

Neue Entwicklungen des Arzneimittelrechts

Laufende Europäische Vorhaben

- Kinderarzneimittel
- Neuartige Therapien
- Revision des Medizinprodukterechts
- Pharmaceutical Forum

Künftige europäische Vorhaben

Berichte der Kommission zu Information und Werbung sowie zur Anwendung der RL über traditionelle pflanzliche Arzneimittel in 2007

Hans-Peter Hofmann (BMG Referat 112)

Umsetzung und Durchführung des neuen Rechts in Deutschland

Klinische Prüfung

Versendung der Unterlagen an die Ethik-Kommissionen bei multi-zentrischen Prüfungen
in elektronischer Form ?

Einheitlichkeit der Anforderungen

Verbindlichkeit der – formalen – Vorgaben
Empfehlungen des Arbeitskreises

Kinderarzneimittel

„Anders als bei den Arzneimitteln für Erwachsene sind **über 50 %** der in Europa zur Behandlung von Kindern eingesetzten Arzneimittel nicht an Kindern geprüft und nicht eigens für die Verwendung bei Kindern zugelassen;..“

(Zitate, Angaben und Hinweise aus Dokumenten der Europäischen Kommission, Hervorheb. durch Verf.)

kein isoliertes nationales, sondern europaweites Problem
deshalb **europäischer Ansatz** zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit für Kinder

„Zwar gibt es auch **Vorbehalte** gegen die Durchführung von Arzneimittelprüfungen an Kindern; ihnen gegenüber stehen jedoch **ethische Erwägungen über die Verabreichung von Arzneimitteln an eine Bevölkerungsgruppe, in der sie nicht geprüft wurden und für die daher die positiven oder negativen Auswirkungen nicht bekannt sind.** In der EU-Richtlinie über die Durchführung von klinischen Prüfungen ist man auf diese Vorbehalte eingegangen und hat spezifische **Vorschriften zum Schutz von Kindern** erlassen, die in der Union an klinischen Prüfungen beteiligt sind.“

Erfahrungen aus den **USA**
1997/1998

paediatric rule fordert in bestimmten Fällen pädiatrische Studien

im Oktober 2002 gerichtlich aufgehoben, im Dezember 2003 erneut beschlossen im Paediatric Research Equity Act

paediatric exclusivity gewährt in bestimmten Fällen die Verlängerung von Marktexklusivität / Patentschutz um sechs Monate

zunächst befristete Regelung, beibehalten im „Best Pharmaceuticals for Children Act 2002“

Europäischer Lösungsansatz

Vorschlag der Europäischen Kommission für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel.. vom September 2004, geändert im November 2005

Beratungen sind nahezu abgeschlossen, Einigung EP und Rat am 1. Juni 2006 erfolgt

Übergeordnetes politisches Ziel ist es, die Gesundheit der Kinder in Europa zu verbessern, indem Erforschung, Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln zur Verwendung bei Kindern intensiviert werden.

Allgemein wird mit der Verordnung bezweckt

(1) die **Entwicklung** von Arzneimitteln für Kinder zu verstärken,

(2) sicherzustellen, dass zur Entwicklung von Kinderarzneimitteln **Spitzenforschung** betrieben wird,

(3) dafür zu sorgen, dass zur Behandlung von Kindern verwendete Arzneimittel **eigens für die pädiatrische Verwendung zugelassen** werden,

(4) die verfügbaren **Informationen** über die Verwendung von Arzneimitteln bei Kindern zu verbessern und

(5) die vorstehenden Ziele **ohne unnötige klinische Prüfungen** an Kindern und **in uneingeschränkter Übereinstimmung** mit den **EU-Vorschriften** über klinische Prüfungen (Richtlinie 2001/20/EG1) zu erreichen.

Die Entwicklung von Kinderarzneimitteln soll zu einem festen Bestandteil der Arzneimittelentwicklung werden, der in das Entwicklungsprogramm von Arzneimitteln für Erwachsene aufgenommen wird.

