

## **vfa-Positionspapier zur „EG-Verordnung zu Arzneimitteln für Kinder “**

Kinder und Jugendliche haben einen Anspruch auf eine Arzneimitteltherapie, die ihren Bedürfnissen entspricht und die sich auf Studienergebnisse für ihre Altersgruppe stützen kann. Derzeit gibt es aber noch zu wenige Daten für die sichere Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und zu wenig kinderspezifischen Darreichungsformen. Dies gilt insbesondere für das frühe Kindesalter und für schwere, bei Kindern selten auftretende Krankheiten: Während lediglich rund 13 Prozent der Verordnungen für Kinder in deutschen Arztpraxen nicht durch eine entsprechende Zulassung für diese Altersgruppe abgedeckt sind, steigt dieser Prozentsatz auf Kinderstationen in europäischen Krankenhäusern auf bis zu 50 Prozent und auf Intensivstationen für Früh- und Neugeborene für rund 65 Prozent. Die Europäische Kommission schätzt den Anteil solcher Verordnungen auf mehr als 50 Prozent.

Seite 1/6

### **Ausgangslage**

Die pharmazeutischen Firmen sind seit Jahren damit befasst, in diesem wichtigen Bereich zu einer Verbesserung beizutragen. So haben die Hersteller 2006 das Sortiment der Kinderapotheke um zusätzliche 20 Präparate erweitert, die sie in klinischen Studien geprüft und für die sie eine behördliche Zulassung erhalten haben. Diese Präparate dienen zur Behandlung unterschiedlichster Erkrankungen, und keineswegs nur der gängigsten. Hilfreich in diesem Zusammenhang ist auch die seit dem Jahr 2000 anwendbare EG-Verordnung zu Arzneimitteln gegen seltene Krankheiten, die dazu geführt hat, dass eine ganze Reihe von Arzneimitteln gegen solche Krankheiten entwickelt werden konnten. Bis Ende 2006 hatte die Europäische Kommission rund 430 Produkten den Status "Arzneimittel gegen eine seltene Krankheit" zuerkannt, und bereits 31 EU-weit geltende Zulassungen erteilt. Dabei betreffen etwa 2/3 dieser Anträge bzw. Zulassungen ausschließlich oder auch Kinder.

Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) hat bereits im Jahr 2000 in seinem Positionspapier die Defizite im Bereich der Arzneimittelversorgung von Kindern analysiert und entsprechende Maßnahmen vorgeschlagen. Danach können die Arzneimittelhersteller dieses Ziel nicht allein erreichen: Neben der Verbesserung von der Infrastruktur und der Bereitschaft von Politik, Ärzten, Eltern und Kindern, in größerem Umfang als bisher an klinischen Studien mitzuwirken, ist insbesondere die Politik gefordert, geeignete EU-einheitliche Rahmenbedingungen zu schaffen. Erst mit solchen einheitlichen Rahmenbedingungen kann es gelingen, Kin-

der in vollem Umfang am medizinischen Fortschritt teilhaben zu lassen.

Seite 2/6

Nach langwierigen Vorbereitungs- und Abstimmungsprozessen hat die Europäische Kommission am 29. September 2004 einen ersten Vorschlag für eine Verordnung (EG) zu Arzneimitteln für Kinder einschließlich Begründung und Abschätzung der Auswirkungen vorgelegt. Dieser Entwurf wurde vom EG-Ministerrat und dem Europäischen Parlament nach ausführlicher Diskussion Ende 2006 endgültig verabschiedet; die "Verordnung EG Nr. 1901/2006" über Kinderarzneimittel ist am 27. Dezember 2006 im Amtsblatt der EU veröffentlicht worden und am 26. Januar 2007 in Kraft getreten.

### **vfa-Position**

Der vfa begrüßt nachdrücklich diese EG-Verordnung, da sie eine gute Grundlage zur Verbesserung der Arzneimittelsituation bei Kindern in Europa darstellt.

Die wichtigsten Anforderungen, die hierdurch auf die Arzneimittelhersteller zukommen, werden nachfolgend vorgestellt und aus vfa-Sicht kommentiert:

### **Ausschuss für Kinderarzneimittel**

Gemäß den Vorgaben der Verordnung ist die Einrichtung eines Ausschusses für Kinderarzneimittel (Paediatric Committee) zum 26. Juli 2007 abgeschlossen worden. Dieser Ausschuss wird insbesondere die ihm von den Antragstellern vorgelegten pädiatrischen Prüfpläne (Paediatric Investigation Plan, PIP) prüfen und bewilligen. Weiterhin wird er über Aufschübe und Freistellungen von der Verpflichtung zur Durchführung von Kinderstudien entscheiden. Der Ausschuss setzt sich aus 5 Mitgliedern des für die Zulassung zuständigen EMEA-Ausschusses für Humanarzneimittel, 20 Mitgliedern von den EU-Mitgliedstaaten und 6 Vertretern von Kinderärzten und Patientenorganisationen zusammen. Industrievertreter sind nicht vorgesehen.

