EUROPÄISCHE
KOMMISSION

Brüssel, den 24.6.2013
COM(2013) 443 final

BERICHT DER KOMMISSION AN DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DEN RAT

Bessere Arzneimittel für Kinder – Vom Konzept zur Wirklichkeit

Allgemeiner Bericht über die bei der Anwendung der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel gewonnenen Erfahrungen

(Text von Bedeutung für den EWR)

BERICHT DER KOMMISSION AN DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DEN RAT

Bessere Arzneimittel für Kinder – Vom Konzept zur Wirklichkeit

Allgemeiner Bericht über die bei der Anwendung der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel gewonnenen Erfahrungen

(Text von Bedeutung für den EWR)

1. EINLEITUNG

„Bessere Arzneimittel für Kinder“ lautete der ehrgeizige Titel eines Konsultationspapiers vom Februar 2002, in dem die Europäische Kommission Vorschläge für Regelungsmaßnahmen im Bereich der Kinderarzneimittel vorstellte.[1] Zum damaligen Zeitpunkt wurden viele der Kindern verabreichten Arzneimittel nicht speziell an Kindern untersucht oder für Kinder zugelassen. Stattdessen verwendeten Ärzte häufig für Erwachsene zugelassene Arzneimittel, teilweise in anderen Dosierungen; dabei besteht allerdings das Risiko, dass die Mittel wirkungslos sind und/oder Nebenwirkungen haben.

Das Konsultationspapier beruht auf einem fünfjährigen Diskussionsprozess, der 1997 mit einem Rundtischgespräch bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) begann, und war die Vorlage für den anschließenden Rechtsakt. In dem Papier werden viele der Maßnahmen umrissen, die in der Kinderarzneimittel-Verordnung (Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel[2] (im Folgenden „die Verordnung“) enthalten sind.

Die Verordnung wurde etwa fünf Jahre nach dem Konsultationspapier, am 12. Dezember 2006, angenommen. Sie trat am 26. Januar 2007 in Kraft, und ihre wichtigsten Bestimmungen galten seit dem 26. Juli 2008 (Artikel 7) bzw. dem 26. Januar 2009 (Artikel 8).

Fünf Jahre später ist es an der Zeit, Bilanz zu ziehen und dem Europäischen Parlament und dem Rat über die bei der Anwendung der Verordnung gewonnenen Erfahrungen gemäß Artikel 50 Absatz 2 zu berichten. Gibt es inzwischen schon „bessere Arzneimittel für Kinder“?

Dieser Bericht liefert darauf noch keine erschöpfende Antwort, da er gewissen Einschränkungen unterliegt; er sollte daher als Zwischenbericht angesehen werden, der einen ersten Eindruck der gewonnenen Erfahrungen vermittelt. Angesichts der Entwicklungszyklen von Arzneimitteln wird es mindestens zehn Jahre dauern, bis ein umfassendes Verständnis der Auswirkungen der Rechtsvorschrift möglich ist. Dieser Faktor wurde in der Rechtsvorschrift bereits berücksichtigt, nach der die Kommission gemäß Artikel 50 Absatz 3 der Verordnung im Jahr 2017 einen zweiten, umfassenderen Bericht vorlegen muss, in dem sie die wirtschaftlichen Auswirkungen der Bonusse und Anreize sowie die voraussichtlichen Folgen der Verordnung für die öffentliche Gesundheit analysiert, um erforderlichenfalls entsprechende Änderungen vorzuschlagen. Zum jetzigen Zeitpunkt ist es dennoch möglich, einige Analysen vorzunehmen und vorläufige Schlussfolgerungen zu ziehen.

---

1 http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf.

2 ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 1; geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 1902/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 (ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 20).

Dieses Dokument wurde in Konsultation mit den Mitgliedstaaten, der EMA und den betroffenen Kreisen erstellt. Die Kommission hält den „Fünfjahresbericht an die Europäische Kommission“ mit den Stellungnahmen der EMA und ihres Pädiatrieausschusses[3] sowie die Antworten auf die öffentliche Konsultation[4], die die Kommission Ende 2012 durchgeführt hat, für besonders nützlich.

2. DIE KINDERARZNEIMITTEL-VERORDNUNG

Im Jahr 2010 waren etwa 21 % der Unionsbürger Kinder; dies entspricht über 100 Millionen Menschen. Kinder sind eine besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe, die sich in ihrer Entwicklung sowie physiologisch und psychologisch von den Erwachsenen unterscheidet. Sie sind nicht einfach nur „kleine Erwachsene“. Alters- und entwicklungsbezogene Forschung und die Verfügbarkeit geeigneter Arzneimittel sind daher besonders wichtig.

Vor der Annahme der Verordnung durchgeführte Studien zeigten, dass mehr als 50 % der Kindern verabreichten Arzneimittel nicht für die Verwendung bei dieser spezifischen Altersgruppe geprüft worden waren. Und was noch wichtiger ist, nur eine begrenzte Anzahl von Arzneimitteln wurde eigens für die Bedürfnisse von Kindern entwickelt. Bereits vor der Kinderarzneimittel-Verordnung haben Unternehmen eine Reihe von Arzneimitteln gegen zahlreiche Krankheiten entwickelt, insbesondere in Bereichen wie der Immunisierung von Kindern durch Schutzimpfungen. Die Verfügbarkeit kindgerechter Arzneimittel war jedoch insgesamt nicht zufriedenstellend. Dementsprechend wurde die Verordnung als Reaktion auf die unzureichende Zahl geeigneter, zugelassener Arzneimittel mit angemessenen Dosierungen und Darreichungsformen zur Behandlung von Krankheiten bei Kindern in der Europäischen Union (EU) angesehen.

Es gibt mehrere Gründe für den Mangel an Kinderarzneimitteln. Allerdings wäre es zu einfach, die pharmazeutischen Unternehmen dafür verantwortlich zu machen, dass sie keine ausreichende Forschungs- und Entwicklungsarbeit leisten, um Arzneimittel an die Bedürfnisse der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe anzupassen. Diese Zurückhaltung ist auf das lange vorherrschende gesellschaftliche und ethische Paradigma zurückzuführen, dass Kinder vor klinischer Forschung geschützt werden sollten. Erst in den letzten zwei Jahrzehnten hat eine Verlagerung zu der derzeit allgemein vorherrschenden Meinung stattgefunden, dass Kinder durch klinische Forschung besser geschützt werden können.

Aus wirtschaftlicher Sicht ist die pädiatrische Forschung und Entwicklung sicherlich weniger attraktiv, was das Erzielen angemessener Rendite anbelangt. Kinder sind keine homogene Untergruppe – die Teilpopulationen reichen von Neugeborenen bis hin zu Teenagern und weisen alle unterschiedliche biologische und pharmakologische Eigenschaften auf. Altersgerechte Forschung ist für in diesem Bereich tätige Einrichtungen mit höheren Kosten und mehr Arbeit verbunden.

Da spezifisch getestete Arzneimittel fehlten, waren Angehörige der Gesundheitsberufe jedoch häufig gezwungen, Arzneimittel ohne ausdrückliche Zulassung für die Pädiatrie einzusetzen, was mit erheblichen Risiken hinsichtlich Wirkungslosigkeit und Nebenwirkungen verbunden ist. Dies stand im Widerspruch zu dem allgemeinen Ziel, der gesamten EU-Bevölkerung hochwertige Arzneimittel zur Verfügung zu stellen.

---

[3] Fünfjahresbericht an die Europäische Kommission – Allgemeiner Bericht über die bei der Anwendung der Kinderarzneimittelverordnung gewonnenen Erfahrungen, erstellt von der Europäischen Arzneimittelagentur und ihrem Pädiatrieausschuss, http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf.

[4] http://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines/developments/2013_paediatric_pc_en.htm.

Zur Bewältigung dieses Problems wird mit der Verordnung ein System von Verpflichtungen, Bonussen und Anreizen sowie horizontalen Maßnahmen geschaffen, das gewährleisten soll, dass regelmäßig Arzneimittel erforscht, entwickelt und zugelassen werden, die den therapeutischen Bedürfnissen von Kindern Rechnung tragen. Anders als die Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden[5], die sich darauf beschränkt, verschiedene Anreize zu bieten, hat die Kinderarzneimittel-Verordnung direkte Auswirkungen auf die Forschungs- und Entwicklungsausgaben der Unternehmen. Da die medizinische Entwicklung zweifelsohne von Unternehmen ausgeht, werden diese verpflichtet, die potenzielle pädiatrische Verwendung der Arzneimittel, die sie entwickeln, zu prüfen.

Mit der Verordnung werden folgende wesentlichen Ziele verfolgt:

- Sicherstellung einer hochwertigen Forschung zur Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder;
- Gewährleistung, dass im Laufe der Zeit die Mehrzahl der Kinder verabreichten Arzneimittel eigens für eine solche Verwendung mit geeigneten Darreichungsformen und Formulierungen zugelassen wird;
- Sicherstellung der Verfügbarkeit hochwertiger Informationen über Arzneimittel, die Kindern verabreicht werden.

Die Verordnung umfasst folgende wesentliche Maßnahmen:

- die Einrichtung eines Sachverständigenausschusses in der EMA: den Pädiatrieausschuss;
- die Verpflichtung der Unternehmen, bei der Beantragung einer Genehmigung für Arzneimittel und Erweiterungen der Arzneimittelreihe für existierende patentgeschützte Arzneimittel Daten über die Verwendung eines Arzneimittels bei Kindern in Übereinstimmung mit einem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept vorzulegen;
- ein System von Freistellungen von dieser Auflage für Arzneimittel, die für Kinder wahrscheinlich nicht von Nutzen sind, und ein System von Zurückstellungen in Bezug auf den Zeitplan für die Auflage, um sicherzustellen, dass Arzneimittel nur dann an Kindern geprüft werden, wenn dies unbedenklich ist, und dass diese Auflage nicht zu einer Verzögerung der Zulassung von Arzneimitteln für Erwachsene führt;
- ein Bonus für die Einhaltung der Auflage in Form einer sechsmonatigen Verlängerung des ergänzenden Schutzzertifikats;
- ein Bonus für die Einhaltung der Auflage im Zusammenhang mit Arzneimitteln für seltene Leiden in Form zusätzlicher zwei Jahre der Marktexklusivität, die ergänzend zu den im Rahmen der EU-Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden vorgesehenen zehn Jahren gewährt wird;
- eine neue Art der Genehmigung des Inverkehrbringens, die Genehmigung für die pädiatrische Verwendung (PUMA – Paediatric Use Marketing Authorisation), um Anreize für neue pädiatrische Indikationen für patentfreie Arzneimittel zu schaffen;
- Maßnahmen zur Optimierung der Auswirkungen bereits vorliegender Studien über Arzneimittel für Kinder;
- ein Inventar des Therapiebedarfs von Kindern in der EU für eine gezieltere Forschung, Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln;
- eine EU-weite Vernetzung von Forschern und Prüfzentren zur Durchführung der erforderlichen Forschung und Entwicklung;
- ein System der gebührenfreien wissenschaftlichen Beratung der Branche durch die EMA;
- eine öffentlich zugängliche Datenbank für pädiatrische Studien;

[5] Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1).

- eine Bestimmung über EU-Finanzmittel für Forschung, um die Entwicklung und die Zulassung patentfreier Arzneimittel für Kinder zu fördern.

Die Verordnung überträgt der EMA und ihrem Pädiatrieausschuss die vorrangige Zuständigkeit für die Bearbeitung von pädiatrischen Prüfkonzepten, Zurückstellungen und Freistellungen. Dadurch wird die Agentur mit konkreten Entscheidungsbefugnissen ausgestattet.

Die aus der Kinderarzneimittel-Verordnung entstehenden Betriebskosten werden teilweise durch einen Beitrag aus dem EU-Haushalt (siehe Tabelle 8) gedeckt, da im Rahmen ihrer wichtigsten Maßnahmen keine Gebühren eingenommen werden. Für den Zeitraum 2007-2012 belief sich der Beitrag aus dem EU-Haushalt auf über 39 Mio. EUR. Darüber hinaus beteiligen sich die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten in Form von Sachleistungen, insbesondere Arbeitszeit für die Beurteilung pädiatrischer Prüfkonzepte (siehe Tabelle 12).

3. WICHTIGE MEILENSTEINE BEI DER DURCHFÜHRUNG DER VERORDNUNG

Zur erfolgreichen Durchführung der Kinderarzneimittel-Verordnung mussten gemäß dieser Rechtsvorschrift ergänzende Maßnahmen verabschiedet und zusätzliche Aktivitäten umgesetzt werden.

Die Agentur setzte die Verordnung fristgerecht um. Der Pädiatrieausschuss wurde ordnungsgemäß eingerichtet und hielt seine erste Sitzung am 1. und 2. Juli 2007 ab; seither kommt er einmal im Monat zusammen. Die Leitlinie der Kommission für Format und Inhalt von Anträgen auf Billigung oder Änderung eines pädiatrischen Prüfkonzepts[6] (Artikel 10) wurde im September 2008 veröffentlicht. Die Agentur führte die erforderlichen Verfahren ein und erstellte die Datenbank für die wissenschaftliche Beurteilung pädiatrischer Prüfkonzepte und die Verabschiedung von Beschlüssen im Rahmen der Verordnung.

Das Europäische Netzwerk für die pädiatrische Forschung der EMA (Enpr-EMA) wurde eingerichtet, nachdem der Verwaltungsrat der EMA die Umsetzungsstrategie 2008 verabschiedet hatte. Es wurde im Jahr 2009 tätig und kommt seit 2010 regelmäßig zusammen (Artikel 44).

Die Ergebnisse der Erhebung über alle derzeitigen Verwendungen von Arzneimitteln in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe der EU wurden im Dezember 2010 veröffentlicht[7] (Artikel 42) und dienten als Grundlage für das Inventar des Therapiebedarfs (Artikel 43).

