

Christoph Hegele, München

Statement zum Thema

Neue EU-Verordnung: Forschung an Kindern für Kinder

A. Allgemeine Grundsätze zur Arzneimittelforschung und Arzneimittelzulassung

I. Verschiedene Zulassungsarten auf nationaler und europäischer Ebene:

In Deutschland dürfen Arzneimittel erst in den Verkehr gebracht werden, wenn sie von der zuständigen Bundesbehörde (BfArM oder PEI) zugelassen oder registriert worden sind. Auf europäischer Ebene gibt es einmal das zentralisierte Zulassungsverfahren über die EMEA, das für bestimmte Arzneimittelgruppen verpflichtend ist. Daneben existiert das so genannte "Dezentralisierte Verfahren", wenn Zulassungen in mehreren Mitgliedstaaten angestrebt werden, bzw. das "Verfahren der gegenseitigen Anerkennung", wenn bereits eine nationale Zulassung in einem EU-Mitgliedstaat vorliegt.

II. Grundprinzipien der Arzneimittelzulassung/ Arzneimittelforschung:

Die Arzneimittelzulassung setzt in Deutschland verschiedene Phasen präklinischer und klinischer Studien voraus, durch die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels erforscht und nachgewiesen werden. Die verschiedenen Testphasen unterteilen sich in präklinische Untersuchungen und klinische Studien in vier Phasen. Die Durchführung klinischer Studien muss von der zuständigen Bundesoberbehörde und der Ethikkommission genehmigt werden.

B. "Status Quo" zu Kinderarzneimitteln

I. Definition "Kinderarzneimittel"?

Das AMG definiert lediglich "Arzneimittel" und enthält keine ausdrückliche Begriffsbestimmung für "Kinderarzneimittel" oder "Kinder". Grundsätzlich werden als Kinder jedoch alle Bevölkerungsgruppen unter 18 Jahren verstanden und es wird eine weitere Unterteilung in fünf verschiedene Entwicklungsstufen vorgenommen (Frühgeborener, Neugeborener, Säugling/Kleinkind, Kind, Jugendlicher).

II. "Kategorisierung" von Kinderarzneimitteln

1. Kinderarzneimittel für spezifische/schwere Erkrankungen:
Diese Arzneimittel unterfallen der allgemeinen VO 141/2000/EG über Arzneimittel für seltene Leiden (orphan drugs). Ca. 11% der bislang als orphan drugs zugelassenen Arzneimittel sind ausschließlich für Kinder bestimmt.
2. "Gängige" Kinderarzneimittel:
Auch für Arzneimittel für gängige Kinderkrankheiten bestehen gegenwärtig keine besonderen Regelungen. Als solche Arzneimittel sind im Verkehr beispielsweise Zäpfchen gegen Schmerzen und Fieber oder Kinderhustensäfte bekannt.
3. Verwendung von Erwachsenenarzneimitteln für Kinder:
Vielfach werden Arzneimittel, die nicht an Kindern erforscht und nicht für die Anwendung an Kindern zugelassen sind, Kindern im Wege des "off-label-use" oder des "unlicensed use" verabreicht.

III. Rechtliche Rahmenbedingungen zu Kinderarzneimitteln vor der Kinderarzneimittel-Verordnung:

§§ 40 Abs. 4 und 41 Abs. 2 AMG legen gegenwärtig die allgemeinen und besonderen Voraussetzungen der Durchführung klinischer Prüfungen bei Minderjährigen fest. Daneben regelt die "Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis (GCP-V)", dass für die Einbeziehung von minderjährigen Personen in die klinische Prüfung eine spezielle Rechtfertigung gegenüber der Ethikkommission erforderlich ist. Die internationale Leitlinie ICH E11 "Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population" empfiehlt ein abgestuftes Vorgehen, wann und unter welchen Umständen klinische Studien mit Kindern durchgeführt

werden sollen. Grundsätzlich gilt, dass mit Kindern keine Phase-I-Studien durchgeführt werden.

Schließlich erwähnt die Richtlinie 2001/20/EG über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Studien mit Humanarzneimitteln in ihrem Erwägungsgrund Nr. 3 ausdrücklich die Notwendigkeit, auch bei Kindern klinische Studien durchzuführen, um der unterschiedlichen physiologischen und psychologischen Konstitution von Kindern gegenüber Erwachsenen gerecht zu werden.

