

Off-label-Anwendung bei Kindern

Pressegespräch der ABDA-
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände

17.06.2009, Berlin

Tag der Apotheke - Von klein auf in besten Händen

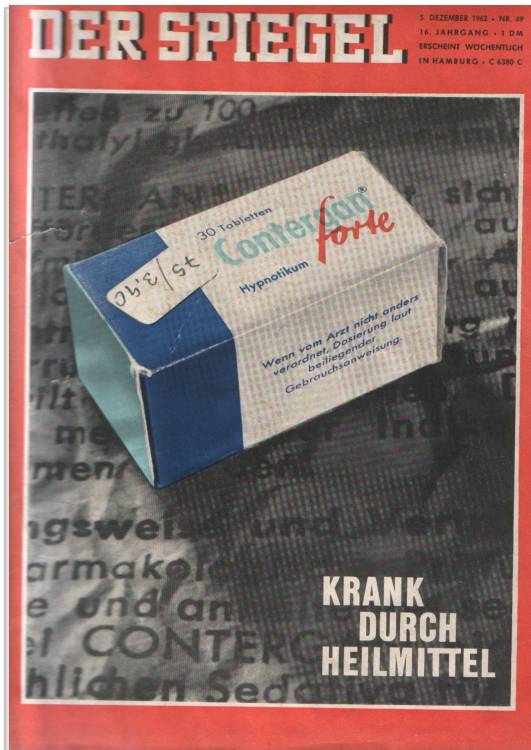
Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang Rascher
Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen



Schädigung durch Thalidomid (Contergan®)

Prüfung bei Kindern selten:

Fehlende Arzneimittelsicherheit bei Kindern



5.12.1962

1,00 DM

Vor Contergan®:
Nur Registrierung
von
Arzneimitteln

Registrierung
Contergan am
1.10.1957

Nach Contergan®:
Arzneimittelprüfung,
Zulassungsverfahren

AMG (1976):
Medikamente
werden geprüft:
BGA – BfArM

**Sicherheit bei
Erwachsenen**



Beispiele für die Verordnung und Definition: off-label- und unlicensed

- **Off label:** Alle Einsätze von zugelassenen Medikamenten an Kindern, bei denen es keine Daten aus pädiatrischen Studien in der Fachinformation gibt
- **Unlicensed:** Chemikalien, die nie als Pharmaka für den Einsatz beim Menschen zugelassen wurden: **Coffein, NO-Gas**
- **Indikation:** Indometacin beim renale Salzverlust
- **Dosierung:** Indometacin
- **Alter:** Blutdrucksenkende Medikamente bei Säuglingen
- **Darreichungsform:** Oxybutinin intravesikal



Gliederung

- Ausmaß der Off-Label-Verordnung bei Kindern und Jugendlichen
- Ursachen und Konsequenzen durch fehlende Arzneimittelsicherheit
- Versorgung trotz fehlender Zulassung
- Verbesserung durch EG-Verordnung zu Kinderarzneimitteln



Off label Anwendung in der Klinik

Off-label	60 %
Unlicensed	9 %
Zugelassung	31 %

Nur **12 % der Patienten** erhielten **ausschließlich** zugelassenen
Medikamente (Knöppel et al. 2000)

Conroy et al, BMJ 2000 Länderspezifische Unterschiede

Deutschland:
(Marburg)

Budesonid
Salbutamol
Xylometazolin
Paracetamol
Chloralhydrat

Schweden:
(Uppsala)

Salbutamol
Paracetamol
Cotrimoxazol
Betamethason
Acetylcystein



Off label Anwendung in der Neonatologie

(Neubert A, Lukas K, Leis T, Rascher W, 2008)

Gestationswoche	24-26	28-30	31-33	24-26	≥37	alle
Anzahl Patienten	26	22	39	39	57	183
% u/o	100	86	51	62	68	70
N Medikamente	498	244	278	387	571	1978
% u/o	42	24	26	34	37	34
N Medikamente pro Patient	20	11	7	10	10	11
N u/o pro Patient	9	3	2	4	4	4

u-unlicensed, o-off-label



Off label Anwendung – ambulant behandelte Kinder

Zulassungssituation in der **ambulanten Versorgung** (Bücheler et al, 2002)

13,2 % off-label Gebrauch

3/4 aufgrund von fehlenden Daten bei Kindern oder in speziellen Altersgruppen

höchster Anteil bei kardiovaskulären Arzneimittel und bei 1-2 Jährigen

10,5 % Mc Intryre et al.,	Arch Dis Child, 2003
29,0 % Chalumeau et el.	Arch Dis Child, 2003
13,6 % t'Jong et al,	BMJ, 2002
22,7 % Schirm et al,	BMJ, 2002



Verschreibungszahlen (1/1999 AOK B.-W.)

