

POSITIONSPAPIER

Strategien zur Evidenzgenerierung
in der Pädiatrie –

Verbesserung der Gesundheitsversorgung
von Kindern und Jugendlichen mit
verschreibungspflichtigen Arzneimitteln



„65-90 Prozent aller in der Pädiatrie verwendeten Arzneimittel sind nicht wissenschaftlich für Kinder geprüft.“

Einleitung

- Wissenschaft
- Politik/Gesetzgeber
- Wissenschaft/Politik/Gesetzgeber

I. Ausgangssituation

II. Problemstellung

- Off-label use ist der Bevölkerung oft nicht bekannt
- Geringe Bereitschaft der Eltern und Datenschutz
- Regulatorische Hindernisse
- Austausch durch wirkstoffgleiche Arzneimittel für Erwachsene oder Rezepturarmittel
- Zulassung versus Frühe Nutzenbewertung
- Quintessenz

III. Lösungsansätze

IV. Evidenz und Evidenzgenerierung

- Evidenzbasierte Medizin
- Definitionen zur Evidenz
- Akzeptanz von Evidenz

V. Strategien zur Evidenzgenerierung in der Pädiatrie

- Forschungsförderung
- Extrapolation
- Erfahrungswissen/Neunutzung/Alternativnutzung vorhandener Daten

AUF EINEN BLICK

Das Gesundheitssystem behandelt Kinder noch immer wie „therapeutische Waisen“. Im Vergleich zu Erwachsenen profitieren sie viel weniger vom medizinischen Fortschritt. Stattdessen müssen Mediziner in der pädiatrischen Versorgung häufig improvisieren:

- 65-90 Prozent aller in der Pädiatrie verwendeten Arzneimittel sind nicht wissenschaftlich für Kinder geprüft.
- Auf den Kinder-Intensivstationen werden fast 90 Prozent der Patienten mit nicht für sie zugelassenen Arzneimitteln versorgt.
- Die Versorgung mit zugelassenen Arzneimitteln nimmt zunehmend ab, je jünger die Kinder sind und je seltener die Krankheit ist.
- Dem Großteil der Bevölkerung ist diese Situation nicht bewusst.

Die Versorgungssituation ist für die jungen Patienten und ihre Eltern oftmals unklar, medizinische Entscheidungen sind für Ärzte eine Bürde. Dies gilt es zu ändern.

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI e.V.) hat konkrete Lösungsvorschläge, die zu einer Verbesserung der derzeitigen Versorgungssituation von Kindern und Jugendlichen mit für sie zugelassenen Arzneimitteln und Therapieoptionen führen:

- Anerkennung generierter Evidenz auf Basis der Verwendung gut geführter Register sowie Pharmakovigilanz- und Literaturdaten bei der Zulassung eines bewährten Wirkstoffes für eine Kinderindikation,
- Anerkennung von wissenschaftlich weiterentwickelten Methoden zur Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder (z. B. Extrapolation oder andere statistische Verfahren), die helfen, die Zahl der Studien an Kindern zu reduzieren,
- Anerkennung von Daten, die außerhalb von Kliniken in Form von nicht-interventionellen Studien (NIS) bei Kinderärzten erfasst wurden und bei denen den Patientenpräferenzen bei der Durchführung von Studien mit Kindern und Jugendlichen ein höherer Stellenwert eingeräumt werden,
- Systematische Erfassung des off-label-Gebrauchs, um Sicherheitsdaten für später notwendige klinische Prüfungen zu generieren sowie ein Erstattungsverbot bei im off-label use eingesetzten Wirkstoffen in der Pädiatrie, wenn ein geeignetes, bereits zugelassenes Arzneimittel für Kinder und Jugendliche zur Verfügung steht.

„Je jünger die Kinder,
desto weniger
zugelassene Arzneimittel.“



EINLEITUNG

Mit dem vorliegenden Dokument möchte der BPI einige aktuelle Aspekte der medizinischen Behandlung in der Pädiatrie beleuchten, die Hürden für den optimalen Einsatz von Wirkstoffen ansprechen und die Möglichkeiten von Evidenzgenerierung auflisten.

