

# Verordnung der Europäischen Union über Kinderarzneimittel

Bedeutung für die Entwicklung neuer und die Weiterentwicklung bekannter Arzneimittel / System der Belohnung von Forschung in der Pädiatrie

Prof. Burkhard Sträter

Sträter Rechtsanwälte, Bonn

Kinder sind eine vulnerable Patientengruppe. Die Vorbehalte gegen Experimente in der Forschung mit Kindern sind groß. Die klinische Forschung ist daher unterentwickelt. Dies erklärt, warum die sog. Off-Label-Therapie in der Pädiatrie so weit verbreitet ist. Aber wem, wenn nicht den Kindern, schulden wir evidenzbasierte Medizin?! Die USA hat daher die sog. Paediatric Rule geschaffen. Die Europäische Union folgt dem guten Beispiel mit der Verordnung über Kinderarzneimittel, die eine Pflicht zur Forschung, aber auch Belohnungen für die betroffenen Unternehmen schafft.

## I. Einführung – Entstehungsgeschichte

Die Arzneimittelversorgung in der Pädiatrie in der Europäischen Union ist beklagenswert. Untersuchungen zur Vorbereitung des Gesetzgebungsverfahrens haben ergeben, dass nur etwa 50 % der eingesetzten Arzneimittel für die jeweilige Behandlung nach den arzneimittelrechtlichen Vorschriften zugelassen sind. Dieser sogenannte „Off-Label-Use“ nimmt dramatisch zu mit abnehmendem Alter der Kinder. Bei der Behandlung von Neonaten erreicht er fast die 100 %-Grenze. Bei Kindern im heranwachsenden Alter nähert er sich der Quote, die bei Erwachsenen üblich und etabliert ist. Besonders dramatisch ist die Situation in der Onkologie. Lediglich zwei Zytostatika sind für wenige Tumorarten zugelassen. Der Off-Label-Use in der Kinderonkologie wird auf deutlich über 90 % geschätzt.<sup>1), 2)</sup> Die Pädiater müs-

1) The European Paediatric Initiative: History of the Paediatric Regulation, EMA, London, 11. Jul. 2007, Doc.-Ref.: EMEA/17967/04 Rev. 1.  
2) Development of Paediatric Medicines: Pharmaceutical Development. Points to Consider, WHO QAS/08.257, Februar 2008, Restricted.

sen in täglicher Praxis mit dieser Situation umgehen und bemühen sich nach Kräften. Sie sind jedoch bei der Einschätzung und Diagnosestellung auf Extrapolationen angewiesen, die sich auf die Anwendung bei Erwachsenen stützen. Dosisfindungen werden nicht selten nach der Kilogramm-Körpergewicht-Relation erstellt. Dies kann jedoch fatale Folgen haben, wenn Kinder bestimmte Wirksubstanzen schlechter resorbieren. Hier ist dann keine Dosisreduktion, sondern eine Dosissteigerung gefordert. Wie soll sich der Kinderarzt orientieren, wenn valide Dosisfindungsstudien und andere Erkenntnisse über den Wirkungsmechanismus einer Substanz bei Kindern fehlen?<sup>3), 4), 5), 6)</sup>

3) Hulpke-Wette M. Arzneimitteltherapie und Arzneimittelprüfung bei Kindern und Jugendlichen. ZME (2005) 51, 182–191.

4) Seyberth HW. Paradigmenwechsel in der pädiatrischen Arzneimittelanwendung. Monatsschr Kinderheilkd (2008) 156, 791–797.

5) Seyberth HW, Brochhausen C, Kurz R. Probleme der pädiatrischen Pharmakotherapie und deren internationale Lösungsansätze. Monatsschr Kinderheilkd (2002) 150, 218–225.

6) Vgl. auch Erwägungsgrund 3 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

Die Pädiater sind nicht zu beneiden. Sie zeigen hohe Verantwortung in der Therapie von Kindern, müssen ihre Entscheidungen jedoch letztlich auf Annahmen stützen, die nicht wissenschaftlich fundiert sind. Nicht selten werden auf wissenschaftlichen Kongressen durch Konsensus-Statements fehlende Daten ersetzt. Dieses Prinzip ist verständlich, weil ein Standard gesetzt werden muss, an dem sich die tägliche Praxis der Pädiater orientiert kann. Dem Vorwurf, kunstfehlerhaft zu therapieren, wird dadurch vorgebeugt – ein legitimer Schutzmechanismus für die betroffenen Kinderärzte. Der Erkenntnisstand wird indes dadurch nicht gesteigert.