Im März 2011 wurde die Datenbank über klinische Prüfungen der Europäischen Union (EudraCT) geändert und über die öffentliche Website „clinicaltrialregister.eu“ für Informationen zu den Prüfplänen pädiatrischer klinischer Prüfungen, die in pädiatrischen Prüfkonzepten enthalten sind oder gemäß Artikel 46 vorgelegt wurden, öffentlich zugänglich gemacht. Informationen zu den Ergebnissen von Prüfungen sind voraussichtlich ab Ende 2013 verfügbar. Zu diesem Zweck veröffentlichte die Kommission im Jahr 2009 Leitlinien für die in EudraCT einzugebenden Informationen über pädiatrische klinische Prüfungen und die von der EMA zu veröffentlichenden Informationen.[8] In den Jahren 2012 und 2013 folgten weitere Spezifikationen für die Eingabe und Veröffentlichung ergebnisbezogener Informationen[9] und

---

6 Mitteilung der Kommission – Leitlinie der Kommission für Format und Inhalt von Anträgen auf Billigung oder Änderung eines pädiatrischen Prüfkonzepts sowie auf Freistellung oder Zurückstellung, ABl. C 243 vom 24.9.2008, S. 1.

7 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf.

8 ABl. C 28 vom 4.2.2009, S. 1.

9 Leitlinie der Kommission – Anleitung zur Eingabe und Veröffentlichung ergebnisbezogener Informationen über klinische Prüfungen im Rahmen der Umsetzung von Artikel 57 Absatz 2 der

die Form der Datenfelder[10] (Artikel 41). Vorbehaltlich einer bestätigenden Ankündigung durch die Agentur müssen Sponsoren klinischer Prüfungen alle Ergebnisse pädiatrischer Prüfungen der EMA unverzüglich zur Veröffentlichung auf „clinicaltrialregister.eu“[11] übermitteln, unabhängig davon, ob sie innerhalb oder außerhalb der EU durchgeführt wurden.

Die Verordnung (EG) Nr. 658/2007[12] wurde 2012 geändert[13] (Artikel 49), um die Kommission zur Verhängung finanzieller Sanktionen für Verstöße gegen die Kinderarzneimittel-Verordnung zu ermächtigen.

Was die Kennzeichnung von Arzneimitteln mit einer pädiatrischen Indikation mit einem Symbol (Artikel 32) anbelangt, so hat der Pädiatrieausschuss der Kommission davon abgeraten, da die genaue Bedeutung eines Symbols von Eltern oder Betreuern missverstanden werden kann. Deshalb teilte die Kommission den betroffenen Kreisen im Jahr 2008 mit, dass sie nicht in der Lage sei, ein Symbol auszuwählen.

Werden bestehende Arzneimittel gemäß den Anforderungen der Verordnung für eine neue pädiatrische Indikation zugelassen, so muss der Genehmigungsinhaber das betreffende Arzneimittel mit dieser neuen pädiatrischen Indikation innerhalb von zwei Jahren in Verkehr bringen. Zu diesem Zweck wird die Agentur 2013 ein Register[14] mit den maßgeblichen Fristen einrichten (Artikel 33).

Die Kinderarzneimittel-Verordnung wurde leider noch nicht in das Abkommen über den Europäischen Wirtschaftsraum integriert, da die EU und die drei EWR-EFTA-Staaten (Island, Liechtenstein und Norwegen) keine Einigung über die geeigneten Bedingungen der Anpassung der Verordnung, insbesondere in Bezug auf ihren Artikel 49 Absatz 3, erzielen konnten.

4. WICHTIGSTE FORTSCHRITTE

4.1. Bessere und sicherere Forschung

Bevor die Kinderarzneimittel-Verordnung in Kraft getreten ist, sahen viele Pharmaunternehmen die erwachsene Bevölkerung als ihren wichtigsten Markt an. Die Erforschung des potenziellen Nutzens eines Arzneimittels für Erwachsene in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe wurde oft vernachlässigt oder gar nicht berücksichtigt. Die mit der Verordnung eingeführten Verpflichtungen, denen zufolge Unternehmen jedes neue Arzneimittel (für Erwachsene) hinsichtlich seiner potenziellen pädiatrischen Verwendung prüfen müssen, haben diese Situation grundlegend geändert. Das Feedback der Unternehmen lässt auf eine grundlegend geänderte Denkweise schließen: Die Unternehmen sehen die pädiatrische Entwicklung nunmehr als integralen Bestandteil der gesamten Entwicklung eines Arzneimittels an.

Die Anforderung, ein pädiatrisches Prüfkonzept zu entwickeln, dieses mit dem Pädiatrieausschuss zu erörtern und es im Normalfall spätestens bei Abschluss der pharmakokinetischen Studien an Erwachsenen vorzulegen, verpflichtet die Unternehmen, die

---

Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und Artikel 41 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006, ABl. C 302 vom 6.10.2012, S. 7.

10 http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2013_01_22_tg_en.pdf.

11 https://www.clinicaltrialsregister.eu.

12 Verordnung (EG) Nr. 658/2007 der Kommission vom 14. Juni 2007 über finanzielle Sanktionen bei Verstößen gegen bestimmte Verpflichtungen im Zusammenhang mit Zulassungen, die gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates (ABl. L 155 vom 15.6.2007, S. 10) erteilt wurden.

13 Verordnung (EU) Nr. 488/2012 der Kommission vom 8. Juni 2012 (ABl. L 150 vom 9.6.2012, S. 68).

14 Register der Fristen für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels (EMA/137292/2013).

pädiatrische Verwendung frühzeitig zu prüfen, um etwaige Verzögerungen in der allgemeinen Arzneimittelentwicklung zu vermeiden. Das Prüfkonzept umfasst ein Forschungs- und Entwicklungsprogramm, mit dem sichergestellt werden soll, dass die für die Zulassung pädiatrischer Indikationen erforderlichen Daten beschafft werden.

Bis Ende 2012 hatte die Agentur 600 pädiatrische Prüfkonzepte gebilligt (siehe Tabelle 1). 453 dieser Prüfkonzepte betrafen in der EU noch nicht zugelassene Arzneimittel (Artikel 7), während sich die übrigen Konzepte auf neue Indikationen für patentgeschützte Arzneimittel (Artikel 8) oder Genehmigungen für die pädiatrische Verwendung (Artikel 30) bezogen.

Diese Konzepte decken ein breites Spektrum therapeutischer Bereiche ab. Im Vordergrund stehen Endokrinologie-Gynäkologie-Fertilität-Metabolismus (11 %), Infektionskrankheiten (11 %) und Onkologie (11 %), es ist jedoch kein bestimmter Bereich vorherrschend (siehe Tabelle 3).

Um während der Arzneimittelentwicklung verfügbar werdende neue Informationen zu berücksichtigen, ist die Änderung gebilligter pädiatrischer Prüfkonzepte erforderlich. Statistiken zeigen, dass für jedes gebilligte Konzept mehrere Änderungsanträge eingereicht werden (siehe Tabelle 2). Bis zum heutigen Zeitpunkt hat der Europäische Wirtschafts- und Sozialausschuss bereits mehr Stellungnahmen zu Änderungen als zur ursprünglichen Billigung von Prüfkonzepten abgegeben.

Bis Ende 2012 wurden 33 der gebilligten pädiatrischen Prüfkonzepte abgeschlossen (siehe Tabelle 4); dies führte zur Genehmigung neuer Arzneimittel mit spezifischen pädiatrischen Indikationen.

4.1.1. Finanzhilfen der Europäischen Union zur Unterstützung der Forschung

Die EU fördert die Forschung im Bereich Kinderarzneimittel durch ihr mehrjähriges Rahmenprogramm für Forschung und technologische Entwicklung. Nach Artikel 40 der Verordnung hat die Union eine spezifische Verpflichtung zur Finanzierung der Erforschung patentfreier Arzneimittel. Finanzhilfen werden für Projekte gewährt, die infolge einer der von der Kommission regelmäßig veröffentlichten Aufforderungen zur Einreichung von Vorschlägen erfolgreich einer Peer Review durch unabhängige Experten unterzogen wurden. Um zu gewährleisten, dass diese Mittel in die Erforschung von Arzneimitteln mit dem größten Bedarf fließen, hat der Pädiatrieausschuss eine Prioritätenliste patentfreier Wirkstoffe[15] angenommen, für die Studien erforderlich sind.

Bislang wurden 16 Projekte, die mindestens 20 patentfreie Wirkstoffe abdecken, mit EU-Mitteln in Höhe von insgesamt 80 Mio. EUR unterstützt (siehe Anhang III).

4.1.2. Wissenschaftliche Beratung

Antragsteller können die EMA und/oder die zuständigen nationalen Behörden um wissenschaftliche Beratung zu pharmazeutischen, nichtklinischen oder klinischen Themen im Zusammenhang mit der Arzneimittelentwicklung ersuchen. Wissenschaftliche Beratung ist ein bekanntes und erfolgreiches Verfahren zur Beantwortung spezifischer Fragen in allen Phasen des Forschungs- und Entwicklungsprozesses. Seit dem Inkrafttreten der Kinderarzneimittel-Verordnung werden die von der Arbeitsgruppe für wissenschaftliche Beratung kostenlos angebotene Beratung im Bereich der Pädiatrie und die Unterstützung bei der Erstellung von Prüfplänen wesentlich stärker in Anspruch genommen (siehe Tabelle 5), obwohl Fragen der pharmazeutischen, nichtklinischen und klinischen Entwicklung auch Teil der Erörterungen eines pädiatrischen Prüfkonzepts sind. Zur Erleichterung der

[15] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004017.pdf.

Zusammenarbeit mit dem Pädiatrieausschuss wurden gemeinsame Verfahren innerhalb der EMA eingerichtet.

4.1.3. Klinische Prüfungen an Kindern

Arzneimittel zur Verwendung bei Kindern müssen mit geeigneten Formulierungen an der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe geprüft werden, um eine sichere und wirksame Nutzung zu gewährleisten. Daher wird allgemein davon ausgegangen, dass die Kinderarzneimittel-Verordnung zu mehr klinischen Prüfungen an Kindern führen wird. Aus den Zahlen in der Datenbank EudraCT ist noch kein Anstieg bei den pädiatrischen Prüfungen abzulesen. Abgesehen von einigen Schwankungen blieben die Zahlen zwischen 2006 und 2012 mit jährlich durchschnittlich 350 Prüfungen konstant (siehe Tabelle 6). Die Zahl der klinischen Prüfungen in allen Bevölkerungsgruppen zwischen 2007 und 2011 ist allerdings zurückgegangen, während die Zahl der pädiatrischen Prüfungen konstant blieb.

Außerdem wurden bis vor Kurzem in EudraCT nur pädiatrische Prüfungen aufgenommen, die in der EU eingeleitet werden. Daten über pädiatrische Prüfungen, die Teil eines pädiatrischen Prüfkonzepts sind und außerhalb der EU durchgeführt werden, sind erst seit dem Frühjahr 2011 öffentlich zugänglich.

Ferner sei angemerkt, dass die Einleitung eines erheblichen Anteils der in ein pädiatrisches Prüfkonzept einbezogenen klinischen Prüfungen aufgeschoben wurde, um Verzögerungen bei der Zulassung des entsprechenden Arzneimittels für Erwachsene zu vermeiden. Folglich werden die Auswirkungen der Kinderarzneimittel-Verordnung auf pädiatrische Prüfungen erst in den kommenden Jahren in EudraCT deutlicher zu erkennen sein. Die Zahl der Probanden in pädiatrischen Studien ist allerdings deutlich angestiegen, insbesondere in der Altersgruppe 0 bis 23 Monate, die vor 2008 normalerweise nicht in Prüfungen einbezogen wurde (siehe Tabelle 7). Es ist ein positives Zeichen, dass Forschung nun auch Neugeborenen und Säuglingen zugutekommt, da diese bislang zu den am meisten vernachlässigten Gruppen zählten.

4.1.4. Optimierter Rahmen und bessere Koordinierung

Die Kinderarzneimittel-Verordnung fördert eine umfassende Vernetzung von Fachwissen im pädiatrischen Bereich innerhalb der EU. In diesem Zusammenhang ist die Rolle des Pädiatrieausschusses entscheidend, da er ein hohes Niveau an Fachwissen und Kompetenz vereint.

Der Ausschuss hat zu den von der EMA veröffentlichten wissenschaftlichen Leitlinien beigetragen und bislang 22 Expertenworkshops zur Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder organisiert.

Zusätzlich wurde 2009 das Europäische Netz für pädiatrische Forschung in der EMA (Enpr-EMA) eingerichtet. Ein eng gewobenes Netz von Sachverständigen gab es zwar schon vor dem Inkrafttreten der Verordnung in Krankheitsbereichen wie der pädiatrischen Onkologie, Enpr-EMA bietet jedoch den Mehrwert eines ganzheitlichen Ansatzes, indem es nationale und europäische Netze, Prüfer und Prüfzentren mit spezifischer Sachkenntnis in der Konzeption und Durchführung hochwertiger Studien an Kindern zusammenbringt.

Offen ist jedoch noch die Frage, ob dieses Fachwissen zu ausreichenden Kapazitäten in der EU zur Durchführung von Prüfungen in spezialisierten Prüfumfeldern führen wird. Gut entwickelte Forschungsnetze, die die erforderlichen Forschungsarbeiten erleichtern können, die zur Erfüllung der in den pädiatrischen Prüfkonzepten enthaltenen Verpflichtungen erforderlich sind, gibt es in einigen, aber nicht in allen Mitgliedstaaten.

4.1.5. Internationale Zusammenarbeit

Auf internationaler Ebene hat die EMA Beziehungen zu Arzneimittelbehörden in den Vereinigten Staaten, Kanada und Japan aufgebaut. Von besonderem Interesse ist die Zusammenarbeit mit der US-amerikanischen Food and Drug Administration, da die Vereinigten Staaten bereits in den späten neunziger Jahren Rechtsvorschriften eingeführt haben, die durch eine Kombination von Anreizen und Verpflichtungen zur Entwicklung von Arzneimitteln für die pädiatrische Verwendung beigetragen haben. Diese Zusammenarbeit ist auch für die Branche von großem Interesse, da sie den Unternehmen unter Umständen die Möglichkeit bietet, die Verpflichtungen der Rechtsvorschriften in beiden Ländern mit denselben Studien zu erfüllen.

