

// Arzneimittelentwicklung in der Pädiatrie zehn Jahre nach Inkrafttreten der EU-Kinderarzneimittelverordnung //

D. MENTZER

(PEI)

Am 27. Januar 2007 trat die als Kinderarzneimittelverordnung bezeichnete Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 in Kraft. Ziel dieses europaweit gültigen Gesetzes ist es, die Entwicklung von Kinderarzneimitteln zu fördern und mehr Informationen über die Verwendung dieser Arzneimittel in den Zulassungsdokumenten bereitzustellen. Das Pädiatrische Komitee (PDCO) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und die EMA-Geschäftsstelle sind hier von großer Bedeutung. Seit rund zehn Jahren ist die Kinderarzneimittelverordnung in Kraft. Die Erfolge der Umsetzung der Kinderarzneimittelverordnung seit 2007 wurden in einem Bericht der Europäischen Kommission im Oktober 2017 veröffentlicht. Der Beitrag informiert über die Kinderarzneimittelverordnung und stellt Inhalte des Berichts der Europäischen Kommission vor.

ALLGEMEINE ASPEKTE DER MEDIKAMENTENENTWICKLUNG IN DER PÄDIATRIE

Das Fehlen von qualitativ hochwertigen und in klinischen Prüfungen in der pädiatrischen Population getesteten Arzneimitteln hat dazu geführt, dass eine Vielzahl von (nur für Erwachsene) zugelassenen Arzneimitteln im Kindesalter nicht angewendet werden können und damit Kindern potenziell wirksame Arzneimittel vorenthalten werden.^{1,2} Gleichzeitig ist es jedoch ethisch kaum vertretbar, die für Kinder nicht zugelassenen Arzneimittel, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in der pädiatrischen Population durch kontrollierte klinische Prüfungen nicht eindeutig belegt sind, Kindern vorzuenthalten, wenn der Bedarf einer Arzneimitteltherapie medizinisch dringend angezeigt ist.³

Dies führt zu einem in der Behandlung von Kindern täglich wiederkehrenden Dilemma: einerseits den ethischen Bedenken, die dazu führen, dass eine klinische Prüfung in der pädiatrischen Population nicht durchgeführt wird, und andererseits dem Fehlen der wissenschaftlichen Evidenz aus klinischen Prüfungen und der damit begründeten Unsicherheit in der Nutzen-Risiko-Abwägung des angewendeten Arzneimittels in der Pädiatrie. Insbesondere für die Therapie- und Patientensicherheit in der Pädiatrie fehlen damit bei einer Vielzahl der Behandlungen evidenzbasierte Kenntnisse zur Sicherheit, Darreichungsform und Wirksamkeit der anzuwendenden Arzneimittel.

EU-KINDERGESETZGEBUNG ALS LÖSUNG

Vor dem Hintergrund der unzureichenden Anzahl von zugelassenen Arzneimitteln, die speziell für die Anwendung in der Pädiatrie geprüft worden waren, wurde in der Europäischen Union (EU) am 26. Dezember 2006 die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 vom Europäischen Parlament und Europäischen Rat verabschiedet (nachfolgend Kinderarzneimittelverordnung). Sie trat am 27. Januar 2007 in Kraft.⁴ Ziel dieses Gesetzes ist es, die Entwicklung von Kinderarzneimitteln zu fördern und mehr Informationen über die Verwendung dieser Arzneimittel in den Zulassungsdokumenten bereitzustellen.

Der Pädiatrie-Ausschuss PDCO (Pediatric Committee) der EMA und die EMA selbst spielen bei der Umsetzung der Verordnung eine zentrale Rolle.⁵ Pharmazeutische Unternehmer müssen dem PDCO für jedes neue, bisher nicht in der EU zugelassene Arzneimittel ein pädiatrisches Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) vorlegen, in dem das Konzept der Arzneimittelentwicklung für die Anwendung in der Pädiatrie zu beschreiben ist. Eine Ausnahme von der Verpflichtung zur Arzneimittelentwicklung

für Kinder kann vom PDCO durch die Genehmigung einer Freistellung (Waiver) in der beantragten Indikation gewährt werden.

