

„Sind Arzneimittel kindgerecht?“

Bedeutung des „Off Label Gebrauchs“ in der Pädiatrie: Ist off Label auch Off Knowledge?

vfa/Kindernetzwerk-Veranstaltung, Frankfurt, 06. Oktober 2015

Dr. Feras Khalil

/Prof. Dr. Stephanie Läer

Institut für Klinische Pharmazie und Pharmakotherapie,
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

1. Off-Label Gebrauch

- **Definition, Umgang**, Bedeutung
- Entwicklungspharmakologie

2. Off-Label ist nicht Off-Knowledge

- das Kinder-Worksharing Verfahren*
- die Paediatric Use Marketing Authorization (PUMA)*

* Teil der EU Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006

Off-label Gebrauch

Zulassungsüberschreitender Einsatz eines Arzneimittels für einen medizinischen Zweck außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Produktinformation.¹ **Grundsätzlich ist Ärzten eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln erlaubt.**

Unlizenzierter Gebrauch

Einsatz eines nicht zugelassenen Arzneimittels

Zulassungsüberschreitenden Einsatz eines Arzneimittels bezüglich ...

- **Indikationsbereiche**
- **Darreichungsform**
- **Dosierung**
- **Dosierungsintervall**
- **Art der Anwendung**
- **Anwendungsdauer**
- **Applikationsart**
- **Applikationsweg**
- **Alter der Patientengruppe**
- **etc.**

- **Einzelfallprüfung**
- **Erhöhte Aufklärungspflicht und Einverständnis des Patienten:** Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit noch nicht durch klinische Studien erwiesen; Sicherheitsgefährdung des Patienten
Arzt hat:
 - wirtschaftliche Haftung
 - Haftung für Komplikationen; Produkthaftung des Herstellers ist ungewiss
 - Haftung zivil- und strafrechtlich: bei Therapieversagen mit zugelassenem Arzneimittel dem Patienten die Chance auf Heilung verweigern

On-Label

ratiopharm GmbH **ASS-ratiopharm® 500 mg**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
ASS-ratiopharm® 500 mg
Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
Jede Tablette enthält 500 mg Acetylsalicylsäure.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Tablette
Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit einseitiger Kreuzbruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung
Falls nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Alter	Einzel-dosis	Tagesgesamt-dosis
Kinder 6 bis 14 Jahre	½–1 Tablette (entsprechend 250–500 mg Acetylsalicylsäure)	1½–3 Tabletten (entsprechend 750–1500 mg Acetylsalicylsäure)
Jugendliche und Erwachsene	1–2 Tabletten (entsprechend 500–1000 mg Acetylsalicylsäure)	3–6 Tabletten (entsprechend 1500–3000 mg Acetylsalicylsäure)

Die Einzeldosis kann, falls erforderlich, in Abständen von 4–8 Stunden bis zu 3-mal täglich eingenommen werden.



Off-Label

Keine On-Label-Daten vorhanden



Kawasaki-Syndrom

akute, fieberhafte, nekrotisierende Vaskulitis, Kinder jünger als 5 Jahre

Fachinformationen ASS;

Harden, A. et al. ; BMJ; 2009; 338:b1514;

On-Label

ASS-ratiopharm® 500 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
ASS-ratiopharm® 500 mg
Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
Jede Tablette enthält 500 mg Acetylsalicylsäure.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Tablette
Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit einseitiger Krasbruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung
Falls nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Alter	Einzel-dosis	Tagesgesamt-dosis
Kinder 6 bis 14 Jahre	½–1 Tablette (entsprechend 250–500 mg Acetylsalicylsäure)	1½–3 Tabletten (entsprechend 750–1500 mg Acetylsalicylsäure)
Jugendliche und Erwachsene	1–2 Tabletten (entsprechend 500–1000 mg Acetylsalicylsäure)	3–6 Tabletten (entsprechend 1500–3000 mg Acetylsalicylsäure)

Die Einzeldosis kann, falls erforderlich, in Abständen von 4–8 Stunden bis zu 3-mal täglich eingenommen werden.



