

Die Entwicklung von Kinderarzneimitteln: Es tut sich etwas!*

Peter Kleist^a, Hans Stötter^b

a PFC Pharma Focus AG, Volketswil

b Swissmedic, Schweizerisches
Heilmittelinstitut, Bern

Interessenverbindungen: keine

Das «therapeutische Dilemma»

Kinder sind keine kleinen Erwachsenen und reagieren anders auf Arzneimittel. Das ist heute hinreichend bekannt. Kinder stellen ausserdem eine sehr heterogene Population dar. Abhängig vom Reifezustand der Organsysteme können in verschiedenen Altersstufen erhebliche Unterschiede in der Pharmakokinetik und -dynamik von Arzneistoffen auftreten; so ist beispielsweise der Organismus eines Neugeborenen nicht mit dem eines 2-jährigen Kindes und schon gar nicht mit dem eines oder einer Jugendlichen in der Pubertät vergleichbar. Dass die medikamentöse Behandlung von Kindern erhebliche Lücken aufweist, weil Arzneimittel häufig ausschliesslich oder zunächst nur an Erwachsenen untersucht wurden, erkennen inzwischen alle Interessenvertreter als dringend zu lösendes Problem an. Ob etwas unternommen werden muss, ist also heute keine Frage mehr.

Mangels therapeutischer Alternativen ist der Off-Label-Gebrauch in der Pädiatrie immer noch sehr hoch. Im Bereich der neonatologischen Intensivmedizin liegt er bei 90% und in der allgemeinmedizinischen und kinderärztlichen Praxis bei 20–50% aller Arzneiverordnungen [2]. Vor allem Herz-Kreislauf-Mittel, Bronchodilatoren, Antibiotika und Analgetika werden häufig in Altersgruppen, Indikationen, Dosierungen, Applikationswegen und pharmazeutischen Formulierungen eingesetzt, die ausserhalb der offiziellen Zulassung liegen [3].

In der Schweiz ist wie in anderen Ländern eine Off-Label-Anwendung zwar grundsätzlich möglich [4], der Arzt trägt jedoch die alleinige Verantwortung, und der Patient wird zu einer Versuchsperson, da die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapie nicht ausreichend untersucht sind. Es gibt zahlreiche Hinweise, dass das Risiko eines therapeutischen Versagens oder das Auftreten schwerer unerwünschter Wirkungen erhöht ist [2]. Kinder sind – leider – immer noch die «Waisenkinder der Medizin» [5].

Die Verantwortung von Gesetzgebern und Arzneimittelbehörden

Es ist zu erwarten, dass sich die Situation aufgrund der jüngsten Initiativen der Arzneimittel-

Médicaments pour enfants: un développement se dessine

L'usage hors indication de médicaments en pédiatrie reste très élevé, ces derniers étant insuffisamment soumis à étude dans les groupes d'âge correspondants. Pour promouvoir la recherche, le développement et l'admission de médicaments adaptés à la pédiatrie, l'Union européenne (UE) a promulgué au début de l'année une nouvelle ordonnance concernant les enfants. Les propositions d'admission de nouveaux médicaments et les demandes d'élargissement de l'admission de médicaments protégés par brevet devront à l'avenir inclure les résultats d'études pédiatriques sur l'efficacité et la sécurité et ce, dans le cas où les médicaments en question semblent pouvoir être importants pour le traitement des enfants et des adolescents. En contrepartie, la protection par brevet sera prolongée de six mois. Le développement de réseaux d'études pédiatriques et de subventions pour la recherche non commerciale devrait améliorer la situation des médicaments sans brevet. Les mesures spéciales précitées de surveillance des médicaments ont pour objectif d'augmenter la sécurité des produits à usage pédiatrique. Les progrès ainsi réalisés dans l'assistance thérapeutique des enfants seront également efficaces en Suisse. Sauf qu'en Suisse, il faudra encore créer des mesures légales comparables à celles de l'UE.

behörden grundlegend ändert. In den USA wurden die gesetzlichen Grundlagen zur Förderung der pädiatrischen Arzneimittelforschung bereits vor einigen Jahren gelegt [6, 7]. Diese beinhalten sowohl Anreize als auch Verpflichtungen für die pharmazeutische Industrie. Nahezu 800 an mehr als 45 000 Kindern durchgeführte Studien

* Dieser Beitrag ist eine Aktualisierung des 2001 in der Schweizerischen Ärztezeitung veröffentlichten Artikels «Immer noch Waisenkinder der Medizin» [1].