Lösungsvorschläge, die zu einer Verbesserung der derzeitigen Versorgungssituation von Kindern und Jugendlichen mit für sie zugelassenen Arzneimitteln und Therapieoptionen führen sollen, sind vornehmlich:

Wissenschaft

- Einsatz pragmatischer Konzepte zur Durchführung von Studien an Kindern, die die besondere Schutzbedürftigkeit der minderjährigen Teilnehmer berücksichtigen, zum Beispiel:
 - Patientenpräferenz mit einem höheren Stellenwert als bisher einbeziehen (besserer Patienteneinschluss, geringere Drop-Out-Rate) und/oder
 - Weiterentwicklung von Extrapolationsmethoden, die helfen, zusätzliche Studien an Kindern der Anzahl nach zu steuern und/oder
 - Nutzung statistischer Verfahren (Bayesian Approach, adaptive Designs, sequentielle Verfahren, Cross-over), um die Patientenzahl in Kinderstudien möglichst gering zu halten / Schrittweise datengestützte Ausweitung der Altersklassen unter Anpassung der Dosierung.

Politik/Gesetzgeber

- Abbau praxisferner Teilnahmebestimmungen für Studien, zum Beispiel Förderung einer familienfreundlichen Planung von Studienbedingungen wie Visiten oder Erleichterungen bei der Einholung der Einwilligungserklärung der Eltern,
- Reduzierung der Anzahl pädiatrischer Studien sowie der Anzahl teilnehmender Kinder an diesen Studien durch verstärkte Akzeptanz anderer Evidenzquellen als RCTs,
- Bereitstellung von öffentlichen Forschungsgeldern bzw. alternative Finanzierungsmöglichkeiten für die nötige Evidenzgenerierung,

- Off-label use entspricht nicht dem Standard für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen und sollte durch Beteiligte des Gesundheitswesens nicht befürwortet werden, wenn für diese Indikationen zugelassene Kinderarzneimittel existieren. Denn leider werden in der alltäglichen Verordnung, unterstützt durch die Krankenkassen, Kinderarzneimittel oft aus Gründen einer falsch verstandenen Kosteneinsparungspolitik durch wirkstoffgleiche Arzneimittel für Erwachsene ausgetauscht. Existiert in der Indikation kein zugelassenes Kinderarzneimittel und es werden als Konsequenz Erwachsenen-Arzneimittel im off-label use eingesetzt, sollte wenigstens eine systematische Erfassung des off-label-Gebrauchs erfolgen, um Sicherheitsdaten für später notwendige klinische Prüfungen zu generieren.

Wissenschaft/Politik/Gesetzgeber

- Für bewährte Wirkstoffe, die bereits seit langem auf dem Markt verfügbar sind und auch bei Kindern eingesetzt werden, sollten Phase-IV-Studien auch ohne vorherige Studien an Erwachsenen möglich sein.
- Anerkennung von generierter Evidenz auf Basis der Verwendung gut geführter Registerdaten sowie von Pharmakovigilanz- und Literaturdaten anstelle von Daten klinischer Studien bei der Zulassung eines bewährten Wirkstoffes in der Kinderindikation (in Anlehnung an das well-established use-Konzept). Die Etablierung sogenannter off-label use-Register sollte das vorrangige Ziel haben, vorhandene Daten der Versorgung in der Pädiatrie mit Wirkstoffen, die nur an Erwachsenen getestet wurden, zu dokumentieren, damit sie anhand dieser Informationen für die Kinderindikation zugelassen werden können.
- Datenerfassung außerhalb von Kliniken in Form von nicht-interventionellen Studien (NIS) bei Kinderärzten initiieren.

AUSGANGSSITUATION

I. Ausgangssituation

Wenn Eltern ihren Kindern rezeptpflichtige Arzneimittel verabreichen müssen, dann meist in dem Glauben, dass die Präparate auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit für Kinder untersucht und auf dieser Basis von behördlicher Seite akzeptiert und zugelassen wurden. Die Realität sieht aber anders aus: Eine Studie des European Network on Drug Investigation in Krankenhäusern unterschiedlicher Staaten ergab, dass 39 Prozent aller an Kindern verabreichten Arzneimittel nicht für pädiatrische Zwecke zugelassen waren ^[1].

In Deutschland existiert ein hoher Anteil von nicht für Kinder zugelassenen, aber in der Pädiatrie verwendeten Arzneimittel, der bei 65-90 Prozent liegt ^[2, 3]. Für viele Indikationsgebiete und Therapiebereiche stehen demzufolge nur wenige oder gar keine für Kinder und Jugendliche speziell geprüften Arzneimittel zur Verfügung. Dies betrifft insbesondere kardiovaskuläre und onkologische Erkrankungen, Dermatologie, Anästhesiologie sowie den Bereich der Neonatologie ^[4, 5]. Somit sind Kinderärzte häufig darauf angewiesen, Präparate, die nur für Erwachsene zugelassen sind, bei Kindern und Jugendlichen anzuwenden (sogenannter „off-label use“ = Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation). Die Auswertung einer repräsentativen „Real-Life“-Umfrage bei Kindern und Jugendlichen zwischen 0-17 Jahren bzw. den Sorgeberechtigten zur Einnahme von Medikamenten ergab eine Prävalenz des off-label-Gebrauchs von 40,2 Prozent ^[4].