Darüber hinaus beteiligt sich die EMA aktiv am Netz der Regulierungsbehörden für Kinderarzneimittel[16], das 2010 im Rahmen der Initiative der WHO „Bessere Arzneimittel für Kinder“ eingerichtet wurde.

4.2. Bessere Verfügbarkeit von Arzneimitteln für Kinder

12 Jahre lang (von 1995 bis 2006) wurde bei 108 der 317 Indikationen von 262 zentral zugelassenen Arzneimitteln die pädiatrische Bevölkerungsgruppe berücksichtigt. Seit dem Inkrafttreten der Kinderarzneimittel-Verordnung wurden 31 von 152 neuen Arzneimitteln für die pädiatrische Verwendung zugelassen; davon erfüllen 10 die Bedingungen des Artikels 7. Dabei handelt es sich lediglich um eine „Momentaufnahme“ der Auswirkungen der Verordnung; diese Zahl dürfte sich künftig weiter erhöhen, da eine beträchtliche Anzahl der neuen, bereits zugelassenen Arzneimittel einem Prüfkonzept unterliegen, dessen Abschluss aufgeschoben wurde, um Verzögerungen bei der Zulassung des Arzneimittels für Erwachsene zu vermeiden. Daraus folgt, dass in den kommenden Jahren voraussichtlich ein wesentlich größerer Anteil dieser 152 neuen Arzneimittel für die pädiatrische Verwendung zugelassen wird.

Aus den Jahresberichten über aufgeschobene pädiatrische Studien zugelassener Arzneimittel geht hervor, dass die pädiatrischen Prüfkonzepte mehrheitlich planmäßig umgesetzt werden. Die pädiatrische Forschung kommt in den einzelnen Behandlungsbereichen wie Onkologie, Impfstoffe und Immunologie-Rheumatologie-Transplantation mit der gleichen Geschwindigkeit voran.

Bis Ende 2011 wurden außerdem 72 neue pädiatrische Indikationen für Arzneimittel genehmigt, die bereits zugelassen sind, einschließlich 30 Indikationen (18 auf zentraler Ebene), die sich aus der Verpflichtung gemäß Artikel 8 ergeben. Darüber hinaus wurden 26 neue Darreichungsformen für die pädiatrische Verwendung zugelassen, darunter 18 angepasste Formen für zentral zugelassene Arzneimittel.

Was die Genehmigungen für die pädiatrische Verwendung (PUMA) anbelangt, so wurde bisher nur eine Genehmigung erteilt. Dies ist weniger als ursprünglich erwartet.

Eine detaillierte Bestandsaufnahme der zentral zugelassenen Arzneimittel ist in Anhang II enthalten.

– Bonusse und Anreize

Unternehmen, die die Verpflichtungen aus der Verordnung eingehalten haben, können, nachdem das betreffende Produkt zugelassen oder die Produktinformationen geändert wurde, einen Bonus erhalten. Der Bonus wird in Form einer sechsmonatigen Verlängerung des

[16] http://www.who.int/childmedicines/paediatric_regulators/en/.

ergänzenden Schutzzertifikats gemäß der Verordnung (EG) Nr. 469/2009[17] vergeben oder, im Fall eines Arzneimittels für seltene Leiden, in Form einer Erweiterung der zehnjährigen Marktexklusivität für Arzneimittel für seltene Leiden auf zwölf Jahre.

Für Arzneimittel für seltene Leiden wurden bislang noch keine Bonusse gewährt. Dabei ist festzustellen, dass einige Unternehmen die Ausweisung eines Produkts als Arzneimittel für seltene Leiden zurücknahmen, um anstelle des damit verbundenen Bonus für den Bonus in Form einer sechsmonatigen Verlängerung des ergänzenden Schutzzertifikats in Frage zu kommen, der aus wirtschaftlicher Sicht offenbar attraktiver ist. Was die Verlängerungen des ergänzenden Schutzzertifikats anbelangt, so hatten nationale Patentämter in 16 Mitgliedstaaten bis Ende 2011 sechsmonatige Verlängerungen für 11 Arzneimittel gewährt, was insgesamt zu über 100 nationalen Verlängerungen führte.

Ein Urteil des Europäischen Gerichtshofs hat den Wert des pädiatrischen Bonus sogar noch verstärkt, indem es verdeutlichte, dass das ursprüngliche Zertifikat eine negative Laufzeit oder eine Laufzeit von null haben könnte, die, sobald eine Verlängerung für pädiatrische Zwecke gewährt wurde, positiv werden könnte.[18]

4.3. Mehr Informationen über Kindern verabreichte Arzneimittel

Im Hinblick auf bessere Informationen über die Verwendung von Arzneimitteln bei Kindern verpflichtet Artikel 45 der Kinderarzneimittel-Verordnung Unternehmen, die über Daten zur Sicherheit oder Wirksamkeit zugelassener Arzneimittel in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe verfügen, diese Studien den zuständigen Stellen vorzulegen. Auf diese Weise können die Daten beurteilt und die genehmigten Produktinformationen gegebenenfalls geändert werden. Zudem verpflichtet Artikel 46 der Verordnung die Unternehmen, neu erzeugte pädiatrische Daten vorzulegen.

Seit 2008 wurden über 18 000 Studienberichte zu etwa 2 200 Arzneimitteln eingereicht; dies gibt Aufschluss über die großen Mengen an auf Unternehmensebene vorhandenen pädiatrischen Informationen.

Diese Berichte wurden und werden auch weiterhin von den zuständigen Behörden mittels eines eindrucksvollen Arbeitsteilungsprojekt bewertet (siehe Tabellen 10 und 11). Bei auf nationaler Ebene zugelassenen Arzneimitteln führte dies zur Veröffentlichung von Bewertungsberichten, die über 140 Wirkstoffe abdeckten, sowie, in einer Vielzahl von Fällen, zu Empfehlungen für Änderungen an der Zusammenfassung der Produktmerkmale zugelassener Arzneimittel, woraus sich 65 tatsächliche Änderungen ergaben. Bei zentral zugelassenen Arzneimitteln hatte die Agentur bis 2011 die Bewertung aller gemäß Artikel 45 eingereichter Daten abgeschlossen, die 55 Wirkstoffe in 61 zentral zugelassenen

---

[17] Verordnung (EG) Nr. 469/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009 über das ergänzende Schutzzertifikat für Arzneimittel (ABl. L 152 vom 16.6.2009, S. 1). Diese Verordnung ist eine Kodifizierung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92 des Rates.

[18] C-125/10 & Fall *Merck Sharp Dohme V Deutsches Patent- und Markenamt*, noch nicht in der Slg. veröffentlicht, Randnr. 37: „Wäre also die Zertifikatsanmeldung mit der Begründung zurückzuweisen, dass die in Art. 13 Abs. 1 der letztgenannten Verordnung vorgesehene Berechnung zu einer negativen Laufzeit oder einer Null-Laufzeit führt, könnte der Inhaber des Grundpatents selbst dann keine Verlängerung des durch dieses Patent verliehenen Schutzes erwirken, wenn er sämtliche Forschungsarbeiten gemäß dem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept im Sinne von Art. 36 der Verordnung Nr. 1901/2006 durchgeführt hat. Eine solche Zurückweisung wäre geeignet, die praktische Wirksamkeit der Verordnung Nr. 1901/2006 zu beeinträchtigen, und könnte dazu führen, die Erreichung der mit der Verordnung verfolgten Ziele, nämlich des Ziels eines Ausgleichs für den Aufwand, der getätigt wurde, um die pädiatrischen Wirkungen des betreffenden Arzneimittels zu bewerten, zu gefährden."

Arzneimitteln abdeckten. Die Zusammenfassung der Produktmerkmale wurde bei 12 Arzneimitteln nach der Bewertung geändert.

5. ERKENNTNISSE

5.1. Besserer Zugang zu Behandlung

Eines der expliziten Ziele der Kinderarzneimittel-Verordnung ist es, die Zahl der Arzneimittel, die für die Verabreichung an Kinder erforscht, entwickelt und zugelassen werden, zu erhöhen und die Verwendung von Arzneimitteln in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe ohne ausdrückliche Zulassung für die Pädiatrie zu reduzieren.

Um dieses Ziel zu erreichen, werden in erster Linie die Unternehmen verpflichtet, für jedes neu entwickelte Arzneimittel oder für die Erweiterung der Serie eines bereits zugelassenen Arzneimittels, das noch unter Patentschutz steht, ein pädiatrisches Prüfkonzept zu erstellen. Das Prüfkonzept soll – unter der Aufsicht des Pädiatrieausschusses – gewährleisten, dass die Daten beschafft werden, die für die Festlegung der Bedingungen erforderlich sind, unter denen ein Arzneimittel zur Behandlung von Kindern zugelassen werden darf. Seit 2008 wurden über 600 pädiatrische Prüfkonzepte gebilligt. Bislang wurden jedoch nur die wenigsten davon abgeschlossen; die große Mehrheit befindet sich noch in der Durchführung. Dies ist auf die langen Entwicklungszyklen von Arzneimitteln zurückzuführen, die häufig mehr als ein Jahrzehnt umfassen, sowie die nahezu systematische Zurückstellung pädiatrischer Studien. Die hohe Zahl der Zurückstellungen wurde ursprünglich wohl nicht erwartet, stellt nun aber die Realität dar, da bei den meisten der bislang zugelassenen Arzneimitteln das Forschungs- und Entwicklungsprogramm vor dem Inkrafttreten der Verordnung begann. Folglich konnten die pädiatrischen Anforderungen nicht ab dem Beginn der Entwicklung des Arzneimittels berücksichtigt werden.

Die Kinderarzneimittel-Verordnung hat zwar zu einigen neuen Zulassungen geführt, die auch pädiatrische Indikationen umfassen, da sie aber erst seit Kurzem gilt, werden ihre Ergebnisse wahrscheinlich frühestens nach einem Jahrzehnt beurteilt werden können. Was die Darreichungsformen anbelangt, sind jedoch bereits positive Auswirkungen sichtbar.

In diesem Zusammenhang wurden Bedenken geäußert, dass es mit der Verordnung nicht gelingen würde, einen Durchbruch in Bereichen mit besonderem pädiatrischen Bedarf, wie z. B. der pädiatrischen Onkologie, zu erzielen. Dieses Argument hängt damit zusammen, dass die Mehrheit der pädiatrischen Prüfkonzepte von einem laufenden Forschungs- und Entwicklungsprogramm für ein Arzneimittel für Erwachsene ausgeht. Folglich sind diese Arzneimittel in erster Linie auf die Bedürfnisse Erwachsener ausgerichtet. Sie werden in Bereichen entwickelt, in denen es einen Bedarf (oder einen Markt) in der erwachsenen Bevölkerung gibt. Dieser Bedarf bei der erwachsenen Bevölkerung entspricht nicht zwangsläufig dem Bedarf der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe.

Darüber hinaus kann eine Freistellung von den Verpflichtungen der Verordnung gewährt werden, wenn die Krankheit oder der Zustand, die bzw. der mit dem betreffenden Arzneimittel behandelt werden soll, lediglich bei Erwachsenen auftritt. Dieser Legislativansatz führt zu Schwierigkeiten bei Krankheiten, die spezifisch und ausschließlich bei Kindern auftreten. Er beschränkt außerdem die Befugnisse und Möglichkeiten des Pädiatrieausschusses bei der Prüfung und Billigung pädiatrischer Prüfkonzepte, was den Geltungsbereich der Studien anbelangt, die der Ausschuss im Anschluss an die objektive und

wissenschaftlich fundierte Bewertung des betreffenden Produkts vom Antragsteller verlangen kann.[19]

Diese Zwänge und Grenzen müssen bei der Beurteilung der voraussichtlichen Auswirkungen der Verordnung berücksichtigt werden. Darüber hinaus sind die Auswirkungen von Rechtsinstrumenten wie der Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden zu berücksichtigen, da beispielsweise alle pädiatrischen Krebsarten seltene Leiden sind und in den politischen Rahmen der EU für seltene Krankheiten fallen.

Alles in allem zeigen die in Kapitel 4 dieses Berichts geschilderten Fortschritte sowie die Anzahl der Produkte mit neuen pädiatrischen Indikationen, dass es nach dem ersten Fünfjahres-Zeitraum einige ermutigende Zeichen gibt; für umfassende Antworten ist es jedoch noch zu früh.

5.2. Das PUMA-Konzept: eine Enttäuschung

Die Kinderarzneimittel-Verordnung führte eine neue Form der Genehmigung des Inverkehrbringens ein – die Genehmigung für die pädiatrische Verwendung (PUMA, paediatric use marketing authorisation). Als Anreiz zur Erforschung der potenziellen pädiatrischen Verwendung patentfreier Arzneimittel, die für Erwachsene zugelassen wurden, bietet diese Genehmigung 8 Jahre Datenexklusivität und 10 Jahre Marktexklusivität für jedes neue patentfreie Produkt, das ausschließlich für die Verwendung in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe entwickelt wurde. Wichtigstes Ziel des PUMA-Konzepts ist es daher, die Erforschung bestehender Produkte zu fördern. Dieses Instrument wurde mit EU-Mitteln aus den EU-Rahmenprogrammen für Forschung und technologische Entwicklung unterstützt.

Bislang wurde allerdings nur eine PUMA erteilt; einige weitere Projekte sind in Arbeit.