In der Kinderarzneimittelverordnung ist festgelegt, dass in jedem Zulassungsantrag für ein neues, bisher nicht in der EU zugelassenes Arzneimittel vom Antragsteller ein Nachweis über eine genehmigte Freistellung oder ein genehmigter PIP der nationalen Zulassungsbehörde bzw. der EMA vorgelegt werden muss. Ohne endgültige Zustimmung (Opinion) des PDCO zum entsprechenden Entwicklungskonzept (PIP oder Waiver) können diese Arzneimittel demnach auch nicht für Erwachsene zugelassen werden.⁴

Ferner schreibt die Kinderarzneimittelverordnung vor, dass die analysierten Ergebnisse der klinischen Prüfungen, die basierend auf den Vorgaben der genehmigten PIPs durchgeführt wurden, veröffentlicht werden müssen. Die Veröffentlichung ist unabhängig vom Ausgang der Studien und der Bewertung im Sinne der Zulassung für die pädiatrische Population. Die Ergebnisse aus klinischen Prüfungen, die in einem PIP definiert sind, und die getroffenen Entscheidungen im Zulassungsverfahren bezüglich Indikationen, Kontraindikationen oder Warnhinweisen müssen in Absprache mit der zulassenden Behörde in der Produktinformation für diese Arzneimittel berücksichtigt werden.

Dahinter steht das Bestreben, alle Informationen aus der pädiatrischen Arzneimittelentwicklung der Bevölkerung und den behandelnden Ärzten möglichst transparent darzustellen.

BERICHT DER EUROPÄISCHEN KOMMISSION ZUR KINDERARZNEIMITTELVERORDNUNG

Die Erfolge der Umsetzung der Kinderarzneimittelverordnung seit 2007 wurden in einem Bericht der Europäischen Kommission am 26.10.2017⁶ veröffentlicht und werden kurz in den folgenden Abschnitten dargestellt. Der Bericht gibt einen umfassenden Überblick über die Auswirkungen der Kinderarzneimittelverordnung in Bezug auf die Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder zehn Jahre nach ihrem Inkrafttreten. Darüber hinaus hat die EU-Kommission eine Untersuchung veranlasst, die den wirtschaftlichen Effekt der Kinderarzneimittelverordnung für die pharmazeutische Industrie und in den nationalen Gesundheitssystemen der EU-Mitgliedstaaten untersucht hat.

Mit der Veröffentlichung des Berichts geht ein mehrjähriges Projekt zu Ende, das vom PDCO und den Mitarbeitern der EMA-Geschäftsstelle kontinuierlich und durch die Zusammenstellung der Informationen für den EMA/PDCO-Zehnjahresbericht unterstützt wurde.⁷

RÜCKBLICK AUF ZEHN JAHRE KINDERARZNEIMITTELVERORDNUNG

Zwischen Juli 2007 bis Dezember 2016 wurden vom PDCO insgesamt 950 PIPs mit den jeweiligen Antragstellern diskutiert und in einer finalen PIP-Opinion (PIP-Entscheidung) vereinbart. Als Ergebnis dieser PIPs wurden in der EU insgesamt 221 neue Arzneimittel speziell für die Anwendung bei Kindern, einschließlich einer geeigneten Darreichungsform, zugelassen.

Die nachfolgende Tabelle zeigt deutlich den positiven Einfluss gesetzlicher Verpflichtungen zur Durchführung von Zulassungsstudien bei Kindern.

Tabelle:
Vergleich von Regionen mit
(*) und ohne (**) gesetzliche
Verpflichtung zur Durchfüh-
rung von Zulassungsstudien
für Kinder

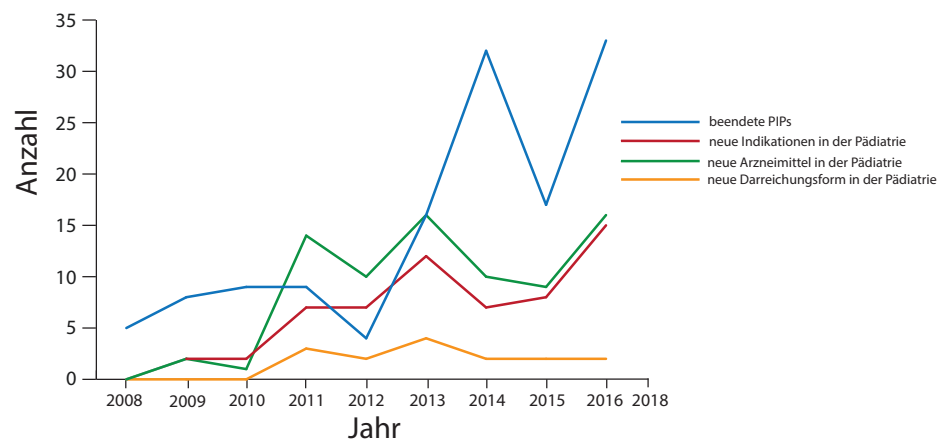
Region mit Referenzzeitraum 2007–2016	Neue pädiatrische Zulassungen	Neue/zusätzliche pädiatrische Indikationen (Änderungsanzeigen)	Gesamtzahl der pädiatrischen Zulassungen und Änderungsanzeigen
EU*	80	141	221
USA*	76	173	249
Kanada**	38	107	145
Japan**	12	38	50