Des Weiteren stellt die im Alltag durchgeführte Manipulation von Darreichungsformen von Medikamenten (zum Beispiel in Form von Teilung, Auflösung oder Zerdrücken von Tabletten, Öffnen von Kapseln) für die Verabreichung an Kinder bei fehlenden kindgerechten Dosierungen und Formulierungen eine häufige Form der Anwendung dar. Diese Art der Anwendung stellt jedoch nicht in jedem Fall eine ausreichende Genauigkeit der Dosierung sicher. Deren Folgen sind wissenschaftlich wenig untersucht, können aber abhängig vom Wirkstoff mit erheblichen Gesundheitsrisiken einhergehen ^[6].

„In der Versorgung
fehlen kindgerechte
Arzneimitteldosierungen
und -formulierungen.“



PROBLEMSTELLUNG

II. Problemstellung

Off-label use ist der Bevölkerung oft nicht bekannt

Dass diese Situation dem Großteil der Bevölkerung nicht bewusst ist, konnte eine repräsentative Umfrage zum Thema „Arzneimittel für Kinder“ zeigen, die der BPI 2015 in Auftrag gegeben hatte ^[7]. Nur jeder Fünfte wusste, dass viele an Kindern und Neugeborenen angewendeten Arzneimittel nicht speziell für die Kinderheilkunde geprüft und zugelassen sind.

Der off-label use in der Pädiatrie birgt aber abhängig vom Wirkstoff und der Dosierung erhebliche Risiken. Die geeignete Dosierung in der Pädiatrie kann nicht automatisch linear aufgrund von Gewicht etc. abgeleitet werden, da Kinder keine kleinen Erwachsenen sind. Sie stellen eine außerordentlich heterogene Bevölkerungsgruppe dar (von den Frühgeborenen bis zu den Adoleszenten/Jugendlichen), die aufgrund ihrer alters- und entwicklungsabhängigen Unterschiede zu Erwachsenen im Hinblick auf die Anwendbarkeit sowie Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln eine besondere Beachtung benötigt. Aus dieser Situation heraus entsteht die offensichtliche Notwendigkeit für mehr Forschung und Entwicklung im Bereich der Kinderarzneimittel, damit der derzeit vorherrschende off-label use reduziert werden kann.

Geringe Bereitschaft der Eltern und Datenschutz

Wirkstoffe müssen vermehrt im Rahmen klinischer Forschung an Kindern getestet werden. Hier zeichnet sich allerdings ein großes Problem ab, wie die Antworten im Rahmen der Umfrage gezeigt haben. Nur jeder Fünfte würde das Einverständnis zur Teilnahme seines Kindes an einer klinischen Studie geben. Die tatsächliche Bereitschaft zur Teilnahme an einer placebo-kontrollierten Studie liegt deutlich darunter. Dieses Verhalten liegt in den meisten Fällen (89 Prozent) in der Annahme begründet, dass das neue Arzneimittel gefährlich für das Kind sein könnte. Ebenso möchten viele Eltern nicht, dass ihr Kind einer vermehrten Belastung durch zusätzliche Arztbesuche ausgesetzt wird. Als weiterer Vorbehalt gegenüber einer Teilnahme an einer klinischen Studie (in Form einer klinischen Prüfung) wurden zusätzliche, evtl. schmerzhafte Untersuchungen genannt. Damit stellt u. a. die unzureichende Bereitschaft der Eltern, ihre Kinder an Studien teilnehmen zu lassen und damit der Einschluss von Kindern generell, insbesondere jedoch bei Studien zu seltenen Erkrankungen aufgrund extrem niedriger Fallzahlen, ein großes Problem dar.

Die Durchführung von klinischen Studien ist der Datenschutz bei genetischer Stratifizierung. Diese erlaubt unter Umständen eine von den Eltern nicht gewünschte Reidentifizierung des Patienten.

Schwierigkeiten treten außerdem bei chronischen Erkrankungen auf, deren Endpunkt-Unterschiede erst nach Jahren sicht- und darstellbar werden. Zudem gibt es in Europa aufgrund der demographischen Entwicklung immer weniger Kinder – bei einer steigenden Zahl an vom Gesetzgeber erforderlichen klinischen Studien gerade für diese Kinder. Hierdurch entsteht eine Konkurrenz der Kliniken, Kinder für klinische Studien für Arzneimittel mit gleicher Indikation zu gewinnen.