Off-Label

Keine On-Label-Daten vorhanden

LEXICOMP DRUG REFERENCE HANDBOOKS



Jane W. Newburger, MD, MPH; Masato Taketomo, MD; Michael A. Geher, MD; Michael H. Gewitz, MD; Lloyd Y. Tsai, MD; Jane C. Burns, MD; Stanford T. Shalman, MD; Ann F. Bolger, MD; Faruq Hameed, MD; Robert S. Balaban, MD; Walter S. Wilson, MD; Larry M. Baddour, MD; Matthew E. Leviton, MD; Thomas J. Pallash, DGS; Donald A. Falace, DMD; and Kathryn A. Taubert, PhD

Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association

1. Off-Label Gebrauch

- Definition, Umgang, **Bedeutung**
- Entwicklungspharmakologie

2. Off-Label ist nicht Off-Knowledge

- das Kinder-Worksharing Verfahren
 - die Paediatric Use Marketing Authorization (PUMA)
-

Stationär Ambulant

UAW bei Label Verschreibungen	3.9%	1.4%
UAW bei Off-Label Verschreibungen	6%	3.4%

Off-Label Verordnungen zeigen einen erhöhten Anteil an unerwünschten Arzneimittelwirkungen

verschiedenen Bereichen der Kinderheilkunde

Off-Label Verordnungen (% der Patienten)

Kinderärzte ambulant

Bücheler R et al. 2002 BMJ 324:1311-1312

10-20%

Mühlbauer B et al. Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 25-31

Kinderärzte stationär

Conroy S et al. 2000 BMJ; 320:79-82

30-70%

Hsien L et al. Pharm World Sci 2008; 30:497-502

WIE WURDE DIE KIGGS-STUDIE GEMACHT?

Von 2003 bis 2006 führte das Robert Koch-Institut erstmals eine bundesweit repräsentative Untersuchung zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen durch, kurz KIGGS genannt. Nun erfolgte eine erste Wiederholerhebung. Die nachstehende Grafik erklärt die wichtigsten Schritte.



- **Arzneimittelgebrauch: 50,9% (8899/17450) Kinder/ Jugendl.**
- **Anzahl pro Patient: 1,62 (14588; 38,8% Selbstmedikation)**
- **Anzahl Off-Label Medikamente: 30%**
- **Anzahl Kinder mit mind. 1 Off-Label Gebrauch: 40,2%**

1. Off-Label Gebrauch

- Definition, Umgang, Bedeutung
- **Entwicklungspharmakologie**

2. Off-Label ist nicht Off-Knowledge

- das Kinder-Worksharing Verfahren
 - die Paediatric Use Marketing Authorization (PUMA)
-