Bücheler et al, DMW 2002

Altersklassen	0-11 Mo	1-2 J	3-6 J
Patienten	6.093	78.669	129.032
Gesamtzahl	19.063	383.428	478.964
Verordnung/Pat.	3,1	4,9	3,7
Off label use	16,9 %	17,9 %	11,7 %
Altersklassen	7-11 J	12-16 J	Alle
Patienten	130.193	111.674	445.661
Gesamtzahl	386.530	324.021	1.592.006
Verordnung/Pat.	3,0	2,9	3,5
Off label use	10,5 %	13,0 %	13,2 %



Verordnung 2002, GEK

Mühlbauer et al, DÄB 2009

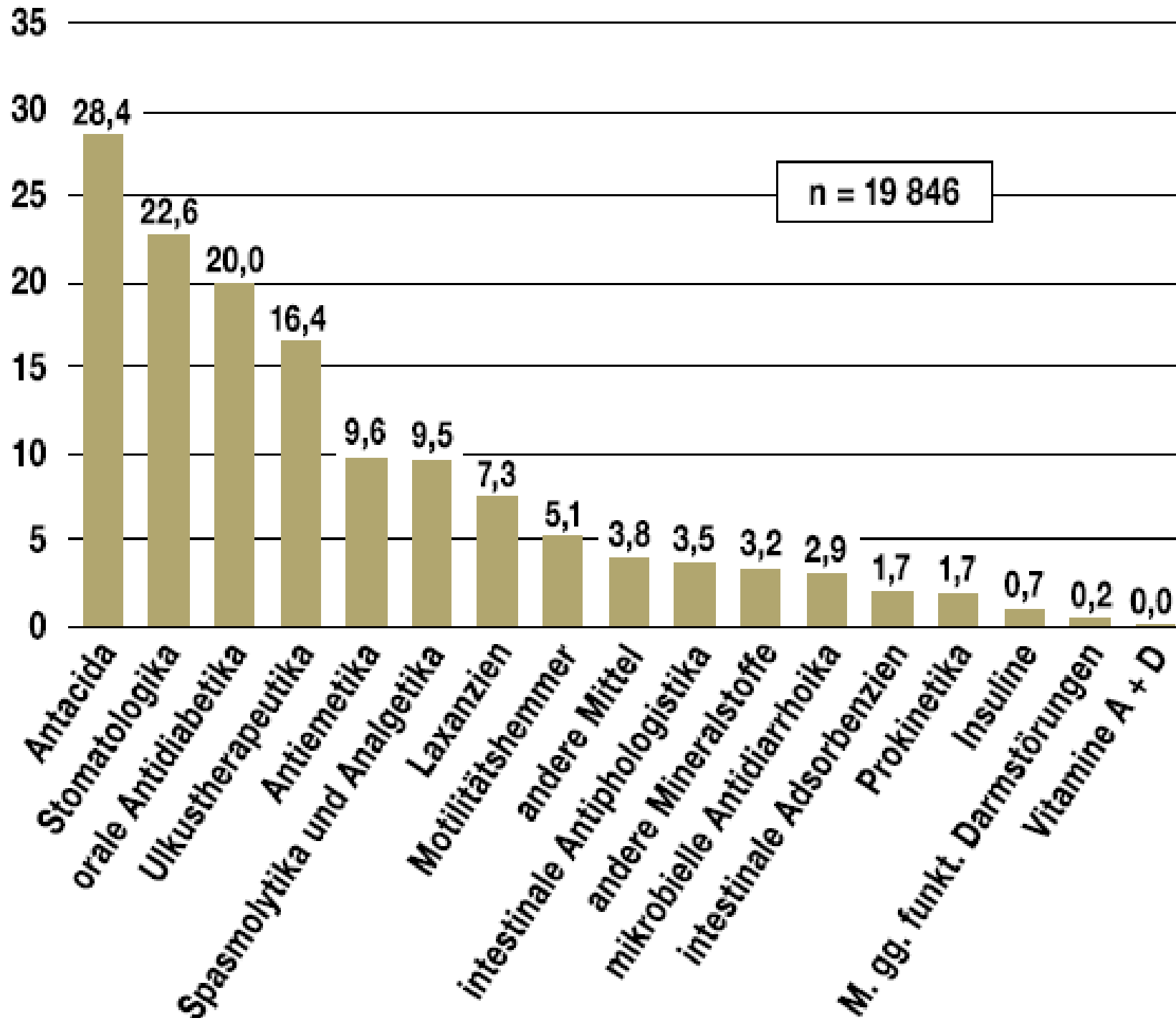
- 289.000 GEK Versicherte 0 – 16 Jahre
- 1.429.981 verordnete Packungen
- 726 Wirkstoffe

