

# Klinische Studien und Zulassung kindgerechter Arzneimittel – was hat die EU-Verordnung in Deutschland bewirkt?

Um die Arzneimittelsicherheit bei Kindern zu verbessern, hat die Europäische Union eine Verordnung über Kinderarzneimittel erlassen, die im Januar 2007 in Kraft trat. Sie verpflichtet die pharmazeutische Industrie, neue Medikamente routinemässig auf ihre Eignung bei Kindern zu überprüfen und entsprechend anzupassen. Wir befragten Professor Fred Zepp, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und Direktor des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Mainz, was sich seit Bestehen der EU-«Kinderverordnung» im Bereich der pädiatrischen Pharmakotherapie in Deutschland geändert hat.

**H**err Professor Zepp, Sie setzen sich seit Langem dafür ein, dass die Arzneimitteltherapie bei Kindern besser und sicherer wird. Wie häufig ist denn heute die Anwendung nicht zulassungskonformer Arzneimittel in der pädiatrischen Pharmakotherapie? Und warum hat die Pharmaindustrie auf dieses Problem nicht reagiert?



**Professor Fred Zepp (FZ):** Der Einsatz nicht zulassungskonformer Arzneimittel ergibt sich in weiten Bereichen der Kinder- und Jugendmedizin nicht zuletzt deshalb, da die Pädiatrie in der Medizin eine der letzten ganzheitlichen Disziplinen darstellt, die sämtliche Felder des medizinischen Spektrums umfasst. Allein aus diesem Grund stellt sich immer wieder die Frage der therapeutischen Anwendung moderner, nicht ausdrücklich für Kinder geprüfter und zugelassener Pharmakotherapeutika im Rahmen des Off-label-Einsatzes.

Wir wissen aus Untersuchungen, die Anfang der Neunzigerjahre gelaufen sind,

dass wir in der allgemeinen kinderärztlichen Praxis davon ausgehen dürfen, dass etwa 30 Prozent der eingesetzten Medikamente ausserhalb der Zulassung verordnet werden. Kritischer wird es bei hospitalisierten Kindern. Hier setzen wir – in Abhängigkeit von der Fragestellung – bei schwerkranken Patienten in 70 bis 90 Prozent der Fälle Medikamente ein, für die keine ausreichenden Erkenntnisse aus klinischen Studien bei Kindern hinsichtlich Dosierung, Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen. Das ist um so heikler, je kränker der Patient ist. Auf der Intensivstation, in der Kardiologie und Kardiochirurgie, der Onkologie oder der Neugeborenenmedizin liegt der Off-label-Einsatz gelegentlich bei nahezu 90 Prozent. Das ist auch verständlich, denn überall dort, wo der Patient schwer krank ist, will man ja die modernste verfügbare Therapie einsetzen. Manchmal geht es auch um Therapien, die einen bestimmten Zustand erst behandlungsfähig machen. Hier handelt

es sich dann oft um Produkte, für die zwar Daten von Erwachsenen vorliegen, für die der Hersteller aber aus welchen Gründen auch immer noch keine entsprechenden Daten für Kinder erhoben hat.

Man muss allerdings sehen, dass Pharmahersteller auch Wirtschaftsunternehmen sind, die ihre Entwicklungskosten wieder hereinholen müssen. Das Gros der Patienten findet sich eben in der Erwachsenenpopulation, während Kinder und Jugendliche ungleich seltener krank sind – zudem machen sie beispielsweise in Deutschland nur etwa 20 Prozent der Bevölkerung aus. Dementsprechend werden viele Medikamente in erster Linie für Erwachsene entwickelt. Erst später stellt sich für den Hersteller die Frage, ob er den aufwendigen Weg gehen will, pädiatrische Studien zu machen, mit verschärften Sicherheitsrahmenbedingungen, dem Aufwand, eine Zustimmung von Eltern oder Erziehungsberechtigten zu bekommen, der aufwendigeren Überwachung sowie der schwierigeren Auswertung. Dazu kommt, dass ein Kind im Vergleich zum Erwachsenen ein sich über 18 Jahre lang verändernder und entwickelnder Organismus ist, in dem sich kontinuierlich Organfunktionen verändern, was insbesondere in den ersten sechs Lebensjahren von Bedeutung ist. Im Prinzip muss man daher eigentlich ein Medikament für die ganz Kleinen, also die Neu- und Frühgeborenen, untersuchen, dann für das Vorschulalter, das Schulalter und für die Adoleszenten.

