

## Basisinformation

### Kinderarzneimittel

#### Inhalt:

<b>1.</b>	<b>Kinderarzneimittelverordnung (<i>Paediatric Regulation</i>)</b>	<b>2</b>
1.1.	Erhebung Kinderarzneimittelgebrauch (Art. 42)	3
1.2.	Studien für Kinderarzneimittel (Art. 45)	3
1.3.	Pädiatriciausschuss	3
1.4.	PUMA (Paediatric use marketing authorisation)	4
1.5.	Pädiatrisches Netzwerk (Art. 44)	4
1.6.	Kennzeichnung (Symbol) für Kinderarzneimittel (Art. 32)	4
<b>2.</b>	<b>Umsetzung der Verordnung in Österreich</b>	
2.1.	AGES PharmMed: Projekte und Umsetzungsstand	6

#### Rückfragenhinweis:

Dr. Doris Tschabitscher

AGES PharmMed |

Stv. Mitglied im Pädiatrischen Komitee der EMEA

Tel: 050 555-36812

[doris.tschabitscher@ages.at](mailto:doris.tschabitscher@ages.at) | [www.ages.at](http://www.ages.at)

## 1. Kinderarzneimittelverordnung (*Paediatric Regulation*)

### 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. Die einzigen diesbezüglichen Daten aus den Niederlanden spiegeln die europäische Situation wider: Demnach wurden im Jahr 2000 in holländischen Apotheken 68.019 Rezepte für 19.283 Kinder im Alter von null bis 16 Jahren entgegen genommen. Davon waren 11.288 (16,6 Prozent) nicht für diese Bevölkerungsgruppe zugelassene Medikamente und 15.453 (22,7 Prozent) wurden im *off-label*, also für die Therapie einer Krankheit, für die das Medikament eigentlich keine Zulassung hat, verschrieben.

In Österreich hat die AGES PharmMed gemeinsam mit den Sozialversicherungsträgern, dem Hauptverband und ausgewählten Krankenhausapotheken ein Projekt zur Erhebung der österreichischen Situation gestartet. Die ersten Zahlen werden in knapp einem Jahr vorliegen.

Mit der Verordnung sind die pharmazeutischen Unternehmen nun gefordert, vor der Zulassung neuer Wirkstoffe 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 EMEA genehmigen lassen müssen. Dadurch soll einerseits erreicht werden, dass der *off-label-use* von Medikamenten 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 (klinische Studien) einbezogen.

Abhängig vom Reifezustand der Organsysteme können in unterschiedlichen kindlichen Altersstufen enorme Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Arzneistoffen auftreten. So ist der Organismus eines Neugeborenen nicht mit dem eines Kindes oder gar eines Jugendlichen vergleichbar. Die medikamentöse Behandlung von Kindern weist europaweit massive Lücken auf, da bislang Arzneimittel nur an Erwachsenen getestet wurden und von den Ergebnissen, dann auf Kinder und Jugendliche geschlossen wurde. Außerdem fehlte bis jetzt oft die geeignete medikamentöse Therapie für Krankheiten, die nur im Kindes- oder Jugendalter vorkommen. Aufgrund der fehlenden therapeutischen Möglichkeiten ist der so genannte *off-label-use*, also die Verwendung des Arzneimittels für etwas, wofür es offiziell keine Zulassung und daher auch keine Sicherheitsdaten gibt, in der Pädiatrie außerordentlich hoch. Vor allem Herz-Kreislauf-Mittel, Antibiotika, Medikamente gegen Krebs und Analgetika werden außerhalb der offiziellen Zulassung eingesetzt. Diese Tatsache birgt hohe Risiken: Überdosierungen, Nebenwirkungen bzw. unsachgemäße Formulierungen.

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. Andererseits besteht die Gefahr der Überdosierung mit dem Risiko toxischer Nebenwirkungen. 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 bedeuten. 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 bei *off-label use* höher ist als beim Einsatz zugelassener Medikamente. So lag die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei *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.

### **1.1. Erhebung Kinderarzneimittelgebrauch (Art. 42)**

Im Art. 42 der *Paediatric Regulation* ist festgelegt, dass alle Mitgliedsstaaten den tatsächlichen nationalen Gebrauch (*label/off-label-use*) von Arzneimittel für Kinder erheben müssen. AGES PharmMed startete dazu im August 2007 das Projekt „Einsatz von Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen in Österreich (Erhebung des Ist-Zustands; IMKJÖ)“. (Vgl. *Guidance on the content and the format of data to be collected by the Member States on all existing uses of medicinal products in the paediatric population*, Doc. Ref. EMEA/503973/2007). Lediglich vier Länder sind mit den diesbezüglichen Projekten erwähnt. Eines davon ist Österreich.

### **1.2. Studien für Kinderarzneimittel (Art. 45)**

Wird eine Zulassung für ein neues Arzneimittel angestrebt, dann 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 dieser pädiatrische Prüfplan (PIP) 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 Indikationen 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 Europäischen Arzneimittelagentur (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 EMEA 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 Kinder 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 wird alle in der EU und in Drittstaaten laufende, frühzeitig abgebrochene und abgeschlossene Studien beinhalten.

Der nationale Vertreter für den Pädiatrieausschuss wurde der EMEA innerhalb der Frist gemeldet. In Österreich wurden Prof. Christoph Male und Dr. Doris Tschabitscher von der AGES PharmMed nominiert. Male und Tschabitscher nehmen die österreichischen Interessen im europäischen Komitee wahr. Der Pädiatrieausschuss trifft sich monatlich für jeweils drei Tage in London bei der EMEA. Kooperationen mit der entsprechenden Fachgesellschaft sind eingeleitet. Ebenfalls wurde der von der EMEA eingeforderte *National Contact Point Paediatrics* eingerichtet und benannt.

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

Die Zulassung von Arzneimittel 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 EMEA 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, Familie und Jugend 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.

## **2. Umsetzung der Verordnung in Österreich**

### **2.1. AGES PharmMed: Projekte und Umsetzungsstand**

- Die EMEA hat ein Trainingsprogramm ab Oktober vorgeschlagen, um der pharmazeutischen Industrie die Neuerungen in der Zulassung zu erklären und ihnen bei Unklarheit die nötige Hilfestellung zu geben. AGES PharmMed hat für die Industrie bereits eine zwei Veranstaltungen am 4. Oktober und am 19. November 2007 abgehalten. Ein weiterer, speziell für Mediziner gedachter Workshop ist für 27. Mai 2008 vorgesehen.
- Ferner bietet die EMEA einen Workshop für jene Assessoren an, die den PIP künftig begutachten werden. Auf Ansuchen der AGES PharmMed hat die EMEA in der nationalen Behörde einen eintägigen Workshop gemeinsam mit dem Memeber und Alternate für Gutachter durchgeführt. Damit stellt AGES PharmMed sicher, dass die PIP die national eingereicht werden auch künftig mit der größtmöglichen Qualität geprüft werden.