*Der vfa begrüßt nachdrücklich die Einrichtung dieses Ausschusses, der sehr weit reichende Kompetenzen. Bedauerlich ist allerdings, dass die pharmazeutischen Hersteller, die langjährige Erfahrung in der Durchführung von Kinderstudien haben, in diesem Gremium weder als Gast noch als nicht stimmberechtigtes Mitglied vertreten sind. Dem entsprechenden Vorschlag des vfa und seines europäischen Dachverbands – der EFPIA war der Gesetzgeber im Rahmen des Gesetzgebungsverfahrens nicht gefolgt. Daher bleibt abzuwarten, wie dieses Gremium das entscheidend die zukünftige Entwick-*

*lung auf dem Gebiet der pädiatrischen Arzneimittelentwicklung in Europa beeinflussen wird, die in der Industrie vorhandene Expertise bei seiner Arbeit einbeziehen wird.*

Seite 3/6

### **Grundsätzliche Verpflichtung zur Durchführung von Kinderstudien**

Die Verordnung sieht in Artikel 8 eine grundsätzliche Verpflichtung zur Durchführung von Kinderstudien bei allen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen sowie gem. Art. 9 auch bei Zulassungsanträgen für neue Indikationen, Darreichungsformen oder Verabreichungswege von noch patentgeschützten Produkten vor. Hierfür müssen entsprechende Prüfpläne mit dem Ausschuss für Kinderarzneimittel abgestimmt werden.

*Der vfa hält die grundsätzliche Forderung, für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen Prüfpläne für Kinder vorlegen zu müssen, für akzeptabel.*

*Die grundsätzliche Forderung nach Vorlage von Kinderdaten im Zulassungsantrag zusammen mit den Daten zu Erwachsenen ist aus Sicht der Industrie kritisch zu sehen. Vor diesem Hintergrund ist auch die Forderung der EG-Richtlinie 2001/20/ EG in Artikel 4 zu sehen, dass eine klinische Studie an Minderjährigen nur durchgeführt werden darf, wenn "...derartige Forschungen für die Validierung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an zur Einwilligung nach Aufklärung fähigen Personen..." notwendig sind. Dies bedeutet, dass in der Regel klinische Daten aus Studien mit Erwachsenen vorliegen müssen, bevor derartige Studien an Kindern durchgeführt werden dürfen. Dies entspricht den aktuellen wissenschaftlichen und ethischen Standards und ist auch in der international harmonisierten Leitlinie zur Durchführung von Kinderstudien (ICH-Leitlinie E 11) festgeschrieben.*

### **Freistellungen und Aufschübe**

Um unnötige Studien bzw. Verzögerungen von Zulassungen in anderen Altersgruppen wegen noch nicht vorliegender Kinderdaten zu vermeiden, ist in Artikel 8 in Verbindung mit den Artikeln 12-15 ein System von Freistellungen ("waivers") für ganze Substanzklassen oder einzelne Wirkstoffe oder Indikationen und von Aufschüben ("deferrals") vorgesehen.

*Der vfa begrüßt die Einrichtung eines solchen Systems.*

### **Einreichung des pädiatrischen Prüfplans**

Die Verordnung sieht vor, dass der Antragsteller für ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff den pädiatrischen Prüfplan spätes-

tens nach Abschluss der pharmakokinetischen Studien an Erwachsenen beim Ausschuss für Kinderarzneimittel einreicht.

Seite 4/6

*Diese Forderung hatten vfa und EFPIA als nicht sachgerecht und auch wissenschaftlich nicht gerechtfertigt kritisiert. Oft liegt dieser Zeitpunkt zu früh im Entwicklungsprogramm, um den Anforderungen bestehender Leitlinien im Bereich klinischer Studien mit Kindern gerecht zu werden. Dies könnte zur Folge haben, dass Prüfpläne entweder bei der Antragstellung nur sehr vage formuliert werden können und die Entscheidung über den Antrag ohne fundierte Daten getroffen werden müsste. Europäisches Parlament und Kommission sind sich in dieser Frage der möglichen Auswirkungen bewusst und haben zu einem frühzeitigen Dialog zwischen Antragsteller und dem pädiatrischen Ausschuss aufgerufen. vfa und EFPIA werden sich für eine sachgerechte Vorgehensweise im Dialog mit allen Beteiligten einsetzen.*

### **Anreize zur Durchführung von Kinderstudien**

Die Durchführung von Kinderstudien mit neuen Arzneimitteln oder bereits zugelassenen Produkten mit noch laufendem Patentschutz gem. den Prüfplänen, die mit dem Ausschuss für Kinderarzneimittel vereinbart wurden, wird gem. der Verordnung ähnlich wie in den USA mit einer Verlängerung des Schutzrechts um 6 Monate honoriert.