Weder die Branche noch akademische Netze haben diese Möglichkeit so umfassend genutzt, wie mit der Verordnung beabsichtigt. Anscheinend wirkt der Anreiz der Daten- und Marktexklusivität bei diesen Arzneimittel nicht, oder zumindest werden die Marktchancen in diesem Sektor derzeit als nicht ausreichend angesehen, um die inhärenten wirtschaftlichen Risiken der pharmazeutischen Entwicklung auszugleichen. Forscher beschäftigen sich nicht mit Prüfungen für Arzneimittel, die bereits seit Jahren auf dem Markt sind. Die Unternehmen scheinen zu befürchten, dass die Marktexklusivität Ärzte nicht daran hindern wird, weiterhin Konkurrenzprodukte mit demselben Wirkstoff außerhalb der Zulassung zu geringeren Kosten zu verwenden, oder dass ein Ersatz durch günstigere Darreichungsformen für Erwachsene auf der Ebene der Apotheken erfolgt. Darüber hinaus bieten die für den Erhalt der PUMA erforderlichen zusätzlichen Forschungsarbeiten aufgrund der nationalen Preis- und Erstattungsvorschriften in den Mitgliedstaaten in Preisverhandlungen häufig keinen Vorteil.[20]

Das PUMA-Konzept ist somit den anfänglichen Erwartungen bislang nicht gerecht geworden.

Die EMA wird in Zukunft pädiatrische Prüfkonzepte für eine PUMA genehmigen, die nur bestimmte Altersgruppen und nicht die gesamte pädiatrische Bevölkerung abdecken. Dies könnte einige der Vorbehalte beseitigen, die derzeit einer besseren Akzeptanz des Puma-Konzepts im Wege stehen.

5.3. Keine Auswirkungen auf die Entwicklung im Erwachsenenbereich

Vor dem Erlass der Verordnung durchgeführte Studien wiesen auf ein theoretisches Risiko hin, dass die Anforderungen bezüglich der Forschung an Kindern den gesamten Prozess der

[19] Rechtssache T-52/09 *Nycomed V EMA*, noch nicht veröffentlicht.

[20] Siehe die Ergebnisse der öffentlichen Konsultation, die die Kommission zur Vorbereitung dieses Berichts durchgeführt hat.

Arzneimittelentwicklung verlängern könnten.[21] Mit der Verordnung wurde diesem Risiko direkt entgegengewirkt. Um Verzögerungen bei der Zulassung von Arzneimitteln für andere Bevölkerungsgruppen zu vermeiden, ermöglicht sie die Gewährung von Zurückstellungen für die Einleitung oder den Abschluss einiger oder aller Maßnahmen eines pädiatrischen Prüfkonzepts.

Bisherigen Erfahrungen zufolge ist die Zurückstellung ein häufig genutztes Instrument; dies deutet auf ein geringes Risiko von Verzögerungen bei der Bearbeitung von Anträgen für Erwachsene hin. Es sind einige Übergangsprobleme in Fällen aufgetreten, in denen das Programm für Erwachsene bei Inkrafttreten der Verordnung bereits eingerichtet war, diese scheinen jedoch gelöst zu sein.

Zu Beginn wurden Bedenken geäußert, dass einige Unternehmen nur noch wenig Interesse an der Entwicklung von neuen Indikationen, Darreichungsformen und Verabreichungswegen auf kleinen Märkten und für Arzneimittel mit geringen Verkäufen zeigen würden, um eine Bindung an die pädiatrische Verpflichtung gemäß Artikel 8 der Verordnung zu vermeiden. Eine solche Wirkung kann jedoch nicht nachgewiesen werden. Indessen kann auch argumentiert werden, dass der Anreiz für eine potenzielle sechsmonatige Verlängerung des ergänzenden Schutzzertifikats eine solche Wirkung ausgeglichen hat, da sie Unternehmen möglicherweise dazu veranlasste, die Vorteile einer Erweiterung der Arzneimittelserie unter Berücksichtigung des wirtschaftlichen Werts des pädiatrischen Bonusses eingehender zu prüfen.

Dennoch weisen die Branchenvertreter darauf hin, dass sich in seltenen Fällen die Entwicklung neuer Arzneimittel verzögert hat oder in der Erwartung oder als Folge zusätzlicher Kosten sowie Anforderungen im Zusammenhang mit der pädiatrischen Entwicklung aufgegeben wurde. Insgesamt gibt es jedoch keine Belege dafür, dass die Verordnung erhebliche negative Auswirkungen auf die Arzneimittel für andere Bevölkerungsgruppen hat.

Vielmehr gibt es Befürchtungen, dass die Anforderungen der Verordnung die Zulassung von Arzneimitteln mit ausschließlich pädiatrischen Indikationen verzögern könnten, da sie den Forschungs- und Entwicklungsprozess sowie das Regulierungsverfahren für Arzneimittel, die bereits direkt auf Kinder ausgerichtet sind, zusätzlich kompliziert machen. Der Mehrwert der Einreichung eines pädiatrischen Prüfkonzepts in diesen Fällen wird im Bericht 2017 erneut bewertet werden.

5.4. Nutzung vorhandener Informationen

Vor der Annahme der Kinderarzneimittel-Verordnung wurde darüber spekuliert, wie viele Studien die Pharmaunternehmen gemäß den Artikeln 45 und 46 einreichen würden. Die Tatsache, dass den zuständigen Behörden über 18 000 Studien vorgelegt wurden, zeigt, in welchem Umfang pädiatrische Informationen auf Unternehmensebene verfügbar waren.

Die übermittelten Informationen entsprechen sicherlich nicht alle den modernen Anforderungen an wissenschaftliche Daten und klinische Forschung und das Verfahren der Arbeitsteilung bei der Bewertung der Informationen ist recht lang und ressourcenintensiv.

Diese Regelung erwies sich jedoch im Vergleich zum PUMA-Konzept als erfolgreicher, was die Ergebnisse sowie die Empfehlung und Durchführung von Änderungen an der Zusammenfassung der Produktmerkmale zugelassener Arzneimittel anbelangt. Im Rahmen

[21] Siehe Arbeitspapier der Kommissionsdienststellen. Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1786/92 des Rates, der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Ausführliche Folgenabschätzung (COM/2004/599/F).

ihrer öffentlichen Konsultation bezeichnete die Kommission die Artikel 45 und 46 als die „verborgenen Juwelen“ der Verordnung.

Ein Nachteil bleibt allerdings, und zwar das Desinteresse der Genehmigungsinhaber, die Zusammenfassung der Produktmerkmale auf freiwilliger Basis zu aktualisieren. Die Verordnung enthält jedoch Mechanismen, um diesem Desinteresse entgegen zu wirken, indem sie die zuständigen Behörden zur direkten Aktualisierung der Zusammenfassung und entsprechenden Anpassung der Genehmigung ermächtigt. Darüber hinaus sind gemäß Artikel 23 der Richtlinie 2001/83/EG[22] und Artikel 16 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004[23] die Inhaber einer Genehmigung verpflichtet, dafür zu sorgen, dass die Produktinformationen auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand gehalten werden. Kooperativen Konzepten sollte zwar der Vorzug gegeben werden, der Einsatz der Durchsetzungsinstrumente könnte jedoch erforderlich werden, falls die Unternehmen ihre Vorbehalte nicht überwinden.

Im Großen und Ganzen haben sich die Anforderungen der Artikel 45 und 46 als ein effizientes und geeignetes Instrument für die Sammlung und Beurteilung bestehender pädiatrischer Studien herausgestellt.

5.5. Klinische Prüfungen an Kindern

Man geht allgemein davon, dass die Kinderarzneimittel-Verordnung zu mehr klinischen Prüfungen an Kindern führen wird, ihre Ziele sollten jedoch verwirklicht werden, ohne dass Kinder unnötigen klinischen Prüfungen unterzogen werden.

Die jüngsten pädiatrischen Altersgruppen, Neugeborene eingeschlossen, sind besonders gefährdet. Die Abwägung der therapeutischen Bedürfnisse dieser Altersgruppen gegen ihre besondere Gefährdung stellt eine ständige Herausforderung dar, wenn die Angemessenheit bestimmter klinischer Prüfungen oder der spezifische Aufbau von Studien in dieser Altersgruppe geprüft werden und eine diesbezügliche Entscheidung getroffen wird. Es gibt daher kontinuierliche Bemühungen, alternative Mittel, z. B. Anwendung der Extrapolation sowie von Modellierungs- und Simulationstechniken, zu erforschen, um die Zahl der Probanden so gering wie möglich zu halten. Der Pädiatrieausschuss trägt aktiv zur Entwicklung und Nutzung solcher Alternativen bei; dazu zählt auch ein unkonventionelles Prüfdesign.

Eine weitere Herausforderung besteht darin zu verhindern, dass Studien für unterschiedliche pädiatrische Prüfkonzepte von verschiedenen Antragstellern doppelt durchgeführt werden. Unternehmen, die Arzneimittel in ähnlichen Bereichen entwickeln möchten, könnten im Rahmen des gebilligten pädiatrischen Prüfkonzepts zur Durchführung von Studien mit ähnlichem Aufbau verpflichtet werden. Kooperative Ansätze zwischen Unternehmen wären zwar sehr wünschenswert und sind in seltenen Fällen auch zustande gekommen, sie stehen jedoch häufig im Widerspruch zu den verständlichen Vorbehalten der Unternehmen, was den Datenaustausch mit Konkurrenten in den frühen Phasen der Arzneimittelentwicklung und die Beteiligung an direkten Vergleichen anbelangt. Diese Situation könnte zu einem Wettstreit zwischen Unternehmen bei der Rekrutierung von Prüfern und Probanden führen, sowie zu Doppelarbeit bei Prüfungen, die aus wissenschaftlicher und ethischer Sicht zu vermeiden ist.

---

[22] Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67).

[23] Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1.

Der Pädiatrieausschuss hat die Möglichkeit, Anforderungen an pädiatrische Prüfungen nicht anzuwenden, wenn das fragliche Arzneimittel keinen signifikanten therapeutischen Nutzen gegenüber einer bestehenden Behandlung für pädiatrische Patienten darstellt, auch nach Zulassung des Produkts (Artikel 11). Diese Option ermöglicht jedoch kein Umgehen der Verpflichtungen in den frühen Phasen der Arzneimittelentwicklung, während deren der Ausschuss Gleichbehandlung und nichtdiskriminierende Ansätze gewährleisten muss.

Transparenz hinsichtlich laufender und abgeschlossener Prüfungen trägt ganz wesentlich zur Vermeidung unnötiger Prüfungen bei. Die Situation wird weiterhin beobachtet.

Schließlich ist es im Interesse der EU, dass pädiatrische Prüfungen auf der Grundlage pädiatrischer Prüfkonzepte innerhalb der EU durchgeführt werden. Dies betrifft weniger die Normen, unter denen eine Prüfung stattfindet – die außerhalb der EU durchgeführten klinischen Prüfungen müssen den ethischen und wissenschaftlichen Anforderungen der EU-Bestimmungen zu klinischen Versuchen entsprechen[24] –, als die Tatsache, dass Studien innerhalb der EU Patienten einen frühzeitigen Zugang zu innovativen Arzneimitteln bieten können. Bislang gibt es noch keine ausreichenden Daten zum Verhältnis zwischen innerhalb und außerhalb der EU durchgeführten pädiatrischen Prüfungen. Jedoch wird im Hinblick auf die aktualisierten Funktionen der Datenbank EudraCT erwartet, dass im Jahr 2017 für den zweiten Bericht mehr Daten zur Verfügung stehen werden.

5.6. Verbreitung von Nachrichten – Vermittlung neuer Informationen an Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe

Soll die Verordnung ein Erfolg werden, so ist es nicht nur erforderlich, dass Daten zur Verwendung eines bestimmten Arzneimittels in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe erhoben werden, sondern auch, dass diese Daten Kinderärzten angemessen vermittelt und von ihnen bei der täglichen Arbeit zum Nutzen ihrer Patienten eingesetzt werden.

In diesem Zusammenhang deuten einige in der medizinischen Fachliteratur veröffentlichte Studien auf ein Versäumnis seitens der Ärzte hin, den tatsächlichen Umfang der Verschreibung an Kinder außerhalb der Zulassung anzuerkennen. Außerdem seien die Verschreibungsgewohnheiten der Ärzten häufig stark von persönlichen Erfahrungen anstelle faktengestützter Informationen für die Pädiatrie beeinflusst.[25]

In diesen Studien wurde angesichts ihrer verallgemeinernden Art die Heterogenität der Angehörigen der Gesundheitsberufe möglicherweise nicht berücksichtigt, deren Aufgeschlossenheit je nach Arbeitsumfeld und spezifischem Fachgebiet stark variiert. Gleichzeitig könnten solche Beobachtungen aber auf eine beträchtliche Hürde bei der Verwirklichung des Ziels der Kinderarzneimittel-Verordnung hinweisen.

Zuständige nationale Behörden sowie Verbände der Gesundheitsberufe scheinen besonders qualifiziert, um geeignete Möglichkeiten zur Gewährleistung eines angemessenen Informationsflusses zu erörtern. Einige Mitgliedstaaten haben bereits eine Reihe von Instrumenten zur effektiven und effizienten Kommunikation mit Angehörigen der Gesundheitsberufe eingerichtet, darunter regelmäßige Sitzungen, webgestützte Systeme der Informationsweitergabe oder nationale Arzneimittellisten.

---

[24] Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (ABl. L 121 vom 1.5.2001, S. 34).

[25] Fünfjahresbericht an die Europäische Kommission (siehe Fußnote 3), S. 41.

5.7. Ist der Aufwand größer als der Nutzen?

Es ist unbestritten, dass die Kinderarzneimittel-Verordnung den pharmazeutischen Unternehmen mit ihren Verpflichtungen zur Erforschung von Arzneimitteln zur Verwendung bei Kindern eine erhebliche zusätzliche Belastung auferlegt. Diese Vorgehensweise wird jedoch damit begründet, dass die Marktkräfte alleine nicht zur Förderung der entsprechenden Forschungsarbeiten ausreichten.