Bei vielen neuen Medikamenten lohnte es sich in der Vergangenheit nicht, sie für die Kinder- und Jugendmedizin weiterzuentwickeln. Wenn man als Pädiater jedoch die Wirkungen bei Erwachsenen sieht und bei einem schwerkranken Kind Gesundheitsprobleme entstehen, die

man mit zugelassenen Mitteln nicht behandeln kann, dann ist der Druck auf den Arzt gross, diese Option zu nutzen, obwohl keine Zulassung dafür existiert, der Patient jedoch ohne Medikament Schaden nehmen könnte. In solchen Fällen ist zu prüfen, ob es gerechtfertigt ist, einen individuellen Heilversuch zu unternehmen, das heisst, wir müssen jeweils die Risiken abwägen und dieses Prozedere mit den Eltern besprechen. Wir versuchen dann, von den pharmakokinetischen Erkenntnissen bei Erwachsenen auf die Biologie des Kindes zu schliessen. Das ist jedoch nur ausserordentlich begrenzt möglich. Trotzdem – auch Kinder haben einen Anspruch auf medizinischen Fortschritt. Es ist daher auch eine ethische Verantwortung, dafür zu sorgen, dass die entsprechenden Studien durchgeführt werden. Das finanzielle Risiko kann man allerdings nicht allein auf die Hersteller verlagern – wenn eine Gesellschaft Interesse an ihren Kindern hat, muss sie durch entsprechende Strukturmassnahmen ihren Beitrag leisten, damit es für Hersteller auch attraktiv ist, diese Untersuchungen durchzuführen.

**Wie sehen das die Eltern – ist es einfach, das Einverständnis für solche Studien zu erhalten, oder lehnen es Eltern aus Angst vor möglichen Nebenwirkungen ab, ihre Kinder daran teilnehmen zu lassen?**

**FZ:** Studien sind insbesondere dann willkommen, wenn es sich um schwer kranke Patienten handelt. Da befinden sich die Eltern, ebenso wie die Ärzte, in einer schwierigen Lage. Wir erwägen den Einsatz nicht zugelassener Arzneimittel ja nur, wenn wir uns erhoffen, dass der Patient einen Vorteil davon hat.

Ein Spezialfall sind Behandlungen von sogenannten seltenen Erkrankungen, wo sich nur wenige Hersteller überhaupt in der Medikamentenentwicklung engagieren, gerade weil die Nutzergruppe nur sehr klein ist. Hier erlebt man seitens der Eltern eine grössere Offenheit gegenüber neuen Entwicklungen oder Studien – nicht zuletzt weil sie sonst ohne Alternative vor dieser Krankheit stehen.

