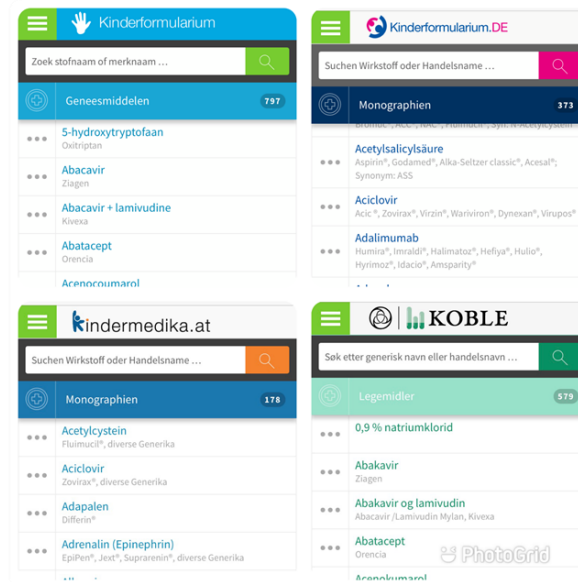
---

**Radboudumc**

Collega's RadboudUMC

## Funders

Ministerie van VWS, Zorgverzekeraars Nederland, KNMP, NVZA, NVK, SKMS, ZonMW, Nierstichting, Innovatiefonds Zorgverzekeraars



# VRAGEN ?

