



Foto: iStockphoto/1285Fraserappel [en]

Titel **ARZNEIMITTERTHERAPIE**

## Kinder profitieren von mehr Forschung

Seit zehn Jahren sind Pharmaunternehmen in Europa verpflichtet, neue Arzneimittel auch an Kindern zu testen. Mehr kleine Patienten können seither mit für ihre Altersgruppe zugelassenen Präparaten behandelt werden. Doch es gibt Lücken, insbesondere in der Onkologie.

**K**inder als „therapeutische Waisen“ – mit diesem Bild verdeutlichte der US-amerikanische Pädiater Harry C. Shirkey in den 1960er-Jahren, dass Kinder im Vergleich zu Erwachsenen weniger vom medizinischen Fortschritt profitieren. Noch im Jahr 2000 ergab eine Studie an drei europäischen Kinderkliniken, dass im Durchschnitt 30 bis 50 Prozent der Arzneimittel, mit denen Kinder dort behandelt wurden, nie in dieser Altersgruppe geprüft und zugelassen wurden. In der Neonatologie und auf den pädiatrischen Intensivstationen lag der Anteil der Anwendungen außerhalb der zugelassenen Indikation, der sogenannte Off-Label-Gebrauch, bei fast 90 Prozent.

Um die Therapiesicherheit für Kinder und Jugendliche zu erhöhen, verpflichtet die europäische Kinderarzneimittelverordnung (Nr. 1901/2006) die Pharmaunternehmen seit 2007, sämtliche neuen Arzneimittel auch auf ihre Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Kindern zu testen (siehe Kasten). Zehn Jahre nach Inkrafttreten ziehen die europäische

Zulassungsbehörde EMA und der für die Zulassungsstudien an Kindern zuständige Pädiatrieausschuss (Paediatric Committee, PDCO) eine überwiegend positive Bilanz. In ihrem Bericht, der zurzeit von den Fachkreisen kommentiert wird, heißt es, die EU-Verordnung habe die Entwicklung von Kinderarzneimitteln positiv beeinflusst und zu einem regelrechten Kulturwandel geführt. Pädiatrische Fragestellungen seien inzwischen zu einem integralen Bestandteil der Arzneimittelentwicklung geworden.

### 238 neue Kinderarzneimittel

Der Bericht belegt das mit Zahlen: Zwischen 2007 und 2015 sind danach in Europa 238 neue Medikamente für die Anwendung bei Kindern und 39 kindgerechte Darreichungsformen zugelassen worden. Die Zahl der Kinderzulassungen allein im zentralisierten europäischen Verfahren habe sich mehr als verdoppelt, von 31 im Zeitraum 2004 bis 2006 auf 68 im Zeitraum 2012 bis 2014. Bis Ende 2015 genehmigte der Pädiatrieausschuss 860 pä-

diatrische Prüfpläne für Zulassungsstudien an Kindern (Paediatric Investigation Plan, PIP) und erteilte in 421 Fällen Ausnahme genehmigungen, weil das zu prüfende Arzneimittel entweder bei Kindern unwirksam oder bedenklich war, die Krankheit lediglich bei Erwachsenen auftrat oder das Arzneimittel gegenüber verfügbaren Präparaten keinen signifikanten Nutzen bot.

„Wir sehen die größten Fortschritte bei den neuen Arzneimitteln, weniger bei denen, die schon vor 2007 auf dem Markt waren“, sagt der PDCO-Vorsitzende und Kinderarzt Dr. med. Dirk Mentzer, der zugleich das Referat Arzneimittelsicherheit beim Paul-Ehrlich-Institut leitet. Bei den neuen Präparaten sei der Pädiatrieausschuss von Anfang an aktiv in die Entwicklung und Konzeption der Studien an Kindern eingebunden. Die mit dem PDCO abgestimmten pädiatrischen Prüfpläne enthielten beispielsweise Angaben dazu, in welchen Altersgruppen auf welche Weise und in welchem Zeitraum Prüfungen durchgeführt werden sollten. „Die-

se Art der Mitsprache ist eine Erregungenschaft“, meint Mentzer. Auf diese Weise könne der Pädiatrieausschuss zumindest darauf dringen, dass die Kinderstudien wirklich durchgeführt würden und an deren Ende ein zugelassenes Arzneimittel für Kinder stehe.

### Renditen bringen Erwachsene

Doch der PDCO-Vorsitzende räumt auch Defizite ein. Nachholbedarf gibt es nach seiner Ansicht vor allem in den Bereichen pädiatrische Onkologie und Neonatologie. Die dort auftretenden Erkrankungen oder Tumorformen kämen bei Erwachsenen kaum oder gar nicht vor. Damit spielten sie auch in der Arzneimittelentwicklung nur eine sehr untergeordnete Rolle. Denn die Forschung und Entwicklung von Medikamenten orientiere sich nach wie vor primär an Erwachsenen. „Was man immer unterschätzt, ist die Kraft des Marktes“, sagt Mentzer: „Allein aufgrund der Zahl der Patienten und der Häufigkeit bestimmter Erkrankungen ist es der Markt der Erwachsenen, der Renditen bringt.“ Diesen Umstand hat jüngst auch das Europäische Parlament kritisiert. In einer Entschließung vom 15. Dezember 2016 forderten die EU-Parlamentarier bessere finanzielle Anreize, damit sich die Entwicklung von Arzneimitteln in der Neonatologie und der Kinderonkologie für die Pharmaunternehmen lohnt. Das gelte vor allem



Foto: iStockphoto

für ausschließlich bei Kindern auftretende Krebsarten, heißt es dort.