IV. Probleme bezüglich Forschung/Zulassung von Kinderarzneimitteln heute, d.h. vor der Kinderarzneimittelverordnung:

Die fehlende Forschung führt zu weitreichenden Versorgungslücken mit Kinderarzneimitteln in fast allen Bereichen. Die größten Mängel bestehen vor allem bei Infektionskrankheiten, Herzerkrankungen, Diabetes, Asthma, bei gastroenterologischen, neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen sowie in der Anästhesie.

Die Praxis des "off label use" und des "unlicensed use" birgt nicht nur die Gefahr der falschen bzw. zu hohen Dosierung von Erwachsenenarzneimitteln bei Kindern, sondern bringt unter Umständen auch erhebliche Haftungsrisiken für den behandelnden Arzt mit sich.

C. Kinderarzneimittel-Verordnung

I. Allgemeines:

Um die unzureichende Versorgung mit Kinderarzneimitteln zu verbessern, schafft die Europäische Kinderarzneimittelverordnung Verpflichtungen zur Durchführung von pädiatrischen Studien sowie Anreizmechanismen für die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer. Die Kinderarzneimittelverordnung folgt damit dem erfolgreichen US-amerikanischen Vorbild. Zweck der Verordnung ist, dass die Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder intensiviert wird, dass Kinderarzneimittel im Rahmen einer qualitativ hochwertigen Forschung entwickelt werden, dass zur Behandlung von Kindern verwendete Arzneimittel eigens für die pädiatrische Verwendung zugelassen werden, dass die über die Verwendung von Arzneimitteln bei Kindern verfügbaren Informationen verbessert werden und dass diese Ziele ohne unnötige klinische Prüfungen an Kindern und in Übereinstimmung mit der EU-Richtlinie über klinische Prüfungen verwirklicht werden.

Die im September 2004 von der Kommission vorgeschlagene Verordnung wurde nach mehrfacher Diskussion und Abänderung in zweiter Lesung durch das Europäische Parlament im Juni 2006 angenommen. Mit ihrer endgültigen Verabschiedung und dem Inkrafttreten wird Ende 2006/Anfang 2007 gerechnet.

II. Grundsätze der Kinderarzneimittel-Verordnung

1. Geltungsbereich der VO:

Die VO gilt für alle Humanarzneimittel im Sinne der Richtlinie 2001/83/EG. Es werden verschiedene Maßnahmen für unterschiedliche Gruppen von Arzneimitteln vorgesehen (Produkte in der Entwicklung, zugelassene Produkte, die durch Patente oder ergänzende Schutzzertifikate geschützt sind, zugelassene Produkte ohne Patentschutz/ergänzende Schutzzertifikate und so genannte "orphan drugs").

2. Institutionelle "Einrichtungen" und Begriffsbestimmungen durch die VO:

Die VO sieht die Schaffung eines so genannten "Pädiatrieausschusses" innerhalb der EMA vor, der sich aus nationalen und europäischen Sachverständigen zusammensetzt und für die Planung, Koordination und Beratung bei der Forschung und Entwicklung von Kinderarzneimitteln zuständig ist. Insbesondere wird der Pädiatrieausschuss die Beurteilung und Genehmigung der so genannten "Pädiatrischen Prüfkonzepte" vornehmen. Das "Pädiatrische Prüfkonzept" bezeichnet das Forschungs- und Entwicklungsprogramm, durch welches gesichert wird, dass die notwendigen Daten generiert werden, unter denen ein Arzneimittel für die Behandlung von Kindern zugelassen werden kann.

Wesentliches Kriterium bei der Arbeit des Pädiatrieausschusses ist die Vermeidung unnötiger Prüfungen (keine Doppelstudien) sowie die Vermeidung jeglicher Verzögerung bei der Zulassung von Arzneimitteln für andere Bevölkerungsgruppen als Kinder.

3. Verpflichtung der pharmazeutischen Unternehmer zur Durchführung pädiatrischer Studien:

Zukünftig sind grundsätzlich alle **neu** zuzulassenden Arzneimittel oder Arzneimittel, deren Zulassung erweitert werden soll, auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit zur Anwendung bei Kindern zu untersuchen. Allen Anträgen auf Zulassung sind daher Ergebnisse und Einzelheiten aller Studien in Übereinstimmung mit dem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept beizufügen. Dabei besteht allerdings die Möglichkeit der Freistellung der Durchführung pädiatrischer Studien durch den Pädiatrieausschuss in bestimmten Fällen (z.B. wenn das Arzneimittel Krankheiten oder Störungen behandeln soll, die lediglich bei Erwachsenen auftreten). Darüber hinaus kann der Pädiatrieausschuss durch eine so genannte Zurückstellung entscheiden, dass pädiatrische Studien aus wissenschaftlichen oder technischen Gründen sowie aus Gründen der öffentlichen Gesundheit erst zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt werden.

