

- **größere Wirksamkeit** als ein zugelassenes Arzneimittel für seltene Leiden, die durch einen klinisch bedeutsamen Endpunkt mittels adäquaten und ordnungsgemäß kontrollierten klinischen Studien zu bewerten ist,
- **größere Sicherheit** in einem bedeutenden Anteil der Zielbevölkerung, oder
- in außergewöhnlichen Fällen ein Nachweis, dass das Arzneimittel im Hinblick auf einen anderen Parameter einen **wichtigen Beitrag zur Diagnose oder Behandlung von Patienten** leistet.

In diesem Zusammenhang hat der EuGH entschieden, dass ein Arzneimittel für seltene Leiden auch dann von einem eigenständigen, 10-jährigen Marktexklusivitätsrecht nach Art. 8 Abs. 1 Orphan VO profitiert, wenn dies „ähnlich“ mit einem zuvor zugelassenen Arzneimittel für seltene Leiden ist und nur auf Basis einer Ausnahme nach Art. 8 Abs. 3 Orphan VO (dort: Zustimmung gem. lit. a) zugelassen werden konnte.⁴⁵⁹ 312

F. Kinderarzneimittel

I. Rechtliche Grundlage

Über lange Zeit wurden Zulassungsstudien für Humanarzneimittel meist nur für die Verwendung bei Erwachsenen durchgeführt, so dass viele der in der Kinderheilkunde verwendeten Arzneimittel für eine solche Verwendung nicht untersucht und damit auch nicht zugelassen waren. Das Fehlen von speziell an die pädiatrische Bevölkerungsgruppe angepassten Arzneimitteln ist aber mit zahlreichen Problemen verbunden: Inadäquate Dosierungsinformationen führen bei zu hoher Dosierung zu einer Erhöhung des Risikos von Nebenwirkungen oder bei zu niedriger Dosierung zu einer Unwirksamkeit der Behandlung. Ferner werden therapeutische Fortschritte für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe nicht erschlossen, stehen kindgerechte Zubereitungen sowie Verabreichungswege nicht zur Verfügung, und können auf ärztliche Verschreibung hin zubereitete Arzneimittel (sog. formula magistralis sowie formula officinalis⁴⁶⁰) zur Behandlung der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe von mangelhafter Qualität sein. 313

Die EU hat die Marktkräfte alleine als nicht hinreichend angesehen, um Forschung, Entwicklung sowie die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Kinderarzneimitteln anzuregen, und als Reaktion hierauf mit der VO (EG) 1901/2006 über Kinderarzneimittel⁴⁶¹ („Pädiatrische VO“) den Rechtsrahmen geschaffen, um Zulassung und Zugänglichkeit von Arzneimitteln zur Verwendung bei der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zu erleichtern⁴⁶². Diese ist gem. Art. 57 Abs. 1 Pädiatrische VO am 26.1.2007 in Kraft getreten, wobei die Art. 7, 31 und 32 Pädiatrische VO erst ab dem 26.7.2008 und Art. 8 Pädiatrische VO erst ab dem 26.1.2009 Geltung beanspruchten⁴⁶³. 314

versus authorised orphan medicinal products benefiting from market exclusivity and applying derogations from that market exclusivity, ABl. C 242 v. 23.9.2008, S. 12.

⁴⁵⁹ EuGH 3.3.2016 – Rs. C-138/15R, Teva Pharma BV ua vs. EMA.

⁴⁶⁰ Normiert in Art. 3 Nr. 1 u. 2 RL 2001/83/EG.

⁴⁶¹ VO (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der VO (EWG) Nr. 1768/92, der RL 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der VO (EG) Nr. 726/2004, ABl. L 378 v. 27.12.2006, S. 1, zul. geändert durch die VO (EU) 2019/5 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Dezember 2018, ABl. L 4 v. 7.1.2019, S. 24.

⁴⁶² Zur Geschichte der Pädiatrischen VO s. EMA, The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation (EMA/17967/04 Rev 1) v. 11. Juli 2007, abrufbar unter ema.europa.eu; v. Czettritz/Brückner in Brückner, ESZ/SPC, Pädiatrische Laufzeitverlängerung Rn. 4 ff.