Korrespondenzen:

Dr. med. Peter Kleist
PFC Pharma Focus AG
Chriesbaumstrasse 2
CH-8604 Volketswil
Tel. 044 908 66 66

peter.kleist@pfc.ch

Dr. med. Hans Stötter
Swissmedic Schweizerisches
Heilmittelinstitut
Hallerstrasse 7
CH-3000 Bern 9
Tel. 031 322 02 11

hans.stoetter@swissmedic.ch

sorgten daraufhin für eine neue bzw. verbesserte Information über eine pädiatrische Anwendung von 122 Arzneimitteln (Stand Dezember 2006).

Mit der vor kurzem in der Europäischen Union verabschiedeten «Kinderverordnung» [8], die am 26. Januar 2007 in allen EU-Staaten in Kraft getreten ist, ist man weiter gegangen als in den USA. In der EU bestand ein grosser politischer Druck für eine Gesetzesinitiative, die die Schaffung der notwendigen Rahmenbedingungen ermöglichte. Es war nicht länger akzeptabel, dass die Hälfte der Arzneimittel, mit denen 100 Millionen Kinder und Jugendliche (20% der EU-Gesamtbevölkerung) behandelt werden, nicht an Kindern untersucht und nicht für die Anwendung an Kindern zugelassen ist [9].

Ziel der Kinderverordnung ist es, die Versorgung der Kinder in Europa mit adäquat geprüften Arzneimitteln zu verbessern, indem Erforschung, Entwicklung und Zulassung von Kinderarzneimitteln intensiviert werden. Neben Anreizen und verpflichtenden Auflagen für pharmazeutische Unternehmen zur Entwicklung von Arzneimitteln bei Kindern wurden in der Verordnung auch zusätzliche Massnahmen zur Verhinderung redundanter Studien und zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit bei Kindern aufgenommen. Darüber hinaus kommt schliesslich der europäischen Arzneimittelbehörde EMA eine tragende Rolle zur Förderung der pädiatrischen Forschung zu. Die folgenden Abschnitte fassen die wesentlichen europäischen Neuerungen zusammen. Dabei wird auch ein Blick auf die gegenwärtige Situation in der Schweiz geworfen.

Das Wichtigste «auf einen Blick»

Forschungsförderung und mehr Transparenz

Eine entscheidende Schlüsselfunktion im Gesamtkonzept der EU nimmt der bis Juli 2007 innerhalb der europäischen Arzneimittelbehörde EMA einzurichtende, mit 31 Experten besetzte Pädiatrieausschuss ein. Dieser wird über weitreichende Kompetenzen verfügen: Er beurteilt und genehmigt die von den Zulassungsantragstellern vorzulegenden pädiatrischen Prüfpläne (s. u.) und kontrolliert deren Einhaltung. Er kann einen Aufschub zur Vorlage pädiatrischer Daten oder Ausnahmeregelungen aussprechen und beide auch, falls sich neue Gesichtspunkte ergeben, wieder entziehen. Er bestimmt, ob für patentgeschützte Arzneimittel pädiatrische Studien durchgeführt werden müssen, und legt Prioritäten für die Erforschung von Arzneimitteln fest, für die kein Patentschutz mehr besteht. Er überprüft die auf Basis der pädiatrischen Prüf-

pläne generierten Daten und beurteilt die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels für die Anwendung an Kindern.

Handlungsgrundlage für den Pädiatrieausschuss sind die Feststellung therapeutischer Bedürfnisse in der Pädiatrie und entsprechende, nach Indikationsgebieten geordnete Listen von solchen Arzneimitteln, für die eine Notwendigkeit zur Durchführung weiterer klinischer Studien besteht. Diese Listen sind öffentlich zugänglich [10].

Die europäische Arzneimittelbehörde wird durch die Kinderverordnung zudem verpflichtet, die Einrichtung pädiatrischer Studiennetze zu fördern und zu koordinieren. Solche sind in verschiedenen europäischen Ländern bereits etabliert, wie z.B. in Deutschland mit dem national operierenden Paed-Net [11]. Diese internationale Fördermassnahme entbindet die einzelnen EU-Mitgliedstaaten nicht, zusätzlich eigene Anreize für die Erforschung von Kinderarzneimitteln zu schaffen.

