



EU-Verordnung zu Kinderarzneimitteln

Erste Erfahrungen mit dem pädiatrischen Entwicklungsprogramm 2008
24. Jahreskongresses der Deutschen Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin (DGPharMed), Köln

Bericht: Dr. med. Claus Kori-Lindner, München

Bisher hatte der Antragsteller bei der Zulassung eines neuen Arzneimittels die Wahl, ob er pädiatrische Daten vorlegt oder nicht. Falls keine pädiatrischen Daten vorgelegt wurden, erfolgte auch keine Zulassung für diese Patientengruppe und in der Fachinformation wurde vermerkt: „Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern von x-y Jahren liegen nicht vor.“

Die Folge war häufig eine Off-Label Anwendung in der Pädiatrie, erinnerte Dr. Sabine Scherer vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) beim Symposium „Erste Erfahrungen mit dem pädiatrischen Entwicklungsprogramm“.

Ziel aller durch die Kinderarzneimittelverordnung geforderten Maßnahmen ist es, den Kinderärzten mehr pädiatrisch geprüfte Medikamente (Zulassungen) zur Verfügung zu stellen und so die Behandlungsmöglichkeiten für Kinder zu verbessern und sicherer zu machen.

Kernmaßnahmen der EU-Verordnung

Der Kern der neuen EU-Verordnung zu Kinderarzneimitteln (EG 1901/2006) besteht darin, dass heute bei Antragstellung auf Zulassung eines Arzneimittels die Ergebnisse aller Studien gemäß eines vom Pädiatrieausschuss gebilligten pädiatrischen Prüfkonzeptes oder eine Freistellung bzw. Zurückstellung vorgelegt werden muss. Dies betrifft neue Arzneimittel (nach Art. 7 ab 26.07.2008), patentgeschützte Arzneimittel (nach Art. 8 ab 26.01.2009), neue Anträge auf Zulassung einer neuen Indikation, einer neuen Darreichungsform und eines neuen Verabreichungswegs.

Patentfreie Arzneimittel

Hier kann eine Zulassung für die pädiatrische Verwendung (Paediatric Use Marketing Authorisation – PUMA) erfolgen. Betroffen davon sind Arzneimittel, die zur ausschließlichen Verabreichung an Kinder entwickelt wurden. Dabei müssen Daten entsprechend eines gebilligten pädiatrischen Prüfkonzeptes vorgelegt werden. Der Verweis auf Daten eines bereits in der Gemeinschaft zugelassenen Arzneimittels ist möglich und der Markenname kann übernommen werden. So verspricht man sich vermehrte pädiatrische Daten bzw. Darreichungsformen für bereits länger auf dem Markt befindliche Arzneimittel und mehr pädiatrische Studien, die geplant, durchgeführt und bewertet werden müssen. Hierbei sind altersspezifische Besonderheiten, z.B. im Hinblick auf Pharmakodynamik, Pharmakokinetik, Endpunkte und Sicherheitsaspekte zu beachten.

Pädiatrieausschuss (Pediatric Committee – PDCO)

Der Sitz des PDCO ist bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency – EMA). Der PDCO besteht aus fünf Mitgliedern des Committee for



KoLi

Dr. med. C. Kori-Lindner
medizinisch wissenschaftlicher Service

Medicinal Products for Human Use (CHMP), einem Mitglied der übrigen EU-Mitgliedstaaten, sechs Personen aus Interessenbekundungsverfahren (Personen aus dem Gesundheitswesen, Patientenverbänden). Jedes Mitglied hat einen Vertreter. Zu den Hauptaufgaben des PDCO zählt die Beurteilung und ggf. Billigung pädiatrischer Prüfkonzepte sowie Freistellungs- bzw. Zurückstellungsanträge, weiterhin das Prüfen der Übereinstimmung der vorgelegten Daten mit dem pädiatrischen Prüfkonzept und ggf. deren Bewertung.

Ein Symbol zur Kennzeichnung von Arzneimitteln, die für Kinder zugelassen sind, soll kreiert werden; dazu gibt es Vorschläge, aber noch keine Entscheidung. Noch im Aufbau ist die so genannte Freistellungsliste (class waiver). Der PDCO bietet wissenschaftliche Unterstützung bei der Erstellung eines pädiatrischen Prüfkonzeptes. Es stellt ein Inventar des Therapiebedarfs von Kindern auf. Es unterstützt den Aufbau eines europäischen Pädiatrie-Netzes zur Koordination von Kinderstudien sowie den Aufbau der wissenschaftlichen und administrativen Kompetenz.

Pädiatrisches Prüfkonzept (Pediatric Investigational Plan – PIP)

Das pädiatrische Prüfkonzept ist ein Dokument für jedes neue Arzneimittel, auf das sich der Antragsteller auf Zulassung mit seinen pädiatrischen Studien stützen muss (siehe Abbildung unten). Das pädiatrische Prüfkonzept besteht aus mehreren Kapiteln (Parts):

- Part A: Administrative and Product Information
- Part B: Overall development of the medicinal product including information on the target diseases/conditions
- Part C: Applications for waivers
- Part D: PIP
- Part E: Applications for deferrals

Part A: Administrative Information, Produktinformation

Die Produktinformation muss u.a. folgende Angaben enthalten: Antragsteller, Handelsname, Hersteller, Zulassungsstatus, Darreichungsform, Beratungsstatus.