**erforderlich:
frühzeitiger Dialog zwischen Sponsor und Pädiatrieausschuss**

Zielgruppe
pädiatrische Bevölkerungsgruppe: zwischen **0 und 18 Jahren**

Wichtigste Maßnahmen / Schlüsselmaßnahmen der Verordnung

Das pädiatrische Prüfkonzept

Ein Forschungs- und Entwicklungsprogramm, durch das sichergestellt werden soll, dass die Daten erarbeitet werden, die zur Festlegung der Voraussetzungen erforderlich sind, unter denen ein Arzneimittel zur Behandlung der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zugelassen werden kann.

Es muss **von dem Pädiatrieausschuss** (bei der EMEA) **gebilligt** werden.

Bei der Beurteilung derartiger Konzepte berücksichtigt der Pädiatrieausschuss zwei Grundsätze:

Studien dürfen nur dann durchgeführt werden, wenn ein **potenzieller therapeutischer Nutzen für Kinder** besteht (Doppelstudien sind zu vermeiden), und die Anforderungen an Studien an Kindern **dürfen nicht die Zulassung von Arzneimitteln für andere Bevölkerungsgruppen verzögern.**

Vom **pädiatrischen Prüfkonzept** sind deshalb **Ausnahmen** vorgesehen

Freistellungen und (befristete) **Zurückstellungen**
(für die gesamte pädiatrische Bevölkerung oder für eine Untergruppe)

Freistellung

Eignung des Arzneimittels für Kinder?

Erstellung und Veröffentlichung von **Verzeichnissen** mit Freistellungen

Zurückstellung

ist es günstig, auf erste Erfahrungen der Anwendung des Arzneimittels bei Erwachsenen zurück zu greifen?
längere Dauer der Studien an Kindern?

Ausnahmen

Die Vorschrift für das pädiatrische Prüfkonzept gilt **nicht**

für **Generika** und für vergleichbare biologische Arzneimittel (Biogenerika / Biosimilars)

für Arzneimittel, die im Rahmen des Verfahrens der allgemeinen medizinischen Verwendung (well established use) zugelassen sind

für **homöopathische** und **traditionelle pflanzliche Arzneimittel**, die im Rahmen der vereinfachten Registrierungsverfahren zugelassen sind.

Bedeutung des Pädiatrischen Prüfkonzepts im Rahmen der Zulassung

„ALLGEMEINE ZULASSUNGSANFORDERUNGEN

Artikel 8 (jetzt 7)

(1) Ein Antrag auf Zulassung im Sinne des Artikels 6 der Richtlinie 2001/83/EG für ein Humanarzneimittel, das zum Zeitpunkt des Inkrafttretens dieser Verordnung **noch nicht** in der Gemeinschaft **zugelassen** war, wird **nur dann als gültig betrachtet**, wenn er neben den Angaben und Unterlagen gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG eines der folgenden Elemente enthält:

- a) die Ergebnisse aller **Studien** sowie Einzelheiten zu sämtlichen Informationen, die **in Übereinstimmung mit einem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept** durchgeführt bzw. zusammengetragen wurden;
- b) eine Entscheidung der Agentur über die Gewährung einer arzneimittelspezifischen **Freistellung**;
- c) eine Entscheidung der Agentur über die Gewährung einer **Gruppenfreistellung**;
- d) eine Entscheidung der Agentur über die Gewährung einer **Zurückstellung**.

Für die Zwecke des Buchstaben a wird dem Antrag die **Entscheidung der Agentur über die Billigung des pädiatrischen Prüfkonzepts** beigelegt.

(2) Die gemäß Absatz 1 vorgelegten Unterlagen decken kumulativ alle Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe ab.“

Artikel 9 (jetzt 8)

Im Falle zugelassener Arzneimittel, die entweder durch ein ergänzendes **Schutzzertifikat** gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92 oder durch ein **Patent geschützt** sind, das für die Gewährung eines ergänzenden Schutzzertifikats in Frage kommt, gilt Artikel 8 (=7) dieser Verordnung für Anträge auf Zulassung **neuer Indikationen, einschließlich pädiatrischer Indikationen, neuer Darreichungsformen und neuer Verabreichungswege.**

Der Pädiatrieausschuss

Aufgaben

Beurteilung und Billigung von pädiatrischen Prüfkonzepten, Anträgen für Freistellungen und Zurückstellungen

Darüber hinaus **kann** der Ausschuss (von der Zulassungsbehörde) ersucht werden um die Beurteilung der Übereinstimmung der Zulassungsunterlagen mit pädiatrischen Prüfplänen und die Beurteilung von Studienergebnissen.