⁴⁶³ Vgl. Art. 57 Abs. 2 Pädiatrische VO.

- 315 Mit der Pädiatrischen VO soll gewährleistet werden, dass die zur Behandlung der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe verwendeten Arzneimittel eigens für die pädiatrische Verwendung genehmigt und die über die Verwendung von Arzneimitteln bei den verschiedenen pädiatrischen Bevölkerungsgruppen verfügbaren Informationen verbessert werden⁴⁶⁴. Um dieses Ziel zu erreichen, werden die pharmazeutischen Unternehmer gezwungen, pädiatrische Studien in der Form eines pädiatrischen Prüfkonzepts (engl. „paediatric investigation plan“ – PIP) als einen integrierten Teil der normalen Produktentwicklung durchzuführen, um pädiatrische Daten zu generieren und die Ergebnisse dieser Studien offenzulegen (sog. pädiatrische Verpflichtungen). Im Gegenzug hierfür wird den pharmazeutischen Unternehmen eine Erweiterung bestehender Exklusivitätsrechte bzw. ein separates Exklusivitätsrecht bei Erfüllung spezifischer Voraussetzungen in Aussicht gestellt (sog. pädiatrische Belohnung⁴⁶⁵).

II. Der Pädiatrieausschuss

- 316 Zur Durchführung der Pädiatrischen VO wurde innerhalb der EMA ein Pädiatrieausschuss (engl. „Paediatric Committee“, PDCO⁴⁶⁶) eingerichtet. Die Aufgaben des Pädiatrieausschusses umfassen gem. Art. 6 Pädiatrische VO insbesondere:
- die Beurteilung des Inhalts eines PIPs für ein Arzneimittel, das ihm nach dieser Verordnung vorgelegt wird, und die Formulierung einer entsprechenden Stellungnahme;
 - die Beurteilung von Freistellungen sowie Zurückstellungen von PIPs und die Formulierung einer entsprechenden Stellungnahme;
 - auf Ersuchen des CHMP, einer zuständigen Behörde oder des Antragstellers die Bewertung der Übereinstimmung des Genehmigungsantrags mit dem dazugehörigen gebilligten PIP und die Formulierung einer entsprechenden Stellungnahme; sowie
 - auf Ersuchen des CHMP oder einer zuständigen Behörde die Bewertung von Daten, die gemäß einem gebilligten PIP erarbeitet wurden, und die Formulierung einer Stellungnahme zu Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels für die Verwendung in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe.
- 317 Bei der Ausführung seiner Aufgaben wägt der Pädiatrieausschuss ab, ob von einer vorgeschlagenen Studie zu erwarten ist, dass das betreffende Arzneimittel von einem signifikanten therapeutischen Nutzen für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe ist sowie einem Therapiebedarf dieser Gruppe entspricht. Dabei berücksichtigt der Pädiatrieausschuss

⁴⁶⁴ Vgl. Erwägungsgründe 1–4 der Pädiatrischen VO.

⁴⁶⁵ Die Europäische Kommission veröffentlichte am 24.6.2013 einen Erfahrungsbericht nach 5 Jahren Pädiatrische VO, der einige Verbesserungen in dem Bereich der pädiatrischen Arzneimittel auswies, gleichzeitig aber das PUMA-Konzept als Enttäuschung bezeichnete, vgl. EU Commission, Better Medicines for Children. From Concept to Reality. Progress Report on the Paediatric Regulation (EC) No 1901/2006, COM(2013)443 FINAL.

⁴⁶⁶ Der Pädiatrieausschuss setzt sich gem. Art. 4 Abs. 1 Pädiatrische VO zusammen aus (1) fünf Mitgliedern des Ausschusses für Humanarzneimittel, (2) jeweils einem Mitglied und einem stellvertretenden Mitglied, die von denjenigen Mitgliedstaaten benannt werden, deren zuständige Behörde nicht durch die vom Ausschuss für Humanarzneimittel benannten Mitglieder vertreten ist, sowie (3) je drei Mitgliedern und drei stellvertretenden Mitgliedern, die die Kommission auf der Grundlage eines öffentlichen Aufrufs zur Interessensbekundung nach Anhörung des Europäischen Parlaments als Vertreter der medizinischen Berufsgruppen sowie als Vertreter der Patientenverbände benennt. Die stellvertretenden Mitglieder vertreten die Mitglieder in ihrer Abwesenheit und stimmen für sie ab. Die Mitglieder des Pädiatrieausschusses werden für eine Amtszeit von drei Jahren benannt, die verlängerbar ist. Auf den Sitzungen des Pädiatrieausschusses können sie sich von Experten begleiten lassen (Art. 4 Abs. 2 Pädiatrische VO).