Die Verordnung verpflichtet die Unternehmen, pädiatrische Prüfkonzepte in einem frühen Stadium der Arzneimittelentwicklung vorzulegen. Die Erforschung einiger Wirkstoffe kann jedoch in späteren Phasen ausgesetzt werden, falls aus weiteren Studien kein Potenzial bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels zu erkennen ist. Auf jedes erfolgreich zugelassene Arzneimittel kommen viele Produkte, die diese letzte Hürde nicht überwinden können.

Folglich werden nicht alle gebilligten pädiatrischen Prüfkonzepte abgeschlossen, da die Unternehmen möglicherweise entscheiden, die entsprechende Entwicklung für die erwachsene Bevölkerungsgruppe einzustellen. Noch ist es zu früh für zuverlässige Statistiken, die Aufschluss über das Verhältnis zwischen abgeschlossenen und nicht abgeschlossenen pädiatrischen Prüfkonzepten geben, in jedem Fall aber werden im aktuellen Kontext nicht alle gebilligten Konzepte zu einem zugelassenen Arzneimittel mit einer pädiatrischen Indikation führen.

Unter dem Aspekt der Wirksamkeit betrachtet, ist dies mit einem unnötigen Aufwand für die Erstellung und Überprüfung pädiatrischer Prüfkonzepte verbunden. Inwieweit dies durch den Nutzen einer frühzeitigen Einreichung – mit der gewährleistet wird, dass sich die pädiatrische Entwicklung nahtlos in die gesamte Arzneimittelentwicklung einfügt – ausgeglichen wird, muss weiter beobachtet werden.

Ein weiterer Anlass zur Sorge ist die hohe Zahl von Änderungen an pädiatrischen Prüfkonzepten. Die Zahlen deuten darauf hin, dass nahezu alle Konzepte mindestens einmal geändert werden müssen. Dies ist nicht überraschend angesichts der frühzeitigen Einreichung pädiatrischer Prüfkonzepte, der Länge der Entwicklungen im Erwachsenen- und pädiatrischen Bereich und der gewährten erheblichen Zurückstellungen. Ein Forschungs- und Entwicklungskonzept muss häufig angepasst oder geändert werden, um erste Ergebnisse zu berücksichtigen. Rekrutierungsprobleme oder notwendige Anpassungen am Aufbau der Prüfungen können auch zu Änderungen führen. Es wird zwar anerkannt, dass erhebliche Ergänzungen oder Änderungen am Konzept Gegenstand von Beratungen mit dem Pädiatrieausschuss sein müssen, bei geringfügigen Änderungen ist dies jedoch weniger offensichtlich. In diesem Zusammenhang wurde die von der EMA geforderte Detailgenauigkeit wiederholt kritisiert. Während der vergangenen fünf Jahre haben sich die EMA und ihr Pädiatrieausschuss darum bemüht, die Konzepte mit einer gewissen Flexibilität zu behandeln, um einen Spielraum zu ermöglichen, der den Unsicherheiten in Bezug auf bestimmte Parameter einer Prüfung Rechnung trägt.

In jedem Fall plant die Kommission eine Überarbeitung ihrer Mitteilung zum Format und Inhalt von Anträgen auf Billigung oder Änderung eines pädiatrischen Prüfkonzepts, um die gesammelten Erfahrungen, darunter eine beträchtliche Anzahl von Änderungsanträgen, zu berücksichtigen.

Positiv zu vermerken ist, dass die Unternehmen die Möglichkeit in Anspruch nehmen, die in der Verordnung vorgesehenen Bonusse zu beantragen – vor allem die sechsmonatige Verlängerung des ergänzenden Schutzzertifikats –, die zum Ausgleich des Mehraufwands eingeführt wurden. Der wirtschaftliche Wert des Bonus hängt vom Umsatz des betreffenden

Arzneimittels ab. Im Fall von Blockbuster-Produkten kann dies ein erheblicher Betrag sein, wohingegen die Wirkung bei Nischenprodukten gering ist.

Eine eingehende Bewertung der wirtschaftlichen Auswirkungen wird in den Bericht 2017 aufgenommen werden, damit Schlüsse über das Gleichgewicht zwischen dem Mehraufwand und den Bonussen sowie über den Nutzen für die öffentliche Gesundheit gezogen werden können.

6. AUSBLICK – ENDE GUT, ALLES GUT?

„Bessere Arzneimittel für Kinder – vom Konzept zur Wirklichkeit“ ist der Titel des vorliegenden Berichts. Die Leser mögen angesichts der in diesem Text aufgeführten Bewertung der Ansicht sein, dieser Titel sei mit einem Fragezeichen zu versehen. Es ist eindeutig noch zu früh, um eine verbindliche Aussage zu treffen. Trotz der fünfjährigen Erfahrung werden sich die tatsächlichen Auswirkungen der Verordnung auf die Gesundheit von Kindern erst im Laufe der Zeit zeigen, wenn langfristige Erfahrungswerte gesammelt wurden.

Es gibt jedoch ermutigende Anzeichen. Die Arzneimittelentwicklung für den pädiatrischen Einsatz wurde stärker in die gesamte Entwicklung von Arzneimitteln in der EU einbezogen. Eine Reihe neuer Produkte mit pädiatrischen Indikationen und altersgerechten Darreichungsformen wurde zugelassen und Patienten zur Verfügung gestellt. Die hohe Zahl gebilligter pädiatrischer Prüfkonzepte deutet darauf hin, dass weitere Produkte in Vorbereitung sind.

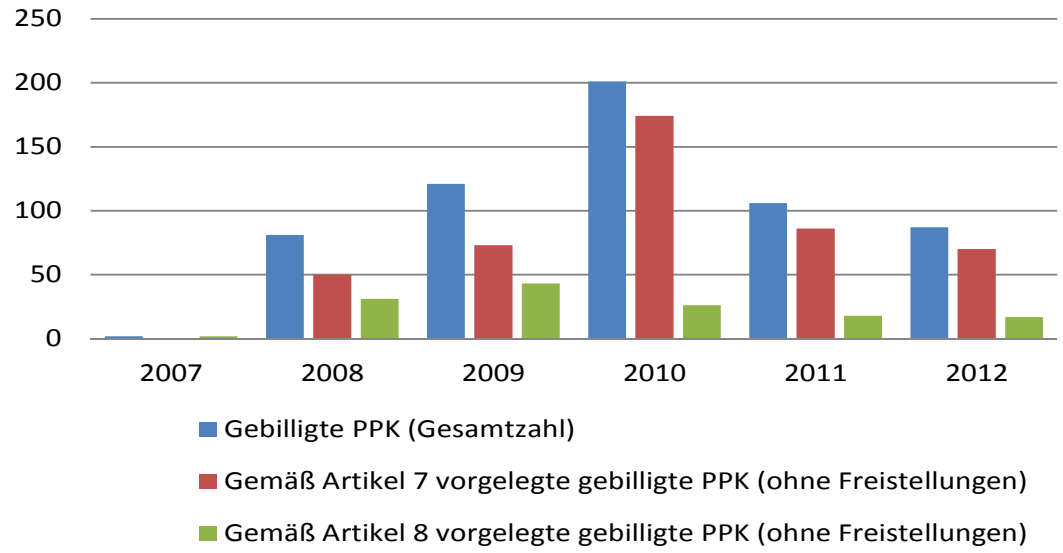
Allerdings wäre es falsch, von der Verordnung die Lösung aller Probleme zu erwarten. Stattdessen ist sie ein wichtiger Katalysator zur Verbesserung der Situation junger Patienten.

Schließlich sind auch einige Schwächen und Defizite in den letzten fünf Jahren augenscheinlich geworden. Ihre Auswirkungen auf die Gesamtleistung der Verordnung müssen genau überwacht werden. Die Kommission beabsichtigt, auf der Grundlage der oben genannten Maßnahmen die gegenwärtige Durchführung gemeinsam mit der EMA zu verbessern.

Selbst wenn das Ziel „Bessere Arzneimittel für Kinder“ noch keine Wirklichkeit geworden ist, sollten sich alle Beteiligten dafür einsetzen, dass diese Rechtsvorschrift zum Wohle der Kinder beiträgt, so dass im Bericht 2017 nicht vorrangig erörtert werden muss, ob der Titel des Berichts mit einem Fragezeichen zu versehen ist, sondern ob an dieser Stelle ein Ausrufezeichen stehen sollte!

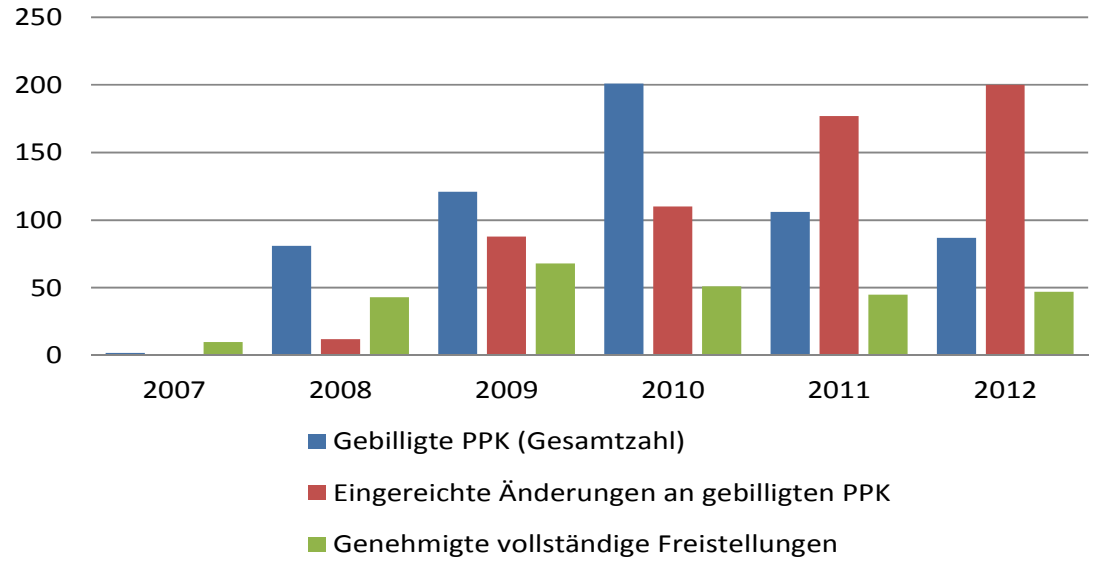
ANHANG I – Abbildungen und Tabellen

Tabelle 1: Gebilligte pädiatrische Prüfkonzepte (PPK) 2007-2012



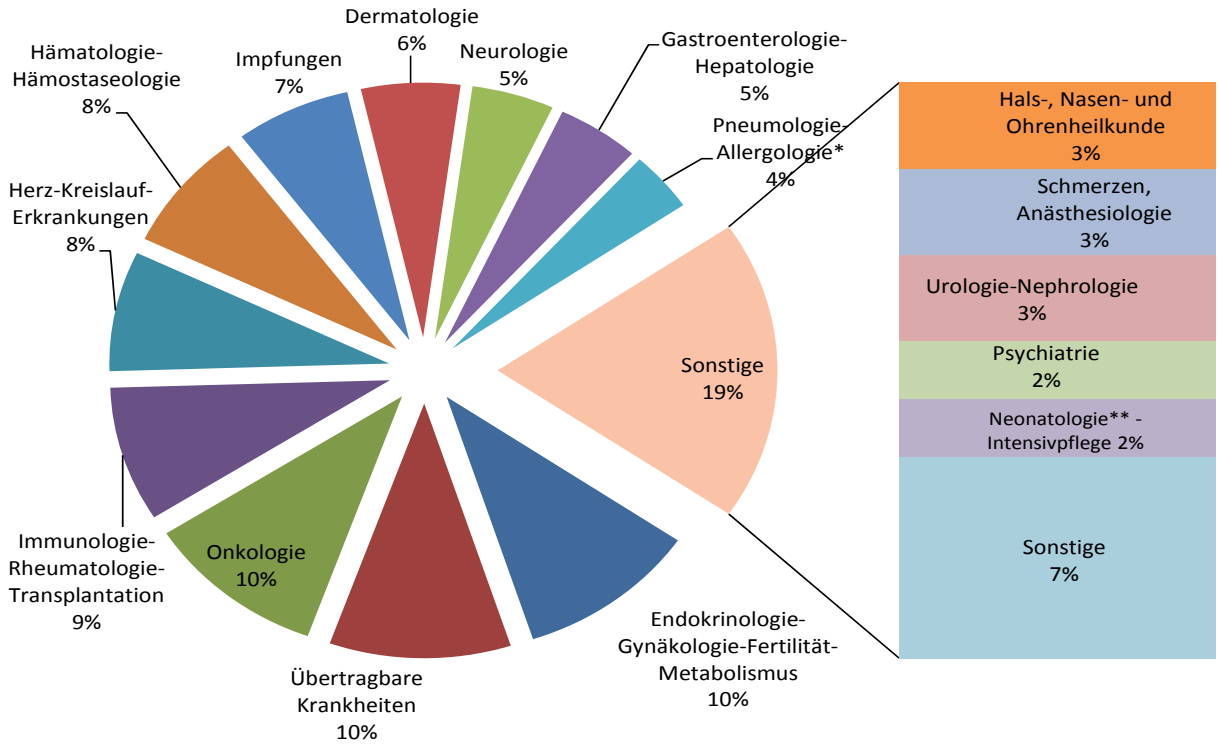
Quelle: Pädiatrische Datenbank der EMA. Die Zahl der gebilligten PPK entspricht den Entscheidungen der EMA.