## II. Aufbau und Struktur der Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 vom 12. Dezember 2006

### ■ 1. Regelungsbedarf

Der Gesetzgeber der Europäischen Union hat in Anlehnung an eine vergleichbare Initiative in den Vereinigten Staaten von Amerika eine Kinderverordnung geschaffen, die zum einen Druck auf die pharmazeutische Industrie ausüben soll, um die Investitionen in diese Forschung zu erhöhen. Sie schafft zum anderen aber gleichzeitig ein Anreizsystem, um die Unternehmen zu belohnen, die sich dieser Herausforderung stellen.<sup>7)</sup>

7) Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 12.12.2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

Für diese Regelung hat sicher auch das System der Vereinigten Staaten von Amerika „Pate gestanden“. Die Master Thesis von Dr. Berntgen<sup>8)</sup> zeigt sehr anschaulich die Situation in den USA und in den vergleichbaren Strukturen in der Europäischen Union. Das Gleiche gilt für die Arbeit von Dr. Caroline Buck,<sup>9)</sup> die eine rechtsvergleichende Untersuchung zwischen dem System der USA und dem der Europäischen Union unter Berücksichtigung des amerikanischen „Carrot-and-Stick-Systems“ vorgenommen hat.

## ■ 2. Marktanalyse – Bedeutung für die Struktur der Pädiatrierordnung

Das Konzept und die Struktur der Kinderverordnung erschließen sich, wenn man den bestehenden Markt betrachtet.

### a) Patentgeschützte Arzneimittel

Diese Präparate haben besondere Bedeutung für den Einsatz in der Pädiatrie. Nicht selten kommen hier Innovationen zum Einsatz, deren therapeutisches Potenzial für die Anwendung bei Kindern genutzt werden muss.

Neue innovative Arzneimittel zeichnen sich i. d. R. dadurch aus, dass sie noch patentgeschützt sind. Wenn man also eine Belohnung für Forschung gewähren will, bietet es sich an, das noch bestehende Patent zu verlängern.

### b) Orphan-Arzneimittel

Als Orphan-Arzneimittel bezeichnet man solche Medikamente, die für die Behandlung von „Waisen in der Therapie“, also von seltenen Erkrankungen zum Einsatz kommen. Die

Arzneimittel für seltene Erkrankungen haben gerade in der Pädiatrie besondere Bedeutung. 50 % der Ausweisungen von Arzneimitteln als Orphan Medicinal Products, sogenannte Designations, haben die Anwendung in der Pädiatrie zum Gegenstand. Dies erklärt sich daraus, dass Kinder, die an solchen besonders schweren, nicht selten genetisch bedingten Erkrankungen leiden, das Erwachsenenalter nicht erreichen. In diesem Bereich besteht also ein besonderer therapeutischer Bedarf.

Der Gesetzgeber hat für diese Orphan-Arzneimittel durch Art. 8 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000<sup>10)</sup> schon einen besonderen Anreiz geschaffen, nämlich die sogenannte Marktexklusivität. Sie verbietet den Behörden, während der Schutzlaufzeit Zulassungen für vergleichbare Arzneimittel zu erteilen, selbst wenn sie vollständig dokumentiert sind – es sei denn, sie sind klinisch überlegen. Als Belohnung für die Forschung bietet sich hier also die Verlängerung der Marktexklusivität an.

### c) Arzneimittel mit bekannten Stoffen

Bei dieser Gruppe von Arzneimitteln sind bestehende Schutzrechte i. d. R. abgelaufen. Der Markt zeichnet sich durch einen intensiven generischen Wettbewerb aus, der – verstärkt durch Rabattverträge – zum Teil ruinöse Formen angenommen hat. Das Preisniveau in diesem Marktsegment bietet kein Potenzial für zusätzliche Forschung.

Aus therapeutischer Sicht sind diese Präparate für den Einsatz in der Pädiatrie jedoch von besonderer Bedeutung. Das Risikoprofil der Substanzen ist bekannt, die Extrapolation aus den Erfahrungen bei Erwachsenen auf die Anwendung bei Kindern bietet eine verlässliche Grundlage. Sie werden nicht selten im Off-Label-Use bei Kindern bereits eingesetzt, ohne dass evidenzba-

sierte Erkenntnisse vorliegen. Das therapeutische Potenzial für die Pädiatrie ist offenkundig, aber auch der Bedarf an weiterer Forschung. Dies gilt insbesondere für die Schaffung neuer kindgerechter Anwendungsformen, z. B. Antibiotika in Saftzubereitungen, um die Compliance zu erhöhen.<sup>11)</sup>

Der Gesetzgeber hat mit der neuen Verordnung eine spezifische Kinderzulassung, die Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA), geschaffen. Inhalt dieser Regelungen ist, dass Investitionen in Forschung gegen generische Bezugnahme geschützt sind, wenn die entsprechenden Stoffe in der Anwendung bei Kindern zugelassen werden. Obwohl diese neuen Zulassungen eines bekannten Stoffes, z. B. in neuer Darreichungsform, lediglich als Line Extension zu qualifizieren sind, werden die Unterlagen geschützt. Der Unternehmer hat auch das Recht, eine bereits etablierte Marke für dieses neue Produkt in der Pädiatrie zu verwenden, z. B. „Aspirin junior“.

