

**Erfassung vorhandener Daten****Erfassung des Arzneimittelgebrauchs bei Kindern**

Die KVO forderte die Mitgliedsstaaten auf, Daten über die derzeitige Anwendung von Arzneimitteln in der pädiatrischen Bevölkerung (In- und Off-Label-Use) zu sammeln und die Europäische Kommission bis zum 26. Januar 2009 entsprechend zu informieren (Artikel 42 KVO). Dies war und ist für alle Mitgliedsstaaten eine Herausforderung, da die vorhandenen Strukturen keine allgemein verbindlichen Vorgaben zur Ermittlung des Off-Label-Use zuließen. In Deutschland werden zu diesem Zweck Kinderkliniken, die Verbände oder Kammern der Apotheken und/oder niedergelassene und in Kliniken tätige Kinderärzte befragt.

**Vorlagepflicht für Daten aus bereits abgeschlossenen pädiatrischen Studien**

Gemäß Artikel 45 KVO mussten die Daten aus pädiatrischen Studien mit einem zugelassenen Arzneimittel, die bereits vor Inkrafttreten der KVO abgeschlossen wurden, der zuständigen Behörde vom Genehmigungsinhaber bis zum 26. Januar 2008 zur Bewertung vorgelegt werden. Die zuständige Behörde kann dann nach deren Auswertung die Fach- und Gebrauchsinformation aktualisieren und die Genehmigung entsprechend ändern. Dieser Aufforderung sind die Zulassungsinhaber nachgekommen. Die eingegangenen Informationen werden gegenwärtig von der EMA ausgewertet. Es ist vorgesehen, die wissenschaftliche Beurteilung der Daten im Rahmen des Paediatric-Worksharing-Programms durch die Koordinierungsgruppe [7] durchzuführen.

Ergebnisse aus klinischen Studien die die Verwendung eines zugelassenen Arzneimittels in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zum Gegenstand haben, müssen gemäß Artikel 46 KVO der zuständigen Behörde vom Genehmigungsinhaber innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der Studien vorgelegt werden. Dies gilt unabhängig davon, ob der Genehmigungsinhaber eine pädiatrische Indikation beantragen möchte oder nicht. Die zuständige Behörde kann die Fach- und Gebrauchsinformation und die Genehmigung entsprechend ändern. Die Beurteilung der Daten erfolgt auch hier nach

dem für Artikel 45 beschriebenen Paediatric-Worksharing-Programm.

**Klinische Prüfungen an Kindern und Jugendlichen**

Die grundsätzlichen Anforderungen an die Durchführung klinischer Prüfungen sind in der Richtlinie 2001/20/EG festgelegt. In dieser Richtlinie zur Guten Klinischen Praxis (GCP) wird in mehreren Artikeln auch auf die Besonderheiten der klinischen Prüfungen an Kindern und Jugendlichen hingewiesen. So bedarf es einer besonderen Sorgfalt bei der Einholung der Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung (Artikel 4 „Minderjährige“): Es muss einerseits die Einwilligung der(s) informierten (aufgeklärten) gesetzlichen Vertreter(s) vorliegen. Zudem muss die Teilnahme dem (mutmaßlichen) Willen des Minderjährigen entsprechen. Seine Zustimmung ist einzuholen, sobald ihm die Fähigkeit zugesprochen werden kann, eine altersgerecht formulierte Aufklärung durch pädiatrisch erfahrenes Personal zu erfassen. Diese Fähigkeit erlangen Kinder mit Erreichen des Vorschulalters. Es ist eine Dokumentation der Zustimmung erforderlich. Die Teilnahme kann jederzeit sowohl vom gesetzlichen Vertreter als auch vom Minderjährigen widerrufen werden.

Im klinischen Studien-Protokoll muss ausgeführt werden, wie die Risikoschwelle und der Belastungsgrad definiert und überprüft werden, damit die Studie für das Kind beziehungsweise den Minderjährigen mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden ist. Bezogen auf die erforderlichen Maßnahmen sind die (Schwere der) Erkrankung und der Entwicklungsstand des Kindes zu berücksichtigen. Dies soll eine kontinuierliche Studienteilnahme des Kindes gewährleisten.

Entsprechend GCP dürfen bei Kinderstudien keine Anreize oder finanzielle Vergünstigungen – abgesehen von einer Aufwandsentschädigung – gewährt werden. Die Höhe der Aufwandsentschädigung ist vor Studienbeginn festzulegen.

Zusätzlich wird für die Ethikkommissionen, die klinische Studien an Kindern genehmigen, pädiatrische Expertise entsprechend der Richtlinie 2001/20/EG gefordert. Seit 2004 sind diese Anforderungen im Arzneimittelgesetz (AMG) und der GCP-

Verordnung rechtsverbindlich umgesetzt [8, 9]. So wird in § 42 (1) AMG verlangt, dass für die Beurteilung von Kinderstudien spezielle pädiatrische Fachkenntnisse vorzuweisen und gegebenenfalls pädiatrische Sachverständige hinzuzuziehen bzw. entsprechende Gutachten zu erstellen sind.

§ 40 (4) AMG legt die allgemeinen Voraussetzungen für eine klinische Prüfung bei allen Minderjährigen, unabhängig von ihrem Gesundheitszustand, fest. Hervorzuheben ist, dass bei gesunden (!) Kindern ein Arzneimittel nur dann in der klinischen Prüfung verwendet werden darf, wenn es zum Erkennen oder zum Verhüten von Krankheiten bestimmt und es auch medizinisch indiziert ist. Für Impfstudien an gesunden Kindern ergeben sich **besondere Anforderungen an den Einsatz von Placebo** und das Studiendesign damit ein Individualnutzen erreicht werden kann. **Beispielsweise kann der Kontrollgruppe ein alternativer Impfstoff, der gegen eine andere als die untersuchte Erkrankung schützt, verabreicht werden.**

Reine Pharmakokinetik-Studien oder Arzneimittel-Interaktionsstudien sind bei gesunden Kindern nicht erlaubt.

§ 41 (2) AMG beschreibt die besonderen Voraussetzungen für klinische Prüfungen und bezieht sich speziell auf kranke Minderjährige. Mit der 12. AMG-Novelle wurde im § 41 (2) die umstrittene gruppennützige Forschung legalisiert, das heißt, hier muss die Studienteilnahme nicht mehr zwingend mit dem alleinigen, direkten (Individual-)Nutzen für das betroffene erkrankte Kind begründet werden. Vielmehr kann eine Teilnahme auch dann erlaubt sein, wenn die Gruppe der Kinder, die an der betrachteten Krankheit leidet, einen direkten Nutzen von der klinischen Prüfung hat. Bei angenommenem Gruppennutzen muss die Durchführung der klinischen Prüfung zudem für die Bestätigung bereits vorhandener Daten unbedingt erforderlich sein [§ 41 (2b) AMG]. Auch muss sich die Forschung auf einen klinischen Zustand beziehen, an dem der betroffene Minderjährige selbst leidet [§ 41 (2c) AMG]. Selbstverständlich darf auch hier nur die Forschung mit minimalen Risiken und minimalen Belastungen verbunden sein [§ 41 (2d) AMG].

**Wissenschaftliche Aspekte**

Die Ausgestaltung eines Prüfprotokolls wird von vielen Aspekten beeinflusst, unter