Im Gegensatz zu Kanada und Japan gibt es in den USA und in der EU gesetzliche Verpflichtungen für die Antragsteller einer Arzneimittelzulassung, die entsprechenden Zulassungen auch für Kinder zu beantragen, und daher deutlich mehr pädiatrische Zulassungen.

Gemessen an dem zehnjährigen Zeitraum wirken diese Zahlen auf den ersten Blick nicht überwältigend. Berücksichtigt man aber eine durchschnittliche Entwicklungszeit von ca. sieben Jahren von der ersten Testung am Menschen bis zur Zulassung eines Arzneimittels,⁸ dann ist anzunehmen, dass in den nächsten Jahren die Anzahl der Arzneimittelzulassungen für die Anwendung bei Kindern weiter steigen wird.

Abbildung 1:
Status der Arzneimittel-
entwicklungen gemäß
PIP-Opinion

Quelle: modifiziert nach⁶



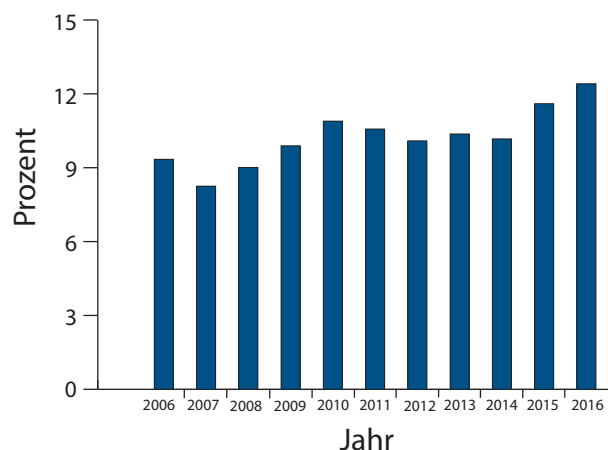
Entsprechend zeigt die Abbildung 1, dass in den letzten Jahren kumulativ die Anzahl der beendeten PIPs deutlich steigt und somit anzunehmen ist, dass die Arbeit des PDCO bei der EMA der vergangenen zehn Jahre weiterhin zu neuen Arzneimitteln und Indikationen in der Pädiatrie führen wird. Lediglich die Herstellung von altersentsprechenden neuen Darreichungsformen für die Anwendung in der Kinderheilkunde scheint zu stagnieren. Allerdings sind hierbei nur die Darreichungsformen berücksichtigt, die aus einer kompletten Neuentwicklung für die pädiatrische Population resultieren.

In Abbildung 2 ist der prozentuale Anteil der klinischen Prüfungen an Kindern gemessen an der Gesamtzahl klinischer Prüfungen in der EU dargestellt. Seit 2006 ist ein leichter Anstieg der Anzahl klinischer Prüfungen in der Pädiatrie zu erkennen, der jedoch vor dem Hintergrund sinkender Studienzahlen bei Erwachsenen als positives Signal zu werten ist.⁶

Es ist jedoch enttäuschend, dass in diesem Zeitraum nur drei pädiatrische Zulassungen eines Arzneimittels ohne Patentschutz (Paediatric Use Marketing Authorisation – PUMA) erteilt werden konnten. Diese

Abbildung 2:
Klinische Prüfungen in der
Pädiatrie gemessen an der
Gesamtzahl klinischer Prüfungen in der EU

Quelle: modifiziert nach⁶



REFERENZEN

1. Palmaro A et al.: Off-label prescribing in pediatric outpatients. *Pediatrics*. 2015 ;135(1):49-58
2. Magalhães J et al.: Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(1):1-13
3. Kurz R et al.: Ethics Working Group of Confederation of European Specialists in Paediatrics. Ethical issues in the daily medical care of children. *Eur J Pediatr*. 2006;165(2):83-86
4. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 27 December 2006 on medicinal products for paediatric use; http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf
5. EMA-Homepage mit Information zum Pädiatrischen Komitee; www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000265.jsp&mid=WC-0b01ac0580028e9d
6. State of Paediatric Medicines in the EU – Report from the Commission to the European Parliament and the Council; https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/paediatrics/docs/2017_childrenewmedicines_report_en.pdf
7. A technical 10-year report to the European Commission prepared by the European Medicines Agency together with its Paediatric Committee; https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/paediatrics/docs/paediatrics_10_years_ema_technical_report.pdf
8. Paul SM et al.: How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(3):203-214
9. A study on the economic impact of the Paediatric Regulation; https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/paediatrics/docs/paediatrics_10_years_economic_study.pdf