## ■ 3. Konzept der Pädiatrierordnung

### a) Prüfkonzept – Paediatric Investigation Plan (PIP)

Der Gesetzgeber hat daher die Notwendigkeit gesehen, die Arzneimittelversorgung für Kinder deutlich zu verbessern. Er hat sich das Ziel gesetzt, alle neuen Wirkstoffe genau daraufhin untersuchen zu lassen, ob und in welchem Umfang sie in der Pädiatrie Verwendung finden können. Durch qualifizierte Arzneimittelforschung sollen wirksame und unbedenkliche Arzneimittel für Kinder entwickelt werden. Um diese Ziele zu erreichen, schafft die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 für Kinderarzneimittel die Verpflichtung für pharmazeutische Unternehmen, ein pädiatrisches Prüfkonzept Paediatric Investigation Plan (PIP) zu entwickeln und sich dieses von der durch Art. 56 Abs. 1 lit. e)

<sup>8)</sup> Berntgen M. Exploring Paediatric Indications for Off-Patent Drug Substances – Strategic Input of Regulatory Affairs. (2003) *www.dgra.de*, letzter Zugriff 30.06.2015.

<sup>9)</sup> Buck C. Die Kinderarzneimittelverordnung der Europäischen Gemeinschaft. Eine rechtsvergleichende Untersuchung unter Berücksichtigung des amerikanischen carrot-and-stick-system zur Erforschung und Zulassung pädiatrischer Arzneimittel. Baden-Baden, Nomos: 2008.

<sup>10)</sup> Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

<sup>11)</sup> Development of Paediatric Medicines: Pharmaceutical Development. Points to Consider. WHO QAS/Feb. 2008, Restricted.

der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 neu geschaffenen Pädiatrie-Kommission, der sogenannten PDCO, bei der Europäischen Zulassungsbehörde EMA genehmigen zu lassen.<sup>12)</sup>

Der Unternehmer ist verpflichtet, dieses Konzept zu realisieren. Zulassungsanträge für Erwachsene werden nur noch bearbeitet, wenn der Unternehmer nachweist, dass er die Forschung in der Pädiatrie gemäß dem pädiatrischen Prüfkonzept durchgeführt hat.

#### **b) Verpflichtung zum Vertrieb**

Die Verordnung schafft ferner eine Verpflichtung zum Vertrieb zugunsten von Kindern. Die Zulassung für Arzneimittel ist eine öffentlich-rechtliche Unbedenklichkeitsbescheinigung zum Vertrieb. Dies entspricht dem Charakter der Arzneimittelgesetze als Spezialgesetze der Gefahrenabwehr im öffentlichen Recht. Sie schaffen daher keine Verpflichtung zum Vertrieb – „It's a Marketing Authorisation, Not a Marketing Obligation.“ Von diesem Prinzip weicht die Pädiatrieverordnung ab und verpflichtet den Unternehmer, die Arzneimittelversorgung in der Europäischen Union im Bereich der Pädiatrie zu gewährleisten. Wenn ein Arzneimittel für zwei Jahre nicht in den Verkehr gebracht wird, ist der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet, die Zulassung zu übertragen oder einem Antragsteller zu erlauben, auf seine Zulassungsunterlagen Bezug zu nehmen.<sup>13)</sup>

Überraschen muss jedoch, dass nach dem Wortlaut der Regelungen in Art. 35 diese Verpflichtung erst dann gelten soll, nachdem er die Belohnungen erhalten hat und „diese Schutzzeiträume abgelaufen sind“. Eine Verpflichtung zur Übertragung der Zulassung nach Ablauf der Schutzfristen ist ein „stumpfes Schwert“. Das

<sup>12)</sup> Vgl. auch Erwägungsgrund 8; Zum System der Kinderverordnung vgl. Lehmann B. in: Fuhrmann S, Klein B, Fleischfresser A. Handbuch Arzneimittelrecht. Nomos, Baden-Baden: 2010. Kap. 7, Rd-Nr. 24 ff.

<sup>13)</sup> Vgl. Art. 33 und Art. 35 und Erwägungsgrund 25.

Interesse des Unternehmers an der Einhaltung der Verpflichtung und der Gewährleistung des Vertriebs zugunsten von Kindern wäre sicher größer, wenn bei Verletzung dieser Pflicht seine Schutzrechte in Frage gestellt würden.

#### **c) Belohnungen – Verlängerung der Schutzrechte**

Ein ganz wesentlicher Teil der Pädiatrieverordnung ist das Anreizsystem durch Verlängerung der Schutzrechte. Für patentgeschützte Arzneimittel wird nach den Regeln über die Schutzzertifikatsverordnung eine Verlängerung des Schutzzertifikats um sechs Monate angeboten (vgl. Art. 36). Bei Orphan-Arzneimitteln wird die Marktexklusivität um zwei Jahre verlängert (vgl. Art. 37).

