

## DPhG Jahrestagung 2008 Phytopharmaka in der Pädiatrie

Pflanzliche Kinderarzneimittel  
im Spannungsfeld zwischen Behörden,  
Industrie und Patient

Prof. Dr. Hanns Häberlein, Universität Bonn

## Kinder als Patienten

- In Europa leben ca. 80 – 100 Mio. Kinder
- Anspruch auf kindgerechte Therapie
- 50 – 90 % aller Arzneimittel werden nach Schätzungen der Europäischen Kommission „off-label“ für Kinder verordnet  
(in Abhängigkeit vom Therapiegebiet)

## Verordnung EC 1901/2006 - Ziele

- In Kraft seit dem 26.01.2007 in allen EU-Staaten
- Kindern hochwertige, sichere und wirksame Arzneimittel zur Verfügung stellen zu können.
- Eine nicht sachgerechte Behandlung von Kindern z.B. durch Über- oder Unterdosierung, ungeeignete Darreichungsformen oder unzureichend geprüfte Dosierungsempfehlungen zu vermeiden

## Verordnung EC 1901/2006 - Forderung

- Kernforderung der Verordnung:  
Für jedes neu zuzulassende Arzneimittel muss ein pädiatrisches Prüfkonzept (PIP) mit den Zulassungsunterlagen vorgelegt werden, in dem das geplante Entwicklungsprogramm für die Anwendung an Kindern beschrieben wird.
- Ausnahme:  
Generika, Arzneimittel mit „well established use“, Homöopathika, traditionelle pflanzliche Arzneimittel sowie „biosimilars“

## Kinder in klinischen Studien

### Herausforderungen der Rekrutierung

- Einwilligung der Eltern an Studienteilnahme erforderlich.
  - Wunsch der Eltern nach geprüften Arzneimitteln steht häufig die Befürchtungen vor der Teilnahme des Kindes an einer klinischen Prüfung (Placebo) gegenüber
- Pädiatrische Patientenpool ist begrenzt
  - Zukünftig werden jedoch deutlich mehr Studien an Kindern durchgeführt werden müssen!
- Verordnung EC 1901/2006 sieht Prüfung in allen fünf pädiatrischen Altersgruppen vor (Frühgeborene, Neugeborene, Kleinkinder, Kinder, Heranwachsende)
  - Ist dieses System immer sinnvoll anwendbar?

## Kinder in klinischen Studien

- Da es „Kinder“ als Gruppe im Sinne der Verordnung nicht gibt, sind klinische Studien an Kinder häufig aufwändiger und auch kostenintensiv.
- „return of investment“ häufig fraglich, da es hinsichtlich der Vermarktung generell weniger pädiatrische als erwachsene Patienten gibt.

## Wirtschaftliche Faktoren

- Die mit einem PIP (*paediatric investigation plan*) verbundenen Kosten für
  - den PIP an sich
  - die Durchführung der resultierenden Studien
  - den administrativen Aufwandbelaufen sich Schätzungen zufolge auf ca. 1 bis 7 Mio. € pro Wirkstoff

## Finanzielle Anreize der Verordnung

- Für neue oder noch patentgeschützte Substanzen
  - Zusätzlich 6 Monate Patentschutz Erweiterung (SPC, *supplementary patent certificate*)  
*Phytos selten Patent geschützt*
- Für nicht mehr patentgeschützte Substanzen
  - Spezieller neuer Zulassungstyp (PUMA, *paediatric use marketing authorisation*)

## PUMA

- Falls eine PUMA erteilt wird, ist damit ein 10-jähriger Unterlagenschutz NUR für die pädiatrische Indikation gekoppelt
  - Im Gegensatz zu den 6 Monaten SPC ist hier die 10-jährige Schutzfrist an den positiven Studienausgang gebunden.
- Name des ursprünglichen Präparates kann verwendet werden
- Unterlagenschutz bedeutet nicht Marktexklusivität!

