INSIGHT Health zur Verlängerung des Ergänzenden Schutzzertifikats bei Patenten

61 Substanzen: Bonussystem für pädiatrische Studien

Vor nunmehr elf Jahren, im Januar 2007, trat die EU-Verordnung über Kinderarzneimittel in Kraft. Zielsetzung war es, Arzneimittel für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen zur Verfügung zu stellen, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit speziell für diese Altersgruppe untersucht werden. Denn Marktkräfte alleine waren nicht in der Lage ausreichende Anreize für die Forschung und das Inverkehrbringen von pädiatrischen Arzneimitteln zu generieren. Daher wurde mit der EU-Verordnung ein System implementiert, welches Verpflichtungen und Boni für den pharmazeutischen Unternehmer umfasst. INSIGHT Health analysiert im vorliegenden Beitrag dieses System am Beispiel der Verlängerung des Ergänzenden Schutzzertifikates.

>> Der EU-Verordnung (EG Nr. 1901/2006) ging eine Studie der Europäischen Kommission voran. Demnach fehlt bei 50% der an Kinder und Jugendliche verabreichten Arzneimittel noch immer eine speziell auf diese Population beziehungsweise auf die jeweilige Indikation ausgerichtete Zulassung. Einzelerhebungen zufolge kommt dieser sogenannte Off-Label-Use in der Pädiatrie mit bis zu 80% am häufigsten auf Intensivstationen und in der Neonatologie vor. Die EU-Verordnung beinhaltet daher ein weitreichendes Paket von Maßnahmen für mehr Kinderarzneimittel. Zum einen soll damit das vorhandene Wissen über die Anwendung von Arzneimitteln an Kindern konsequent aufgearbeitet werden. Zum anderen soll sichergestellt werden, dass die Zielgruppe Kinder und Jugendliche obligatorisch in jedes klinische Entwicklungskonzept für einen neuen Wirkstoff mit eingeschlossen wird. Die EU-Verordnung soll die Umsetzung der folgenden drei Hauptziele unterstützen: Erstens die Förderung und Ermöglichung einer hochwertigen Forschung zur Entwicklung von Kinderarzneimitteln. Zweitens die Gewährleistung, dass die Mehrzahl der an Kinder verabreichten Arzneimittel in geeigneter Darreichungsform und Formulierung zugelassen werden und drittens die Verbesserung der Verfügbarkeit hochwertiger Informationen über Arzneimittel, die Kindern verabreicht werden. Daher muss seit 2008 jeder pharmazeutische Unternehmer pädiatrische Studien (Paediatric Investigation Plan, PIP) vorlegen, wenn ein Wirkstoff neu zur Zulassung eingereicht oder die Indikation eines bereits zugelassenen, noch patentgeschützten Arzneistoffes geändert wird. Von einem pädiatrischen Prüfkonzept befreit sind Generika, Arzneimittel mit mindestens 10-jähriger allgemeiner medizinischer Verwendung in der EU, Homöopathika sowie traditionelle pflanzliche Arzneimittel. Auch im Falle von Frei- oder Zurückstellungen von Studien erfolgt eine Befreiung von der Vorlage eines PIP.

PIP: Pflicht oder Befreiung

Pharmazeutische Unternehmer, die ein neues Medikament bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zulassen wollen, müssen mit dem pädiatrischen Komitee dieser Behörde einen PIP vereinbaren. Das pädiatrische Prüfkonzept verpflichtet sie, die Wirkungsweise des neuen Arzneimittels neben Erwachsenen auch bei Kindern zu untersuchen. Grundsätzlich enthält es Einzelheiten zum Zeitplan und zu den enthaltenen Maßnahmen, mit deren Hilfe Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels für pädiatrische Altersgruppen gewährleistet werden sollen. Bei einer positiven Studienlage wird dann zuerst die Zulassung für Erwachsene erteilt. Je nach Ergebnissen erfolgt daraufhin zusätzlich, aber nicht zwingend die Marktzulassung im pädiatrischen Bereich. Auch für bereits zugelassene Arzneimittel kann nachträglich eine pädiatrische Verwendung beantragt werden, genannt Paediatric use marketing authorisation (PUMA). Diese Erweiterung kann sich auf eine ausgewählte Altersgruppe, auf die gesamte Altersgruppe bis 18 Jahre oder auf eine kindgerechte Darreichungsform beziehen. Auch die PUMA erfordert pädiatrische Studien gemäß dem PIP, welcher zuvor ebenfalls vom pädiatrischen Komitee zu genehmigen ist. Es besteht für den pharmazeutischen Unternehmer in drei Fällen die Möglichkeit von der Einreichung eines Prüfkonzeptes befreit zu werden: Erstens wenn das Arzneimittel wahrscheinlich unwirksam oder unsicher bei Kindern ist. Zweitens, wenn die Krankheit nur bei Erwachsenen auftritt oder drittens wenn der beobachtete signifikante therapeutische Nutzen zu gering scheint oder dieser aufgrund von Durchführbarkeitsproblemen nicht nachgewiesen werden kann.