Um mehr Transparenz zu erzielen, werden internetbasierte pädiatrische Datenbanken eingerichtet, in denen einerseits Informationen über vorhandene Arzneimitteldaten (Listung aller pädiatrischen Arzneiformen pro Land; Eudrapharm) und andererseits über abgeschlossene und laufende pädiatrische klinische Studien (EudraCT) enthalten sind. Diese Studiendatenbank, zu der momentan beschränkter Zutritt besteht [12], soll zukünftig für jeden öffentlich zugänglich sein – also auch für Schweizer Kinderärzte. Damit soll zusätzlich die unnötige Durchführung oder Duplizierung von Studien bei Kindern verhindert werden. Und für die finanzielle Förderung von nichtkommerzieller Forschung mit Arzneimitteln ohne Patentschutz wird ein eigener Fonds eingerichtet (MICE, Medicines Investigation for Children in Europe), der mit dem 7. Forschungsrahmenprogramm der EU gekoppelt ist.

Beabsichtigt ein Hersteller, ein (auch) für die Behandlung von Kindern zugelassenes Arzneimittel vom Markt zurückzuziehen, muss er dies in Zukunft vorab der Behörde mitteilen. Ausserdem wird die Originalfirma verpflichtet, die relevanten Unterlagen an eine neue Vertriebsfirma weiterzureichen.

Weiterhin bietet die Arzneimittelbehörde den pharmazeutischen Unternehmen kostenlos wissenschaftliche Beratung und konkrete Hilfestellung bei der Studienprotokollentwicklung und der Auswahl geeigneter Studienzentren an.

Die von der europäischen Arzneimittelbehörde übernommene Verantwortung ist gross und die Messlatte hoch gelegt. Der schweizeri-

schen Heilmittelbehörde Swissmedic fehlen für entsprechende Massnahmen (noch) der gesetzliche Auftrag und die erforderlichen Mittel. Allerdings überprüft Swissmedic seit 2003 systematisch die Angaben bezüglich der Anwendung und Dosierung bei Kindern in der Arzneimittelinformation sowohl bei Neuzulassungen als auch bei bereits auf dem Markt befindlichen Arzneimitteln. Unvollständige oder unpräzise Angaben sind zu ergänzen. Auch ein Fehlen pädiatrischer klinischer Studien ist explizit zu erwähnen [13].

Anreize für pharmazeutische Unternehmen

Herstellern von patentgeschützten Arzneimitteln wird in der EU zukünftig eine 6monatige Verlängerung des Patentschutzes gewährt, wenn Studien an Kindern gemäss dem genehmigten pädiatrischen Prüfplan durchgeführt werden – unabhängig von deren Ausgang. Voraussetzung ist jedoch, dass das Arzneimittel in allen EU-Mitgliedstaaten zugelassen ist. Damit verschiebt sich die Generikafähigkeit einer Substanz um ein weiteres halbes Jahr.

Werden bei einem Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Krankheit Daten zur Behandlung von Kindern vorgelegt, wird in der EU die Marktexklusivität um weitere 2 Jahre verlängert.

Arzneimittel ohne Patentschutz sollen eine spezielle Zulassung (PUMA, Paediatric Use Marketing Authorisation) und einen 10jährigen Datenschutzes für die pädiatrische Anwendung erhalten – sofern ein Hersteller neue Studien durchführt, die anschliessend einen therapeutischen Nutzen für Kinder aufzeigen, oder eine eigens für Kinder geeignete Arzneiformulierung entwickelt. Ein anderer (generischer) Hersteller kann diese Anwendung während der Schutzfrist von 10 Jahren nicht für sich beanspruchen.

Welche Anreize bestehen in der Schweiz? Um die Durchführung klinischer Studien bei Kindern zu fördern, gewährt Swissmedic auf Antrag eine verlängerte Datenschutzdauer von fünf Jahren für die Entwicklung des Arzneimittels für die Behandlung von Kindern. Für die Zulassung von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Erkrankungen können die Gebühren erlassen werden [13]. Sowohl die Verlängerung des Datenschutzes als auch ein Gebührenerlass sind separat zu beantragen. Alle darüber hinausgehenden Anreize, namentlich die von der pharmazeutischen Industrie gewünschte Verlängerung des Patentschutzes, bedürfen jedoch einer neuen gesetzlichen Grundlage und sind daher nicht in kurzer Zeit zu realisieren.