Regulatorische Hindernisse

Nach Auffassung des BPI sind weitere regulatorische Hindernisse in Form praxisferner Teilnahmebestimmungen ein Problem. So ist in Deutschland zum Beispiel die schriftliche Einwilligungserklärung beider Elternteile vor Studienbeginn erforderlich. Für akute, aber nicht lebensbedrohliche Erkrankungen wird der Minderjährige in der Regel nur von einem Elternteil zum Arzt begleitet. Auch die zunehmende Auflösung des typischen Familienverbands macht es oft schwierig, die Einwilligung beider Elternteile einzuholen. In anderen Ländern, wie zum Beispiel Spanien, reicht dagegen die Unterschrift eines Elternteils aus.

Austausch durch wirkstoffgleiche Arzneimittel für Erwachsene oder Rezepturarzneimittel

In fast allen europäischen Ländern werden die wenigen, speziell für Kinder zugelassenen rezeptpflichtigen Arzneimittel in der alltäglichen Verordnung bzw. Verabreichung durch wirkstoffgleiche Präparate für Erwachsene ausgetauscht. Dies geschieht nicht aufgrund medizinischen Sachverständes, sondern aus Gründen einer falsch verstandenen Kosteneinsparung. Auch in Deutschland kommt diese Praxis zur Kostenersparnis täglich vor: Statt eines Medikaments mit zugelassener Indikation für Kinder werden wirkstoffgleiche Produkte ohne speziell zugelassene Kinderindikation verordnet, auch wenn sie für diese Indikation weder eine Zulassung noch eine altersgerechte Darreichungsform oder entsprechende Dosierungsempfehlung für Kinder besitzen (off-label use). Auch die Verschreibung von Rezepturarzneimitteln nutzen Kinderärzte häufig. Den hohen Anforderungen an geprüfter Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit und vor allen Dingen auch der Notwendigkeit einer systematischen Erfassung von Nebenwirkungen im Rahmen eines Pharmakovigilanz-Systems werden Rezepturarzneimittel jedoch nicht gerecht. Speziell für Kinder zugelassene Fertigarzneimittel erfüllen diese Anforderungen hingegen.

Im Übrigen sind 65 Prozent der befragten Eltern bereit, eine Aufzahlung für Medikamente zu entrichten, wenn der Wirkstoff auch für Kinder geprüft und zugelassen wäre, so das Ergebnis der BPI-Umfrage.

PROBLEMSTELLUNG

Zulassung versus Frühe Nutzenbewertung

Die Zahl der an klinischen Studien teilnehmenden Kinder soll so gering wie möglich gehalten werden. Dies hat ethische, klinische und rechtliche Gründe (zum Beispiel Studien mit nicht-einwilligungsfähigen Studienteilnehmern, problematische Vergleichstherapien). Für die Bewertung, ob eine EU-Zulassung für ein Kinderarzneimittel erteilt werden kann, zieht die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) daher auch klinische Daten niedrigerer Evidenz und Literaturdaten heran. Soll dieses Kinderarzneimittel aber zum Beispiel in Deutschland in den Markt eingeführt werden, wird dieses pragmatische Verfahren der EMA allerdings zumindest für verschreibungspflichtige Arzneimittel durch nachgeschaltete Verfahren wie die Frühe Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) konterkariert. Für diese Präparate sind nach den bisherigen Erfahrungen hochwertige klinische Studien für die Bewertung des Zusatznutzens nach AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz) Voraussetzung, um mindestens einen beträchtlichen Zusatznutzen des neuen Medikaments für die Patienten bei den Bewertungsstellen in Deutschland (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen - IQWiG und G-BA) anerkannt zu bekommen.

Eine Angleichung der Evidenzanforderungen von G-BA und IQWiG an die pragmatischeren Anforderungen der EMA ist dringend erforderlich.

Quintessenz:

Es besteht dringender Handlungsbedarf, die Hürden für die Weiterentwicklung von bereits in der Erwachsenenpopulation bewährten Wirkstoffen für Kinder zu beseitigen und mit Fokus auf Patientensicherheit, Probandenschutz und Verbesserung der Versorgung, auch pragmatische Lösungswege und andere Möglichkeiten der Evidenzgenerierung anzuerkennen, um die Verfügbarkeit und letztendlich die Verordnung beziehungsweise Empfehlung von zugelassenen Kinderarzneimitteln zu erhöhen.