Phytopharmaka



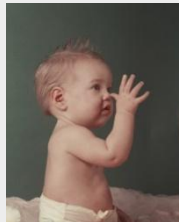
Erkrankung



Arzneimittel



Genetik



Alter



Ernährung

Geburt

3 Monate

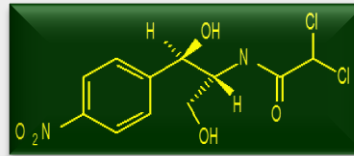


„Grau-Syndrom“

- bleiche („graue“) Hautfarbe
- aufgetriebener Leib
- Herzkreislaufkollaps

nach körporgewichtsadaptierter
Chloramphenicol Erwachsenenendosis

↓ Glukuronidierung

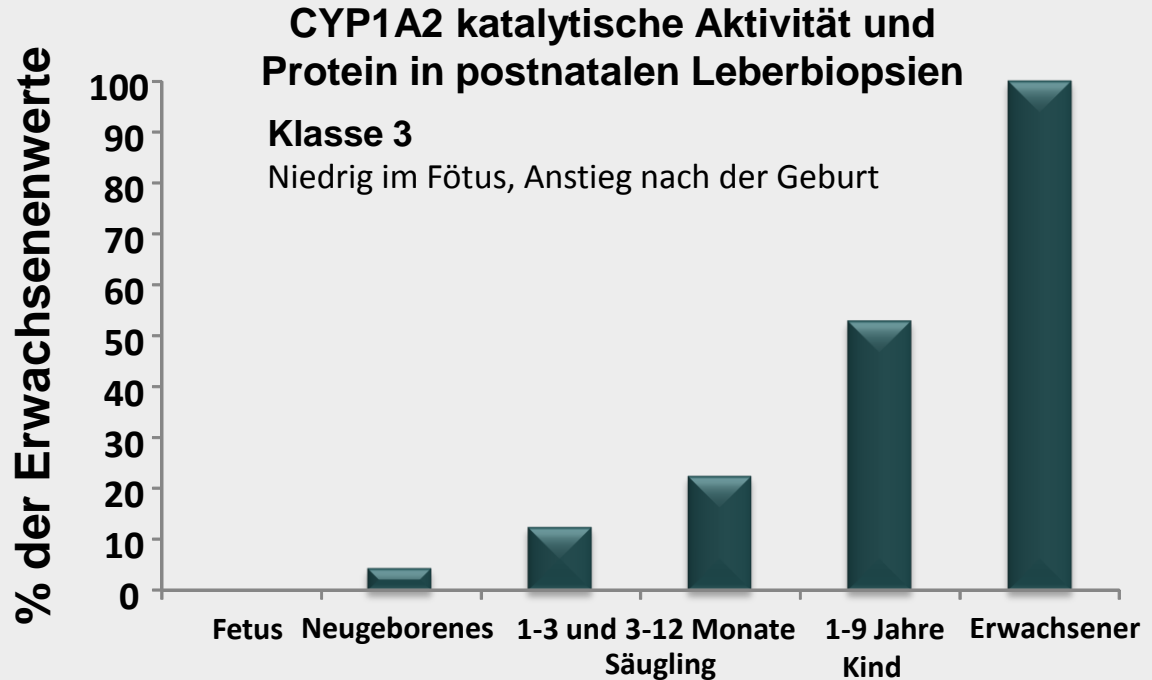


Chloramphenicol

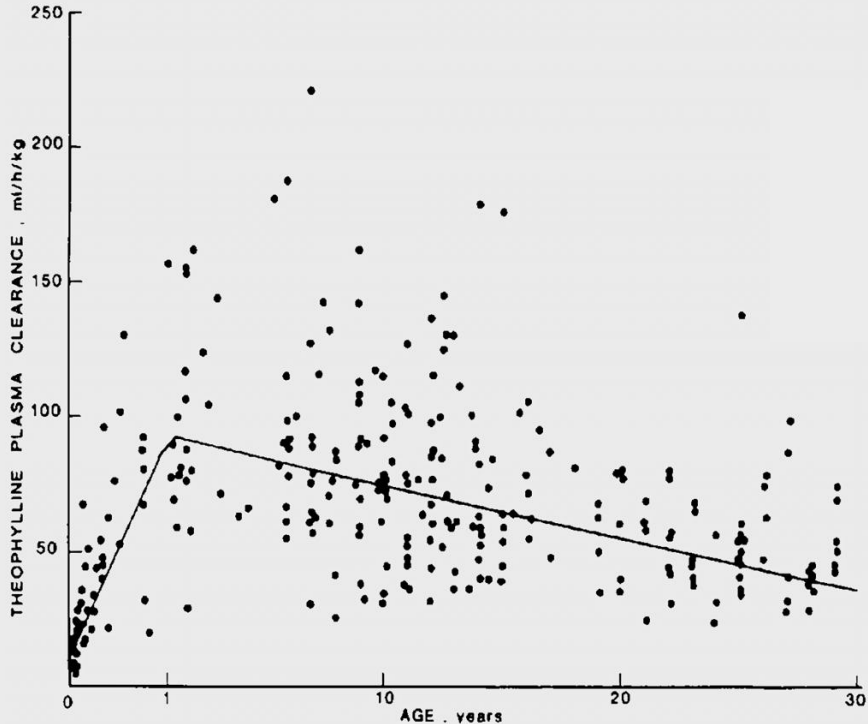


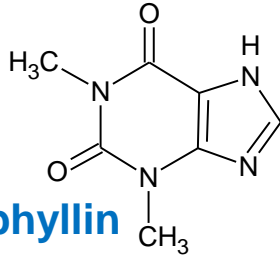
Chloramphenicol-
glucuronid

Das metabolisierenden Enzyme CYP1A2 unterliegt einer Ontogenie

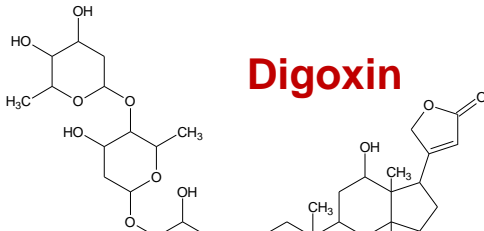


Hines RN, Pharmacology & Therapeutics 118 (2008) 250–267

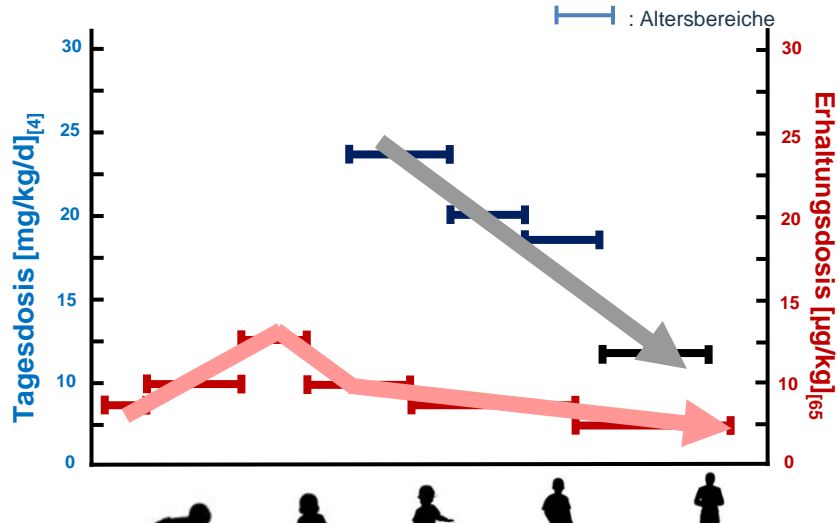




Theophyllin



Digoxin



Jedes Arzneimittel hat seine altersentsprechende Dosis

Wie hilft die EU Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006, den Off-Label Gebrauch zu reduzieren?

Kernelemente der EU Kinderverordnung

- Die Zulassung für ein neues Arzneimittel muss in Europa Ergebnisse von Studien mit Kindern unter Einhaltung eines **abgestimmten Pädiatrischen Prüfplans** enthalten. Ausnahmen sind Zurückstellungen oder Freistellungen.
- Studienergebnisse (auch die negativen) müssen in die Produktinformation aufgenommen werden. Dann erhält das Arzneimittel eine 6-monatige Verlängerung des Schutzzertifikates.

Für neue oder noch im Patentschutz
befindliche Arzneimittel

- **1556 Anträge bei der EMA**
- **715 positiv bewertet**
- **54 Arzneimittel für Kinder neu zugelassen**

1. Off-Label Gebrauch

- Definition, Umgang, Bedeutung
- Entwicklungspharmakologie

2. Off-Label ist nicht Off-Knowledge

- **das Kinder-Worksharing Verfahren**
- die Paediatric Use Marketing Authorization (PUMA)

Pädiatrische Studien mit bereits zugelassenen Arzneimitteln, die bereits vor Inkrafttreten der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 abgeschlossen wurden, **müssen** den zuständigen Behörden zu einer Bewertung vorgelegt werden.