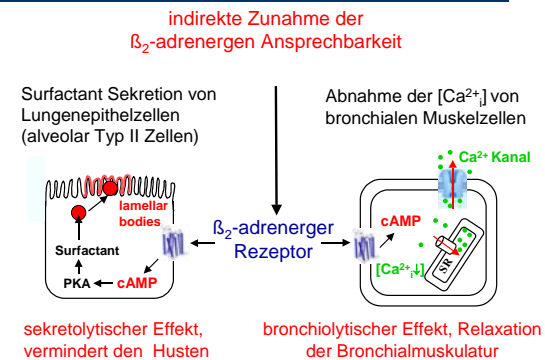
## Phytopharmaka im Markt

- Auch vor in Kraft treten der VO wurden Studien mit Phytopharmaka an Kindern durchgeführt
- *Beispiel:*  
Prospan® mit dem Wirkstoff Efeublättertrockenextrakt (DEV 5-7,5:1, Auszugsmittel Ethanol 30% (m/m))
- Angewendet zur Besserung der Beschwerden bei chronisch-entzündlichen Bronchialerkrankungen; akute Entzündungen der Atemwege mit der Begleiterscheinung Husten

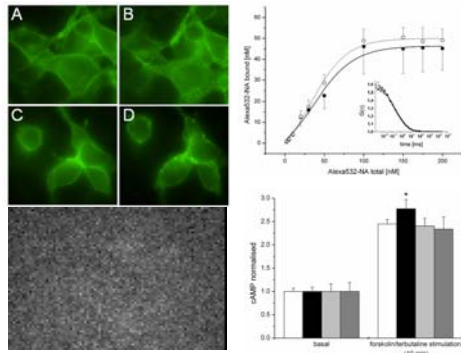
## Prospan®

- hier wurden 11 klinische Studien und Anwendungsbeobachtungen mit insgesamt ca. 6.000 Kindern sowie eine retrospektive Datenerhebung an über 52.000 Kindern durchgeführt
- Die kindgerechte (alkoholfrei, zuckerfrei) Darreichungsform Prospan® Hustensaft ist zugelassen für Kinder ab 0 Jahren.

## Prospan® - präklinische Forschung:



## Prospan® - präklinische Forschung: Wirkmechanismus auf molekularer Ebene



## Präklinische Forschung - Phytos

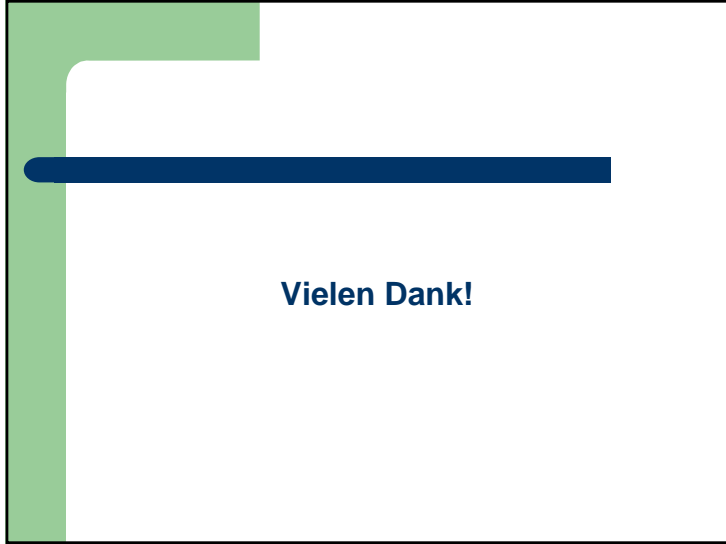
- Wird an Bedeutung gewinnen
- Wirkmechanismus auf molekularer Ebene beschreibt die Pharmakologie auf Zell- bzw. Organebene und lässt auf denkbare Nebenwirkungen schließen
- Ergänzende Grundlage für Design klinischer Studien an Kindern

## Fazit - Contra

- Die Verordnung bedeutet einen zusätzlichen finanziellen und personellen Aufwand für die Pharmaindustrie und die Behörden
- Preise der Medikamente steigen zu Lasten der GKV bzw. der Patienten
- Verschreibungsverhalten der Ärzte nicht direkt durch die Verordnung beeinflussbar

## Fazit - Pro

- Bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit der medikamentösen Therapien für Kinder
- Größere Auswahl an Therapieoptionen für den Pädiater
- Entlastung der GKV (z.B. durch kürzere Hospitalisierung und effizientere medikamentöse Therapien)
- Vergünstigungen als Ausgleich für die höheren Forschungs-Aufwendungen der Industrie.



**Vielen Dank!**