

# POSITIONSPAPIER

Verbesserung der medizinischen  
Versorgung für Kinder und Jugendliche –  
Problem: Sicherheit der Arzneimitteltherapien

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



## POSITIONSPAPIER

# Verbesserung der medizinischen Versorgung für Kinder und Jugendliche - Problem: Sicherheit der Arzneimitteltherapien

## Aktuelle Situation

Eltern wägen sich meist in Sicherheit, wenn sie ihren Kindern Medikamente geben, denn sie gehen davon aus, dass die Präparate ausreichend auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit untersucht und von behördlicher Seite zugelassen worden sind. Die Realität ist aber, dass viele Arzneimittel aufgrund regulatorischer Vorgaben von Politik und Behörden nur für Erwachsene zugelassen sind und damit keine systematische Prüfung bei Kindern stattgefunden hat. Die fehlenden wirtschaftlichen Anreize und unsicheren beziehungsweise wirtschaftlich untragbaren Erstattungsansichten hemmen die Investitionen der pharmazeutischen Industrie in die Entwicklung von Kinderarzneimitteln.

Das Ergebnis ist, dass für viele Indikationsgebiete nur wenige oder gar keine für Kinder und Jugendliche zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen. Somit sind Kinderärzte häufig darauf angewiesen, Präparate, die nur für Erwachsene zugelassen sind, bei Kindern und Jugendlichen anzuwenden. Das heißt, dass zwar zugelassene Fertigarzneimittel verordnet werden, diese jedoch außerhalb des in der Zulassung von den Behörden genehmigten Gebrauchs eingesetzt werden (sogenannter „off-label use“). Dies kann neben den Patientengruppen auch die Indikation und Dosierung betreffen. Eine Studie des European Network on Drug Investigation in Krankenhäusern unterschiedlicher Staaten ergab beispielsweise, dass 39 % aller an Kinder verabreichten Arzneimittel nicht für pädiatrische Zwecke ausgewiesen waren. In deutschen Krankenhäusern liegen bei rund 50 % der Kindern zur Verfügung gestellten Medikamente keine Daten zur Verträglichkeit und Anwendungssicherheit vor.

Aufgrund der wirtschaftspolitischen Rahmenbedingungen fehlt es an wissenschaftlichen Daten sowie evidenzbasiertem Wissen um die Wirkungen, Sicherheit, Nebenwirkungen und Dosierungen bei Arzneimitteln, die nicht gemäß ihrer Zulassung bei Kindern eingesetzt werden. Daher müssen sich die Kinderärzte bei der Verordnung nach Erfahrungs- und Schätzwerten richten. Dies kann zu erheblichen Risiken führen, da Kinder keine kleinen Erwachsenen sind. Sie stellen eine außerordentlich heterogene Bevölkerungsgruppe (von Frühgeborenen bis Adoleszenten) dar und benötigen aufgrund ihrer alters- und entwicklungsabhängigen Unterschiede zu Erwachsenen im Hinblick auf die Anwendbarkeit von Arzneimitteln eine besondere Beachtung. Häufig fehlt es auch an kindgerechten Darreichungsformen.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Die Präparate, die bei Kindern eingesetzt werden, müssen somit den speziellen Bedingungen der Physiologie, des Stoffwechsels und pathophysiologischer Vorgänge im kindlichen Organismus Rechnung tragen, denn der pädiatrische Patient unterscheidet sich darin deutlich vom erwachsenen Patienten. Dosis und Wirkung der verabreichten Medikamente verhalten sich bei ihnen nicht proportional zu Körpergewicht oder -volumen. Unerwünschte Wirkungen bzw. Nebenwirkungen jeglicher Art sind nicht selten die Folge des Einsatzes der an Kindern nur unzureichend geprüften Arzneimittel, die zudem nicht systematisch erfasst werden.

**Aus dieser Situation heraus entstand die Forderung nach der Entwicklung von mehr Kinderarzneimitteln, nach mehr Forschung und Entwicklung auf diesem Gebiet sowie der Reduzierung des off-label use im Bereich der Pädiatrie.**

Die EU-Kommission hat 2007 mit der neuen Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 (sog. Kinderarzneimittelverordnung) die Versorgung von Kindern mit Arzneimitteln verbessern wollen. Neben Anreizen und Auflagen für die Industrie bezüglich der Medikamentenentwicklung mit neuen Wirkstoffen wurde für die in der Pädiatrie häufig verwendeten bewährten Arzneimittel ohne Patentschutz eine neue Art des Verwendungsschutzes geschaffen, die sogenannte „Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA)“.