Zusammensetzung des Pädiatrieausschusses

fünf Mitgliedern des Ausschusses für Humanarzneimittel, die von diesem Ausschuss benannt werden;

jeweils einer von denjenigen Mitgliedstaaten benannten Person, deren zuständige Behörde nicht durch die vom Ausschuss für Humanarzneimittel benannten Mitglieder vertreten ist;

sechs Personen, die die Kommission auf der Grundlage eines öffentlichen Aufrufs zur Interessensbekundung benennt, damit die Kinderärzte und die Interessen von Patientenverbänden vertreten werden.

Die Mitgliedstaaten arbeiten unter der Koordination des Verwaltungsdirektors der Agentur zusammen, damit gewährleistet ist, dass die endgültige Zusammensetzung des Pädiatrieausschusses die Wissenschaftsbereiche abdeckt, die für Kinderarzneimittel von Bedeutung sind, und dass **zumindest folgende Bereiche vertreten sind: pharmazeutische Entwicklung, Kindermedizin, Allgemeinmedizin, pädiatrische Pharmazie, pädiatrische Pharmakologie, pädiatrische Forschung, Pharmakovigilanz, Ethik und öffentliche Gesundheit.**

„Anreize / Bonusse“

Bestimmungen für neue Arzneimittel

„Verlängerung des Patentschutzes“ / Verlängerung der Laufzeit des ergänzenden Schutzzertifikats

(für neue Arzneimittel durch ein Patent oder ein ergänzendes Schutzzertifikat geschützte Arzneimittel)

Wenn alle Maßnahmen des gebilligten pädiatrischen **Prüfplans durchgeführt** wurden, wenn das Arzneimittel in **allen Mitgliedstaaten zugelassen** ist und wenn einschlägige Informationen über die Ergebnisse von Studien in den **Produktinformationen** angeführt sind, wird eine **sechsmonatige** Verlängerung des ergänzenden Schutzzertifikats gewährt. Hierzu wird eine Erklärung in die Zulassung aufgenommen, dass den Maßnahmen entsprochen wurde. Daraufhin können Unternehmen dem zuständigen **Patentamt** die Zulassung vorlegen, das dann die Verlängerung des ergänzenden Schutzzertifikats gewährt.

Durch die Anforderung einer **Zulassung in allen Mitgliedstaaten** soll vermieden werden, dass gemeinschaftsweite Bonusse ohne **gemeinschaftsweiten Nutzen für die Gesundheit der Kinder** gewährt werden. Da der Bonus für die Durchführung von pädiatrischen Studien und nicht für den Nachweis gewährt wird, dass ein Arzneimittel bei Kindern unbedenklich und wirksam ist, wird der Bonus auch dann erteilt, wenn die pädiatrische Indikation **nicht** zugelassen wird. Allerdings müssen einschlägige Informationen über die Verwendung in pädiatrischen Bevölkerungsgruppen in die Produktinformation des zugelassenen Arzneimittels aufgenommen werden.

Erweiterte Marktexklusivität für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan drugs)

Nach der EU-Verordnung über **Arzneimittel für seltene Leiden** erhalten Mittel, die als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen sind, bei der Zulassungserteilung mit der Indikation seltene Leiden 10 Jahre Marktexklusivität. Für diese Arzneimittel ist vorgesehen, die zehnjährige Marktexklusivität für Arzneimittel für seltene Leiden auf **zwölf Jahre** zu verlängern, wenn den Anforderungen an die Daten zur Verwendung bei Kindern voll entsprochen wird.

Bestimmungen für bereits zugelassene Arzneimittel

„PUMA-Regelung“ (Paediatric Use Marketing Authorisation)

Die Zulassung für die pädiatrische Verwendung

Als Anreiz in Bezug auf patentfreie Arzneimittel ist ein neuer Zulassungstyp vorgesehen: die Zulassung für die pädiatrische Verwendung. Eine solche Zulassung erfolgt nach den bestehenden Verfahren der Genehmigung für das Inverkehrbringen, ist jedoch speziell für Arzneimittel gedacht, die ausschließlich für Kinder entwickelt werden.