- notwendigen Aktualisierung der Fach- und Gebrauchsinformation
- Koordination: [Europäische Arzneimittel-Agentur \(EMA\)](#)

Erfolg des Kinder-Worksharing Verfahrens

- 18.000 Studien zu ca. 1000 unterschiedlichen Wirkstoffen
- 182 abgeschlossene Verfahren
- **79 Wirkstoffe erhielten Angaben zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen in der Fach- und Gebrauchsinformation mit Studiendaten und Sicherheitshinweisen**

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ramipril wurden bei Kindern noch nicht nachgewiesen. Die gegenwärtig verfügbaren Daten für Ramipril werden in den Abschnitten 4.8, 5.1, 5.2 und 5.3 beschrieben. Es können aber keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Ramipril wurde bei 325 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 16 Jahren in zwei klinischen Studien untersucht. Während die Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen ähnlich wie bei Erwachsenen sind, ist die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen bei Kindern höher:

- Tachykardie, Nasenverstopfung und Rhinitis: „häufig“ (d. h. $\geq 1/100$, $< 1/10$)

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit 244 pädiatrischen Patienten mit Hypertonie (73% primäre Hypertonie) im Alter von 6–16 Jahren erhielten die Patienten eine niedrige, mittlere oder hohe Ramipril-Dosis um Ramiprilat-Plasmakonzentrationen zu erreichen, die dem Dosisbereich für Erwachsene von 1,25 mg, 5 mg und 20 mg auf Basis des Körpergewichts entsprachen. Nach 4 Wochen war Ramipril unwirksam bezüglich des Endpunktes systolische Blutdrucksenkung, senkte aber den diastolischen

1. Off-Label Gebrauch

- Definition, Umgang, Bedeutung
- Entwicklungspharmakologie

2. Off-Label ist nicht Off-Knowledge

- das Kinder-Worksharing Verfahren
- **die Paediatric Use Marketing Authorization (PUMA)**

Paediatric Use Marketing Authorization: PUMA

- PUMA: Marktzulassung exklusiv für Kinder mit einer obligaten Darreichungsform für Kinder
- **Beantragung im Pädiatrischen Prüfplan Verfahren (wie für eine Neuzulassung)**
- Qualität, Sicherheit und Wirksamkeitsnachweis erforderlich
- 10 Jahre exklusiver Datenschutz

1. PUMA-Zulassungen 2011 – Buccolam®

- Buccales Midazolam zur Behandlung prolongierter Krampfanfällen bei Kindern
- Applikation auch von Personal in Kindergärten Schulen


2. PUMA-Zulassungen 2014 - Hemangirol®

- Propranolol zur Behandlung proliferierender Infantiler Hämangiome – (Dosisfindung)
- Erheblichen Zusatznutzen
- 15 Pädiatrische Prüfpläne mit finanzieller Unterstützung der Europäischen Union
- 5 weitere PIPs für Off-Label Arzneistoffe