*Der vfa begrüßt, dass die aufwendige Durchführung von Kinderstudien sowie die dafür evt. erforderliche Entwicklung von kindgerechten Darreichungsformen mit einer Verlängerung des Schutzrechts belohnt wird. Damit wird der Forschungsstandort Europa gegenüber den USA wettbewerbsfähiger und bietet verbesserte Rahmenbedingungen für die pharmazeutische Forschung und insbesondere auch für die Forschung im Bereich Kinderarzneimittel.*

### **Anreize gelten unabhängig von den Ergebnissen der Kinderstudien**

Die Verlängerung der Schutzfrist wird auch dann gelten, wenn die durchgeführten Kinderstudien nicht zu einer Zulassung für Kinder führen, sofern die Ergebnisse entsprechend in die Fachinformation (SmPC) und ggf. in die Packungsbeilage aufgenommen werden.

*Der vfa begrüßt diese Regelung, da hierdurch der Aufwand für die Kinderstudien belohnt wird, der unabhängig vom Ergebnis anfällt. Wir gehen davon aus, dass dies auch für solche Fälle gilt, in denen die Fachinformation und Packungsbeilage vorsorglich bereits eine Kontraindikation für Kinder enthält, die durch die Ergebnisse der Kinderstudien bestätigt wird. Hier sollte es reichen, in der Fachinformation eine entsprechende Ergänzung (Hinweis auf die durchgeführten Studien) vorzunehmen.*

## **Einführung einer Vermarktungspflicht**

Seite 5/6

Die o. g. Verlängerung der Schutzfrist wird nach den Vorgaben der Verordnung nur gelten, wenn die betreffenden Präparate mit der Kinderindikation innerhalb von 2 Jahren in allen EU-Mitgliedstaaten vermarktet werden.

*Der vfa hält diese Regelung für akzeptabel; dies setzt aber voraus, dass sich die europäischen Behörden an die in der EU vorgesehenen Fristen für Preis- und Erstattungsverhandlungen halten. Sollten diese Fristen nicht von den Behörden in allen Mitgliedstaaten der EU eingehalten werden, dürfen dem pharmazeutischen Unternehmer dadurch keine Nachteile entstehen.*

## **Spezielle Regelung für Arzneimittel gegen seltene Krankheiten**

Die Verordnung sieht weiterhin eine spezielle Regelung für Arzneimittel gegen seltene Krankheiten ("Orphan medicinal products") vor. Für solche Arzneimittel wird es statt einer 6-monatigen Patentschutzverlängerung eine 2-jährige Verlängerung der bisher max. 10jährigen Marktexklusivität geben. Grund hierfür ist, dass es eine ganze Reihe von Medikamenten in diesem Indikationsbereich gibt, die keinen Patentschutz haben und deshalb nicht von der Verlängerung um 6 Monate profitiert hätten. Hinzu kommt, dass wegen der kleinen Patientenzahlen der Anreiz durch die 6-monatige Patentschutzverlängerung bei diesen speziellen Arzneimitteln ohnehin viel geringer als bei Arzneimitteln gegen Volkskrankheiten gewesen wäre.

*Der vfa hält diese Spezialregelung aus den genannten Gründen für angemessen.*

## **Spezielle Kinderzulassung für bekannte Arzneimittel**

Für Medikamente, deren Patentschutz bereits abgelaufen ist, ist eine spezielle Kinderzulassung vorgesehen, wenn diese mit Kindern geprüft und für geeignet befunden wurden. Solche Arzneimittel können entsprechend den Regelungen in der EG-Arzneimittelgesetzgebung einen 10-jährigen Unterlagenschutz für die an Kindern erhobenen Daten erhalten. Die bisherige Marke kann beibehalten werden. Um diese Präparate von anderen Arzneimitteln mit dem gleichen Wirkstoff unterscheiden zu können, ist eine spezielle Kennzeichnung der äußeren Umhüllung vorgeschrieben. Darüber hinaus kann bei der Beantragung dieser speziellen Kinderzulassung auf Daten Bezug genommen werden, die im Dossier eines bereits in der EU zugelassenen Arzneimittels aufgeführt sind. Damit ist es erstmals in der EU möglich, einen Bezug nehmenden Antrag mit weiteren Studien zu unterfüttern.

*Der vfa begrüßt diese Regelungen und wird an der konkreten Ausgestaltung der speziellen Kennzeichnung mitwirken.*

Seite 6/6

### **Transparenz bei Kinderstudien**

Kinderstudien sollen in der seit Mai 2004 von der EMEA geführten europäischen Datenbank für klinische Studien EudraCT erfasst werden. Hierbei sollen aber über den bisherigen Erfassungsbereich von EudraCT hinaus auch laufende und abgeschlossene klinische Studien mit Kindern in Drittstaaten, also Länder außerhalb der EU, aufgenommen werden. Für die Öffentlichkeit sind diese Daten unter dem Link <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> verfügbar.

*Der vfa begrüßt diese Regelung und weist in diesem Zusammenhang auf die seit Anfang 2005 geltende Selbstverpflichtung der forschenden Arzneimittelhersteller hin, Angaben zu neu begonnenen klinischen Prüfungen mit Patienten in einer öffentlich zugänglichen Datenbank zu machen. Dazu gehören auch Kinderstudien. Über das Internetportal <http://clinicaltrials-dev.ifpma.org/> ist eine Suche nach solchen Studien auch in deutscher Sprache möglich.*

Stand: 09.2011