Als Name des Arzneimittels, das für die pädiatrische Verwendung zugelassen wird, kann der **bestehende Markenname** des entsprechenden für Erwachsene zugelassenen Mittels verwendet werden. Ein unterscheidendes Merkmal für Arzneimittel zur pädiatrischen Verwendung ist vorgesehen (Logo).

weitere Anforderungen

Inverkehrbringen des Arzneimittels mit pädiatrischer Indikation in allen Mitgliedstaaten innerhalb von zwei Jahren nach Zulassung dieser Indikation.

Im Falle der **Einstellung der Vermarktung** nach Erhalt der Bonusse, Anzeigepflicht und Verpflichtung zur Übertragung der Zulassung oder zur Gestattung der Bezugnahme auf die Unterlagen.

Ergänzende Maßnahmen

Pädiatrisches Studienprogramm: Arzneimittelprüfungen für die Kinder Europas MICE (Medicines Investigation for the Children of Europe)

Ein zusätzliches Instrument zur Förderung einer qualitativ hochwertigen und ethisch vertretbaren Forschung, die zur Entwicklung und Zulassung von Kinderarzneimitteln führen kann, sollte die Finanzierung von Studien über die pädiatrische Verwendung von Arzneimitteln sein, die weder patentgeschützt sind noch über ein ergänzendes Schutzzertifikat verfügen.

Informationen über die Verwendung von Arzneimitteln bei Kindern

Eines der Ziele dieses Vorhabens besteht darin, mehr Informationen über die Verwendung von Arzneimitteln bei Kindern verfügbar zu machen. Stehen mehr Informationen zur Verfügung, wird die Verwendung von Arzneimitteln für Kinder sicherer und wirksamer, was der öffentlichen Gesundheit zugute kommt. Darüber hinaus trägt dies dazu bei, die Durchführung von Doppelstudien und von unnötigen Studien an Kindern zu vermeiden.

Die Richtlinie über klinische Prüfungen sieht eine Gemeinschaftsdatenbank über klinische Prüfungen vor (EudraCT). Es ist vorgesehen, in dieser Datenbank Informationen über alle in der Gemeinschaft und in Drittstaaten laufenden und abgeschlossenen pädiatrischen Studien zu erfassen.

Zugang der Öffentlichkeit zu Teilen der Daten aus EudraCT

Darüber hinaus wird der Pädiatrieausschuss auf der Grundlage einer Erhebung über die derzeitige Verwendung von Arzneimitteln in Europa ein **Inventar des Therapiebedarfs von Kindern** erstellen. Ferner ist vorgesehen, ein Gemeinschaftsnetz zur Verbindung nationaler Netze und Prüfzentren zu schaffen, um die notwendige Kompetenz auf europäischer Ebene aufzubauen, die Durchführung von Studien zu erleichtern, die Zusammenarbeit zu stärken und eine doppelte Durchführung von Studien zu vermeiden.

In manchen Fällen haben Pharmaunternehmen bereits klinische Prüfungen an Kindern durchgeführt. Allerdings hat man die Ergebnisse dieser Studien häufig nicht an die zuständigen Behörden weitergeleitet und die Produktinformationen konnten nicht entsprechend aktualisiert werden. Hierzu ist vorgesehen, dass vor Annahme des Verordnungsvorschlags abgeschlossene Studien nicht für von der EU gewährte Bonusse und Anreize in Frage kommen. Allerdings werden sie in Bezug auf die Anforderungen des Vorhabens berücksichtigt, und die Unternehmen sind dazu verpflichtet, den zuständigen Behörden die Studien vorzulegen, sobald der Verordnungsvorschlag angenommen wurde.

Die Schnittstelle zwischen dem Ausschuss für Humanarzneimittel, seiner Arbeitsgruppe für wissenschaftliche Beratung und anderen Gemeinschaftsausschüssen und -arbeitsgruppen im Bereich Arzneimittel und dem Pädiatrieausschuss betreut die **EMEA**. Darüber hinaus ist vorgesehen, dass er Sponsoren, die Kinderarzneimittel entwickeln, gebührenfreie wissenschaftliche Beratung erteilt.

Transparenz

Anreize

Verstöße