Tabelle 2: Gebilligte pädiatrische Prüfkonzepte (PPK) im Vergleich zu den vollständigen Freistellungen und Änderungen 2007-2012



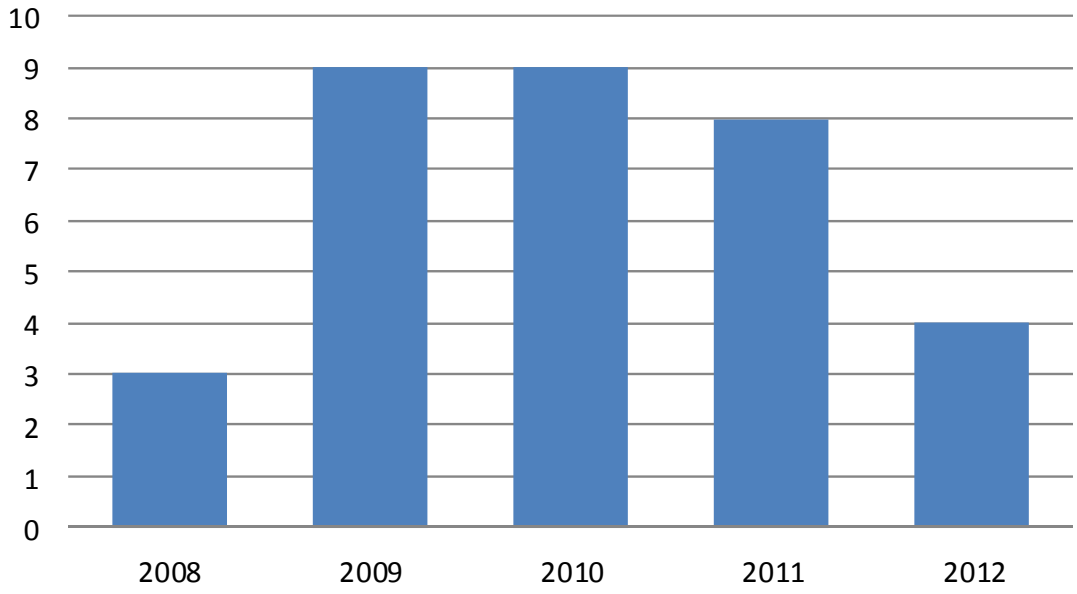
Quelle: Pädiatrische Datenbank der EMA. Die Zahl der gebilligten PPK und Freistellungen entspricht den Entscheidungen der EMA.

Tabelle 3: In pädiatrischen Prüfkonzepten berücksichtigte Behandlungsbereiche (2007-2011)



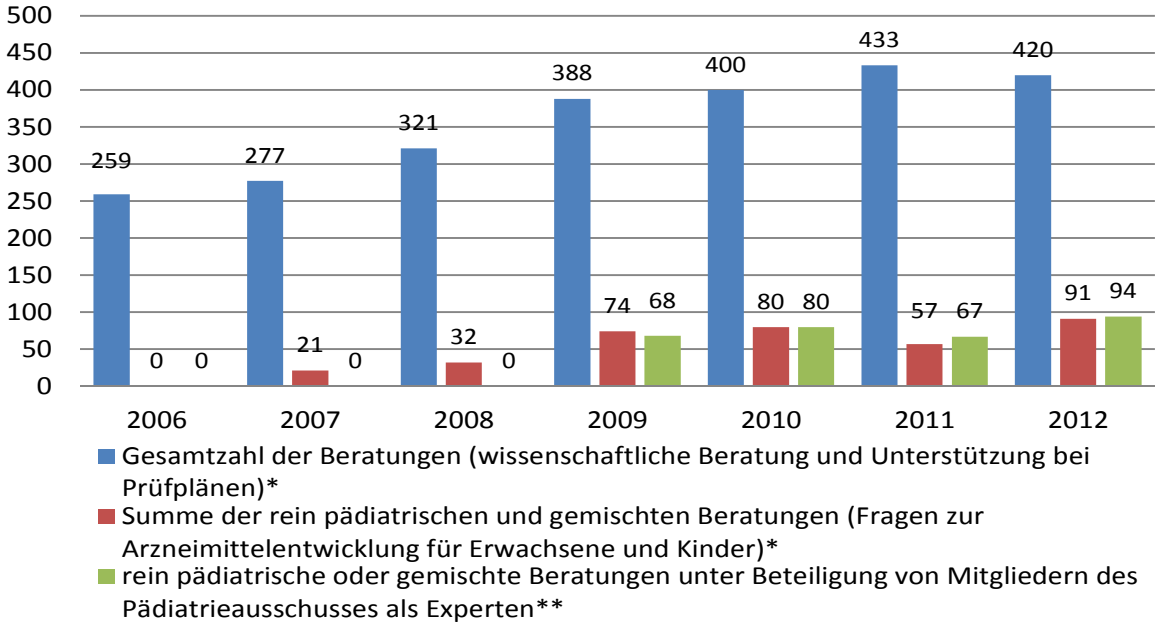
Quelle: Pädiatrische Datenbank der EMA. * Allergene ausgenommen. ** Anträge, die sich ausschließlich auf die Verwendung bei Neugeborenen beziehen.

Tabelle 4: Anzahl der vom Pädiatrieausschuss abgegebenen Stellungnahmen zur Übereinstimmung pro Jahr



Quelle: Pädiatrische Datenbank der EMA.

Tabelle 5: Wissenschaftliche Beratung und Unterstützung bei der Erstellung eines Prüfplans, einschließlich Follow-ups (durch die Arbeitsgruppe für wissenschaftliche Beratung der EMA und den Ausschuss für Humanarzneimittel, pro Jahr)



Quelle: Datenbanken der EMA. * Jahr des Beratungsschreibens. ** Jahr des Verfahrensbeginns.

Tabelle 6: Pädiatrische klinische Prüfungen nach dem Jahr der Genehmigung

	2005	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**
Pädiatrische Prüfungen (Anzahl)	254	316	355	342	404	379	334	332
Pädiatrische Prüfungen, die Teil eines gebilligten PPK sind*	2	1	2	6	16	30	76	76
Anteil der pädiatrischen Prüfungen, die Teil eines gebilligten PPK sind, an den pädiatrischen Prüfungen insgesamt*	1 %	0 %	1 %	2 %	4 %	8 %	23 %	23 %
Gesamtzahl der Prüfungen (Erwachsene und/oder Kinder)	3 350	3 979	4 749	4 512	4 445	4 026	3 809	3 698
Anteil der pädiatrischen Prüfungen an den Prüfungen insgesamt	8 %	8 %	7 %	8 %	9 %	10 %	9 %	9 %

Quelle: EudraCT-Datenlager durch Eingabe einer vordefinierten Suchanfrage am 6. März 2013. Waren mehrere Mitgliedstaaten betroffen, wurde nur die erste genehmigte Prüfung gezählt.

* Diese Information verpflichtet die Sponsoren zur Verwendung des Antragsformulars für klinische Prüfungen, das erst seit November 2009 verfügbar war, bei Nutzung der Version 8 von EudraCT (verfügbar seit 2011).

Tabelle 7: Anzahl der an klinischen Prüfungen beteiligten Kinder

Anzahl der Probanden	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**
Frühgeborene	0	0	0	207	82	2 281	1 712
Neugeborene	0	0	5	64	169	1 105	1 172
Säuglinge und Kleinkinder	330	21	20	59	351	2 788	3 141
Kinder	2 142	181	200	2 230	2 055	10 325	20 677
Jugendliche	368	111	205	1 577	2 861	9 054	13 193
Insgesamt	**2 840**	**313**	**430**	**4 137**	**5 517**	**25 553**	**39 895**
Referenz: Anzahl der pädiatrischen Prüfungen	316	355	342	404	379	334	332

Quelle: EudraCT-Datenlager durch Eingabe einer vordefinierten Suchanfrage am 6. März 2013, abgeändert durch Ausschluss der Studien für immunologische Arzneimittel.

Tabelle 8: Beitrag aus dem EU-Haushalt zur Kinderarzneimittel-Verordnung und den Ausgaben der EMA

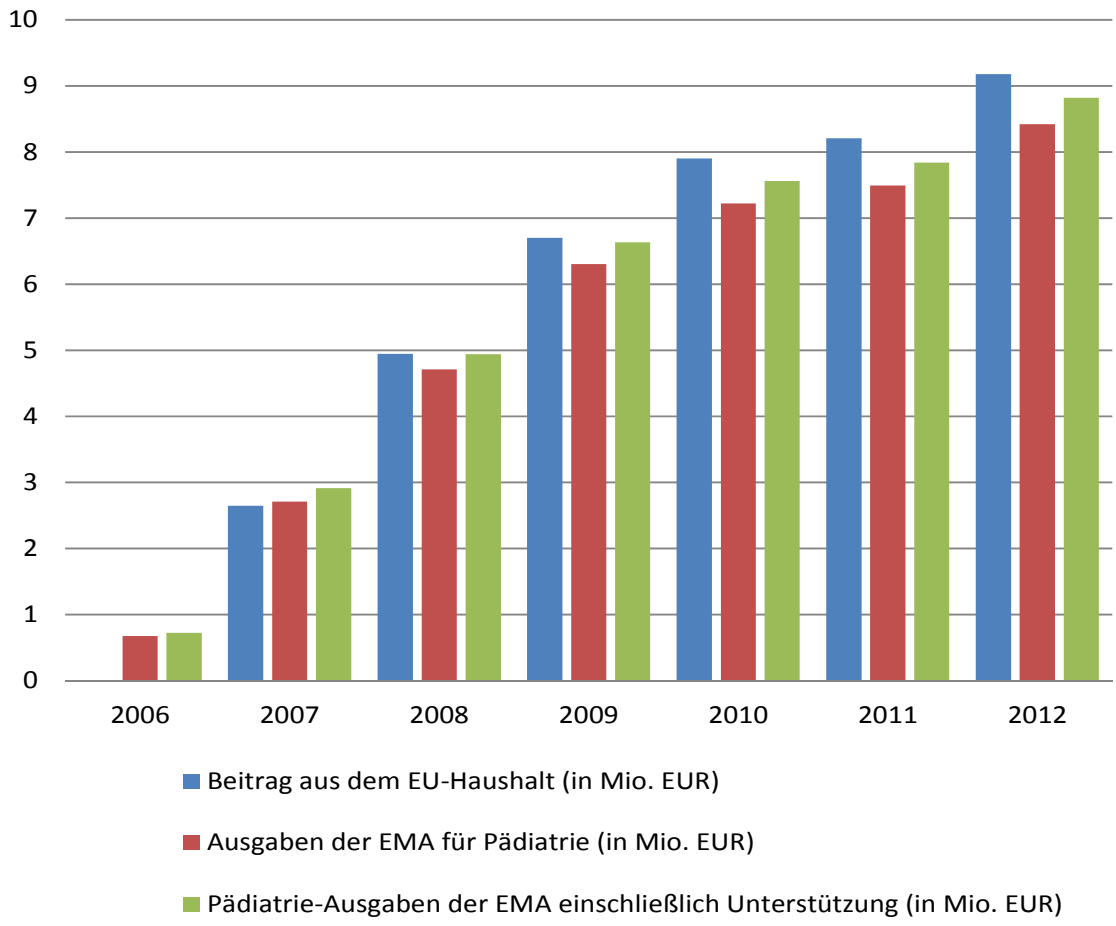


Tabelle 9: Anteil des im pädiatrischen Bereich tätigen Personals der Europäischen Arzneimittel-Agentur von 2006 (innerer Ring) bis 2012 (äußerer Ring)

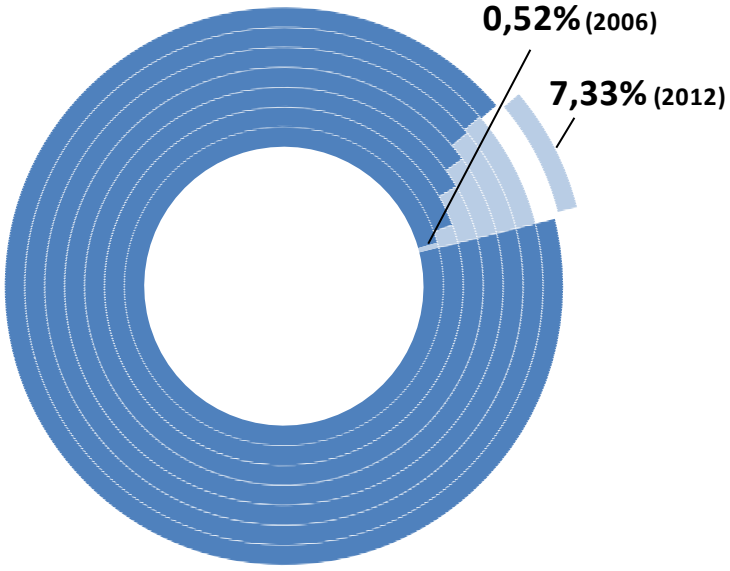


Tabelle 10: Als Berichterstatter für die Bewertung der gemäß Artikel 46 vorgelegten Studien (pädiatrische Arbeitsteilungsverfahren) tätige Mitgliedstaaten