Der letztgenannte Befreiungsgrund kann vollständig für alle pädiatrischen Untergruppen und Indikationen oder nur teilweise ausgesprochen werden. Auch die Ausweitung über eine gesamte Wirkstoffklasse hinweg ist möglich und wurde in der Vergangenheit vorrangig in der Krebstherapie praktiziert. Unabhängig davon, ob ein PIP bei einer Neuzulassung vorgelegt werden muss oder für patentgeschützte oder patentfreie Medikamente nachträglich pädiatrische Studien durchgeführt werden, entstehen beim pharmazeutischen Unternehmer Aufwendungen. Daher räumt der Gesetzgeber für bereits zugelassene Arzneimittel Vergünstigungen in Form von

Übersicht zu SPC-Verlängerungen durch pädiatrische Studien

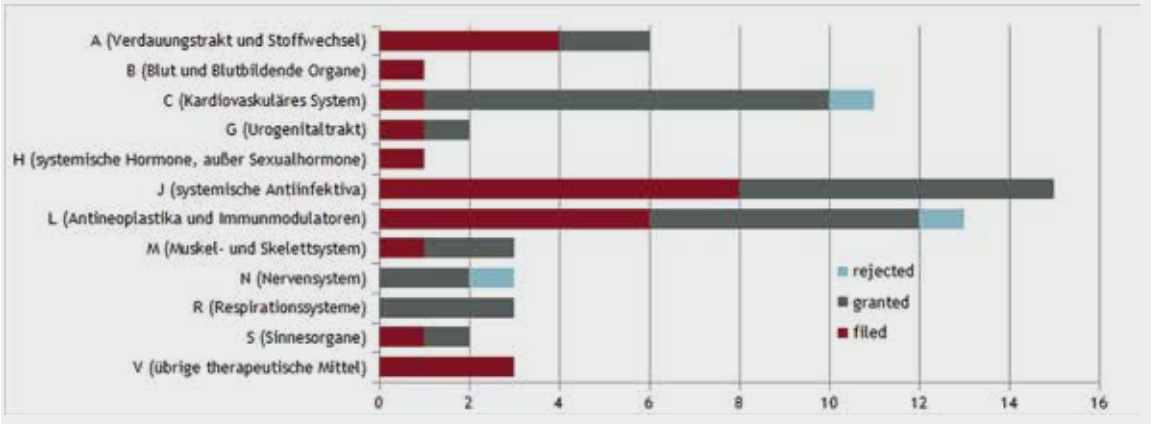


Abb. 1: Substanzen mit Verlängerung des Ergänzenden Schutzzertifikates (SPC) durch pädiatrische Studien aggregiert auf ATC 1-Level (nach EphMRA) mit Stand Mai 2018; Quelle: Patentdatenbank SHARK von INSIGHT Health.

Zitationshinweis

Zöller, E., Pieloth, K.: „61 Substanzen: Bonussystem für pädiatrische Studien“, in: „Monitor Versorgungsforschung“ (03/18), S. 14-15; doi: 10.24945/MVF.03.18.1866-0533.2076

