

Basispressemappe Kinderarzneimittel

Inhalt:

1.	Kinderarzneimittelverordnung (<i>Paediatric Regulation</i>)	
1.1.	Hintergrund der Kinderarzneimittelverordnung	3
1.2.	Pädiatrisches Prüfkonzept - Paediatric Investigation Plan	3
1.3.	Pädiatrieausschuss	3
1.4.	PUMA (<i>Paediatric use marketing authorisation</i>)	4
1.5.	Pädiatrisches Netzwerk (Art. 44)	4
1.6.	Kennzeichnung (Symbol) für Kinderarzneimittel (Art. 32)	4
1.7.	Studien für Kinderarzneimittel (Art. 45)	4
2.	Umsetzung der Verordnung in Österreich	
2.1.	Projekte und Umsetzungsstand	5

Rückfragenhinweis:

Dr. Manuela-Claire Warscher, MA
Kommunikationsmanagement
BASG – Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
AGES – Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit
Tel: 050 555-36004
manuela-claire.warscher@ages.at | www.basg.gv.at

1. Kinderarzneimittelverordnung (*Paediatric Regulation*)

1.1. Hintergrund der Kinderarzneimittelverordnung

Seit 26. Januar 2007 ist die *Paediatric Regulation*, die Verordnung für Kinderarzneimittel, EU-weit in Kraft. Damit wurde auf die Tatsache reagiert, dass die Hälfte der Arzneimittel, mit denen 100 Millionen Kinder und Jugendliche in der EU therapiert werden, nicht an Kindern untersucht wurde und nicht für die Anwendung an Kindern zugelassen ist. Ferner forderte die Kinderarzneimittel-Verordnung eine Bestandsliste von Arzneimitteln, die in den einzelnen EU-Mitgliedsstaaten *off-label* eingesetzt werden. Diesen Erhebungen zufolge existieren in Österreich 7.250 Arzneimittel, die *off-label* eingesetzt werden. Davon sind vor allem Schmerzmittel, Blutdruckmittel und Antidepressiva betroffen. Am häufigsten ist der *off-label use* bei Kindern ab zwölf Jahren (32 Prozent), gefolgt von Kleinkindern (25 Prozent) und Neugeborenen (elf Prozent). Die vorliegenden Daten wurden im Zeitraum 2005 bis 2006 in Zusammenarbeit mit dem Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger, sechs Krankenhäusern und dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen / AGES Medizinmarktaufsicht erhoben und ausgewertet. Auf Basis dieser europaweiten Daten wird nun eine Prioritätenliste von Wirkstoffen, die verstärkt beforscht werden sollen, erstellt. Darunter fallen kardiologische Präparate, Blutdruckmittel, in der Intensivtherapie gängige Präparate sowie Antidepressiva und –psychotika.

Mit der Verordnung sind die pharmazeutischen Unternehmen nun gefordert, vor der Zulassung von neuen Wirkstoffen für Krankheiten, die auch bei Kindern und Jugendlichen vorkommen, diese auch speziell für Kinder zu entwickeln und in diesem Zusammenhang einen pädiatrischen Prüfplan vorlegen, den sie vom *Paediatric Committee* der Europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) genehmigen lassen müssen. Dadurch soll einerseits erreicht werden, dass der *off-label-use* von Arzneimitteln an Kindern gesenkt und damit auch die Sicherheit für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe signifikant erhöht wird. Andererseits sollen unnötige oder wiederholende Studien an Kindern vermieden werden. Dadurch werden Kinder aber auch zunehmend in klinische Prüfungen einbezogen.