Auswirkungen auf das nationale Zulassungsverfahren wird die Kinderarzneimittel-VO grundsätzlich nicht haben, da die Beurteilung der Unbedenklichkeit, der Qualität und der Wirksamkeit von Kinderarzneimitteln sowie die Erteilung von Zulassungen unverändert durch die zuständige nationale Behörde vorgenommen werden wird. Allerdings verändert sich durch die gebotene Einhaltung des pädiatrischen Prüfkonzeptes natürlich der Umfang der durchzuführenden Studien sowie der Prüfungsrahmen und -maßstab für die Erteilung der Zulassung durch die zuständige Behörde.

4. Bonusse und Anreize für forschende Arzneimittelhersteller

Zum Ausgleich der zu erwartenden finanziellen Nachteile für die forschende Arzneimittelindustrie werden durch die Verordnung die Schutzrechte für Arzneimittel mit pädiatrischen Indikationen ausgeweitet und auch finanzielle Förderungsmöglichkeiten vorgesehen.

So wird bei Durchführung sämtlicher Maßnahmen eines gebilligten pädiatrischen Prüfplanes für zuzulassende Produkte die Laufzeit des ergänzenden Schutzzertifikates um 6 Monate verlängert. Für Arzneimittel für seltene Leiden (orphan drugs) wird die bislang vorgesehene 10-jährige Markt-Exklusivität auf

12 Jahre verlängert, wenn die Anforderungen des gebilligten pädiatrischen Prüfkonzeptes erfüllt werden. Schließlich wird eine neue Zulassung für die pädiatrische Verwendung ("Paediatric Use Marketing Authorization = PUMA) geschaffen, für Arzneimittel, die weder durch ein ergänzendes Schutzzertifikat, noch ein Patent geschützt sind und ausschließlich für Kinder entwickelt werden. Darüber hinaus sieht die Verordnung zukünftig die Kennzeichnung von Arzneimitteln, die für eine pädiatrische (Teil-) Indikation zugelassen werden, durch ein noch festzulegendes "Kinder-Logo" auf dem Etikett des Arzneimittels vor. Unabhängig von den Maßnahmen in der Verordnung selbst sollen innerhalb des europäischen Rahmenprogramms für Forschung, technologische Entwicklung und Demonstration Mittel für die Forschung von Arzneimitteln für die pädiatrische Verwendung bereitgestellt werden ("Medicines Investigation for the Children of Europe" = MICE).

D. Konsequenzen der Verordnung und Fazit

Durch die Verpflichtung zur Durchführung von Zulassungsstudien mit Kindern wird im Laufe der Zeit eine solide Datenbasis geschaffen werden. Die Maßnahmen der Verordnung werden allerdings zu höheren Kosten in der Forschung und in der Entwicklung für Arzneimittel führen. Es wird damit gerechnet, dass diese höheren Kosten über die Preise abgewälzt werden.

Mögliche Gewinne für die Pharmaindustrie werden maßgeblich davon abhängen, ob die Patienten bereit und in der Lage sind, höhere Kosten zu zahlen und ob diese von den Krankenkassen erstattet werden. Auch ob Einsparungen im Gesundheitswesen durch eine effektivere Behandlung mit geringerem Ausschuss an Arzneimitteln und weniger behandlungsbedürftige Nebenwirkungen eintreten, bleibt abzuwarten. Jedenfalls ist jedoch ein sozialer Nutzen durch die bessere Gesundheit von Kindern zu erwarten.

Die Anreizmechanismen der Verordnung erscheinen nicht ganz ausgewogen. Zwar scheint die Verlängerung des Schutzrechtszeitraumes durchaus geeignet, um Neuzulassungen von Kinderarzneimitteln oder Zulassungserweiterungen von Erwachsenenarzneimitteln zu fördern. Für bereits zugelassene Erwachsenenarzneimittel besteht demgegenüber keine Verpflichtung zur Durchführung pädiatrischer Studien. Hier sind allein die spezielle PUMA-Zulassung und die Subventionierung im europäischen Rahmenforschungsprogramm vorgesehen. Vermutlich werden nur,

wenn diese Subventionierung optimal erfolgt, zusätzliche Indikationen für die pädiatrische Verwendung zugelassen.

*RA Christoph Hegele
Gerstenberg Rechtsanwälte
Brienner Straße 10
80333 München
Tel. 089/288 139-0
Fax 089/288 139-99
E-Mail: info@gerstenberg.de*