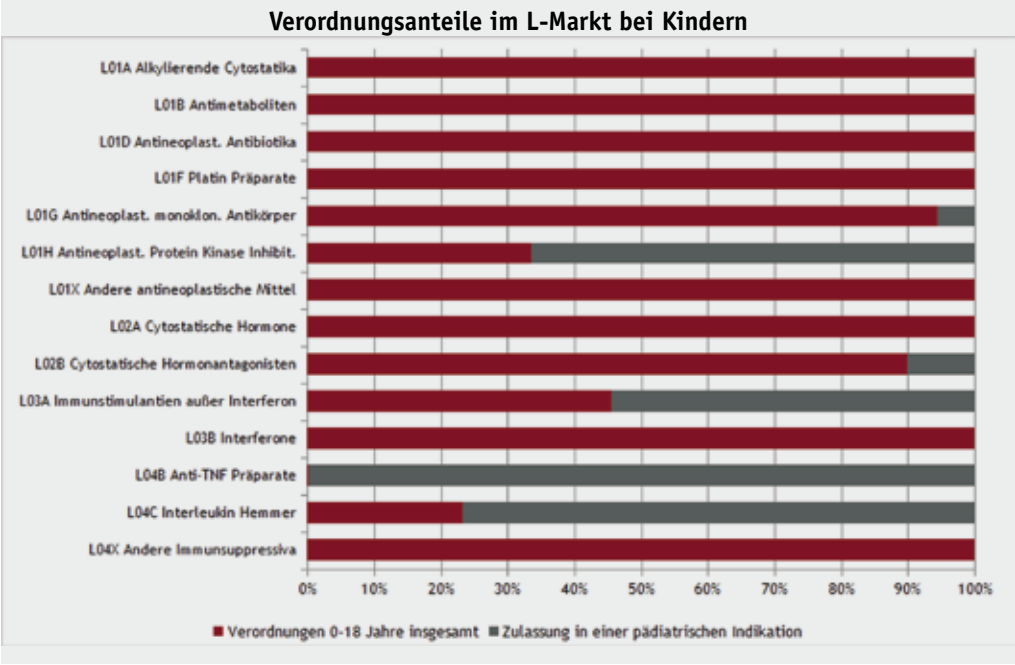


Abb. 2: Verordnungsanteile im L-Markt in der Altersgruppe von 0 bis 18 Jahren sowie Anteil der Verordnungen mit Zulassung in einer pädiatrischen Indikation im Jahr 2017; Quelle: Patient INSIGHTS, INSIGHT Health.

Marktexklusivitäten ein. Der finanzielle Mehraufwand wird demnach mit einer Verlängerung des Patents oder des Ergänzenden Schutzzertifikates (SPC) um sechs Monate belohnt. Voraussetzung ist, dass das Arzneimittel in allen Mitgliedstaaten zugelassen ist und zwar unabhängig davon, ob die Kinderstudien zu einer Zulassung führen oder nicht. Als Anreiz für Hersteller von nicht mehr patentrechtlich geschützten Arzneimitteln gilt bei einer zusätzlichen pädiatrischen Verwendung im Rahmen der PUMA ein Vermarktungsschutz von zehn Jahren.

61 Substanzen mit SPC-Verlängerung

Laut vfa und EU-Kommission erstrecken sich die entsprechenden Anträge oder Freistellungen schwerpunktmäßig auf die Bereiche Onkologie, Neurologie, Pulmologie, Kardiologie sowie die Immunologie mit dem Fokus auf Impfstoffe. Jedoch heißt eine große Anzahl an eingereichten, gebilligten Prüfkonzepten nicht automatisch eine große Anzahl an abgeschlossenen Prüfkonzepten. Sprich diese Einreichungen betreffen nicht nur die Genehmigung eines PIP an sich und eine eventuelle Zulassung im pädiatrischen Bereich, sondern auch deren Zurückstellung oder die Freistellung davon. Mit Hilfe der INSIGHT Health Patentdatenbank SHARK kann gezeigt werden, für welche Substanzen aufgrund einer pädiatrischen Studie eine Verlängerung des Ergänzenden Schutzzertifikats beantragt wurde. Die in die Auswertung eingeschlossenen Substanzen wurden getrennt nach ATC 1-Level betrachtet und hinsichtlich des Status der Bewilligung aufgeschlüsselt. Dabei wird zwischen erhalten (granted), beantragt (filed) oder abgelehnt (rejected) unterschieden.