Für Arzneimittel mit bekannten Stoffen schaffen die PUMAs (vgl. Art. 30) Unterlagenschutz für die Dauer von acht Jahren und ein zusätzliches Vermarktungsverbot für Generika von zwei Jahren (vgl. Art. 38). Wird innerhalb der ersten acht Jahre eine weitere Indikation zugelassen, verlängert sich die Schutzfrist um ein weiteres Jahr nach der sogenannten 8+2+1-Regel. Art. 4 Abs. 2 definiert die Genehmigung für die pädiatrische Verwendung und stellt klar, dass es sich nur um Arzneimittel handeln kann, die weder durch ein ergänzendes Schutzzertifikat noch durch ein Patent geschützt sind, das als Grundlage für die Erteilung eines Schutzzertifikats in Frage kommt. Ferner wird klargestellt, dass ausschließlich therapeutische Indikationen beansprucht werden können, die für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe oder deren Untergruppen von Bedeutung sind, wobei Stärke, Darreichungsform oder Verabreichungsweg des Arzneimittels adäquat sein müssen. Dadurch soll gewährleistet werden, dass sich der Unterlagenschutz ausschließlich auf die Unterlagen erstreckt, die für die pädiatrische Verwendung entwickelt wurden. Da diese für eine gesonderte Kinderzulassung eingereicht werden

müssen, ist der Schutz gleichzeitig beschränkt auf die Kinderarzneimittel und gilt nicht für die anderen Zubereitungen, die bei Erwachsenen zur Anwendung kommen.

#### **d) Kennzeichnung als Kinderarzneimittel – eine Belohnung?**

Die Kinderverordnung sieht in Art. 32 vor, dass Arzneimittel, die zur Anwendung bei Kindern zugelassen sind, ein besonderes Kennzeichen erhalten. Die Kinderkommission wird vom Gesetzgeber beauftragt, einen Vorschlag für ein solches Symbol zu machen, das dann von der Europäischen Kommission mit einer Übergangszeit von zwei Jahren als verbindlich vorgeschrieben werden soll. Die PDCO hat sich jedoch im Dezember 2007 ausdrücklich geweigert, ein solches Symbol zu erstellen, und zwar aus nachvollziehbaren Gründen.<sup>14)</sup> In Analogie zum „Blauen Umweltengel“ war die Idee, hier eine besondere Profilierung für Kinderarzneimittel zu schaffen. Wie jedoch bereits gezeigt wurde, ist das Spektrum der pädiatrischen Anwendungen breit und reicht vom Frühgeborenen bis zum Heranwachsenden. Wenn bei Heranwachsenden nur eine Second-Line-Therapie vertretbar und ansonsten die Anwendung bei Kindern kontraindiziert ist, verdient dies nicht unbedingt die Hervorhebung durch ein besonderes Kindersymbol. Im Gegenteil, es könnte dadurch auch eine Fehlanwendung provoziert werden, weil eine Unbedenklichkeit suggeriert wird, die in der Realität nicht besteht.

#### **e) Zusammenfassung**

Zusammenfassend ist daher festzuhalten: Der pharmazeutische Unternehmer ist gehalten, ein pädiatrisches Prüfkonzept zu erstellen und sich dieses vom Pädiatrie-Ausschuss genehmigen zu lassen. Klinische Prü-

<sup>14)</sup> Recommendation of the Paediatric Committee to the European Commission Regarding the Symbol, European Medicines Agency, London, 20.12.2007, Doc.-Ref.: EMEA/498247/2007.



fungen bei Kindern sind auf der Grundlage der nationalen Regelungen über die Durchführung klinischer Prüfungen gemäß diesem Prüfkonzept durchzuführen. Werden diese Verpflichtungen nicht erfüllt, d. h. die Studien werden nicht entsprechend dem Prüfkonzept durchgeführt, können Zulassungen für Erwachsene nicht erteilt werden, und die Belohnungen werden verweigert. Aus rechtlicher Sicht wird man daher nicht eine bindende Verpflichtung für den pharmazeutischen Unternehmer zur Umsetzung eines pädiatrischen Prüfkonzepts annehmen können. Es handelt sich vielmehr um eine Obliegenheit, deren Nichterfüllung Rechtsnachteile und den Verlust von Ansprüchen z. B. auf Anreize bewirkt. Nimmt er diese in Kauf, kann er nicht zur Forschung verpflichtet werden, wie dies z. B. im Falle der Verletzung einer Auflage zum Zulassungsbescheid der Fall wäre.

### III. Konsequenzen für die Zulassung bei Erwachsenen nach Art. 7 und 8 – Welche Arzneimittel sind betroffen?

Art. 7 der Pädiatrieverordnung stellt klar, dass grundsätzlich für alle Anträge auf Neuzulassung von Arzneimitteln der Nachweis erbracht werden muss, dass alle Anforderungen erfüllt und alle Studien durchgeführt worden sind, die im Prüfkonzept festgelegt wurden. Gefordert ist also der Nachweis der PIP-Compliance.