Aus dem Einsatz von nicht adäquat an Kindern geprüften Arzneimitteln ergibt sich eine Reihe von Gefahren. Primär haben Kinder in vielen Fällen keinen oder nur verzögerten Zugang zu wirksamen und sicheren Therapien. Umgekehrt besteht die Gefahr, dass Kinder unwirksamen Behandlungen ausgesetzt werden, weil diese nicht ausreichend getestet wurden. Oder es werden wirkungslos niedrige Dosierungen verabreicht. Auch sind Überdosierungen mit dem Risiko toxischer Nebenwirkungen wahrscheinlich. Oft ist das Nebenwirkungsprofil für Kinder unbekannt. In Ermangelung passender Darreichungsformen, besonders für kleine Kinder, werden oft extemporäre Formulierungen hergestellt, z.B. Tabletten pulverisiert, die ein Risiko für Verunreinigung und für ungenaue Dosierung bergen. Letztendlich entfällt auch die Produkthaftung des Herstellers, wenn das Arzneimittel außerhalb der Zulassung eingesetzt wird. Epidemiologische Studien zeigen, dass die Gefährdung von Kindern durch unerwünschte Arzneimittelreaktionen beim *off-label use* höher ist als beim Einsatz zugelassener Arzneimittel. So lag die Häufigkeit von Nebenwirkungen beim *off-label use* etwa doppelt so hoch wie bei zugelassenen Arzneimitteln, im ambulanten Bereich sechs Prozent versus 3,9 Prozent und im stationären Bereich 3,4 Prozent versus 1,4 Prozent.

Ziel dieser Verordnung ist es also, die Versorgung der Kinder mit adäquat geprüften Arzneimitteln zu verbessern, indem Forschung, Entwicklung und Zulassung von Kinderarzneimitteln verstärkt betrieben werden. Die pädiatrische Bevölkerungsgruppe, auf die diese Verordnung zutrifft, umfasst Kinder von der Geburt bis 18 Jahre.

1.2. Pädiatrisches Prüfkonzept - Paediatric Investigation Plan

Wird eine Zulassung für ein neues Arzneimittel angestrebt, muss ein entsprechender pädiatrischer Prüfplan (*Paediatric Investigation Plan*, PIP) vorlegt und genehmigt werden. Bereits in der frühen klinischen Entwicklungsphase ist ein pharmazeutisches Unternehmen ab 26. Juli 2008 verpflichtet, der Arzneimittelbehörde diesen PIP zu unterbreiten, in dem das Entwicklungsprogramm für alle relevanten Altersgruppen entsprechend der ICH-E11 (ICH = Internationale Harmonisierungskonferenz) Richtlinie auszuführen ist. Der genehmigte PIP ist sowohl für das Unternehmen als auch für die später zulassende Behörde bindend.

Konkret ist er ein Dossier, das die Entwicklung und Genehmigung von Kinderarzneimitteln festschreibt, indem es den Zeitplan und die Maßnahmen, durch die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels für Kinder gewährleistet werden sollen, detailliert ausweist. Es muss vor allem angegeben sein, in welchen Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerung (Säuglinge, Kinder von fünf bis zehn u.ä.), auf welche Weise und bis zu welchem Zeitpunkt Studien durchgeführt werden müssen.

Dasselbe gilt für eine Indikationserweiterung, bei der der PIP die pädiatrische Entwicklung aller existierenden Behandlungsgebiete abdecken muss. Ferner ist ein PIP auch für die Änderung der Darreichungsform (z.B. Kapseln in Sirup) zu erstellen. Ausnahmeregelungen (*Waiver*) können auf Grund medizinischer Aspekte vom *Paediatric Committee* (PDCO) bei der EMA genehmigt werden. Beispiele dafür wären: Arzneimittel, die wahrscheinlich unwirksam oder unsicher für Kinder und Jugendliche sind, die Krankheit bei Kindern und Jugendlichen gar nicht vorkommt oder das Arzneimittel gegenüber verfügbaren Therapien keinen signifikanten therapeutischen Nutzen bietet.

1.3. Pädiatrieausschuss (*Paediatric Committee*, PDCO)

Bestehend aus 31 Mitgliedern innerhalb der EMA mit weitreichenden Kompetenzen: Beurteilung und Genehmigung der pädiatrischen Prüfpläne sowie nachfolgende Kontrolle der Einhaltung beim Antrag auf Zulassung. Der Ausschuss kann einen Aufschub zur Vorlage pädiatrischer Daten oder Ausnahmeregelungen aussprechen und wieder entziehen. Er bestimmt ferner ab 26. Jänner 2009, ob für patentgeschützte Arzneimittel pädiatrische Studien durchgeführt werden müssen und legt Prioritäten für die Forschung von Arzneimitteln fest, für die kein Patentschutz mehr gilt.