Die von der EU geschaffenen Anreize, die Medikamentenversorgung von Kindern zu verbessern, laufen bislang allerdings ins Leere, weil vielfach andere regulatorische Rahmenbedingungen oder Bestimmungen die Idee konterkarieren: Von 2007 bis Anfang 2014 wurde gerade eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung (PUMA) erteilt, was als klare Enttäuschung bezeichnet werden kann.<sup>2</sup> Mittlerweile ist für ein zweites Arzneimittel eine positive Stellungnahme durch das CHMP abgegeben worden, die Zulassung wurde im April 2014 erteilt.<sup>3</sup>

Anfang Juni 2013 publizierte die Europäische Arzneimittelagentur ein Dokument (EMA/250577/2013), das eine Zusammenfassung der in fünf Jahren gesammelten Erkenntnisse über die Auswirkungen der Kinderarzneimittelverordnung enthielt. Darin wird zudem die fast nicht existente PUMA-Rate einhellig als klare Enttäuschung bezeichnet. Selbst der Direktor für Kinderarzneimittel („Head of Paediatric Medicines“) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), Dr. Paolo Tomasi, erklärte 2013 die Ergebnisse in diesem Zusammenhang als „eher enttäuschend“.

Eine Enttäuschung, die die Gesundheitssysteme zu verantworten haben. Laut einer im Auftrag des BPI durchgeführten Analyse liegen die Gründe für dieses totale Versagen, die Sicherheit bei der Kindermedikation zu erhöhen, u. a. in dem in fast allen EU-Ländern weit verbreiteten Austausch von Arzneimitteln. Zwar ist ein Austausch in der Apotheke nicht möglich, da in der Regel kein gleiches Anwendungsgebiet vorliegt.<sup>4</sup> Doch obliegt es einem Arzt im Rahmen seiner Therapiefreiheit, ob er tatsächlich ein für die Pädiatrie weiterentwickeltes bewährtes Medikament oder eine kostengünstigere wirkstoffgleiche Alternative verordnet, die nicht für deren Anwendung bei Kindern geprüft wurde (und daher im „off-label use“ eingesetzt wird).

Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass auf Verordnung des Arztes in der Apotheke sogenannte Rezepturarzneimittel mit dem gleichen Wirkstoff hergestellt werden. Diese Rezepturarzneimittel sind in der Regel ebenfalls kostengünstiger, werden allerdings den hohen Anforderungen an geprüfte Qualität, Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und der systematische Erfassung von Nebenwirkungen im Rahmen eines Pharmakovigilanzsystems nicht gerecht, so wie es für zugelassene pädiatrische Fertigarzneimittel der Fall wäre. Eine Umgehung des bestehenden Austauschverbots über die oben dargestellten Wege muss daher gezielt durch entsprechende gesetzliche Regelungen verhindert werden.

<sup>2</sup> Bei diesem Präparat handelt es sich um Buccolam<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Midazolam zur Behandlung von länger anhaltenden, akuten Krampfanfällen bei Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen – ursprünglich wurde der Wirkstoff nur in der Anästhesie und im Rettungsdienst als Bestandteil der Narkose eingesetzt.

<sup>3</sup> Hemangiol<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Propranolol zur Behandlung des infantilen Hämangioms, auch Blutschwämmchen genannt. Propranolol wird in der Erwachsenenmedikation als Betablocker gegen arterielle Hypertonie eingesetzt.

<sup>4</sup> § 129 (1), Satz 2 SGB V

## Verbesserung der medizinischen Versorgung für Kinder und Jugendliche – Problem: Sicherheit der Arzneimitteltherapien

### Mittel und Wege für eine Verbesserung der Kinderarzneimittelversorgung in Deutschland

Das erstattungspolitische Umfeld mit Festbeträgen, Rabattverträgen und aut-idem ist derzeit in Deutschland wirtschaftlich derart abschreckend, dass Investitionen in Kinderarzneimittel wirtschaftlich untragbar erscheinen und somit zu selten in Angriff genommen werden.