Art. 8 schafft diese Verpflichtung auch für Line Extensions, also wenn eine schon bestehende Zulassung um eine weitere Darreichungsform oder Indikation ergänzt werden soll. Allerdings wird diese Verpflichtung beschränkt auf solche Arzneimittel, die entweder durch ein Schutzzertifikat oder ein Patent geschützt sind, das für die Erteilung eines Schutzzertifikats in Frage kommt. Hier wird in bemerkenswerter Weise eine schwierige patentrechtliche Frage zur Voraussetzung für die Validierung von Zulassungsanträgen gemacht! Der

Forschungsumfang wird so definiert, dass das Prüfkonzept sich nicht nur auf die gegebenenfalls neue, weiterentwickelte Form des Arzneimittels beschränken darf. Verlangt wird vielmehr ein Konzept, das auch die bisherige, bereits zugelassene Form umfasst. Dies kann zu erheblichem Aufwand führen. Wenn zwei Indikationen bereits zugelassen sind und eine dritte für Erwachsene angestrebt wird, ist ein pädiatrisches Prüfkonzept mit fünf bis zehn Studien keine Seltenheit. Es stellt sich die Frage, wie hier vor Patentablauf PIP-Compliance nachgewiesen werden kann, um die in Aussicht gestellten Belohnungen zu erhalten. Dies soll später noch eingehend diskutiert werden.

#### ■ 1. Ausnahmen nach Art. 9

Ein großer Teil der obengenannten Fälle wird sich jedoch über die Ausnahmeregelung in Art. 9 regeln. Danach sind von der Pflicht zur Erstellung eines Prüfkonzepts alle Zulassungsanträge ausgenommen, die sich auf Art. 10 der Richtlinie 2001/83/EG stützen. Dies sind generische Anträge, in denen der pharmazeutische Unternehmer auf die Präklinik und Klinik des Originators komplett Bezug nimmt. Erfasst sind aber auch sogenannte hybride Anträge, in denen ein Unternehmer mit bekannten Substanzen forscht und im Rahmen eines Zulassungsverfahrens nach Art. 10 Abs. 3 RL 2001/83/EG auf die Basisdaten, z. B. zur Präklinik, auf das Dossier des Originators Bezug nimmt, aber zusätzliche Studien einreicht, um den Nachweis der Wirksamkeit, z. B. in neuen Indikationen oder neuen Darreichungsformen, zu erbringen.

Von der Ausnahme sind ferner erfasst sogenannte bibliografische Anträge, nach Art. 10a RL 2001/83/EG, die nicht Bezug nehmen auf Unterlagen des Originators, sondern den Zulassungsantrag ohne Bezugnahme auf Originatoren allein auf Literatur stützen. Solche Anträge finden sich z. B. im Bereich der Phytopharmaka. Ausdrücklich ausgenommen sind weiterhin die Homöopathika und

die traditionellen pflanzlichen Arzneimittel, die nach § 39 AMG und Art. 16a ff. der Richtlinie 2001/83/EG unter erleichterten Voraussetzungen registriert werden können.

#### ■ 2. Ausnahmen nach Art. 11 (Waiver) und Art. 20 (Deferral)

Eine weitere wichtige Ausnahme sind die nach Art. 11 der Kinderverordnung möglichen Freistellungen, die sogenannten „Waiver“. Hier sind Gruppenfreistellungen möglich. Die EMA ist zurzeit noch unschlüssig, ob und in welchem Umfang sie davon Gebrauch machen soll. Bereits veröffentlichte Gruppenfreistellungen sollen wieder zurückgezogen werden, um sie der Einzelfallprüfung zu unterstellen. Sinnvoll ist dies nicht, wenn eindeutig die Anwendung bei Kindern nicht in Betracht kommt. Für Arzneimittel zur Behandlung von Alzheimer ist eine Forschung im Bereich der Pädiatrie sicher nicht gefordert. Das Gleiche gilt für zahlreiche Arten von Tumoren in der Onkologie, z. B. für das Mammakarzinom. Wird ein Arzneimittel von einer Gruppenfreistellung nicht erfasst, kann der pharmazeutische Unternehmer individuell für sein spezifisches Produkt eine Freistellung beantragen. In Grenzfällen wird die Pädiatrie Kommission jedoch mit der Gewährung von Waivern zurückhaltend sein.

Alternativ kommt nach Art. 20 eine Zurückstellung, ein sogenannter „Deferral“, in Betracht. Dieser kann aus medizinischen oder auch aus Gründen der Arbeitsbelastung der pharmazeutischen Unternehmen gerechtfertigt sein. Medizinisch ist ein Deferral indiziert, wenn aufgrund der Risiken einer Substanz erst Erfahrungen bei Erwachsenen gesammelt werden müssen, bevor die Risiken der Anwendung bei Kindern beurteilt werden können. Unabhängig von medizinischen Erwägungen kann ein Prüfprogramm jedoch auch so aufwendig sein, dass ein bestimmter Zeitrahmen gesetzt wird und bedingt dadurch der Start bestimmter Studien zurückgestellt wird.