Verpflichtende Massnahmen und Sanktionen

Die Erteilung einer Zulassung für neue, d. h. bisher nicht im EU-Raum zugelassene Arzneimittel oder eine Ausdehnung der Zulassung patentgeschützter Arzneimittel für neue Indikationen, Applikationswege oder Dosierungen wird zukünftig von der Vorlage eines genehmigten pädiatrischen Prüfplans abhängig sein. Bereits in der frühen klinischen Entwicklungsphase ist ein pharmazeutisches Unternehmen verpflichtet, der Arzneimittelbehörde (Pädiatrieausschuss) einen pädiatrischen Prüfplan [14] vorzulegen, in dem das geplante Entwicklungsprogramm für alle relevanten Altersgruppen (Frühgeborene, Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder bis 2 Jahre, Kinder von 2 bis 11 Jahren und Jugendliche ab 12 Jahre – entsprechend der ICH-E11-Richtlinie [15]) darzulegen ist. Strebt ein pharmazeutisches Unternehmen eine Indikationserweiterung an, dann muss der pädiatrische Prüfplan die pädiatrische Entwicklung aller bereits existierenden Indikationen abdecken. Lediglich medizinische Aspekte (z. B. ein fehlender therapeutischer Nutzen oder ein erhöhtes Risiko) können mit einer Ausnahmeregelung (Waiver) verbunden sein. Das Ausklammern einer oder mehrerer Altersgruppen ist explizit zu begründen. Werden anschliessend mit dem Gesuch keine pädiatrischen Daten vorgelegt, kann seitens der Behörde das Zulassungsgesuch für die Behandlung von Erwachsenen abgelehnt werden – es sei denn, dass dem Antragsteller zuvor ein Aufschub zur Durchführung von Studien und somit zur Vorlage entsprechender Daten eingeräumt wurde.

Der genehmigte pädiatrische Prüfplan ist bindend. Ein Zulassungsgesuch muss sich auf die Ergebnisse der gemäss dem pädiatrischen Prüfplan durchgeführten Studien abstützen – unabhängig von der Wahl des europäischen Zulassungsverfahrens. Erfolgt eine Zulassung, ist die pharmazeutische Firma nach der Markteinführung zu einer speziellen Überwachung der Anwendungssicherheit bei Kindern verpflichtet.

Wurde mit dem genehmigten Prüfplan ein Aufschub für die Durchführung von Studien an Kindern gewährt, müssen die Ergebnisse der Kinderstudien fristgemäss eingereicht werden, ansonsten kann das pharmazeutische Unternehmen mit einer Busse von bis zu 5% des mit dem betreffenden Arzneimittel in der EU erzielten Jahresumsatzes sanktioniert werden. Ein Verstoss kann auch in der Fachinformation des Arzneimittels Erwähnung finden.

Wie sieht die Situation in der Schweiz aus? Ende des vergangenen Jahres wurde durch Swiss-

medic die Anleitung zum Einreichen von Zulassungsgesuchen für Arzneimittel mit neuen aktiven Substanzen (sogenannte NAS-Anleitung; [16]) im Hinblick auf pädiatrische Informationen angepasst. Gestützt auf die obenerwähnte, in den USA, in der EU und in Japan gesetzlich implementierte ICH-E11-Richtlinie [15] und auf die jüngste europäische Gesetzgebung, ist die Einreichung eines pädiatrischen Prüfplans und der Daten von Studien an Kindern auch in der Schweiz vorgesehen. Zulassungsantragsteller können aber in der Schweiz nur angeregt werden – ohne rechtliche Verpflichtung, aber in Wahrnehmung einer Selbstverantwortung und im Interesse der Arzneimittelsicherheit bei der Behandlung von Kindern –, entsprechende Daten freiwillig einzureichen.

Schlussbemerkungen

Wie das amerikanische Beispiel bereits gezeigt hat, kann ein duales System von Pflichten von und Anreizen für die pharmazeutische Industrie die pädiatrische Forschung und Entwicklung markant fördern. Es ist also davon auszugehen, dass die neue Kinderverordnung die Situation in Europa ebenfalls deutlich verbessern wird. Darüber hinaus übernehmen Gesetzgeber und Arzneimittelbehörde in der EU einen nicht unerheblichen Teil der Verantwortung: Dies geschieht in Form von Beratung und Unterstützung der Industrie bei der Protokollentwicklung und der Auswahl geeigneter Studienzentren, der Förderung der nichtkommerziellen pädiatrischen Arzneimittelforschung und durch die Schaffung von mehr Transparenz bei der Arzneimittelinformation mittels der Einrichtung öffentlich zugänglicher Datenbanken. Die Effektivität und Dialogfähigkeit des Pädiatrieausschusses wird ein Schlüsselfaktor für den Erfolg der Kinderverordnung sein.