schuss sämtliche ihm vorliegende Informationen, einschließlich Stellungnahmen, Beschlüsse oder Empfehlungen der zuständigen Behörden von Drittländern⁴⁶⁷.

III. Durchführung von Studien gemäß einem pädiatrischen Prüfkonzept

Zunächst ist zu bestimmen, ob für die wirksame Einreichung eines Zulassungsantrags die Vereinbarung eines PIPs sowie die Durchführung der darin enthaltenen Maßnahmen erforderlich ist. Hierfür ist danach zu unterscheiden, ob es sich um eine Neuzulassung handelt oder ob das Arzneimittel für das Inverkehrbringen in der EU bereits genehmigt ist (nachfolgend 1. und 2.). Von einer solchen Verpflichtung sind allerdings bestimmte Arzneimittel ausgenommen oder freigestellt (nachfolgend 3. und 4.). 318

1. Art. 7-PIP

Gem. Art 7 Pädiatrische VO ist ein Zulassungsantrag für ein Arzneimittel, das zum Zeitpunkt des Inkrafttretens dieser Regelung – dh zum 26.7.2008 – noch nicht zugelassen war, nur dann zulässig, wenn dieser die Ergebnisse aller Studien sowie Einzelheiten zu sämtlichen Informationen enthält, die in Übereinstimmung mit einem gebilligten PIP durchgeführt bzw. zusammengetragen wurden, nebst Beifügung der Entscheidung der EMA über die Billigung des PIPs (lit. a). Ist dies nicht möglich, so ist eine Entscheidung der EMA über die Gewährung einer arzneimittelspezifischen Freistellung nach Art. 11 (lit. b – sog. „product-specific waiver“), einer Gruppenfreistellung nach Art. 11 (lit. c – sog. class waiver) oder einer Zurückstellung nach Art. 20 (lit. d – sog. deferral) Pädiatrische VO vorzulegen. 319

2. Art. 8-PIP

Für bereits zugelassene Arzneimittel, die entweder noch durch ein ergänzendes Schutz-zertifikat (Supplementary Protection Certificate, SPC) oder durch ein Patent, für das die Verlängerung durch ein SPC in Frage kommt, geschützt sind, gilt bei Einreichung von Zulassungsanträgen die Regelung des Art. 8 Pädiatrische VO ab dem Zeitpunkt seines Inkrafttretens – mithin ab dem 26.1.2009. Hiernach gelten die Anforderungen des Art. 7 auch für jeden Antrag auf die Zulassung neuer Indikationen (inkl. pädiatrischer Indikationen), neuer Darreichungsformen oder neuer Verabreichungswege, so dass diese nur dann zulässig sind, wenn entsprechende pädiatrische Daten eingereicht oder eine Freistellung bzw. Zurückstellung erfolgte. Nicht erfasst ist die Zulassung neuer Dosisstärken. Diese Anforderung des Art. 8 gilt nicht nur für zentral zugelassene Arzneimittel, sondern auch für dezentral oder rein national zugelassene Arzneimittel. 320

3. Ausnahmen

Ausgenommen von den Anforderungen der Art. 7 u. 8 Pädiatrische VO sind die in Art. 9 Pädiatrische VO aufgeführten Fälle. Ausgenommen werden Arzneimittel, die zugelassen werden 321

- auf Basis des Art. 10 RL 2001/83/EG, mithin auf Basis eines Generikums- (Abs. 1), Biosimilars- (Abs. 4), oder Hybrid-Zulassungsantrags (Abs. 3),
- mittels eines sog. „well-established-use“ Zulassungsantrags⁴⁶⁸, und
- als homöopathische sowie als traditionelle pflanzliche Arzneimittel⁴⁶⁹.