„Nur jeder Fünfte weiß, dass viele an Kindern und Neugeborenen angewendete Arzneimittel nicht für sie zugelassen sind.“



LÖSUNGEN

III. Lösungsansätze

Fachkreise diskutieren mittlerweile Methoden, mit denen auf anderen Wegen verlässliche Erkenntnisse gewonnen werden. So liefern zum Beispiel Extrapolationen zusätzliche Erkenntnisse, indem Wissenslücken durch Modellrechnungen geschlossen werden. Die Herausforderung besteht darin, neues Wissen durch bereits existierendes Wissen zu unterstützen.

Beispiele für die grundsätzliche Akzeptanz von Daten aus dem Evidenzbereich außerhalb von randomisierten klinischen Prüfungen (englisch: randomized controlled trial; RCT) bietet die EMA mit ihrer Definition von post-authorisation safety study (PASS) in Artikel 1 (Absatz 15) der Richtlinie 2001/83/EG oder Anwendungsbeispiele für Extrapolation im Bereich der Kinderarzneimittel mit dem „Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“^[8]. Weitere Beispiele für eine Evidenzgenerierung außerhalb von RCTs für Kinder- und Erwachsenen-Arzneimittel sind das PAES (post-authorisation efficacy study)-Konzept^[9] und die Ausführungen des Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zu NIS^[10].

IV. Evidenz und Evidenzgenerierung

Evidenzbasierte Medizin

Das lateinische Substantiv Evidentia ist mit dem deutschen Substantiv „Anschaulichkeit“ zu übersetzen. Evidenz bezeichnet aus philosophischer Sichtweise das dem Augenschein nach unzweifelbar Erkennbare oder die unmittelbare, mit besonderem Wahrheitsanspruch auftretende, vollständige Einsicht. Der philosophische Begriff Evidenz ist dabei nicht dem englischen Wort evidence in seiner Bedeutung von Beweis, Zeugnis, Ergebnis oder Beleg gleichzusetzen. Aus dem englischen evidence leitet sich die sogenannte „Evidenzbasierte Medizin“ (EbM) ab, die sich auf Informationen aus wissenschaftlichen Studien und systematisch zusammengetragenen klinischen Erfahrungen, die für oder gegen einen Sachverhalt sprechen, bezieht^[11].

Nach Haynes et al. (2002) ist die evidenzbasierte Medizin eine Schnittmenge aus aktueller Diagnose und Rahmenbedingungen wie aktuellem Stand der Forschung, klinischer Erfahrung und Expertise, Handlungen sowie Präferenzen des Patienten^[12]. Im Gesundheitsmarkt spielen Patientenpräferenzen insbesondere bei präferenzsensitiven Entscheidungen eine Rolle. Mit präferenzsensitiven Entschei-

„Evidenzgenerierung muss bei Kinderarzneimitteln auch ohne RCTs möglich sein.“



LÖSUNGEN

dungen sind Situationen gemeint, in denen sich Akteure zwischen Optionen, die jeweils mit bedeutenden Vor- und Nachteilen einhergehen, entscheiden und die für sie beste Variante auswählen müssen. Beispielsweise ist dies dann der Fall, wenn ein Patient sich zwischen zwei Behandlungsoptionen entscheiden muss, die zum Beispiel mit einem sehr unterschiedlich ausgeprägten positiven Effekt auf die Symptomreduktion einhergehen, dafür aber auch ein sehr unterschiedliches Nebenwirkungsprofil aufweisen. Patientenpräferenzen können von der soziodemografischen und krankheitsbezogenen Situation des Patienten sowie von wirtschaftlichen, kulturellen oder religiösen Einflüssen abhängen.

Die aus der EbM abgeleiteten Vorgaben legen auch das IQWiG und der G-BA bei von ihnen durchgeführten Bewertungen und Entscheidungen zur medizinischen Versorgung sowie den von der GKV zu erstattenden Leistungen zugrunde. Dabei taucht immer wieder das Problem der Definition der Kriterien der EbM auf.