Der Ausschuss begutachtet, ob die Studien einen potenziell signifikanten therapeutischen Nutzen für die daran teilnehmenden pädiatrischen Patienten bzw. für die pädiatrischen Bevölkerungsgruppen im Allgemeinen haben und stellt sicher, dass jedenfalls unnötige Studien vermieden werden. Er kann auf Aufforderung einer nationalen Behörde oder der EMA die aus den pädiatrischen Prüfplänen resultierenden Daten prüfen und die Wirksamkeit und die Sicherheit des Arzneimittels für die Anwendung an Kindern beurteilen.

Um die Informationen rund um die Verabreichung von Arzneimitteln an Kindern allgemein zugänglich zu machen und vor allem die Wiederholung von pädiatrischen Studien, die keinen speziellen Mehrwert haben bzw. zum pädiatrischen Wissen beitragen, zu vermeiden, wird ein europäisches Register aller klinischen Studien von Kinderarzneimitteln erstellt. Diese Datenbank beinhaltet alle in der EU und in Drittstaaten laufende, frühzeitig abgebrochene und abgeschlossene Studien.

Die/der nationale VertreterIn für den Pädiatrieausschuss wurde der EMA innerhalb der Frist gemeldet. In Österreich wurde ein Experte der Medizinischen Universität Wien und ein Experte des BASG/ AGES Medizinmarktaufsicht nominiert, die die österreichischen Interessen im europäischen Komitee wahrnehmen. Der Pädiatrieausschuss trifft

sich monatlich für jeweils drei Tage in London bei der EMA. Kooperationen mit der entsprechenden Fachgesellschaft sind eingeleitet. Ebenfalls wurde der von der EMA eingeforderte *National Contact Point Paediatrics* eingerichtet und benannt.

1.4. PUMA (*Paediatric use marketing authorisation*, Genehmigung für die pädiatrische Verwendung)

Die Zulassung von Arzneimitteln für die pädiatrische Verwendung ist eine neue Form der Arzneimittelzulassung für Arzneispezialitäten, bei denen das Patent schon abgelaufen ist. Diese Marktzulassung kann alle pädiatrischen Indikationen in allen oder in bestimmten Altersgruppen und für kindgerechte Darreichungsformen erfolgen. Basis dieser Zulassung ist das vom Pädiatrieausschuss genehmigte pädiatrische Prüfkonzept (PIP).

1.5. Pädiatrisches Netzwerk (Art. 44)

Gemäß Artikel 44 der *Paediatric Regulation* baut die EMA mit wissenschaftlicher Unterstützung des Pädiatrieausschusses ein europäisches Netzwerk für pädiatrische Arzneimittel auf, an dem auch nationale Netzwerke teilnehmen werden.

Daher wurde vom Bundesministerium für Gesundheit gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde ein eigener Arbeitskreis für Arzneimittel im Kindesalter gegründet. Dieser österreichische Arbeitskreis soll die Voraussetzungen für ein österreichisches pädiatrisches Netzwerk schaffen, das sich dann am europäischen Netzwerk beteiligen kann. Die genauen Modalitäten werden mit dem Arbeitskreis festgelegt.

1.6. Kennzeichnung (Symbol) für Kinderarzneimittel (Art. 32)

Arzneimittel mit Anwendung am Kind sollten laut *Paediatric Regulation* ein eigenes Symbol erhalten. Dieses Symbol sollte verpflichtend innerhalb von zwei Jahren auf allen Arzneimittelpackungen angebracht werden, sobald es eine Kinderindikation beinhaltet. Ferner sollte es in der Gebrauchsinformation erklärt werden. Bis zum 26. Jänner 2008 hätte das PDCO ein geeignetes Symbol der EC vorschlagen sollen. Da nach langen, teilweise auch kontroversiellen Diskussionen, das PDCO zur Meinung kam, dass potentiell mehr Risiko als Nutzen aus der Kennzeichnung der Packung mit einem Symbol hervorgehen würde, ging an die Europäische Kommission (EC) eine Stellungnahme gegen das Symbol. Dies hat die EC zur Kenntnis genommen und wird nach derzeitig gültiger Aussendung diesen Paragraphen der Regelung nicht umsetzen.