EU-geförderte Projekte für Off-Label Arzneistoffe

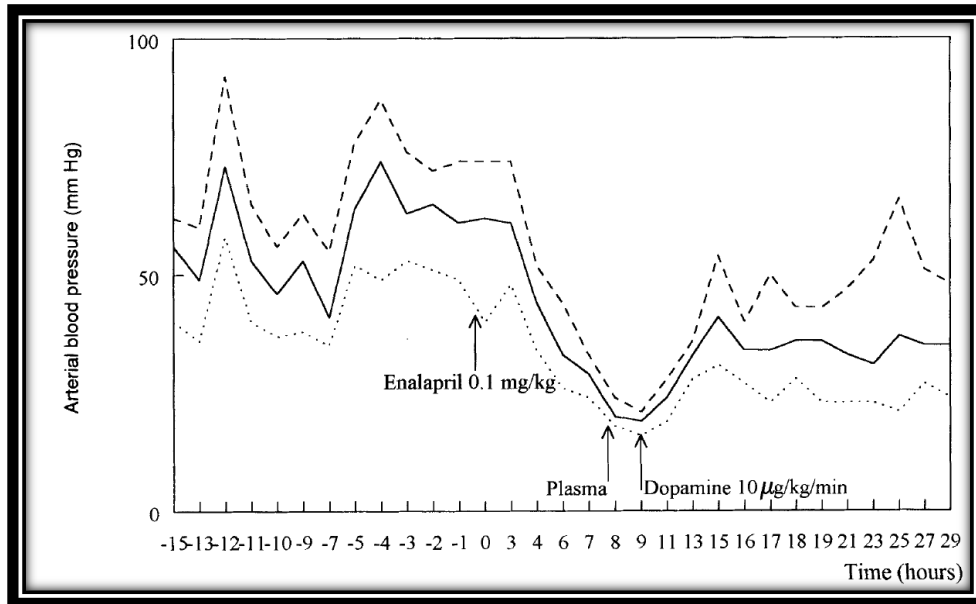


Arzneistoff	FP7-Projekt
Azithromycin	TINN2
Clonidine	CloSed
Cyclophosphamide	03K
Deferiprone	DEEP
Dobutamine	Neo-CIRC
Dopamine	THE HIP TRIAL
Enalapril	LENA 
Fentanyl	NeoOpioid
Gabapentin	GAPP
Hydrocortisone	TAIN
Mercaptopurine	LoullasPHILLA
Meropenem	Neomero
Morphine	NeoOpicid
Risperidone	PERS
Vancomycin	Neo-Vanc