Definitionen zur Evidenz

Definitionen und Kriterien zur Evidenz werden derzeit sehr unterschiedlich eingesetzt. Die Bundesärztekammer, das Centre for Evidence based Medicine der Universität Oxford, die Arbeitsgruppe GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), der G-BA sowie sogenannte Health Technology Assessment (HTA)-Organisationen wie das IQWiG haben keine übereinstimmende bzw. gemeinsame Einteilung. Ihnen gemeinsam ist lediglich, dass sie mehr oder weniger von der Einteilung nach Cochrane abweichen. So versteht das IQWiG unter Evidenz „Daten, die aus sorgfältig geplanten, gut durchgeführten, hochwertigen wissenschaftlichen Studien gewonnen wurden, wobei für verschiedene Arten von Fragen jeweils unterschiedliche wissenschaftliche Untersuchungsmethoden bzw. Studientypen zu nutzen sind“. Jedoch seien RCTs die bisher beste Möglichkeit für Interventionen. Gleichzeitig macht das Institut durch die Akzeptanz der Extrapolation im Fall des Kinderarzneimittels Hemangirol® mit dem Wirkstoff Propranolol deutlich, dass das höchste Evidenzlevel nicht in jedem Fall für jede Art von Fragen die hochwertigsten Antworten liefern kann und dafür manchmal besser beispielsweise epidemiologische Studien angewendet werden können. Laut Prof. Dr. Jürgen Windeler, Leiter des Instituts, sind alle Designs erlaubt, die valide Vergleiche liefern. Beispiele für Limitationen des Einsatzes von RCTs sind ethische Gründe, die gegen eine Randomisierung sprechen, die persönliche Haltung der Patienten und Finanzierungsprobleme. Gut konzipierte, aussagekräftige nicht-interventionelle Studien (NIS) sind dort eine notwendige Alternative, wo RCTs an Grenzen stoßen. Die Frage ist also: Welche Möglichkeiten gibt es, Evidenz vorzulegen, die nicht durch RCTs generiert wurde, die aber trotzdem sowohl von Zulassungsbehörden als auch IQWiG/G-BA im Fall der Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder akzeptiert wird?

Akzeptanz von Evidenz

Die Akzeptanz von Evidenz, die nicht durch RCTs generiert wurde, hängt von zahlreichen Umständen ab wie Lebensbedrohlichkeit, Häufigkeit der Erkrankung oder Vorhandensein von Alternativtherapien. Sie ist auch laufenden Änderungen unterworfen, zum Beispiel durch verbesserte Studienmethoden, aktualisierte Regularien oder neue Diagnostikmethoden. Zudem spielen auch qualitative Faktoren wie der Umfang verfügbarer klinischer Daten in der Indikation oder die bisherige Akzeptanz von Real-World-Daten in der speziellen Indikation oder in einer speziellen Patientenpopulation wie eben Kinder und Jugendliche eine Rolle. Die Wahrscheinlichkeit einer Berücksichtigung solcher Daten steigt und fällt mit der Qualität der Datengenerierung außerhalb von RCTs (bspw. im Rahmen einer NIS als einer möglichen Methode).

STRATEGIEN

V. Strategien zur Evidenzgenerierung in der Pädiatrie

Die regulatorische Anerkennung weiterer Möglichkeiten der Evidenzgenerierung neben RCTs wird sich aus Sicht des BPI positiv auf die Versorgungssituation mit der größten Wirkstoffgruppe in der Arzneimittelversorgung, den Altoriginalen, auswirken. Denn das erstattungspolitische Umfeld für Innovationen auf Basis bewährter Wirkstoffe mit Festbeträgen, Rabattverträgen und aut-idem ist in Deutschland derart abschreckend, dass Investitionen in Kinderarzneimittel häufig wirtschaftlich untragbar sind und somit zu selten in Angriff genommen werden können. Dies bedingt auch z.T. eine Behinderung der Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln für Erwachsene, da die anschließende Weiterentwicklung anhand eines PIP vom Kosten- und Ressourcenaufwand für die Firmen wirtschaftlich nicht tragbar ist.

Insbesondere im Bereich bewährter Wirkstoffe und Arzneimittel, die gemäß einer Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) speziell für Kinder zugelassen werden sollen, ist eine Verbesserung der Situation dringend erforderlich, damit Unternehmen eine wirtschaftliche Grundlage erhalten, diese Arzneimittel aus einer nicht zugelassenen in eine zugelassene Anwendung zu überführen.

Zwar gibt der aktuell geltende rechtliche Rahmen den Zulassungsbehörden schon heute die Möglichkeit, bereits vorliegende Daten, beispielsweise zur Sicherheit des Wirkstoffs, zu berücksichtigen. Die Verwendung von eigenen Daten zusammen mit Literaturdaten ist möglich, aber im Grundsatz nicht europäisch harmonisiert. Denn nur mit angemessenen Zulassungsanforderungen kann gewährleistet werden, dass vor allem für besondere Patientengruppen, wie zum Beispiel Kinder, weiterhin innovative Arzneimittel auf Basis bewährter Wirkstoffe entwickelt werden und deren Zulassung nicht durch überhöhte Anforderungen be- oder gar verhindert wird.