⁴⁶⁷ Art. 6 Abs. 2 Pädiatrische VO; v. Czettritz/Brückner in Brückner, ESZ/SPC, Pädiatrische Laufzeitverlängerung, Rn. 16.

⁴⁶⁸ Art. 10a RL 2001/83/EG.

⁴⁶⁹ Vgl. Art. 13 bis 16 sowie 16a bis 16i RL 2001/83/EG.

- 322 Im Umkehrschluss hieraus ergibt sich, dass von der Ausnahme nicht erfasst sind
- Zulassungen für Fixkombinationen auf Basis des Art. 10b RL 2001/83/EG,
 - sog „consent“-Zulassungen auf Basis des Art. 10c RL 2001/83/EG, sowie
 - gemischte Zulassungsanträge (die zB sowohl auf bibliographische als auch auf eigene Daten basieren),
- für die demnach das Erfordernis eines PIP gem. Art. 7 u. 8 Pädiatrische VO gilt, es sei denn, es greift ein Freistellungtatbestand des Art. 11 Pädiatrische VO ein⁴⁷⁰.

4. Freigestellte Arzneimittel

- 323 Art. 11 Pädiatrische VO ermöglicht es, spezifische Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen von der Verpflichtung zur Durchführung eines PIPs freizustellen, wenn es Hinweise darauf gibt, dass
- das spezifische Arzneimittel oder die Arzneimittelgruppe in Teilen oder in der Gesamtheit der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe wahrscheinlich unwirksam oder bedenklich ist (lit. a);
 - die Krankheit oder der Zustand, für den das betreffende Arzneimittel oder die betreffende Arzneimittelgruppe vorgesehen ist, lediglich bei Erwachsenen auftritt (lit. b); nach dem EuG ist die Zweckbestimmung eines Arzneimittels objektiv allein anhand seiner Wirkeigenschaften zu beurteilen und nicht subjektiv danach, ob sie der vom Sponsor dieses Arzneimittels definierten Indikation entspricht⁴⁷¹; oder
 - das fragliche Arzneimittel im Vergleich zu bestehenden pädiatrischen Behandlungen keinen signifikanten therapeutischen Nutzen bietet (lit. c).
- 324 Eine solche Freistellung kann in Bezug auf entweder eine oder mehrere spezifische Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe oder auf eine oder mehrere spezifische therapeutische Indikationen oder auf eine Kombination von beiden gewährt werden nach dem in Art. 25 Pädiatrische VO geregelten Verfahren (s. Art. 12).

IV. Billigung des PIPs

- 325 Wird beabsichtigt, einen Zulassungsantrag zu stellen, für den eine PIP-Verpflichtung besteht, so ist bei der EMA der Entwurf eines PIPs zusammen mit einem entsprechenden Antrag auf Billigung vorzulegen (Art. 15 Abs. 1 Pädiatrische VO). Der PIP enthält Einzelheiten zum Zeitplan und zu den Maßnahmen, durch welche die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels in allen ggf. betroffenen Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe nachgewiesen werden sollen. Darüber hinaus werden darin alle Maßnahmen beschrieben, durch die die Zubereitung des Arzneimittels so angepasst werden soll, dass seine Verwendung für verschiedene pädiatrische Untergruppen annehmbarer, einfacher, sicherer oder wirksamer wird (Art. 15 Abs. 2 Pädiatrische VO).
- 326 Der PIP oder der Antrag auf Freistellung ist zusammen mit dem Antrag auf Billigung nach Art. 15 Abs. 1 Pädiatrische VO spätestens bei Abschluss der pharmakokinetischen Studien an Erwachsenen vorzulegen, so dass zum Zeitpunkt der Bewertung des entsprechenden Genehmigungsantrags oder sonstigen Antrags eine Stellungnahme zur Verwendung des betreffenden Arzneimittels in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe abgegeben werden kann. Nach Eingang des Antrags prüft die EMA innerhalb von 30 Tagen dessen Zulässigkeit und erstellt einen zusammenfassenden Bericht für den Pädiatrieaus-

⁴⁷⁰ Vgl. hierzu EMA, Questions and answers: Paediatric-investigation-plan guidance, Q&As Nr. 17–21, abrufbar unter ema.europa.eu.