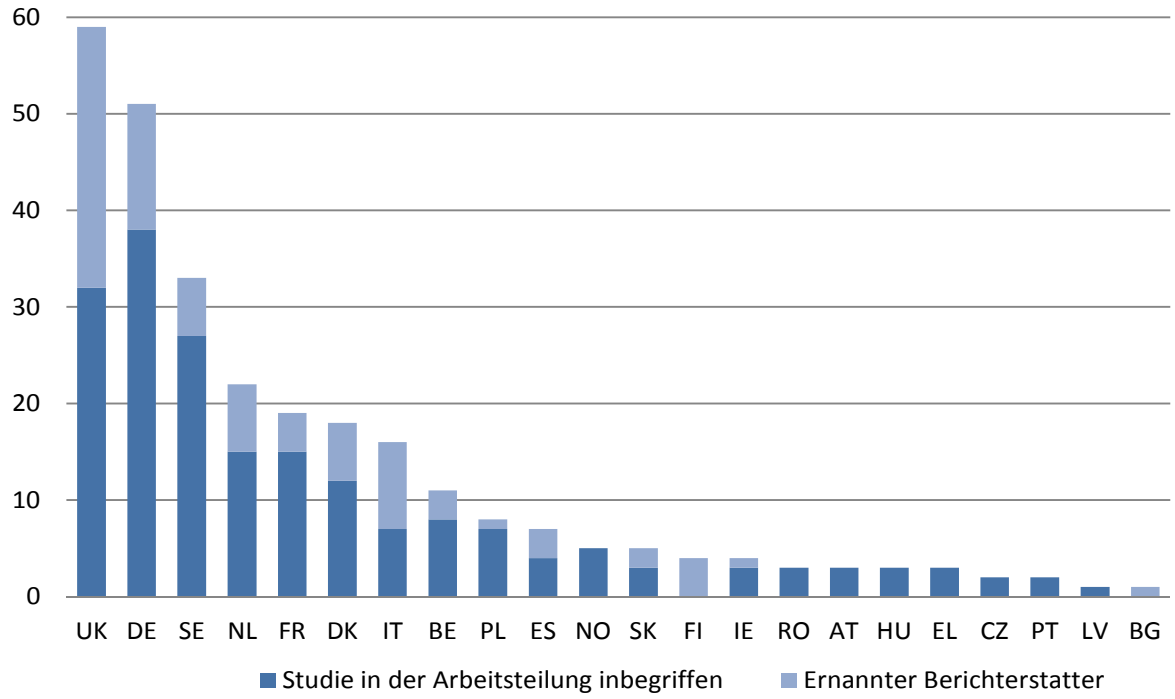


Tabelle 11: Als Berichterstatter für die Bewertung der gemäß Artikel 45 vorgelegten Studien (pädiatrische Arbeitsteilungsverfahren) tätige Mitgliedstaaten

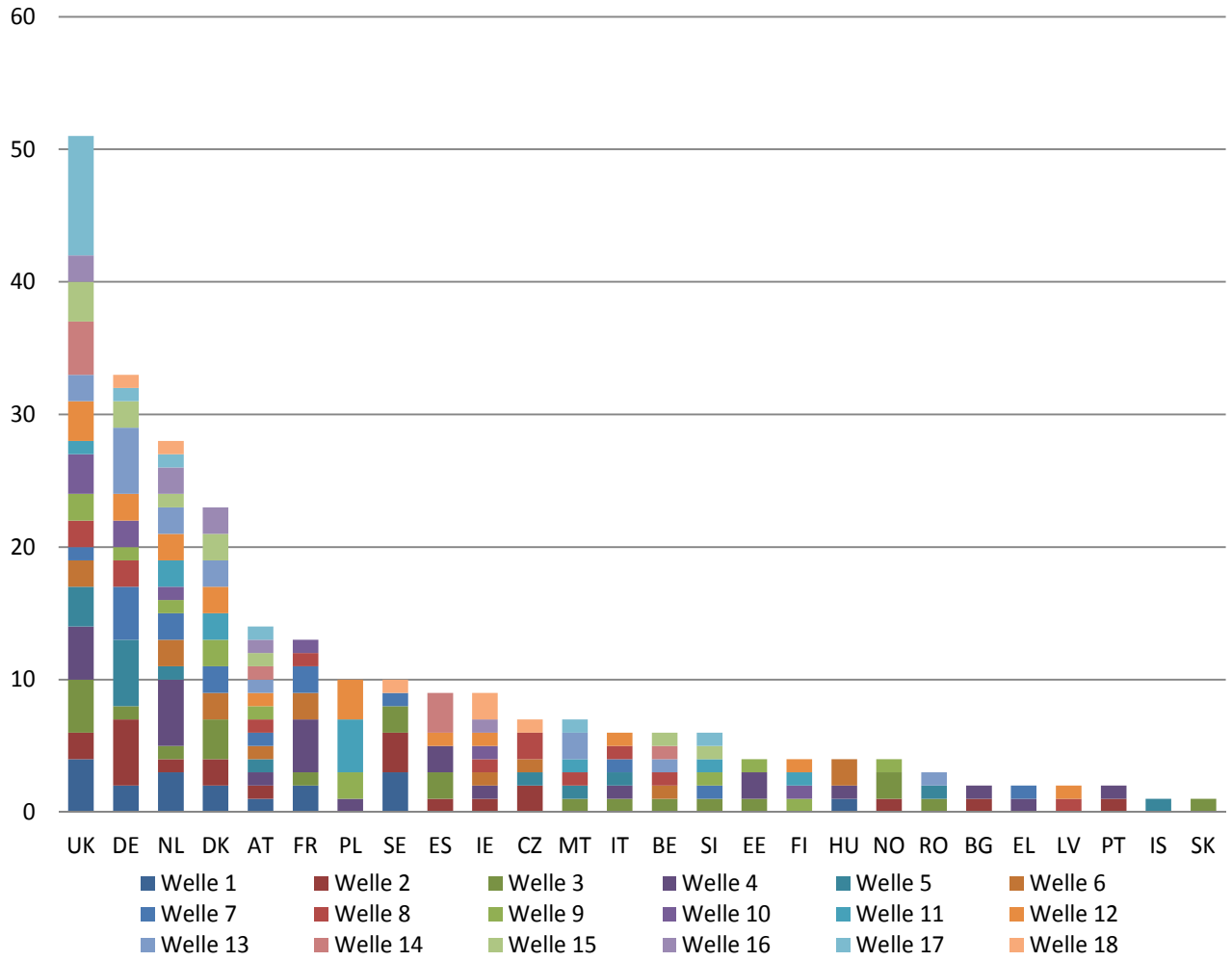
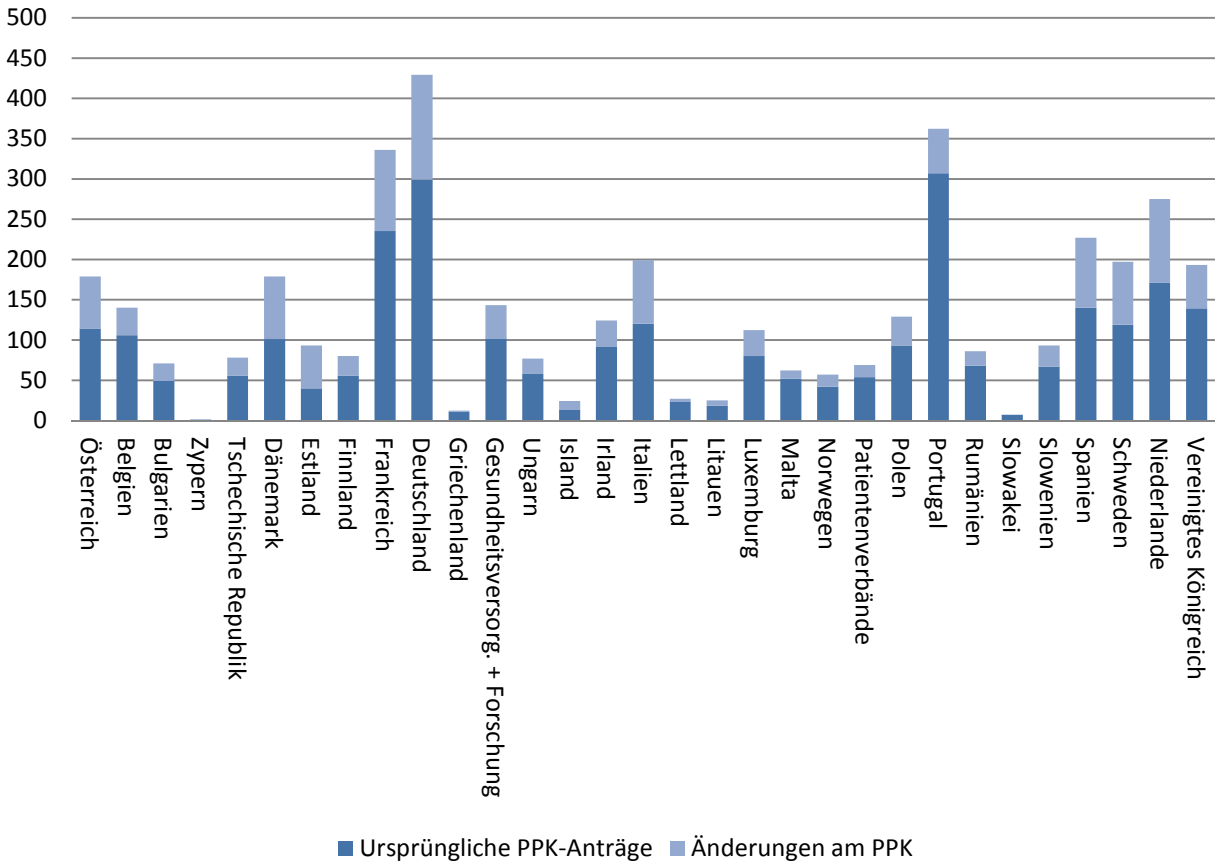


Tabelle 12: Als Berichterstatter/Gutachter für die Verfahren des EMA-Pädiatrieausschusses (ursprüngliches PPK/Freistellung oder Änderung eines gebilligten PPK) tätige Mitgliedstaaten



ANHANG II — Detailliertes Inventar der für die pädiatrische Verwendung zentral zugelassenen Arzneimittel seit dem Inkrafttreten der Kinderarzneimittel-Verordnung

Tabelle 13: Seit 2007 zentral zugelassene Arzneimittel mit einer pädiatrischen Indikation

Wirkstoff(e)	Handelsname	Jahr der Zulassung	Pflicht zur Einhaltung der Kinderarzneimittel-Verordnung bei der erstmaligen Zulassung?	Ist die Indikation rein pädiatrisch oder gemischt (für Erwachsene und Kinder)?
Retapamulin	Altargo	2007	Nein	Gemischt
Nelarabin	Atriance	2007	Nein	Gemischt
Humaner Papillomvirus-Impfstoff [Typen 16, 18]	Cervarix	2007	Nein	Gemischt
Hydroxocobalamin	Cyanokit	2007	Nein	Gemischt
Idursulfase	Elaprase	2007	Nein	Gemischt
Gadoversetamid	Optimark	2007	Nein	Gemischt
Betainanhydrat	Cystadane	2007	Nein	Gemischt
Stiripentol	Diacomit	2007	Nein	Rein pädiatrisch
Mecasermin	Increlex	2007	Nein	Rein pädiatrisch
Rufinamid	Inovelon	2007	Nein	Gemischt
Hydroxycarbamid	Siklos	2007	Nein	Gemischt
Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)	Flebogamma DIF	2007	Nein	Gemischt
Fluticasonfuroat	Avamys	2008	Nein	Gemischt
Normales Immunglobulin vom	Privigen	2008	Nein	Gemischt

Wirkstoff(e)	Handelsname	Jahr der Zulassung	Pflicht zur Einhaltung der Kinderarzneimittel-Verordnung bei der erstmaligen Zulassung?	Ist die Indikation rein pädiatrisch oder gemischt (für Erwachsene und Kinder)?
Menschen				
Lacosamid	Vimpat	2008	Nein	Gemischt
Micafungin	Mycamine	2008	Nein	Gemischt
Sapropterin	Kuvan	2008	Nein	Gemischt
Sugammadex	Bridion	2008	Nein	Gemischt
Tocofersolan; D-alpha-Tocopheryl-Polyethylenglycol-Succinat	Vedrop	2009	Nein	Rein pädiatrisch
Mifamurtid	Mepact	2009	Nein	Gemischt
Rilonacept	Rilonacept Regeneron	2009	Nein	Gemischt
Tacrolimus	Modigraf	2009	Nein	Gemischt
Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (adsorbiert)	Synflorix	2009	Nein	Rein pädiatrisch
Canakinumab	Ilaris (PPK noch nicht abgeschlossen)	2009	Ja	Gemischt
Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatimpfstoff (13-valent, adsorbiert)	Prevenar 13 (PPK noch nicht abgeschlossen)	2009	Ja	Rein pädiatrisch
Meningokokken-Gruppen A, C, W-135 und Y-Konjugatimpfstoff	Menveo	2010	Ja	Gemischt
Velagluceras alfa	Vpriv (PPK noch nicht abgeschlossen)	2010	Ja	Gemischt
Influenza-Impfstoff (lebend-attenuiert, nasal)	Fluenz (Freistellung)	2011	Ja	Rein pädiatrisch
C1-Inhibitor, vom Menschen	Cinryze (PPK noch nicht abgeschlossen)	2011	Ja	Gemischt
Dihydroartemisinin / Piperaquinphosphat	Eurartesim (PPK noch nicht abgeschlossen)	2011	Ja	Gemischt
Midazolam	Buccolam	2011	Ja (PUMA)	Rein pädiatrisch
Everolimus	Votubia (PPK noch nicht abgeschlossen)	2011	Ja	Gemischt
Tobramycin	Tobi Podhaler (PPK noch nicht abgeschlossen)	2011	Ja	Gemischt
Nomegestrol/Estradiol	Ioa, Zoely	2011	Ja	Gemischt
Colistimethatnatrium	Colobreathe	2012	Ja	Gemischt
Mercaptopurin	Xaluprine	2012	Nein	Gemischt
Catridecacog	NovoThirteen	2012	Ja	Gemischt
Efavirenz	Efavirenz Teva	2012	Nein	Gemischt
Ivacaftor	Kalydeco	2012	Ja	Gemischt
Desloratadin	Desloratadine ratiopharm	2012	Nein	Gemischt
Desloratadin	Desloratadine Actavis	2012	Nein	Gemischt

Wirkstoff(e)	Handelsname	Jahr der Zulassung	Pflicht zur Einhaltung der Kinderarzneimittel-Verordnung bei der erstmaligen Zulassung?	Ist die Indikation rein pädiatrisch oder gemischt (für Erwachsene und Kinder)?
Perampanel	Fycompa	2012	Ja	Gemischt

Tabelle 14: Liste der zentral zugelassenen Arzneimittel, deren therapeutische Indikation um die pädiatrische Bevölkerungsgruppe erweitert oder für diese geändert wurde