Es lassen sich unterschiedliche Herangehensweisen (Extrapolation, Evidenzgenerierung anhand neuer Modelle, Erfahrungswissen/Neunutzung/Alternativnutzung vorhandener Daten) betrachten. Im Idealfall sollte jedoch die Kombination des gewonnenen Wissens aus allen Bereichen berücksichtigt werden. Auch eine intensivere Forschungsförderung ist von Relevanz.

Forschungsförderung

Zusätzlich zu den auf den folgenden Seiten ausführlich dargestellten Vorschlägen für die Generierung von Evidenz muss an dieser Stelle noch die Forschungsförderung angesprochen werden. Gemäß Artikel 39 der Kinderarzneimittelverordnung sind die Mitgliedsstaaten aufgefordert, Anreize zur Unterstützung von Forschung, Entwicklung und Verfügbarkeit von Arzneimitteln für die pädiatrische Verwendung bereit zu stellen.

Bedauerlicherweise hat sich das Engagement der nationalen Forschungsförderinstitutionen, beispielsweise des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), auf diesem Gebiet in Grenzen gehalten. Dies hat mehrere Gründe. Zum einen erfolgt die Förderung der Wirkstoffentwicklung beim BMBF nicht konzentriert aus einer Hand. Diese wird von bis zu mittlerweile vier unterschiedlichen Referaten koordiniert. Zudem verlagerten sich die Schwerpunkte des vom BMBF koordinierten und umgesetzten Rahmenprogramms zur Gesundheitsforschung der Bundesregierung in jüngster Zeit in Richtung Medizintechnik, Onkologie und Antiinfektiva.

Eine nationale Forschungsförderrichtlinie mit dem Ziel, andere Methoden der Evidenzgenerierung bei der Erforschung und Entwicklung von Kinderarzneimitteln zu akzeptieren, ist eine optimale Ergänzung, die zu einer Verbesserung der Versorgung in der pädiatrischen Population führen wird.

Extrapolation

Eine Extrapolation von Wirksamkeitsdaten von Erwachsenen auf Kinder wird für chemisch definierte Arzneistoffe zum Beispiel mittels Daten bzgl. Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) versucht. Dieser PK/PD-basierte Ansatz ist in manchen Bereichen in der Regel nicht möglich, so dass dafür PK/PD-basierte Extrapolationen von Erwachsenenendaten auf Kinder hier nicht in Betracht kommen.

Eine mögliche Option ist hier ein Konzept basierend auf einer vorläufigen Zulassung mit anschließender NIS-basierter iterativer Extrapolation der klinischen Evidenz auf weitere Altersgruppen. Erwachsenenendaten für ein bereits zugelassenes Präparat, die aufgrund nachweisbarer Ähnlichkeit auf die nächst jüngere Altersgruppe (zum Beispiel 16-18 Jahre) extrapoliert werden können, sind Ausgangspunkt für eine Zulassung, die mit der Auflage gewährt wird, dass weitere Daten im Rahmen einer gut dokumentierten NIS generiert werden. Sobald für diese Altersgruppe ausreichende Evidenz

gezeigt werden konnte, kann auf die nächste, sich anschließende Altersgruppe extrapoliert werden (age staggered approach), usw. Dies steht im Einklang mit den aktuellen Vorschlägen der EMA Scientific Guidance bzgl. PAES ^[8].

Außerdem ist es notwendig, dass sowohl private als auch öffentliche Forschungs- und Entwicklungseinrichtungen weitere alternative Extrapolationsmodelle generieren, die eingesetzt werden können.

Erfahrungswissen/Neunutzung/Alternativnutzung vorhandener Daten

Für Präparate, die seit langem etabliert und auf dem Markt sind, existiert in der Regel ein breites Erfahrungswissen. Leider wurden diese Erkenntnisse bislang nur ansatzweise systematisch dokumentiert.

Daten zur Arzneimitteltherapie von Kindern sollten verstärkt in europäischen Registern erfasst werden – in sogenannten Register-Studien, eine weitere Form von NIS. Insbesondere beim off-label-Gebrauch ist eine systematische Erfassung unerlässlich. In Register-Studien können Daten zu Therapie und Diagnose aus dem Behandlungsalltag untersucht werden und wissenschaftliche Evidenz auch jenseits von randomisierten, kontrollierten Studien gewonnen werden. So können umfassende Untersuchungen zum Sicherheitsprofil von Arzneimitteln, zu Krankheitszuständen, Therapieoptionen, Therapiekosten oder aber auch – was politisch und gesellschaftlich von großem Interesse ist – zur Lebensqualität durchgeführt werden.