⁴⁷¹ EuG 14.12.2011 (Rs. T-52/09 – Nycomed Danmark ApS vs. EMA), Slg. 2011 II-08133.

schuss⁴⁷². Nachdem ein den Anforderungen des Art. 15 Abs. 2 Pädiatrische VO genügender PIP beim Pädiatrieausschuss eingegangen ist, gibt dieser sodann innerhalb einer Frist von 60 Tagen eine Stellungnahme dazu ab, ob durch die vorgeschlagenen Studien die Erarbeitung der Daten sichergestellt wird, die für die Festlegung der Verwendungsmöglichkeiten des Arzneimittels zur Behandlung der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe oder deren Untergruppen erforderlich sind, sowie dazu, ob der zu erwartende therapeutische Nutzen die vorgeschlagenen Studien rechtfertigt. Sobald der Pädiatrieausschuss eine befürwortende oder ablehnende⁴⁷³ Stellungnahme abgegeben hat – ggf. nach Vorlage weiterer Unterlagen durch den Antragsteller –, trifft die EMA auf Basis des in Art. 25 Pädiatrische VO niedergelegten Verfahrens eine Entscheidung über die Billigung des PIPs.

V. Zurückstellung oder Änderung des PIPs

Auf Basis der Art. 20 u. 21 Pädiatrische VO kann bereits gleichzeitig mit der Vorlage des PIPs bei der EMA ein Antrag auf **Zurückstellung** („Deferral“) der Einleitung oder des Abschlusses einiger oder sogar aller Maßnahmen des Konzepts gestellt werden, sofern hierfür wissenschaftliche oder technische Gründe oder Gründe der öffentlichen Gesundheit vorliegen. Eine solche Zurückstellung wird auf jeden Fall gewährt, wenn Studien an Erwachsenen vor Einleitung der Studien in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe angezeigt sind oder wenn Studien in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe länger dauern als Studien an Erwachsenen. 329

Ergeben sich nach der Entscheidung der EMA zur Billigung des PIPs Probleme bei der Umsetzung, die das Konzept undurchführbar oder nicht mehr geeignet machen (zB in Bezug auf die Dauer des Prüfplans oder die Anzahl der einzuschließenden pädiatrischen Patienten), so kann der Antragsteller auf Basis des Art. 22 Pädiatrische VO auch dann noch eine **Änderung** („Modification“) bzw. eine Zurückstellung („Deferral“) oder sogar eine Freistellung („Waiver“) beantragen⁴⁷⁴. 328

VI. Die „Genehmigung für die Pädiatrische Verwendung“ (PUMA)

Es besteht für bereits zugelassene Wirkstoffe die Möglichkeit, für deren Anwendung in einer pädiatrischen Indikation unter bestimmten Voraussetzungen eine besondere, eigenständige Zulassung zu erhalten, die mit besonderen Vorteilen verbunden ist. Diese „Genehmigung für die Pädiatrische Verwendung“ – die aufgrund des englischen Begriffs „Paediatric-Use Marketing Authorisation“ auch PUMA genannt wird – ist geregelt in den Art. 30 u. 31 Pädiatrische VO⁴⁷⁵. 329

1. Begriff der PUMA

Die PUMA ist definiert in Art. 2 Abs. 4 Pädiatrische VO als eine Zulassung für ein Humanarzneimittel, das nicht durch ein SPC oder durch ein Patent, das für ein SPC in 330

⁴⁷² Gegebenenfalls kann die EMA die Vorlage zusätzlicher Angaben und Unterlagen fordern; in diesem Fall wird die 30-Tage-Frist so lange ausgesetzt, bis die geforderten ergänzenden Informationen bereitgestellt wurden, Art. 16 Abs. 2 u. 3 Pädiatrische VO.

⁴⁷³ Vgl. hierzu Art. 19 Pädiatrische VO – in diesem Fall gibt der Pädiatrieausschuss eine Stellungnahme zugunsten einer Freistellung ab.