Part B: Allgemeine Informationen zur Produktentwicklung und der Indikationskrankheit

Hier sind Angaben zu Unterschieden bzw. Ähnlichkeiten hinsichtlich der jeweiligen Erkrankung und des Effektes des Arzneimittels bei Erwachsenen, Kindern bzw. Personen aus der pädiatrische Altersgruppen gefragt. Es sind die pädiatrische Prävalenz und Inzidenz darzulegen, ggf. auch nach pädiatrischen Subgruppen unterschieden. Außerdem müssen Angaben zu Diagnose, Prävention und Behandlung gemacht und der signifikante therapeutische Benefit beschrieben werden.

Part C: Freistellungsantrag

Der Antrag zur Freistellung muss begründet werden, differenziert nach der pädiatrischen Population und ihren Subgruppen. Beispiele: Krankheit tritt bei Kindern nicht auf, Arzneimittel ist bei Kindern wahrscheinlich unwirksam oder bedenklich, oder es ist kein signifikanter therapeutischer Nutzen gegenüber bestehenden pädiatrischen Behandlungen zu erwarten.

Part D: PIP



KoLi

Dr. med. C. Kori-Lindner
medizinisch wissenschaftlicher Service

Die beantragte Indikation ist zu erläutern. Dazu müssen die Altersgruppe, die bereits verfügbaren Daten zum Produkt und die Möglichkeiten der Extrapolation der Daten von Erwachsenen auf die pädiatrische Altersgruppen beschrieben werden. Wichtig ist die Darstellung der Strategie einerseits im Hinblick auf Qualität bezüglich Formulierung bzw. Darreichungsform, Dosisstärken, Verschluss, Hilfsstoffe, Verabreichung (spez. Hilfsmittel, Nahrungsmittel) und andererseits im Hinblick auf Präklinik (zusätzlich zum Standardprogramm) wie Pharmakologie (proof-of-concept, Pharmakodynamik, Sicherheit), Pharmakokinetik, Toxikologie (Toxikokinetik, Organ- und Reifungsspezifische Aspekte, lokale Toleranz).

Die Strategie im Hinblick auf die Klinik betrifft die Pharmakodynamik (Unterschiede und Möglichkeit der Extrapolation Erwachsene/ pädiatrische Altersgruppen, Biomarker), Pharmakokinetik (Bridging, Population Pharmacokinetic Analysis, Extrapolation z.B. hinsichtlich Wechselwirkung, Pharmakogenetik), Wirksamkeit und Sicherheit (Dosisfindung, Endpunkte, Verlaufsuntersuchungen, Risk Management Plan – RMP). Ferner sind unter Part D5 die Studiensynopsen und Part D6 der Zeitplan darzulegen.

Part E: Zurückstellungen

Gründe für eine Zurückstellung können z.B. sein, dass die Erhebung pädiatrischer Daten die Zulassung für andere Altersgruppen verzögert oder Studien an Erwachsenen vor Kinderstudien notwendig sind.

Zulassungsverfahren

Das Zulassungsverfahren bleibt durch die Kinderarzneimittelverordnung im Prinzip unverändert, zusätzlich jedoch ist die Überprüfung der Übereinstimmung mit dem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept erforderlich. Anträge auf Zulassung eines Arzneimittels mit mindestens einer pädiatrischen Indikation auf der Grundlage eines gebilligten pädiatrischen Prüfkonzeptes haben Zugang zum zentralisierten Gemeinschaftsverfahren. Eine Folge wird die Zunahme zentraler Verfahren sein.

Bewertung bestehender pädiatrischer Daten

Nach Artikel 45 waren abgeschlossene pädiatrische Studien zu in der Europäischen Union zugelassenen Arzneimitteln bis zum 26.01.2008 vorzulegen. Zulassung, Fachinformation und Gebrauchsinformation können entsprechend den vorgelegten Daten geändert werden.

Kommission Arzneimittel Kinder und Jugendliche (KAKJ nach § 25 AMG)

Die KAKJ setzt sich aus acht Experten der Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Kinder- und Jugendpsychiatrie und Biometrie zusammen. Jedes Mitglied hat einen Vertreter mit vergleichbarer Qualifikation.

Zu den Aufgaben der KAKJ zählen die Mitwirkung bei der Vorbereitung der Entscheidung über Zulassungsanträge für Arzneimittel mit pädiatrischer Anwendung oder wo die pädiatrische Anwendung in Betracht kommt, weiterhin die Feststellung des Standes der Wissenschaft für nicht pädiatrisch zugelassene Arzneimittel im Hinblick auf pädiatrische Anwendung und die Mitarbeit bei Erstellung des Therapiebedarfsinventars.

Dr. med. Claus Kori-Lindner

KoLi – Med.-Wiss.-Service; Metten Str. 11; D-80638 München

Tel.: +49(0)89-53 80 194; E-Mail: kori-lindner@t-online.de; Homepage: www.kori-lindner.de



KoLi

Dr. med. C. Kori-Lindner
medizinisch wissenschaftlicher Service

Wissenschaftliche Beratung

Die wissenschaftliche Beratung zu Kinderstudien durch die EMA ist kostenfrei. Häufige Probleme von pädiatrischen Studien betreffen die Endpunkte, die Validierung der Messverfahren, Nicht-Unterlegenheitsgrenzen, Standardisierung, Zulassungsstatus der Comparatoren, Zumutbarkeit, valide Ergebnisse und das Setting.

Ziel all dieser Maßnahmen ist es, den Kinderärzten mehr pädiatrisch geprüfte Medikamente (Zulassungen) zur Verfügung zu stellen, und so die Behandlungsmöglichkeiten für Kinder zu verbessern und sicherer zu machen.

Dr. med. Claus Kori-Lindner

KoLi – Med.-Wiss.-Service; Metten Str. 11; D-80638 München

Tel.: +49(0)89-53 80 194; E-Mail: kori-lindner@t-online.de; Homepage: www.kori-lindner.de