Neben der Berücksichtigung des Erfahrungswissens besteht auch die Möglichkeit, anhand der Verwendung von Datenquellen wie Verordnungszahlen, Pharmakovigilanzdaten und Verkaufszahlen Bewertungen zu erstellen, die zur Zulassung des jeweiligen Arzneimittels beitragen können. Dafür kann zum Beispiel die Anzahl der verkauften Packungen umgerechnet in Tagesdosen der Anzahl der gemeldeten Nebenwirkungen im vergleichbaren Zeitraum gegenüber gestellt werden. Anhand von Verordnungsdaten kann gezeigt werden, bei welchen Altersgruppen und für welche Indikationen das Produkt verwendet wird. Solche Bewertungen wurden bereits von Behörden als Beleg für die Sicherheit eines Kinderarzneimittels akzeptiert.

Zur Sicherheit von bewährten Wirkstoffen liegen oftmals – siehe oben – auch umfangreiche Informationen zur Pharmakovigilanz vor, die in den Pharmakovigilanz-Datenbanken der pharmazeutischen Hersteller erfasst werden. Alle diese Informationen können genutzt werden, um ein Sicherheitsprofil des Produktes zu erstellen und auf dessen Basis eine Zulassung für bestimmte Altersgruppen zu erteilen.



„Daten zur Arzneimitteltherapie von Kindern müssen systematisch genutzt werden.“

LITERATURVERZEICHNIS

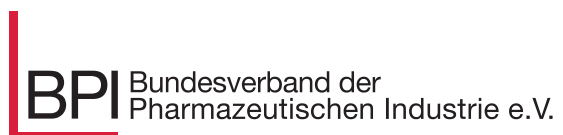
1. Kinderarzneimittel: EU-Verordnung regelt Anforderungen, in Pharmazeutische Zeitung, Ausgabe 25/2009 (<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=30132>)
2. Coppini R, Simons SHP, Mugelli A, Allegaert K. Clinical research in neonates and infants: Challenges and perspectives. Pharmacological Research 2016; 108:80-87.
3. Cuzzolin L, Agostino R. Off-label and unlicensed drug treatments in Neonatal Intensive Care Units: an Italian multicentre study. European Journal of Clinical Pharmacology 2016; 72(1):117-123.
4. Knopf H, Wolf IK, Sarganas G, et al. Off-label medicine use in children and adolescents: results of population-based study in Germany. BMC Public Health 2013; 13:631.
5. Afentaki A. Arzneimittel für Kinder und „Off-Label Use“ 5 Jahre nach Inkrafttreten der EU-Verordnung (EG) Nr. 1901/2006: Ein Zwischenstand. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2014; 57(9):1111-1119.
6. Richey RH, Hughes C, Craig JV, et al. A systematic review of the use of dosage form manipulation to obtain required doses to inform use manipulation in paediatric practice. International Journal of Pharmaceutics 2017; 518(1-2):155-166.
7. Repräsentative Umfrage des BPI zum Thema Kinderarzneimittel im Februar 2015, Präsentation: <https://www.bpi.de/de/service/publikationen/seite/2>
8. EMA: Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development – Draft: (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500236640.pdf), 9. Oktober 2017.
9. EMA: Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies: (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/12/WC500219040.pdf), 12. Oktober 2016.
10. Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen (AWB) vom 7. Juli 2010. <http://www.pei.de/DE/infos/pu/genehmigung-klinische-pruefung/anwendungsbeobachtungen/awb-planung-durchfuehrung-auswertung/empfehlungen/awb-empfehlungen-2010-inhalt.html?nn=6144462>
11. Wikipedia: Evidenz (<https://de.wikipedia.org/wiki/Evidenz>)
12. Lehrbuch Versorgungsforschung – Systematik – Methodik – Anwendung. Hrsg. Pfaff, Neugebauer, Glaeske, Schrappe, 2011, Schattauer GmbH.

Impressum

Herausgeber: Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie (BPI) e.V.

Bildnachweis: Shutterstock S. 1 / Oksana Kuzmina,
S. 5 / funnyangel, S. 13 / Sergei Telegin,
S. 17 / Daria Chichkareva
Fotolia: S. 9/ seventyfour S. 21/ seventyfour
Mehr unter [bpi/positionen](https://www.bpi.de/de/service/publikationen/seite/2)

Stand Juni 2019



**Bundesverband der Pharmazeutischen
Industrie (BPI) e.V.**

Friedrichstraße 148
10117 Berlin

Tel.: (0 30) 2 79 09 - 0
Internet: www.bpi.de