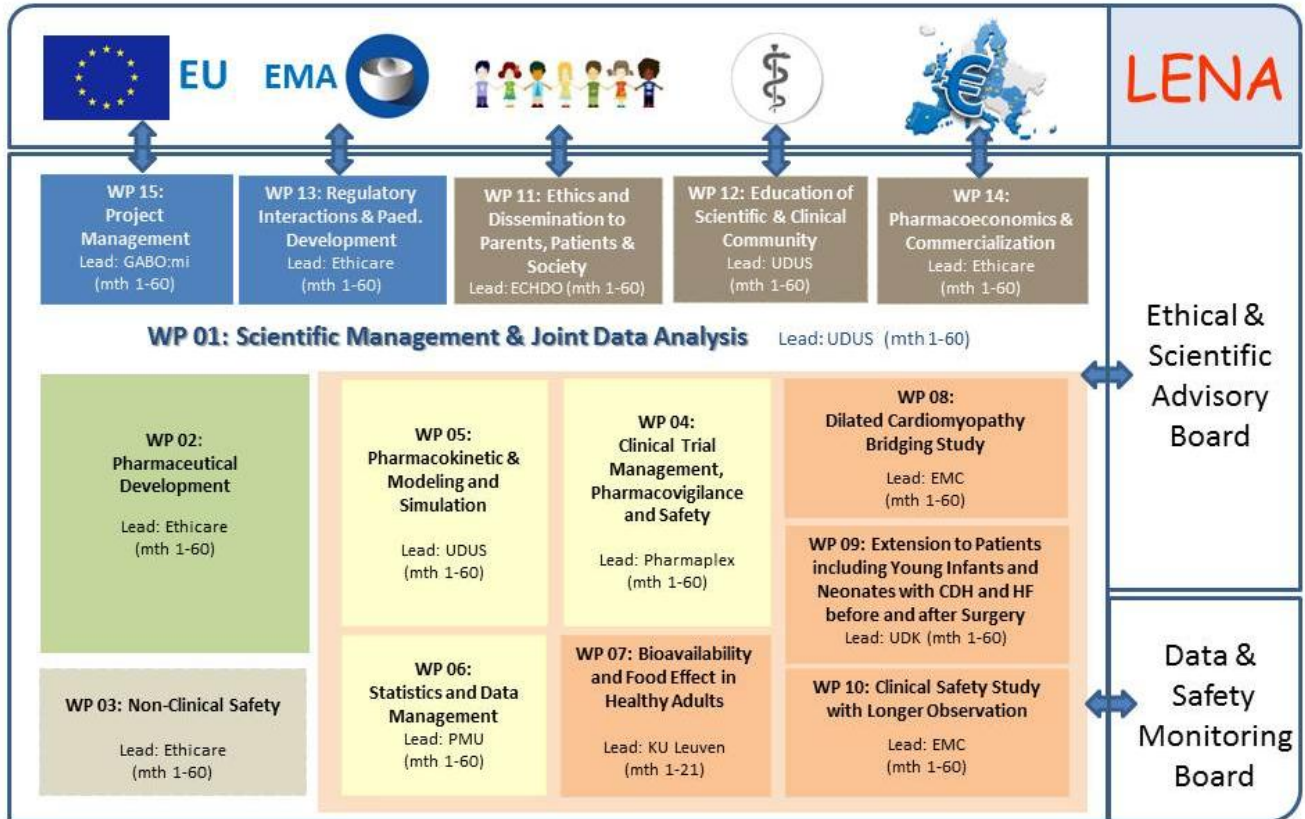


- Seit 1983 in Europa auf dem Markt
- **Goldstandard bei ACE-inhibitoren** zur Therapie der Herzinsuffizienz
- Überlebensverlängerung bei Erwachsenen mit chronischer Herzinsuffizienz
- **First-line Therapie bei Kindern mit chronischer Herzinsuffizienz** (European Medicines Agency Expert Group Meeting on Paediatric Heart Failure)
- Letalität bei Kindern mit dilatativer Kardiomyopathie beträgt 15% im ersten Jahr nach Diagnose Stellung*

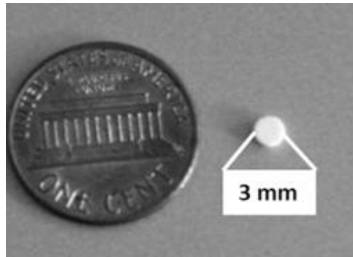
*mündliche Mitteilung Lena Partner Erasmus Sophias Krankenhaus, Niederlande



Schilder und Van den Anker Acta Paediatrica 84 (1995)



• Fortschritt in der Arzneimittelentwicklung



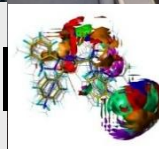
Eine große Chance für Kinder mit Herzinsuffizienz

Off-Label Gebrauch...

- Zulassungsüberschreitender Einsatz
- in der Pädiatrie häufig
- mit erhöhten unerwünschten Wirkungen verbunden
- Entwicklungspharmakologie bestimmt die Dosierung in der Pädiatrie
- EU-Kinderverordnung reduziert den off-Label Gebrauch
- Kinder-Worksharing Verfahren und PUMA-Verfahren sollen den off-label Gebrauch reduzieren



Thank You!



Stephanie.laeer@uni-duesseldorf.de

http://www.pharmazie.uni-duesseldorf.de/Institute/klin_pharm

EU Paediatric Regulation: obligations versus incentives

Type of MP	Obligation	Incentive	Comments
New Medicinal product	Paediatric Investigation Plan or Waiver	6 months extension of SPC (patent) *	Necessary for validation of application
On Patent and authorized Medicine	Paediatric Investigation Plan or Waiver	6 months extension of SPC (patent)*	When new indication or new route or new pharmaceutical form: necessary for validation
Orphan Medicine	Paediatric Investigation Plan or Waiver	2 additional years of market exclusivity*	In addition to 10 years
Off patent Medicine	None (voluntary PIP possible for PUMA)	10 years of data protection	Research funds Paed. Use MA (PUMA)

**if compliance with PIP, information, approval EU-wide*

**Der Off-Label-Use ist eine Leistung der GKV gemäß (§35c Abs.1 SGB V),
wenn**

1. das Medikament in Teil A der Arzneimittel-Richtlinie Anlage VI aufgeführt ist und im dort festgelegten Rahmen (Patientengruppe, Indikation, Dosierung, Behandlungsdauer) verordnet wird.
2. es im Rahmen einer vom G-BA nicht widersprochenen klinischen Studie nach § 35c Abs. 2 SGB V eingesetzt wird.
3. damit eine schwerwiegende lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung behandelt wird, für die keine andere Therapie verfügbar ist und bei der aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann.
(Bundessozialgericht, Urteil vom 19. März 2002, AZ.: B 1 KR 37/00 R).