	Packungen	Wirkstoffe
zugelassen	87,4 %	66,1 %
off-label	3,2 %	15,7 %
unklar	9,4 %	18,2 %
off-label		
1.-4. Woche	42,5 %	20,0 %
1.-12. Monat	82,8 %	38,6 %



Anteil nicht zugelassener Verordnungen (%)

Mühlbauer et al, DÄB 2009



Defizite durch fehlende Prüfung (klinische Studien)

Keine pädiatrischen Dosisempfehlungen (Dosisfindung)

Fehlende Wirkung, Gesteigerte Wirkung

Keine pädiatrischen Darreichungsformen

Keine Hinweise für unerwünschte Arzneimittelwirkung

(UAWs), höhere Rate an UAWs

Kinder von Neuentwicklungen ausgeschlossen

(z.B. AIDS-Therapie, neue Rheumamittel)



...sind die erforderlichen Schutzmaßnahmen zu verordnen

In der Klinik

Zu Hause:

Die Mutter der 3-Jährigen
Lisa teilt die Tablette zur
Erhaltungstherapie der
Leukämie

mit dem Küchenmesser

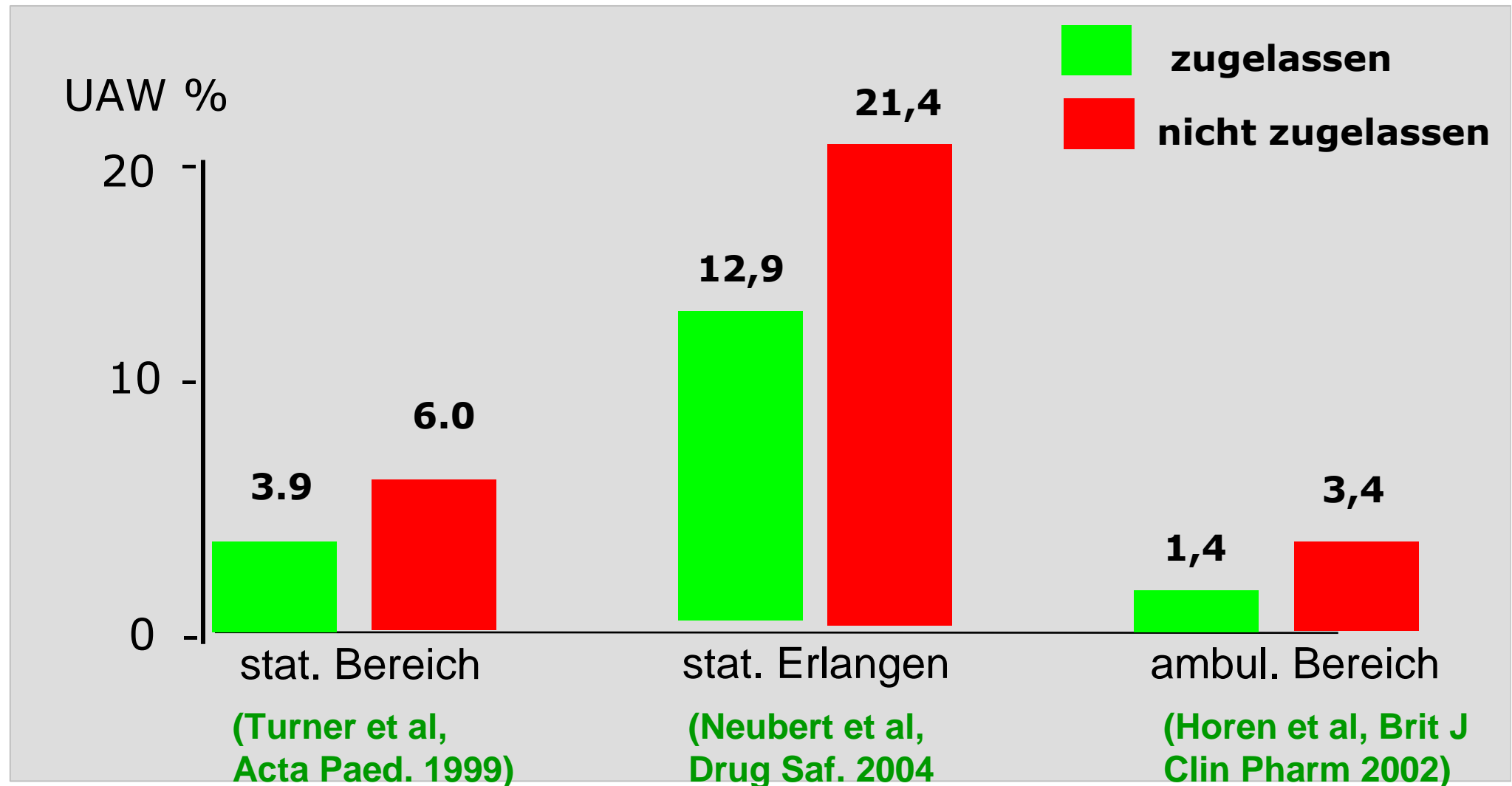
auf dem Küchentisch

Bild mit bestem Dank an
Prof. J. Boos Münster



Arbeitsschutzbestimmungen für
zytostatische Stäube/Tablettenteilung.
Gebrauchsinformation von 6-MP empfiehlt
Verordnung von Schutzmaßnahmen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei nicht zugelassenen Medikamenten in der Pädiatrie



Sicherstellung der Versorgung trotz fehlender Zulassung

Der Arzt ist verpflichtet, wirksame Medikamente einzusetzen, v.
a. bei lebensbedrohlichen Krankheiten
(OLG Köln, 30.05.1990, Az. 27U169/87, "Aciclovir-Urteil")

Die Medikamente, die bei Kindern nicht hinreichend in GCP-konformen Studien geprüft wurden, werden oft ohne saubere Dosisfindung in den verschiedenen Altersgruppen empirisch eingesetzt.

Für die Anwendung entscheidend ist der wissenschaftliche Standard.

In der Regel sind die off-label-Medikamente „lebensnotwendig“ und empirisch erprobt („Standardtherapie“).



Umgang mit dem off-label-Gebrauch

- Klärung der Indikation, der Gegenanzeigen und der Alternativen vor Verordnung
(Fachinformation offiziell, Rote Liste nicht-offiziell)