Insbesondere im Bereich bewährter Wirkstoffe und Arzneimittel, die gemäß einer PUMA speziell für Kinder zugelassen werden sollen, ist eine Verbesserung der Situation dringend erforderlich, um diese Arzneimittel aus einer nicht-zugelassenen in eine zugelassene Anwendung zu überführen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat auf seiner Sitzung am 20. Oktober 2011 u.a. beschlossen, dass Arzneimittel, die gemäß Artikel 38 Absatz 1 der Kinderarzneimittelverordnung eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung erhalten haben, automatisch als „Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen“ gelten und diese somit der Frühen Nutzenbewertung unterzogen werden.

Eine Änderung der Rahmenbedingungen sieht der BPI als unbedingt erforderlich und wichtig an. Die Frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V ist nicht 1:1 auf Kinderarzneimittel übertragbar, und der BPI weist auf die dringende Notwendigkeit hin, hier Regelungen zu schaffen, die diesen besonderen Arzneimitteln angemessen sind. Denn die Methodik der Frühen Nutzenbewertung zielt nämlich auf neue Wirkstoffe ab und setzt Zulassungsstudien voraus. PUMAs können allerdings im Bereich bewährter Wirkstoffe auf Basis von Brückenstudien und Literaturdaten beurteilt und auch auf Basis von nur einer pivotalen Studie zugelassen werden. Dabei stellt sich die ethische Problematik besonders im Hinblick auf Probandenzahl, Studiendesign und mögliche Komparatoren, die den Anforderungen der Nutzenbewertungssystematik in vielen Fällen nicht werden genügen können. Eine extrem hohe Anzahl von Kindern muss EU-weit infolgedessen an zusätzlichen klinischen Studien teilnehmen. Eltern werden jedoch einer Teilnahme ihrer Kinder an Studien erfahrungsgemäß nur in geringem Umfang zustimmen, solange die Krankheit, für die das zu untersuchende Arzneimittel eingesetzt werden soll, nicht lebensbedrohlich ist. Zudem werden Daten zur Dosierung in den verschiedenen Kinderpopulationen erhoben, was bisher im off-label use weitgehend vernachlässigt wird (Kinder brauchen teilweise eine höhere Dosierung!).<sup>5</sup> Auch die Entwicklung altersspezifischer Darreichungsformen gehört zum Entwicklungsprogramm.<sup>6</sup>

<sup>5</sup> Wenn das Kind nur die Hälfte dessen wiegt, was ein Erwachsener auf die Waage bringt, dann erhält es nur die halbe Erwachsenendosis – so eine verbreitete Faustformel. Da jedoch bei Kindern und vor allem bei Säuglingen die Gesamtkörperclearance (Maß für die Ausscheidungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffes mit der Einheit [Volumen/Zeit]) im Verhältnis zum Körpervolumen deutlich höher liegt als bei Erwachsenen, besteht die Gefahr einer Unterdosierung.

<sup>6</sup> Hier wird somit ein wirklicher Zusatznutzen geschaffen – der durch die Methodik der derzeitigen Frühen Nutzenbewertung allerdings nicht abgebildet werden kann, da diese „Nutzen“ sehr eingeschränkt definiert und beispielsweise Verbesserungen der Darreichungsform nicht in ihrer Bewertung eines Zusatznutzens berücksichtigt.