- Dokumentation Abweichungen vom medizinischen Standard
- Genaue Aufzeichnung der Behandlung und der Aufklärung des Patienten
- Information über geplante Medikation, die (noch) nicht dem medizinischen Stand der Wissenschaft entspricht und dass unbekannte Risiken der neuen Arzneimitteltherapie nicht auszuschließen sind
- Bedeutung und Tragweite des Heilversuchs
- Patient soll abwägen, ob er sich einer herkömmlichen Therapie mit bekannten Risiken unterziehen möchte, oder ob er sich nach einer neuen Methode mit eventuell größeren Vorteilen, aber noch nicht in jeder Hinsicht bekannten Gefahren behandeln lassen möchte.
- Patient bestätigt mit seiner Unterschrift

Der am 24. November 1985 geborene Kläger wurde am ..25. April 1987...zur stationären Behandlung aufgenommen...hoher Wahrscheinlichkeit auf eine herdförmige Encephalitis... Am 11. Juni 1987 ...nach Hause entlassen. **Er leidet seither unter einer Hemiparese rechts.**

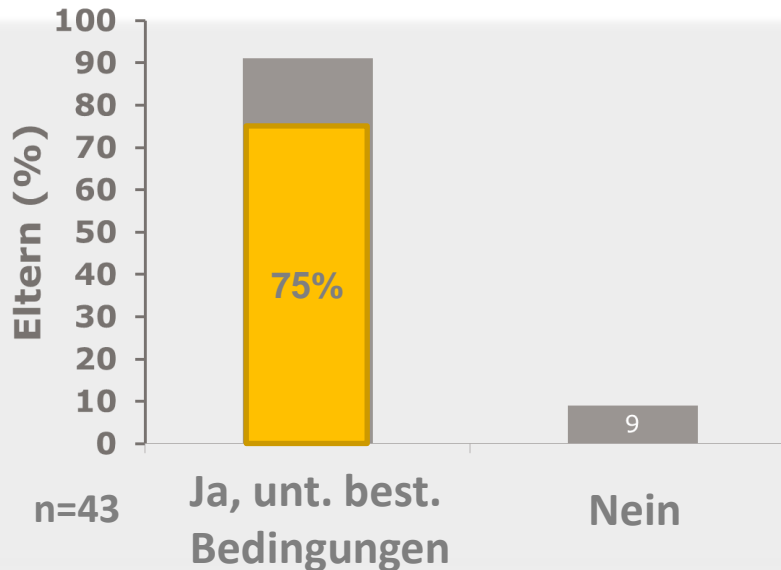
...Der Kläger führt die von ihm behaupteten körperlichen und geistigen Beeinträchtigungen **auf zu späten Einsatz von Aciclovir** zur Bekämpfung der Herpes-Encephalitis zurück...

...Die Beklagte...hat darauf hingewiesen, dass Aciclovir zum damaligen Zeitpunkt – unstrittig – vom Bundesgesundheitsamt als Medikament gegen Herpes-Encephalitis noch nicht zugelassen gewesen sei.

Urteil: ...der Feststellungsklage stattgegeben und den Schmerzensgeldanspruch dem Grunde nach für gerechtfertigt erklärt. **..., dass das Arzneimittelgesetz nicht die therapeutische Freiheit des Arztes einschränkt, d. h. es verbietet ihm nicht, ein Medikament, das gegen bestimmte Erkrankungen auf dem Markt ist, auch gegen eine andere Erkrankung einzusetzen, wenn, dies medizinisch geboten ist...**

Wieviel Prozent der Eltern, die ein Kind mit einer chronischen Erkrankung haben, würden folgender Frage zustimmen?

Soll Ihr Kind mit einem Off-label Arzneimittel behandelt werden?





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30 April 2015
EMA/PDCO/43828/2015 Corr.1
Human Medicines Research and Development Support



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

29 April 2013
EMA/98717/2012
Rev. 2013/14
Human Medicines Development and Evaluation

Therapieinventarlisten und off-patent Liste

358 Arzneistoffe

Off-patent: 152 Arzneistoffe

Ondansetron	Data on efficacy and safety in cyclical vomiting syndrome Data on safety in acute gastroenteritis vomiting in children from 6 months to less than 12 years of age Appropriate strength rectal formulation
Laxatives	
Bisacodyl	Data on long-term efficacy and safety Age-appropriate oral formulation

Child & adolescent psychiatry	propranolol	Supraventricular tachycardia	term safety. Data on PK, efficacy and safety.
	fluoxetine	(1) Major depressive disorder (MDD) with psychotic symptoms (2) General anxiety disorder (GAD), obsessive compulsive disorder (OCD)	(1) Data on short and long term-safety. (2) Data on short and long term-safety and efficacy.