Wirkstoff(e)	Handelsname	Jahr	Gegenstand der Erweiterung
Levetiracetam	Keppra	2007/ 2009	Indikationserweiterung zur Einbeziehung der ergänzenden Anwendung zur Behandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 12 Jahren mit idiopathisch generalisierter Epilepsie; Indikationserweiterung zur Einbeziehung der ergänzenden Behandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern im Alter ab 1 Monat bis <4 Jahren
Pneumokokkensaccharid-Konjugatimpfstoff, adsorbiert	Prevenar	2007	Indikationserweiterung zur Einbeziehung neuer Informationen über die Wirksamkeit gegen Krankheiten, die von den *S. pneumoniae*-Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F verursacht werden, bei Otitis media; Indikationserweiterung von der aktiven Immunisierung gegen bakteriämische Pneumonie auf die aktive Immunisierung gegen Pneumonie
Infliximab	Remicade	2007	Indikationserweiterung zur Einbeziehung der Behandlung von schwerem aktivem Morbus Crohn bei Patienten im Alter zwischen 6 und 17 Jahren
Darbepoetin alfa	Aranesp	2007	Indikationserweiterung für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die die Verwendung von Nespo auf Kinder ≥ 11 Jahren begrenzt
Fosamprenavir	Telzir	2007	Indikationserweiterung von Telzir in Kombination mit Ritonavir zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die mit dem humanen Immunschwäche-Virus vom Typ-1 (HIV-1) infiziert sind, in Kombination mit anderen antiviralen Arzneimitteln zur Einbeziehung pädiatrischer Bevölkerungsgruppen
Lamivudin / Zidovudin	Combivir	2007	Indikationserweiterung zur Einbeziehung pädiatrischer Patienten und Ersatz von Filmtabletten durch Filmtabletten mit Bruchkerbe
Desloratadin	Aerius	2007	Indikationserweiterung von „chronischer idiopathischer Urtikaria" auf „Urtikaria"
Insulinglulisin	Apidra	2007	Indikationserweiterung zur Einbeziehung von Patienten ab 6 Jahren auf der Grundlage der Ergebnisse zweier pädiatrischer Studien
Humaner Papillomvirus-Impfstoff [Typen 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbiert)	Gardasil	2008	Indikationserweiterung zur Einbeziehung der Prävention von hochgradigen dysplastischen Läsionen der Vagina (VaIN 2/3)
Adalimumab	Humira	2008/ 2011	Indikationserweiterung zur Einbeziehung der Behandlung von aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis bei Jugendlichen zwischen 13 und 17 Jahren;

Wirkstoff(e)	Handelsname	Jahr	Gegenstand der Erweiterung
			Indikationserweiterung zur Einbeziehung der Behandlung von aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis bei der pädiatrischen Bevölkerung zwischen 4 und 12 Jahren
Caspofungin	Cancidas	2008	Indikationserweiterung zur Einbeziehung der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe
Etanercept	Enbrel	2008/ 2011	Indikationserweiterung zur Einbeziehung der Behandlung chronischer schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren, die auf andere systemische Behandlungen oder Phototherapien unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen; Indikationserweiterung zur Einbeziehung einer niedrigeren Altersstufe für polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis durch Absenkung des Mindestalters von „ab 4 Jahren" auf „ab 2 Jahren"
Miglustat	Zavesca	2009	Indikationserweiterung zur Einbeziehung der Behandlung progressiver neurologischer Symptome bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die an der Niemann-Pick-Krankheit Typ C leiden
Tacrolimus	Protopic	2009	Indikationserweiterung auf „Erhaltungstherapie" nach Abschluss einer Studie an erwachsenen Patienten und einer Studie an pädiatrischen Patienten
Tipranavir	Aptivus	2009	Indikationserweiterung zur Einbeziehung der Behandlung der HIV-1-Infektion bei bereits umfassend behandelten Jugendlichen ab 12 Jahren, bei denen zahlreiche Proteasehemmer nicht wirken
Omalizumab	Xolair	2009	Indikationserweiterung auf Kinder von 6 bis <12 Jahren als Zusatztherapie, um die Behandlung von allergischem Asthma zu verbessern
Aripiprazole	Abilify	2009	Indikationserweiterung zur Einbeziehung der Behandlung von Schizophrenie bei Jugendlichen ab 15 Jahren
Peginterferon alfa-2b	PegIntron	2009	Indikationserweiterung der Doppeltherapie mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin, um die Behandlung der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe einzubeziehen
Ribavirin	Rebetol	2009	Indikationserweiterung der Doppeltherapie mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin, um die Behandlung der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe einzubeziehen
Abatacept	Orencia	2010	Indikationserweiterung zur Einbeziehung der Behandlung mittlerer bis schwerer aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis bei pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren, die auf andere Basistherapeutika, einschließlich mindestens eines TNF-Blockers, nur unzureichend angesprochen haben
Atazanavirsulfat	Reyataz	2010	Indikationserweiterung für Reyataz-Kapseln zur Einbeziehung der Behandlung HIV-infizierter Kinder und Jugendlicher über 6 Jahren in Verbindung mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln
Masern-Mumps-Röteln-Lebendimpfstoff	M-M-RVAXPRO	2010	Indikationserweiterung zur Einbeziehung der Verabreichung an gesunde Kinder ab 9 Monaten
Stickstoffmonoxid	Inomax	2011	Indikationserweiterung zur Einbeziehung der Behandlung pulmonaler Hypotonie bei Kindern, die sich einer Herzoperation unterziehen oder unterzogen haben
Tenofovir Disoproxilfumarat	Viread	2011	Indikationsänderung auf der Grundlage der Ergebnisse einer Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie

Wirkstoff(e)	Handelsname	Jahr	Gegenstand der Erweiterung
			bei therapieerfahrenen Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren
Paliperidon	Invega	2011	Indikationserweiterung zur Einbeziehung der Behandlung psychotischer oder manischer Symptome bei schizoaffektiver Störung
Sildenafil	Revatio	2011	Indikationserweiterung auf pädiatrische Patienten mit pulmonaler arterieller Hypotonie im Alter von 1 bis 17 Jahren
Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)	Kiovig	2011	Indikationserweiterung zur Einbeziehung der Behandlung multifokaler motorischer Neuropathie und Hypogammaglobulinämie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten nach der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation
Tocilizumab	Roactemra	2011	Indikationserweiterung zur Einbeziehung der Behandlung aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis bei Patienten ab 2 Jahren, die auf vorherige Behandlungen mit NSAR und systemischen Kortikosteroiden nicht angemessen angesprochen haben
Pneumokokkensaccharid-Konjugatimpfstoff (adsorbiert)	Synflorix	2011	Indikationserweiterung zur Anhebung der Altersgrenze für Säuglinge und Kinder von 2 auf 5 Jahre
Insulindetemir	Levemir	2011	Indikationserweiterung als Begleittherapie zu Liraglutid; Indikationserweiterung auf Kinder zwischen 2 und 5 Jahren
Eculizumab	Soliris	2011	Indikationserweiterung zur Einbeziehung des atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms (aHUS). Außerdem wurde in Abschnitt 4.2 eine zusätzliche Impf- und Antibiotikaprophylaxe-Empfehlung für die Behandlung von aHUS bei Erwachsenen und Kindern aufgenommen.
Humaner Papillomvirus-Impfstoff [Typen 16, 18] (rekombinant, adjuvantiert, adsorbiert)	Cervarix	2011	Indikationserweiterung auf Kinder ab 9 Jahren
Etanercept	Enbrel	2012	Erweiterung der Indikation für juvenile idiopathische Arthritis (JIA) zur Einbeziehung von Kindern und Jugendlichen mit erweiterter oligoartikulärer JIA ab 2 Jahren, Kindern und Jugendlichen mit Enthesitis-bezogener Arthritis ab 12 Jahren sowie Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis-Arthritis ab 12 Jahren
Masern-Mumps-Röteln-Lebendimpfstoff	Proquad	2012	Erweiterung der Altersbegrenzung in der Indikation auf Kinder ab 9 Monaten in bestimmten Situationen, z. B. bei Ausbruch der Krankheiten

Ein ausführlicheres Inventar, einschließlich Informationen zu auf nationaler Ebene zugelassenen Arzneimitteln und neuen Verabreichungswegen oder neuen Darreichungsformen ist Anhang II des Fünfjahresberichts der EMA an die Europäische Kommission zu entnehmen.

ANHANG III – Liste der geförderten Projekte

Liste der Projekte zu patentfreien Arzneimitteln, die von der Europäischen Kommission über das EU-Rahmenprogramm für Gesundheit gefördert wurden: Ergebnisse des Aktionsbereichs 4.2, Aufforderungen zur Einreichung von Vorschlägen für patentfreie Arzneimittel 2, 3, 4 und 5.

- HEALTH.2007-4.2-1 Anpassung patentfreier Arzneimittel an die spezifischen Bedürfnisse pädiatrischer Bevölkerungsgruppen.
- HEALTH.2009-4.2-1 Anpassung patentfreier Arzneimittel an die spezifischen Bedürfnisse pädiatrischer Bevölkerungsgruppen.
- HEALTH.2010.4.2-1 Patentfreie Arzneimittel für Kinder. FP7-HEALTH-2010-einstufig.
- HEALTH.2010.4.2-2 Internationale pädiatrische Initiative. Exzellenznetz.
- HEALTH.2011.4.2-1 Von Forschern angeregte klinische Prüfungen zu patentfreien Arzneimitteln für Kinder.

Tabelle 15: Geförderte Projekte zu patentfreien Arzneimitteln (mit Beginn bis 1. Januar 2012) und gebilligte PPK, sofern zutreffend.

Nr.	Kurzbezeichnung	Start-jahr	Ziele	Gebilligtes PPK
1	KIEKIDS	2011	Entwicklung einer innovativen, altersgerechten, flexiblen und sicheren pädiatrischen Formulierung für **Ethosuximid** zur Behandlung von Epilepsia minor und myoklonischer Epilepsie bei Kindern	NV
2	NEO-CIRC	2011	Bereitstellung von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von **Dobutamin**, Durchführung vorklinischer Studien, Entwicklung eines Biomarkers/von Biomarkern für Hypotonie und Erstellung einer Formulierung für Neugeborene	EMEA-001262-PIP01-12
3	TAIN	2011	Entwicklung einer Formulierung für **Hydrocortison** für Neugeborene zur Behandlung angeborener oder erworbener Nebennierenrindeninsuffizienz und zur Verwendung in der Onkologie (Hirntumore und Leukämie)	EMEA-001283-PIP01-12
4	GRIP	2011	Einrichtung einer Infrastruktur zur Förderung und Erleichterung der Entwicklung von Arzneimitteln bei Kindern und ihrer sicheren Verwendung	NV
5	DEEP	2011	Bewertung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von **Deferipron** bei Kindern zwischen 2 und 10 Jahren zur Erstellung eines pädiatrischen Prüfkonzepts, das für Regulierungszwecke verwendet wird	EMEA-001126-PIP01-10
6	TINN2	2011	Bewertung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von **Azithromycin** gegen Ureaplasma und bronchopulmonale Displasie bei Neugeborenen	EMEA-001298-PIP01-12
7	HIP Trial	2010	Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit,	NA / EMEA-

Nr.	Kurzbezeichnung	Start-jahr	Ziele	Gebilligtes PPK
			Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von **Adrenalin** und **Dopamin** zur Behandlung der Hypotonie bei Frühgeborenen sowie Entwicklung und Anpassung einer für Neugeborene geeigneten Formulierung für beide Wirkstoffe, um eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung zu beantragen	001105-PIP01-10
8	PERS	2010	Ausrichtung auf zwei Indikationen: Verwendung von **Risperidon** bei verhaltensgestörten Kindern und Jugendlichen, die nicht geistig zurückgeblieben sind, und die Verwendung von Risperidon bei Jugendlichen mit Schizophrenie	EMEA-001034-PIP01-10
9	NeoMero	2010	Europäisches dezentrales Netz zur Bewertung der Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von **Meropenem** bei Sepsis und Meningitis von Neugeborenen	EMEA-000898-PIP01-10
10	NEMO	2009	Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirkmechanismen von **Bumetanid** bei Krampfanfällen von Neugeborenen, einschließlich der Auswirkungen auf die Neuroentwicklung, sowie Entwicklung und Anpassung einer für Neugeborene geeigneten Bumetanid-Formulierung, um eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung zu beantragen	NV
11	NEUROSIS	2009	Wirksamkeit von **Budesonid** bei der Linderung bronchopulmonaler Dysplasie	EMEA-001120-PIP01-10
12	EPOC	2009	Bewertung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von **Doxorubicin**	NV
13	LOULLA & PHILLA	2008	Entwicklung flüssiger oraler Formulierungen für **Methotrexat** und 6-**Mercaptopurin** bei akuter Lymphoblastenleukämie bei Kindern	NV / NV
14	NeoOpioid	2008	Vergleich zwischen **Morphin** und **Fentanyl** zur Schmerzlinderung bei Frühgeborenen	EMEA-000712-PIP01-09
15	O3k	2008	Flüssige orale Formulierungen für **Cyclophosphamid** und **Temozolomid**	EMEA-000530-PIP02-11 / NV
16	TINN	2008	Bewertung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von **Ciprofloxacin** und **Fluconazol** bei Neugeborenen	NV

NV = nicht verfügbar oder nicht zutreffend

- HEALTH.2011.2.3.1-1 Von Forschern angeregte klinische Prüfungen zu patentfreien Antibiotika

Tabelle 16: Von Forschern angeregte klinische Prüfungen zu patentfreien Antibiotika

Nr.	Kurzbezeichnung	Start-jahr	Ziele	Gebilligtes PPK
1	MAGICBULLET	2012	Optimierung der Behandlung der ventilator-assoziierten Pneumonie mit patentfreien antimikrobiellen Wirkstoffen	NV
2	AIDA	2011	Bewertung der klinischen Wirksamkeit anhand eines pharmakokinetischen / pharmakodynamischen Ansatzes zur Optimierung der Wirksamkeit und Reduzierung der Resistenz	NV

NV = nicht verfügbar