### Der BPI fordert daher:

1. Bezogen auf die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und die Erstattungsregelungen in Deutschland sollte der Zusatznutzen bereits durch die PUMA-Zulassung als gegeben anerkannt werden, da Produkte aus dem off-label use in ein behördlich geprüftes, zugelassenes Kinderarzneimittel überführt werden.
2. Das Ausmaß des Zusatznutzens soll direkt mindestens als „beträchtlich“ eingestuft werden, da eine nicht zugelassene Anwendung (off-label use) in eine zugelassene Anwendung überführt wird.
3. Die Nutzenbewertung für Kinderarzneimittel soll aufgrund ihrer Besonderheiten und ihrer großen Bedeutung mit angepassten Vorgaben in der Verfahrensordnung des G-BA die Punkte 1. und 2. aufgreifend gewürdigt werden und die Anforderungen an die Dossiers den in der Zulassung geforderten Unterlagen angepasst werden.
4. Arzneimittel mit einer PUMA-Zulassung sollen nicht bestehenden Festbeträgen (Erstattungsobergrenzen in der gesetzlichen Krankenversicherung) zugewiesen bzw. diese Produkte grundsätzlich vom Einbezug in Festbetragsgruppen ausgeschlossen werden (Aufnahme in die Substitutionsausschussliste).
5. Wenn ein Wirkstoff in einem für Kinder zugelassenen Arzneimittel verfügbar ist, sollte nur dieses Arzneimittel bei Kindern zum Einsatz kommen.
6. Bei Vorhandensein eines Fertigarzneimittels für die Kinderindikation soll der Einsatz von Rezepturarzneimitteln (Medikamente, die in der Apotheke hergestellt werden) unterbleiben. Fertigarzneimittel sind auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit geprüft worden, werden kontinuierlich überwacht (Pharmakovigilanz) und berücksichtigen systematisch Haftungsaspekte.
7. Für die Punkte 5. und 6. soll die Erstattung von im off-label use verwendeten Medikamenten, die an Kindern verschrieben werden, unterlassen werden, wenn ein adäquates Fertigarzneimittel zur Verfügung steht. Ein Anreiz für Ärzte, für Kinder geprüfte und zugelassene Wirkstoffe zu verordnen, wäre eine Herausnahme von Kinderarzneimitteln aus der Wirtschaftlichkeitsprüfung der ärztlich verordneten Leistungen.
8. Zur Erhöhung des Anreizes für Hersteller, sich verstärkt der Weiterentwicklung bewährter Wirkstoffe speziell für Kinder zu betätigen, sollte ein durchsetzbarer Daten- und Vermarktungsschutz analog der für Arzneimittel für seltene Krankheiten („Orphan Drugs“) gewährten Marktexklusivität ausgestaltet werden.
9. Als Basis für die Preisverhandlungen sollen lediglich die europäischen Vergleichspreise herangezogen werden, um Herstellern eine Honorierung der aufgewendeten Forschungs- und Entwicklungskosten zu gewährleisten.

Verbesserung der medizinischen Versorgung für Kinder und Jugendliche –  
Problem: Sicherheit der Arzneimitteltherapien


Berlin, November 2014

**An diesem Positionspapier wirkte die BPI-AG „Future for Kids“ mit:**

RA Markus Ambrosius, Sträter Rechtsanwälte  
Dr. Aldo Ammendola, MBA, Bionorica SE  
Dr. Wolfgang Berger, Biologische Heilmittel Heel GmbH  
Wilfried Dierkes, Diapharm GmbH & Co. KG  
Careen Fink, Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH  
Prof. Dr. Marietta, Kaszkin-Bettag, PharmaLex GmbH  
Petra Klement, Deutsche Homöopathie-Union DHU-Arzneimittel GmbH & Co. KG  
Dr. Stephan Köhler, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG  
Dr. Verena Bieneck, Desitin Arzneimittel GmbH  
Dr. Hilke Müller, Ardeypharm GmbH  
Dr. Inke Nitz, Desitin Arzneimittel GmbH  
Dunja Pfeiffer, Pierre Fabre Pharma GmbH  
Kurt Reinecke, Desitin Arzneimittel GmbH  
Iris Rösch, Leti Pharma GmbH  
Dr. Kristina Röschmann, G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG  
Dr. Angelika Sager, Leti Pharma GmbH  
Prof. Dr. Barbara Sickmüller  
Melanie Staiger, WALA-Heilmittel GmbH  
Dr. Barbara Sterner, WELEDA AG  
Dr. Jörg Strähle, Biologische Heilmittel Heel GmbH  
Dr. Inga Trompetter, Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH  
Prof. Dr. Markus Veit, i.DRAS GmbH  
Dr. Bettina Vinson, Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH  
Dr. Elke von Kleist, B. Braun Melsungen AG  
Herbert Wartensleben, Anwaltskanzlei Wartensleben  
Dr. Beate Wulff, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

**Die BPI-AG „Future for Kids“ wird betreut von:**

Dr. Nicole Armbrüster  
Dr. Jens Peters  
Dr. Pablo Serrano



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

Bundesverband der Pharmazeutischen  
Industrie (BPI) e.V.

Friedrichstraße 148  
10117 Berlin

Tel.: (0 30) 2 79 09 - 0  
Fax: (0 30) 2 79 09 - 3 61

E-Mail: [info@bpi.de](mailto:info@bpi.de)  
Internet: [www.bpi.de](http://www.bpi.de)