## IV. Das pädiatrische Prüfkonzept – Bedeutung der PIP-Guideline

### ■ 1. Prüfkonzept – Inhalt, Änderung und Umsetzung

Das pädiatrische Prüfkonzept wird in Art. 2 Nr. 2 der Kinderverordnung definiert. Es handelt sich dabei um ein Forschungs- und Entwicklungsprogramm, das die Daten und Erkenntnisse schaffen soll, die eine differenzierte Festlegung der Bedingungen erlauben, unter denen ein Arzneimittel bei Kindern zugelassen und angewendet werden kann. Wie oben bereits dargelegt, sind Kinder keine homogene Gruppe und auch keine „kleinen Erwachsenen“. Es bedarf vielmehr einer genauen Differenzierung nach den jeweiligen Altersstufen. Dabei ist zu erläutern, inwieweit vorhandene Daten der einen Gruppe eine Extrapolation auf die Anwendung in der anderen Gruppe erlauben oder zusätzliche Studien gefordert sind.

Die Europäische Kommission hat eine umfassende Guideline zum Prüfkonzept veröffentlicht, und zwar zur Erstellung, den Ausnahmen und Zurückstellungen, den Änderungen sowie dem Nachweis einer Umsetzung.<sup>15)</sup>

Es kann nicht Aufgabe der vorliegenden Arbeit sein, dieses im Detail zu beschreiben. Deswegen sollen die wesentlichen Prinzipien nachfolgend dargestellt werden. Insoweit sei einstweilen auf das Frage-&-Antwort-Papier der Europäischen Kommission zum Paediatric Investigation Plan auf der Homepage der EMA verwiesen.<sup>16)</sup>

### ■ 2. Art der Erkrankungen

Unter Verwendung des englischen Begriffs „Condition“ werden die the-

rapeutischen Felder festgelegt, in denen Forschung im Bereich pädiatrischer Erkrankungen durchgeführt werden soll. Hier hat es kontroverse Diskussionen mit der EMA und der PDCO gegeben. Inzwischen konnte Klärung erreicht werden, dass sich die Forschung in der Pädiatrie auf die Erkrankungen beschränken muss, für die das Arzneimittel bei Erwachsenen zugelassen ist. Unternehmen müssen sicher akzeptieren, dass bestimmte Grunderkrankungen bei Kindern andere Ausprägungen haben als bei Erwachsenen und daher in die Forschung mit einbezogen werden müssen. Es kann jedoch nicht Aufgabe des PIP sein, eine Substanz umfassend für alle denkbaren Kinderkrankheiten zu beschreiben und deren Erforschung verbindlich zu machen.

Probleme bereitet auch die Forderung in Art. 16 der Kinderverordnung. Danach ist spätestens mit Abschluss der pharmakokinetischen Studien an Erwachsenen ein Antrag auf Genehmigung des PIPs einzureichen. Experten bestätigen, dass dies viel zu früh ist, weil in diesem Stadium der Produktentwicklung verlässliche Angaben über die Anwendung bei Kindern seriös nicht gemacht werden können.

### ■ 3. Medizinische, ethische und rechtliche Anforderungen

#### a) Probleme bei

#### placebokontrollierten Studien

Besondere Probleme ergeben sich für placebokontrollierte Studien. Ein Auslassversuch mit der Folge, dass Kindern eine angemessene Behandlung vorenthalten wird, ist sicher nicht vertretbar. Eine besonders schwierige Frage ergibt sich, wenn sich eine nicht zugelassene Anwendung, also ein Off-Label-Use, bei Kindern als Standard bereits etabliert hat oder dort weit verbreitet ist. Man wird auch hier einen Verzicht auf die Standardmedikation ethisch und rechtlich nicht vertreten können, es sei denn, dass man aus Erfahrung weiß, dass sich der Nutzen einer solchen Off-Label-Therapie kaum

vom Placebo unterscheidet. Die Konsequenz sollte sein, dass in solchen Konstellationen eine neue Prüfmedikation auf Überlegenheit und nicht auf Äquivalenz geprüft wird. Durch den Nachweis der Äquivalenz zu einem Off-Label-eingesetzten Medikament ist für das neu zu prüfende Arzneimittel nicht viel gewonnen.

#### b) Aufklärung und Einwilligung: ein Programm für die Zukunft

Die Aufklärung und die Einwilligung der Eltern werden einen wichtigen Erkenntnisprozess fördern.<sup>17)</sup> Vielen Eltern ist nicht bewusst, dass die Anwendung von Arzneimitteln in der Behandlung ihrer Kinder nicht selten Off-Label erfolgt, also dem Prinzip von „Trial and Error“ folgt. Ist diese Erkenntnis gewonnen, sollte auch die Bereitschaft wachsen, an klinisch kontrollierten Untersuchungen im Rahmen von klinischen Prüfungen teilzunehmen. Im Übrigen ist zu berücksichtigen, dass der Sicherheitsstandard im Rahmen solcher Studien deutlich höher liegt als der in der Therapie des Alltags: Pädiater in Unternehmen haben Konzepte entwickelt, die von der europäischen Zulassungsbehörde und deren pädiatrischem Komitee überprüft werden. Nationale Zulassungsbehörden müssen zusätzlich genehmigen. Ethikkommissionen müssen ein positives Votum geben. Monitore des Sponsors überwachen den Pädiater bei der Umsetzung der Studien. Ein auch nur annähernd vergleichbares Sicherheitssystem findet sich im Rahmen der Therapie des Alltags sicher nicht.