Form der speziellen Zulassung für nicht patentgeschützte Arzneimittel wird mit einer Datenexklusivität der Zulassungsunterlagen für den PUMA-Zulassungsinhaber belohnt. Die Diskrepanz zwischen der Anzahl der Zulassungen von neuen, patentgeschützten Arzneimitteln und den patentfreien Arzneimitteln wird auf die unterschiedlichen Anreize, nämlich die sechsmonatige Verlängerung des Patentschutzes bei neuen Zulassungen im Vergleich zum Unterlagenschutz beim PUMA, zurückgeführt. Von den 950 vereinbarten PIPs betreffen 166 PIPs Therapeutika mit sogenannter Orphan Designation, d.h. einer Anerkennung als Therapeutikum für eine seltene Erkrankung. Bis Dezember 2016 resultierten 17 dieser 166 PIPs in Zulassungen für die ausschließliche Anwendung in der Pädiatrie. Damit erscheint das Konzept der europäischen Gesetzgebung für seltene Erkrankungen auch für die spezielle Arzneimittelentwicklung für die Anwendung an Kindern in bestimmten Situationen attraktiver zu sein als die PUMA-Zulassung. Darüber hinaus hat das PDCO mit den Antragstellern bei 486 Anträgen eine komplette Freistellung (Waiver) von der Entwicklung eines Arzneimittels für Kinder in einem oder mehreren Krankheitsbildern vereinbart. In sechs Prozent der beim PDCO eingereichten Anträge auf Freistellung hat das PDCO der Freistellung nicht zugestimmt und einen PIP mit dem jeweiligen Antragsteller vereinbart.

FAZIT

Der Zehnjahresbericht der EU-Kommission beschreibt die positiven Auswirkungen der Kinderarzneimittelverordnung auf die Entwicklung von Kinderarzneimitteln in der EU. Die Verordnung hat dafür gesorgt, dass die Entwicklung der Kinderarzneimittel zu einem integralen Bestandteil der Gesamtentwicklung von Arzneimitteln wurde.

Die Durchführung von klinischen Prüfungen in der Pädiatrie zur Erforschung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln ist seit Einführung der Kinderarzneimittelverordnung ein verpflichtender Bestandteil für die Zulassung neuer Arzneimittel in der EU und ist damit zu einem evidenzbasierten Bestandteil für die Nutzen-Risiko-Bewertung bei der Zulassung geworden.

Darüber hinaus können, basierend auf den Ergebnissen aus den kontrollierten klinischen Prüfungen, bestehende Wissenslücken bei der Behandlung von Kindern weiter geschlossen werden und damit wird die Arzneimitteltherapie in der Pädiatrie sicherer gemacht werden.

Dieses Ergebnis wäre ohne eine spezifische Gesetzgebung nicht erreicht worden, was im Vergleich der Regionen mit Gesetzgebung (USA und EU) und ohne Gesetzgebung (Japan und Kanada) deutlich wird.

Ferner wurde in einer separaten Untersuchung zur finanziellen Auswirkung der Kinderarzneimittelverordnung beschrieben, dass auch aus sozioökonomischer Sicht die Kinderarzneimittelverordnung insgesamt positive Ergebnisse für Zulassungsinhaber und die nationalen Gesundheitssysteme geliefert hat.⁹

Den Schlussfolgerungen des Berichtes der EU-Kommission kann entnommen werden, dass diese Auswertung nicht das Ende, sondern einen wesentlichen Zwischenschritt in der wissenschaftlichen und sozioökonomischen Debatte über eine gemeinsame Vision hinsichtlich der in der Zukunft anzuwendenden Parameter für die Entwicklung von Kinderarzneimitteln darstellt.

Als nächster Schritt werden die EU-Kommission und die EMA-Geschäftsstelle gemeinsam mit dem PDCO einen Aktionsplan zur weiteren Optimierung der Umsetzung der Verordnung ausarbeiten.