Ganze zwei Medikamente seien in den vergangenen zehn Jahren in der Kinderonkologie zugelassen worden. Man hört Prof. Dr. med. Martin Schrappe an, wie sehr ihn diese Zahl frustriert. „Das ist eine traurige Bilanz. Hier greift die EU-Verordnung überhaupt nicht“, erklärt der Kinderonkologe und Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I der Universitätsklinik Kiel. Zumal die beiden Neuzulassungen absolute Nischen betreffen: Das eine Präparat sei ein Antikörper, der beim Neuroblastom wirke, das andere, Everolimus, zeige bei einem seltenen Hirntumor „manchmal Effekte“.

Das Grundproblem ist nach Ansicht von Schrappe, dass in der Onkologie die meisten neuen Wirkstoffe zunächst bei Erwachsenen erprobt werden. Erst wenn diese klinischen Tests einigermaßen vielversprechend ausfielen und die Phar-

**Soft statt Tabletten:** Kinder benötigen in der Arzneimitteltherapie geeignete Darreichungsformen.

maunternehmen keine Ausnahmegenehmigung erhalten hätten, führten sie auch die entsprechenden Studien an Kindern durch. „Das halte ich für grundsätzlich falsch“, sagt der Onkologe. „Man muss die Unternehmen dazu bringen, dass sie klinische Studien für Erwachsene und Kinder von Anfang an parallel auflegen – natürlich vorausgesetzt, dass die präklinischen Tests ein akzeptables Sicherheitsprofil zeigen.“ Nur so könne man sicherstellen, dass auch die Kinder am therapeutischen Fortschritt teilnehmen. Denn es komme häufig vor, dass Kinderstudien nicht weitergeführt würden, weil die Unternehmen bereits die lukrative Zulassung im Erwachsenenmarkt erhalten hätten.

### Verzögerte Kinderzulassung

Das ist auch aus Sicht des PDCO-Vorsitzenden Mentzer eine missliche Situation: „Wir versuchen, durch zeitliche Vorgaben dafür zu sorgen, dass die Entwicklung für Kinder und Erwachsene möglichst parallel verläuft.“ Dennoch liege in 80 bis 90 Prozent der Fälle das Ende der klinischen Prüfung bei Kindern nach der Zulassung bei Erwachsenen. Die Verzögerungen seien oftmals durch die Schwierigkeit bedingt, genügend Probanden zu rekrutieren. Doch Mentzer sieht auch die schwerwiegenden Folgen dieser Entwicklung. Die neuen Hepatitis-C-Medikamente, die einen Durchbruch für die Behandlung bedeuteten, seien zum Beispiel zunächst nur für Erwachsene zugelassen worden. Kindern müssten die Präparate Off-Label verordnet werden, bis die Zulassung auch für sie erfolge, wobei die gesetzlichen Krankenkassen die Off-Label-Verordnung nicht erstatten dürften. „Die Infektiologen fragen uns, wie wir das rechtfertigen können“, sagt Mentzer: „Das PDCO kann aber nichts dagegen tun. Nach der EU-Verordnung dürfen wir die Zulassung bei Erwachsenen durch die Auflagen im pädiatrischen Prüfplan nicht verzögern.“

Von klinischen Forschern wie Schrappe wird aber auch kritisiert, dass das PDCO zu viele Ausnahmegenehmigungen erteilt. Zu häufig würden Unternehmen von der Pflicht befreit, Kinderstudien aufzulegen,

## Das regelt die EU-Verordnung

Die EU-Verordnung über Kinderarzneimittel, die Ende Januar 2007 in Kraft trat, regelt, dass jedes Arzneimittel, das in der Europäischen Union neu zugelassen werden soll, für die Anwendung an Kindern geprüft werden muss. Dafür müssen die Hersteller einen pädiatrischen Prüfplan einreichen, der das geplante Entwicklungsprogramm detailliert beschreibt. Der Pädiatrieausschuss bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) muss den pädiatrischen Prüfplan genehmigen. Der Ausschuss kann Ausnahmen von der Prüfverpflichtung an Kindern billigen, wenn das zu prüfende Arzneimittel bei Kindern unwirksam oder bedenklich ist, eine Erkrankung bei Kindern nicht vorkommt oder das neue Arzneimittel keinen Vor-

teil gegenüber etablierten Therapien hat. Außerdem kann der Ausschuss in bestimmten Fällen erlauben, dass Studien an Kindern zurückgestellt werden, bis erste Ergebnisse bei Erwachsenen vorliegen. Als Ausgleich für die zusätzlichen Anforderungen erhalten die Pharmaunternehmen einen verlängerten Unterlagenschutz von einem halben Jahr.

Unternehmen können zudem freiwillig bereits zugelassene Arzneimittel nach einem pädiatrischen Prüfkonzept für die Anwendung bei Kindern weiterentwickeln. Sie erhalten als Anreiz dafür einen zehnjährigen Unterlagenschutz für das neu zugelassene Kinderarzneimittel (Paediatric Use Marketing Authorization, PUMA).