**Wie ist das mit Nebenwirkungen beim Off-label-Einsatz – werden diese gemeldet oder gesammelt, sind sie verfügbar?**

**Kann man sich als niedergelassener Pädiater im Einzelfall informieren?**

**FZ:** Für bestimmte Arzneimittel sind solche Nebenwirkungen bekannt. Wenn Eltern und Ärzte sich gemeinsam zu einem solchen Heilversuch entschliessen, wird das in der Krankenakte ebenso dokumentiert wie das Gespräch und das Einverständnis der Eltern. Es ist auch zwingend erforderlich, dass der Behandlungsverlauf mit diesem Medikament innerhalb der Krankenakte dokumentiert wird. Dagegen ist es leider nicht so, dass jeder individuelle Heilversuch in der Literatur seinen Niederschlag findet. Die Option gibt es jedoch grundsätzlich, zum Beispiel in Form von Einzelfallberichten in der Fachliteratur. Das hat natürlich nicht die Aussagekraft einer kontrollierten Studie, aber es ist immerhin ein Hinweis im Hinblick auf Dosierungen, Behandlungsdauer und -erfolg. Wir stimulieren Ärzte und Ärztinnen, ihre Erfahrungen mit dem Einsatz von Medikamenten ausserhalb des Zulassungsbereichs in der einschlägigen Fachliteratur öffentlich machen. Aber aus der Summe solcher Einzelberichte kann noch keine Zulassung erfolgen, denn diese erfordert klare, korrekt durchgeführte klinische Studien.

**Warum hat es so lange gedauert, bis das Problem der fehlenden für Kinder zugelassenen Arzneimittel nicht nur erkannt, sondern auch angegangen und per Verordnung eine kindergerechte Arzneimittelanwendung auf den Weg gebracht wurde?**

**FZ:** Seit der Contergan-Katastrophe hat sich das Bewusstsein für das Thema Arzneimittelsicherheit in den letzten 50 bis 60 Jahren langsam entwickelt. Bereits in den frühen Neunzigerjahren wurde diese Thematik in den USA intensiv diskutiert, was dazu führte, dass in diesem Zeitraum dort eine sogenannte Paediatric Regulation verabschiedet worden ist. Damals wurde – ebenso wie in der EU-Verordnung – den Herstellern schon eine Patentverlängerung als Anreiz geboten. Wenn es sich bei einem Medikament um einen Blockbuster für Erwachsene handelt, ist das in der Regel auch für die Hersteller recht attraktiv. Auf der anderen Seite besteht damit auch die Gefahr, dass die Pharmaindustrie vor allem

Blockbuster und nicht notwendige Randprodukte für Kinder entwickelt.

Erst 1998/1999 sind die ersten Publikationen aus Europa erschienen, die dazu beigetragen haben, diese Ideen voranzutreiben. Dadurch wurden auch die Zulassungsbehörden in den Kernstaaten der Europäischen Union sensibilisiert. Das hat dazu geführt, dass es ab 2000 auf der Ebene der EMEA eine Entwicklung gegeben hat, ebenfalls eine pädiatrische Regulation auf den Weg zu bringen, die sich inhaltlich stark an die amerikanische Regelung anlehnt. Die FDA-Statistik zeigt heute, dass aufgrund dieser Regulation inzwischen für mehr als 400 kindergerechte Arzneimittel eine solche Patentverlängerung beantragt wurde.

**Und was hat sich im EU-Land Deutschland seit Bestehen der EU-Kinderverordnung von 2007 geändert?**

**FZ:** Lassen Sie mich zunächst noch zwei Worte zu der Verordnung sagen: Sie besagt in Anlehnung an die amerikanische Regelung, dass jeder Hersteller, der Arzneimittel für Kinder entwickelt, eine Patentverlängerung für das Produkt erhält. Ausserdem sagt sie, dass jeder Pharmahersteller verpflichtet ist, jedes Produkt, das er neu auf den Entwicklungsweg bringt, zu prüfen, ob es für den Einsatz bei Kindern interessant sein könnte. Da eine solche Regelung die Arzneimittelentwicklung für Erwachsene verzögern könnte, haben die Pharmahersteller die Möglichkeit, ein neues Arzneimittel zunächst für Erwachsene und dann mit Verzögerung auch für Kinder zu entwickeln. Damit das entschieden werden kann, müssen die Pharmahersteller für jedes neue Produkt einen sogenannten pädiatrischen Entwicklungsplan (pediatric investigational plan, PIP) vorlegen. Das ist vermutlich die wichtigste Änderung der letzten zwei Jahre, denn jetzt müssen sich die Pharmahersteller bemühen, pädiatrischen Sachverstand in ihr Planungskonzept einfließen zu lassen, um die Frage zu beantworten, ob ein Produkt für pädiatrische Fragestellungen interessant sein könnte. Dann erst müssen sie den Behörden melden, wann sie welche klinische Studien für die Pädiatrie durchführen wollen.