## V. Genehmigung durch die PDCO – Verfahrensablauf

Die Art. 15 ff. der Kinderverordnung beschreiben den Ablauf des Genehmigungsverfahrens bei der EMA.

<sup>17)</sup> Zu den Anforderungen an die Aufklärung und die Einwilligung von Kindern und Eltern in klinische Prüfungen vgl. Wachenhausen H. Medizinische Versuche und klinische Prüfung an Einwilligungsunfähigen. Frankfurt a. M. Lang: 2001.

<sup>15)</sup> Guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and request for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies. Official J. European Union. (2008/C243/1-12).

<sup>16)</sup> Q&A Paediatric Investigation Plan (PIP Guidance) European Medicines Agency Homepage, [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu), letzter Zugriff 30.06.2015.

**■ Verfahren zu Genehmigung**

Dieses soll zusammenfassend kurz beschrieben werden: Die EMA validiert binnen 30 Tagen nach Eingang des Antrags das Dossier und erstellt eine Zusammenfassung für die Beratung durch die PDCO. Dieses Komitee wählt einen Rapporteur, der binnen 60 Tagen eine Bewertung erstellt, die sich mit den Fragen befasst, ob der zu erwartende therapeutische Nutzen die geplanten Studien rechtfertigt und ob die vorgeschlagenen Maßnahmen geeignet und notwendig sind. Der pharmazeutische Unternehmer hat das Recht zur Anhörung und zur Vorlage weiterer Informationen. Der Pädiatrie-Ausschuss gibt nach Eingang weiterer Unterlagen eine befürwortende oder ablehnende Stellungnahme ab. Die EMA übermittelt die Stellungnahme binnen zehn Tagen an den pharmazeutischen Unternehmer, der gemäß Art. 25 der Kinderverordnung das Recht hat, binnen 30 Tagen eine erneute Überprüfung zu beantragen. In diesem Verfahren wird ein neuer Berichterstatter gewählt, der eine neue Stellungnahme binnen 30 Tagen erstellen muss.

Die EMA trifft die abschließende verbindliche Entscheidung. Dies ist bemerkenswert, weil die administrativ verbindlichen Entscheidungen i. d. R. in der Europäischen Kommission in Brüssel getroffen werden; dies gilt insbesondere für die zentrale Zulassung.

---

### VI. PIP-Compliance – Bedeutung und Anforderungen

---

Die Kinderverordnung schafft die Verpflichtung zur Durchführung von Studien gemäß den Vorgaben des Prüfkonzepts. Bei der Validierung von Neuzulassungsanträgen und Line Extensions zu patentgeschützten Arzneimitteln muss die zuständige Behörde gemäß Art. 7 und 8 der Kinderverordnung prüfen, ob die Anforderungen des Prüfkonzepts erfüllt sind. Wenn ein Unter-

nehmer die Gewährung der Belohnung beantragt, ist ebenfalls der Nachweis der PIP-Compliance gefordert. Art. 36 stellt dies klar für den Antrag auf Verlängerung des Schutz-zertifikats, Art. 37 für die zweijährige Verlängerung der Marktexklusivität für Orphan-Arzneimittel, und Art. 38 verlangt dies für die Gewährung des Unterlagenschutzes bei Zulassungen von Arzneimitteln mit bekannten Stoffen zur Anwendung bei Kindern, den PUMAs.

Die Überprüfung der PIP-Compliance kann schwierige Probleme medizinischer, pharmakologischer und pädiatrischer Art verursachen. Wurden die Studien richtig und vollständig durchgeführt? Welche Konsequenzen hat das Ergebnis der Studie für die Informationen in der Packungsbeilage und Fachinformation? Die zuständigen Mitarbeiter im Patentamt sind naturgemäß überfordert, solche Fragen valide zu prüfen. Art. 36 sieht daher vor, dass der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen der Schutz-zertifikatsverlängerung den Nachweis der PIP-Compliance erbringen muss, wie er in Art. 28 Abs. 3 vorgeschrieben ist. Die Guideline zum Prüfkonzept der Europäischen Kommission konkretisiert dieses Verfahren in der Sektion 3 unter 2: „Operation of the Compliance Check“.<sup>18)</sup> Hier ist im Detail beschrieben, wie die zuständigen Behörden diese Prüfung vorzunehmen haben und wie dies in die Fachinformation und Packungsbeilagen zu überführen ist.

---

### VII. PIP-Compliance – Interaktionen mit der Verlängerung von Schutzrechten

---

**■ 1. Compliance vor Abschluss einer Studie – Bedeutung des Zeitplans**

<sup>18)</sup> Guideline on the Format and Content of Applications for Agreements or Modification of a Paediatric Investigation Plan and Request for Waivers or Deferrals and Concerning the Operation of the Compliance Check and Criteria for Assessing a Significant Study, EU-Com. 2008/C243/01.