⁴⁷⁴ Vgl. hierzu Communication from the Commission – Guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies (2008/C 243/01), ABl. C 243 v. 24.9.2008, S. 1.

⁴⁷⁵ Detailliert zum ergänzenden Schutzzertifikat → § 4 Rn. 141 ff.

Frage kommt, geschützt ist, und „das ausschließlich therapeutische Indikationen abdeckt, die für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe oder deren Untergruppen von Bedeutung sind, wobei Stärke, Darreichungsform oder Verabreichungsweg dieses Mittels adäquat sein müssen, um die pädiatrische Entwicklung von bereits zugelassenen Arzneimitteln voranzutreiben“. Auch hier muss die Entwicklung des Arzneimittels für Kinder einem pädiatrischen Prüfkonzept folgen und alle erforderlichen pädiatrischen Aspekte diskutieren, wie dies der entsprechenden EMA-Entscheidung nebst Stellungnahme des PDCO entnommen werden kann.

- 331 Eine PUMA kann demnach für Arzneimittel beantragt werden, die
- bereits für den Gebrauch in anderen Indikationen zugelassen sind,
 - nicht mehr von einem SPC oder einem Patent, das für eine Verlängerung durch ein SPC in Frage kommt, geschützt sind, und
 - exklusiv für die Verwendung bei Kindern entwickelt werden.

2. Genehmigung der PUMA

- 332 Für die Genehmigung einer PUMA stehen dem Antragsteller alle Zulassungsverfahren zur Verfügung, dh er hat die Auswahl zwischen dem nationalen, dem MRP, dem DCP sowie dem zentralen Verfahren. Ein Genehmigungsantrag auf eine PUMA hat dabei automatischen Zugang zum zentralen Verfahren, wenn der Antragsteller diese Verfahrensart wählen möchte, selbst wenn die Voraussetzungen des Art. 3 Abs. 2 VO (EG) 726/2004 nicht erfüllt sind (s. Art. 31 Pädiatrische VO)⁴⁷⁶.
- 333 Dem PUMA-Antrag sind gem. Art. 32 Abs. 2 Pädiatrische VO alle Angaben und Unterlagen beizufügen, die zur Feststellung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit bei der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe erforderlich sind, insbesondere spezifische Daten als Grundlage für eine adäquate Stärke und Darreichungsform und einen adäquaten Verabreichungsweg des Arzneimittels in Übereinstimmung mit dem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept und die Entscheidung der EMA über die Billigung des betreffenden pädiatrischen Prüfkonzepts⁴⁷⁷. Dabei können PUMA-Anträge auf relevante Zulassungsunterlagen eines zugelassenen Arzneimittels Bezug nehmen, sofern dies aufgrund der Unterlagenschutzrechte zulässig ist⁴⁷⁸.

3. Spezifisches Anreizsystem für PUMA

- 334 Für die PUMA besteht ein spezifisches Anreizsystem, nämlich:
- PUMA-Zulassungsanträge haben „automatischen Zugang“ zum zentralen Verfahren⁴⁷⁹, und in diesem Fall profitieren sie von einer teilweisen Ausnahme von der Zahlung von Verfahrensgebühren nach der VO 297/95. Diese Teilausnahme gilt für die Einreichung des PUMA-Zulassungsantrags und einige Aktivitäten, die während dem ersten Jahr nach Zulassungserteilung durchzuführen sind;

⁴⁷⁶ Bevor ein PUMA-Antrag im zentralen Verfahren gestellt werden kann, ist auch hier eine entsprechende Eignungsbestätigung der EMA erforderlich, zu beantragen vom Antragsteller mittels eines sog. „Pre-submission request“ bei CPeligibility@ema.europa.eu.

⁴⁷⁷ Nach Art. 34 Pädiatrische VO, sind in einem Risk-Management Plan (RMP) der zusammen mit dem PUMA-Antrag einzureichen ist, die Maßnahmen im Einzelnen zu beschreiben, die eine Nachverfolgung der Wirksamkeit und möglicher Nebenwirkungen bei der pädiatrischen Verwendung des Arzneimittels sicherstellen sollen.