- Aufklärung: keine Zulassung, Begründung der Verordnung (Alternativen), Hauptrisiken
- Dokumentation der Aufklärung und Zustimmung





EU: „Better Medicines for Children“ (2002)

- Anhebung der **Forschungsqualität** bei der Entwicklung von Kinderarzneimitteln
- Steigerung des Anteils an **zugelassenen Arzneimittel** bei Kindern und Jugendlichen
- Verbesserung der **Kenntnis der Arzneimitteltherapie** bei Kindern
- **Vermeidung unnötiger Studien** bei Kindern



Neue Gesetze in und für Deutschland und Europa

EU-Initiative 2002: „Better Medicines for Children“

EU-Direktive (2001/20/EC)
EU-Richtline (2001/20/EG)

Gültig nach Umsetzung
In Deutsches Recht

Umsetzung in Deutsches Recht
durch 12. **AMG** Novelle,
in Kraft am 6.08.2004

EU Regulation (1901/2006/EC)
EU Verordnung (1901/2006/EG)

Gültig 30 Tage
nach Verkündung

EU-Verordnung tritt 30 Tage nach
Verkündung am 27.12.2006
im Amtsblatt der EU in Kraft
(26.01.2007)



EU-Verordnung (1901/2006/EG) (Regulation on medicinal products for paediatric use)

Neuzulassungen und Erweiterung von Indikationen:
detaillierter Entwicklungsplan (Paediatric Investigation Plan)

Pädiatrieausschuss der EMEA prüft und legt verbindlich fest:
Medikament

wird sofort auch an Kinder getestet

wird später an Kindern geprüft (**Zurückstellung, Aufschub**)

wird nicht an Kindern geprüft (**Freistellung**)

Belohnung: Patentschutzverlängerung für 6 Monate.



Zusammenfassung

- Off-label-Anwendung ist in der Pädiatrie häufig und benachteiligt die Kinder und Jugendlichen.
- Die EU-Gesetzgebung (EU-Kinderarzneimittelverordnung) legt die Basis, die Benachteiligung von Kindern und Jugendlichen bei der Arzneimitteltherapie zu mildern.
- Patentgeschützte Medikamente werden zunehmend an Kindern geprüft
- Patentfreie Medikamente werden offensichtlich ein Problem bleiben (Anreize noch unzureichend?)