Es stellt sich die Frage, ob die Zulassungsbehörde die PIP-Compliance auch dann bestätigen kann oder muss, wenn der pharmazeutische Unternehmer den Zeitplan seines Prüfkonzepts eingehalten hat, im Zeitpunkt des Antrags auf Verlängerung des Schutzzertifikates jedoch noch nicht alle Studien beendet sind und die Bestätigung der zuständigen Behörde zur PIP-Compliance noch nicht vorliegt.

Die zuständige Abteilung der EMA vertritt die Auffassung, Art. 36 der Kinderverordnung verlange, dass alle Studien abgeschlossen sein müssten, bevor die Bestätigung gewährt werden könne. Man sieht sich aufgrund rechtlicher Bedenken daran gehindert, diese Bestätigung vorher zu erteilen. Rechtliche Bedenken können indes dieses Vorgehen nicht rechtfertigen. Sie verlangen vielmehr eine Bestätigung, und zwar aus folgenden Gründen:

**a) Ratio legis des Belohnungssystems**

Die gebotene Interpretation der maßgeblichen Norm erfordert neben der Wortlautinterpretation darauf aufbauend eine Auslegung, die sich am Sinn und Zweck der Norm orientiert und dabei auch den Schutz der Kinder nicht aus dem Blick verliert. Es ist eine der Grundregeln der juristischen Methodenlehre, dass die Grenze jeder Auslegung der mögliche Wortsinn einer Norm ist. Es ist daher zu prüfen, ob der Wortlaut von Art. 36 Abs. 1 eine Auslegung erlaubt, die der hier vertretenen Auffassung entspricht. Die Bestimmung lautet:

„1. Beinhaltet ein Genehmigungsantrag nach Art. 7 oder 8 die Ergebnisse sämtlicher Studien, die entsprechend einem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept durchgeführt wurden, so wird dem Inhaber des Patents oder des ergänzenden Schutzzertifikats eine sechsmonatige Verlängerung des Zeitraums nach Art. 13 Abs. 1 und 2 der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92 gewährt.“

2. Die Aufnahme der Erklärung nach Art. 28 Abs. 3 in eine Genehmigung



dient der Anwendung von Abs. 1 des vorliegenden Artikels.“

Es bedarf also der Bestätigung, dass die präsentierten Studien dem gebilligten Prüfkonzept entsprechen. Zum Inhalt des gebilligten Prüfkonzepts gehört aber nicht nur die Art der Studien, sondern auch der Umfang und der Zeitraum, in dem diese Studien erstellt werden müssen. Wenn man daher festlegen will, ob ein Unternehmer gemäß dem Prüfkonzept vorgeht, kann der festgelegte Zeitplan nicht unberücksichtigt bleiben.

#### **b) Vergleich mit dem „PIP Compliance Check“ nach Art. 7**

Für Neuzulassungsanträge für neue Arzneimittel nach Art. 7 oder für Line Extensions nach Art. 8 erkennt die EMA dieses Prinzip ausdrücklich an. Sie folgt dem Grundsatz, dass die Durchführung eines pädiatrischen Prüfkonzepts nicht zur Verzögerung für Erwachsene führen darf. Der

Wortlaut des Art. 7 entspricht aber exakt dem in Art. 36. Wenn demnach der Wortlaut dieser Norm – bestätigt durch die EMA – nicht den Abschluss und die Vorlage sämtlicher Studien verlangt, wenn die Validierung von Zulassungsanträgen nach Art. 7 und 8 ansteht, so muss dies entsprechend für Art. 36 gelten.

Diese nach dem Wortlaut zulässige Interpretation entspricht im Übrigen eindeutig dem Sinn und Zweck dieser Normen. Wenn ein Unternehmer eine hochtoxische Substanz in einem Arzneimittel verwenden möchte und dafür die Zulassung anstrebt, so wird nicht selten allenfalls eine Second-Line-Therapie bei Heranwachsenden ethisch vertretbar sein. Daraus resultiert zwangsläufig eine dramatische Kürzung des Prüfprogramms, das vor Ablauf der Patentschutzfrist mühelos zu erledigen ist. Wenn jedoch ein Unternehmer eine Substanz zum Einsatz bringt, die aufgrund ihres günstigen Risiko-

Nutzen-Profils einer Vielzahl von Kindern zugutekommt, so wird nicht selten ein Prüfprogramm von fünf bis zehn Studien erforderlich sein, das naturgemäß eine Herausforderung ist und sehr viel Zeit und Investment beansprucht. Nach der ratio legis sollte das Prinzip gelten: Je höher der Aufwand, umso eher sollte der Bonus gewährt werden und nicht umgekehrt.

Dieser Beitrag basiert auf Teil 2 aus dem Buch Sträter, B.; Burgardt, Cl.; Bickmann, M. Schutz geistigen Eigentums an Arzneimitteln. Aulendorf: Editio Cantor Verlag; 1. Auflage 2014.

#### **Korrespondenz:**

Prof. Burkhard Sträter  
Sträter Rechtsanwälte  
Kronprinzenstraße 20  
53173 Bonn (Germany)  
e-mail: [straeter@straeterlawyers.de](mailto:straeter@straeterlawyers.de)