Ich will das vorausschicken, denn bis an-

hin haben wir noch nicht sehr viel mehr Studien. Aber zwei Jahre sind auch eine kurze Zeit. Natürlich wird man in vielen Fällen versuchen, die Entwicklung nach hinten zu schieben, aber sie kann nur aufgeschoben und nicht mehr aufgehoben werden. Andererseits erkennen die Pharmahersteller gelegentlich durch ihre PIP-Evaluation, dass es tatsächlich interessant ist, in die Pädiatrie einzusteigen. Im Augenblick sehen wir als Kinder- und Jugendärzte – zumindest in meiner Wahrnehmung in Deutschland – vor allem die verstärkten Aktivitäten in den Planungen pädiatrischer Entwicklungen, und ich werte das als suffiziente Grundlage dafür, dass auf diesem Gebiet in Zukunft mehr geschehen wird. Denn davon auszugehen, dass wir – bloss weil die Verordnung da ist – innerhalb von zwei Jahren zehnmal so viel Studien haben würden als vorher, ist doch eher optimistisch gewesen.

**Gibt es inzwischen Studienanträge zur Sicherheit und Wirksamkeit bereits zugelassener Arzneimittel, die nach Er-scheinen der EU-Verordnung eingereicht oder abgeschlossen wurden?**

**FZ:** Hier sehen wir für einige Produkte vermehrt pädiatrische Entwicklungen. Allerdings strategisch wohlgesetzt: Das ist meistens dort der Fall, wo man einen Blockbuster für Erwachsene hat, der dann auch für Kinder interessant sein könnte. Dann natürlich auch mit dem Hintergedanken, einen verlängerten Patentschutz zu beantragen. Ein Problem, das diese Verordnung nicht erschöpfend löst, sind die «Alt-Produkte», deren Patentsicherung bereits abgelaufen ist. Wir haben zwar einen Teil der Probleme gelöst, prospektiv für die Zukunft beziehungsweise für das, was noch im Patentschutz ist. Aber alles andere ist aussen vor. Nehmen Sie zum Beispiel Diamox, ein Diuretikum, das in der Pädiatrie breit eingesetzt wird, auch in der Neonatologie. Es ist seit 40 Jahren auf dem Markt – hier wird keiner mehr eine Studie machen. Das gilt auch für Methotrexat bei Rheumapatienten, was eigentlich wichtig wäre – aber dazu wird ebenfalls niemand mehr eine Studie machen wollen. In solchen Fällen muss man sich auf Erfahrungswerte verlassen. Die EU-Verord-

nung ist ein wichtiger Schritt gewesen, sie hat ihre Lücken, aber sie bringt Bewegung in die Sache, denn die Pharmahersteller sind jetzt gezwungen, zu planen – mittelfristig müssen diese Studien durchgeführt werden.

**Das ist also insgesamt eine positive Entwicklung. Unter Ihrer Leitung ist auch das Pädiatrische Netzwerk Paed-Net als Koordinationszentrale zur Förderung von pädiatrischen Arzneimittelstudien entwickelt und aufgebaut worden. Was haben Sie mit Paed-Net erreicht?**