Die grössten Effekte sind sicherlich in bezug auf neue und patentgeschützte Arzneimittel grösserer pharmazeutischer Unternehmen zu erwarten. Bisher ist nicht klar, inwieweit kleine und mittelständische Unternehmen, die keine europäische Zulassung anstreben können, von den Anreizen profitieren. Wie stark die zur Zeit rudimentären europäischen Forschungsstrukturen ausgebaut werden können und ob die bereitgestellten Fördermittel für die notwendige Untersuchung essentieller patentfreier Arzneimittel ausreichend sind, muss sich ebenfalls erst zeigen.

Es wäre zu begrüßen, wenn in der Schweiz möglichst bald die formell-rechtlichen Grundlagen für eine mit der EU vergleichbare, aus Verpflichtungen und wirksamen Anreizen be-

stehende Regelung geschaffen werden. Wie zuvor in der EU braucht es hierzu ausreichenden politischen «Druck». Das Bundesamt für Gesundheit BAG hat im März dieses Jahres bereits eine Vorabklärung zum Regelungsbedarf in der Schweiz initiiert. Auch eine stärkere Annäherung von forschenden pädiatrischen Einrichtungen in der Schweiz an die bestehenden Netzwerke in den Nachbarländern sowie die Schweizer Beteiligung an EU-Forschungsprogrammen wären wünschenswert – inklusive staatlich bereitgestellter Fördergelder.

Literatur

- 1 Kleist P. Immer noch Waisenkinder der Medizin. *Schweiz Ärztezeitung*. 2001;82(42):2221-9.
- 2 Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children. Implications for safety. *Drug Safety*. 2002;25:1-5.
- 3 Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, et al. Unlicensed use and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly*. 2006;136:218-22.
- 4 Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG). Art. 3 und 26, Absatz 1. SR812.21. www.admin.ch/ch/d/sr/8/812.21.de.pdf.
- 5 Shirkey H. Therapeutic orphans (editorial comment). *J Pediatr*. 1968;72:119-20.
- 6 Food and Drug Administration Modernization Act, Section 505A, Pediatric Exclusivity (21 Nov 1997). Public Law No. 105–115. Verlängert durch den Best Pharmaceuticals for Children's Act (4 Jan 2002). Public Law No. 107–109.
- 7 Food and Drug Administration Final Rule (1998). Federal Register 63, 66631-66672. Die Regelungen im Final Rule erhielten im Dezember 2003 den Status eines Gesetzes: Pediatric Research Equity Act (PREA) of 2003. Subchapter A of chapter V of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 351 et seq.) SEC. 505B. Research into pediatric uses for drugs and biological products.
- 8 Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel. *Amtsblatt der Europäischen Union*, 27.12.2006. http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/site/de/oj/2006/l_378/l_37820061227de00010019.pdf.
- 9 Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*. 2000;320:79-82.
- 10 European Medicines Agency, Paediatric Expert Group. Assessment of paediatric needs. www.emea.europa.eu/htms/human/peg/pegassessment.htm.
- 11 Schaaff F, Habermehl P, Wippermann CF, Zepp F. Neue Perspektive: Paed-Net. *DZKF* 2002; 11/12:14-7. Siehe auch PAED-Net-Homepage: www.paed-net.org.
- 12 European Commission. European Clinical Trials Database, EudraCT. <http://eudract.emea.europa.eu>.

- 13 Swissmedic. Kinder und Arzneimittel: Situation heute. Dezember 2006. www.swissmedic.ch/files/pdf/Merkblatt_Arzneimittel_fuer_Kinder.pdf #xml=http://www.swissmedic.ch/texis/texis.exe/webinator/swissmedic_de/xml.txt?query=kinder+und+arzneimittel&pr=swissmedic_de&order=r&cq=3&id=45de54613.
- 14 European Commission. Draft guideline for comments. Commission guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies. Version of January 2007. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/docs/draft_guideline_pip_2007-02.pdf.
- 15 International Conference on Harmonization (ICH). Guideline E11. Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. July 2000. www.ich.org/LOB/media/MEDIA487.pdf.
- 16 Schweizerisches Heilmittelinstitut. Anleitung zum Einreichen von Zulassungsgesuchen für Arzneimittel der Humanmedizin mit neuen aktiven Substanzen (NAS-Anleitung). Ergänzte Version vom 1. Dezember 2006. www.swissmedic.ch/files/pdf/Anleitung_Gesuch_NAS_d%2031.01.pdf.

Weiterhin empfehlenswert:

- Michaux G. Making the paediatric regulation work. *Regulatory Affairs Journal*. 2006; November: 715-22.