Wie Abbildung 1 zeigt, befinden sich die meisten der insgesamt 61 analysierten Substanzen, die eine Verlängerung des Ergänzenden Schutzzertifikates beantragt oder erhalten haben, im Markt der systemischen Antiinfektiva, die vorwiegend zur Therapie von HIV sowie bei Hepatitis B und C eingesetzt werden. Gefolgt von 13 Substanzen im L-Markt, für die das SPC bereits bewilligt oder beantragt wurde. Lediglich für eine Substanz aus der Klasse der Antineoplastika und Immunmodulatoren wurde die Verlängerung abgelehnt. Drittstärkste Klasse bilden Substanzen aus dem C-Markt zur Therapie des kardiovaskulären Systems. Der Bericht der EU-Kommission zur 10-jährigen Einführung der EU-Verordnung über Kinderarzneimittel legt dar, dass nur 7% der abgeschlossenen PIP in der Onkologie zu finden sind. Damit verzeichnet dieses Therapiegebiet den geringsten Anteil. Eine Analyse des L-Marktes mit Hilfe der Patient INSIGHTS Datenbank, eingegrenzt auf das Patientenalter von 0 bis 18 Jahre, bestätigt diese Problematik und den dringenden Nachholbedarf (Abb. 2).

Zulassungshürden bei Kinderarzneimitteln

Studien mit Kindern sind in der Regel mit einem erheblichen Aufwand verbunden. Besonders schwierig gestaltet sich die Suche nach Teilnehmern: Die Patientengruppen sind klein, was die Studiendurchführung erschwert. Zudem stehen Eltern den Kinder-Studien oftmals sehr kritisch gegenüber. Unbefriedigend für die pharmazeutischen Unternehmer ist außerdem die Erlössituation: Viele ältere Medikamente sind mittlerweile niedrigpreisig oder in das Festbetragssystem eingeordnet. Bei einer Zulassungserweiterung beispielsweise durch eine eigene pädiatrische Darreichungsform erfolgt die Erstattung demnach bis zu einer festen Preishöhe. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass Ärzte wirkstoffgleiche, günstigere Konkurrenzprodukte statt der Medikamente mit pädiatrischer Zulassung verordnen. Damit stellt sich für die Hersteller patentfreier Medikamente aufgrund der zusätzlichen Forschungskosten die Frage nach dem Benefit.

Ausblick

Der Bericht der EU-Kommission aus dem Jahr 2017, der als Bestandsaufnahme zehn Jahre nach der EU-Verordnung veröffentlicht wurde, stellt fest, dass die Regularien die Entwicklung von Kinderarzneimitteln positiv beeinflussen. Die Anzahl an Studien mit minderjährigen Teilnehmern, die in der Regel dann eingebunden werden, wenn der neue Wirkstoff bereits an Erwachsenen getestet wurde, ist deutlich gestiegen. Der größte Fortschritt ist bei den neu zugelassenen Arzneimitteln festzustellen, da das pädiatrische Komitee von Anfang an aktiv an der Entwicklung und Konzeption der Studien beteiligt ist. Defizite werden in der Kinderonkologie aufgezeigt und so fordert das EU-Parlament bessere finanzielle Anreize für Pharmaunternehmen, um Entwicklungen von Medikamenten in diesem Bereich zu fördern. Einige Forscher kritisieren, dass das pädiatrische Komitee zu viele Ausnahmegenehmigungen erteilt und damit die Unternehmen aus der Pflicht nimmt, Kinderstudien durchzuführen. In Deutschland fördert der G-BA mit einem Zuschuss aus dem Innovationsfonds den Aufbau eines digitalen Informationssystems über Kinderarzneimittel, mit dem Ziel, die Sicherheit der pädiatrischen Arzneimitteltherapie zu erhöhen. Der Anstieg der pädiatrischen Forschung könnte dafür sorgen, dass der Off-Label-Use zurückgeht, wenn auch nicht in allen Therapiegebieten gleichermaßen. Tatsache ist, dass sich Forschung und Einwicklung nach wie vor primär an Erwachsenen und der Kraft des Marktes orientieren. Doch die vielen Anstrengungen in den letzten Jahren sowohl auf europäischer als auch auf nationaler Ebene können dabei helfen, die Versorgung von Kindern mit geeigneten Arzneimitteln weiter zu verbessern. <<

Autorinnen:
Esther Zöllner und Kathrin Pieloth*

* INSIGHT Health (vf@insight-health.de); Literatur bei den Verfassern