**FZ:** Mit Paed-Net wurde ein Netzwerk gegründet, das sich mit Fragen und Rahmenbedingungen zu Studien bei Kindern und Jugendlichen auseinandersetzt. Bei Kindern im Schulalter muss man sich ja der Tatsache stellen, dass man im Hinblick auf die Durchführung klinischer Studien nicht nur die Eltern, sondern auch das Kind entsprechend informieren muss, man braucht also ganz andere Aufklärungsrahmenbedingungen. Man muss sich viel mehr Zeit nehmen, um dem Kind zumindest im Grundsatz zu vermitteln, was in der Studie geschieht, warum beispielsweise eine zusätzliche Blutentnahme nötig ist und Ähnliches. Motiviert durch die Bewusstseinsbildung, die von einigen Pädiatern und der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ) unterstützt wurde, beschloss man, dafür eine Einrichtung zu gründen. In dieser Phase hat sich das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) bereit erklärt, an sechs Universitätskliniken den Aufbau einer Infrastruktur zur Förderung klinischer Studien finanziell zu unterstützen. Daraus entstand das Paed-Net. Eine Strukturförderung des BMBF ist eigentlich immer zeitlich begrenzt. Die Tatsache, dass Paed-Net von Anfang bis Ende voll gefördert wurde, zeigt jedoch, dass man bereits gewusst hat, dass sich in der Kinderheilkunde durch klinische Studien nicht so viel Geld verdienen lässt, um eine solche Einrichtung dauerhaft zu unterhalten. Das Paed-Net hat sich in den Jahren 2002 bis 2008 ausgesprochen erfolgreich entwickelt – wir haben in dieser Zeit die Rahmenbedingungen und Strukturen für die effiziente Durchführung pädiatrischer klinischer Studien an Universitäts-

kliniken aufgebaut. Das Modell Paed-Net hat mittlerweile in Europa Vorbildfunktion. Nachdem Ende 2008 die Aufbauarbeit geleistet gewesen war, zog sich das BMBF finanziell zurück, da die eigentliche Aufgabe des Paed-Net, nämlich die Versorgungsforschung, nicht in sein Ressort fällt. Dieses Netzwerk weiter zu unterhalten, ist jetzt möglicherweise die Aufgabe des Bundesgesundheitsministeriums oder – mindestens teilweise – sogar der Pharmaindustrie. Meiner Ansicht nach ist es die Aufgabe der Gesellschaft, denn wenn wir sichere und geprüfte Medikamente für unsere Kinder haben wollen, müssen wir auch gemeinsam etwas dazu beitragen. Das Modell müsste jetzt von 6 auf 24 Standorte wachsen, um unser 80-Millionen-Volk flächendeckend zu versorgen. Dafür brauchen wir ein Volumen von 4 bis 8 Millionen Euro. Das klingt nach viel, ist aber mit weniger als 50 Cent im Jahr für jedes Kind und jeden Jugendlichen, der in Deutschland lebt, de facto eine lächerliche Summe, wenn es darum geht, morgen sichere Impfstoffe und sichere kindergerechte Medikamente zu haben. Als Präsident der DGKJ bin ich mit diesem Anliegen bereits bei der Politik vorstellig geworden und trete auch jetzt bei der neuen Regierung wieder an. Es kommt ja noch dazu, dass unsere Forderung mit jener der EU konform ist, die verlangt, dass die Mitglieds-länder qualifizierte Studienzentren schaffen müssen, damit die erforderlichen klinischen Studien überhaupt durchgeführt werden können. Und das ist nicht die Aufgabe der Pharmaindustrie – die informiert sich vielmehr, wo sie die entsprechenden Bedingungen findet. Wenn das nicht hier ist, geht sie in die USA oder in die osteuropäischen Länder. Dort bemüht man sich nämlich, die erforderlichen Rahmenbedingungen zu bieten. Wir haben jedoch mit Paed-Net bereits ein hervorragendes Netzwerk entwickelt und hoffen für die pädiatrische Forschung auf die nötige Unterstützung, um es weiter auf- und auszubauen. ◉

**Besten Dank für das Gespräch.**

Das Interview führte Dr. Claudia Reinke.