1.7. Studien für Kinderarzneimittel (Art. 45)

Alle pädiatrischen Studien, die vor dem Inkrafttreten der Kinderarzneimittelverordnung abgeschlossen wurden, mussten gemäß Artikel 45 der Verordnung bis zum 26. Januar 2008 den zuständigen Behörden zur Bewertung vorgelegt werden. Diese Studien werden nun im Rahmen des *Paediatric Worksharing* evaluiert. Ziel ist es, Informationen über die Anwendung von Arzneimitteln in der pädiatrischen Population (unter 18 Jahre) dem medizinischen Fachpersonal sowie Patienten bzw. deren Eltern verfügbar zu machen. Das CMD(h) erstellt eine Übersicht der zur Begutachtung gemäß Art. 45 ausgewählten Wirkstoffe (aktuell *Worksharing* in sieben „Verfahrenswellen“) und bestellt den Rapporteur (verfahrensführender Mitgliedsstaat).

Der Rapporteur ist dann für den weiteren Verfahrensverlauf zuständig, er begutachtet die von den Zulassungsinhabern vorgelegten Studien bzw. Publikationen und erstellt *Assesment Reports* für alle anderen EU-Mitgliedsstaaten. Auf Basis der vorgelegten Daten einigen sich Rapporteur und Mitgliedsstaaten im Konsens auf einen Wortlaut zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen in der Fach- und Gebrauchsinformation. Diesen Wortlaut muss der betroffene Zulassungsinhaber binnen 90 Tagen nach Abschluss des Verfahrens durch Einreichung einer Änderung (*Variation*) in seinen Fach- und Gebrauchsinformationen implementieren.

2. Umsetzung der Verordnung in Österreich

2.1. Projekte und Umsetzungsstand

- In Zusammenarbeit des BASG / AGES Medizinmarktaufsicht mit der EMA wurde in der nationalen Behörde ein eintägiger Workshop gemeinsam mit dem PDCO *Member* und *Alternate* für Gutachter durchgeführt. Damit stellt das BASG / AGES Medizinmarktaufsicht sicher, dass alle PIPs, bei denen nationale Gutachter beteiligt sind auch künftig mit der größtmöglichen Qualität geprüft werden.
- Mitwirkung bei der Begutachtung von *Paediatric Investigation Plans (PIPs)* – Im Rahmen der Mitwirkung im Rahmen des Paediatric Committees (PDCO) der EMA wurden von Österreich (bis Ende 2011) 105 neu eingereichte PIPs und 150 Modifikationen solcher Anträge mitbegutachtet.
- Erfassung des nationalen on- und off-label use von Arzneimitteln – Im Zuge dieses Projektes wurde die Häufigkeit von zugelassenen Kindern sowohl im Krankenhaus- wie auch im niedergelassenen Bereich erfasst. Die gesetzliche Grundlage dazu ist Artikel 42 der Paediatric Regulation (Verordnung Nr. 1901/2006), die am 26. Jänner 2007 in Kraft trat. Derzeit ist ein nationales Projekt in Planung, bei dem die Änderung dieser Verschreibungen seit Inkrafttreten genauer analysiert wird.
- *Paediatric Worksharing* - Im Zuge dieser Arbeitsteilung werden Informationen zu Kinderarzneimitteln sowohl dem medizinischen Fachpersonal als auch der Bevölkerung zugänglich gemacht. Die gesetzliche Grundlage des Paediatric Worksharing ist Artikel 45 der Paediatric Regulation. Österreich ist derzeit bei sieben Verfahren Rapporteur.