⁴⁷⁸ Art. 30 Abs. 3 Pädiatrische VO. Detailliert. Communication from the Commission – Guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies (2008/C 243/01), ABl. C 243 v. 24.9.2008, S. 1.

⁴⁷⁹ S. hierzu → § 3 Rn. 173 ff.

- ein eigenständiges 10-jähriges Unterlagenschutzrecht von 8 Jahren Datenexklusivität und zusätzlichen 2 Jahren Marktschutz⁴⁸⁰;
- ein Wahlrecht in Bezug auf die Arzneimittelbezeichnung, dh es kann der Name des Arzneimittels mit demselben Wirkstoff beibehalten werden, für das demselben Zulassungsinhaber eine Zulassung für die Verwendung bei Erwachsenen erteilt wurde⁴⁸¹.

VII. Übereinstimmung mit dem Pädiatrischen Prüfkonzept

Die zuständige Genehmigungsbehörde prüft, ob ein Genehmigungs- oder Änderungsantrag die Anforderungen der Art. 7 u. 8 Pädiatrische VO erfüllt und ob ein PUMA-Antrag nach Art. 30 Pädiatrische VO das gebilligte pädiatrische Prüfkonzept einhält⁴⁸². Dabei kann gem. Art. 23 Abs. 2 Pädiatrische VO auch der PDCO um Stellungnahme dazu ersucht werden, ob die vom Antragsteller durchgeführten Studien mit dem gebilligten PIP übereinstimmen, und zwar

- durch den **Antragsteller** vor der Stellung eines Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen oder Änderung nach den Art. 7, 8 oder 30 Pädiatrische VO (lit. a⁴⁸³);
- durch die **EMA oder die zuständige nationale Behörde** bei der Bewertung der Zulässigkeit eines Antrags nach Buchst. a, dem keine Stellungnahme zur Übereinstimmung beiliegt, die infolge eines Antrags nach Buchst. a abgegeben wurde (lit. b); oder
- durch den **CHMP oder die zuständige nationale Behörde** bei der Prüfung eines Antrags nach Buchst. a, wenn Zweifel an der Übereinstimmung bestehen und noch keine Stellungnahme infolge eines Antrags nach Buchst. a oder b abgegeben wurde (lit. c).

Wird der PDCO um eine entsprechende Stellungnahme gebeten, so hat er diese innerhalb von 60 Tagen nach Eingang des Antrags abzugeben. Diese ist sodann von den Mitgliedstaaten zu berücksichtigen⁴⁸⁴. Gelangt die zuständige Behörde im Verlauf der wissenschaftlichen Bewertung eines zulässigen Genehmigungsantrags zu dem Schluss, dass die Studien nicht mit dem gebilligten PIP übereinstimmen, so kann das Arzneimittel keinen Bonus und keinen Anreiz nach den Art. 36, 37 u. 38 Pädiatrische VO erhalten⁴⁸⁵.

VIII. Anreize und weitere pädiatrische Verpflichtungen

1. Möglichkeit des zentralen Zulassungsverfahrens

Für die Zulassung eines neuen Arzneimittels nach Art. 7 Abs. 1 Pädiatrische VO, die eine oder mehrere pädiatrische Indikationen auf der Grundlage von in Übereinstimmung mit einem gebilligten PIP durchgeführten Studien beinhaltet, können gem. Art. 28 Abs. 1

⁴⁸⁰ Art. 38 Pädiatrische VO.

⁴⁸¹ Art. 20 Abs. 4 Pädiatrische VO.

⁴⁸² Wird ein Antrag nach dem Verfahren der Art. 27 bis 39 RL 2001/83/EG gestellt, so wird die Übereinstimmungskontrolle gegebenenfalls einschließlich der Einholung einer Stellungnahme des Pädiatrieausschusses nach Abs. 2 Buchstaben b und c des vorliegenden Artikels vom Referenzmitgliedstaat vorgenommen. Vgl. Art. 23 Abs. 1 Pädiatrische VO.

⁴⁸³ In diesem Fall stellt der Antragsteller seinen Antrag erst, wenn der Pädiatrieausschuss seine Stellungnahme abgegeben hat; eine Kopie dieser Stellungnahme ist dem Antrag beizufügen (Art. 23 Abs. 2 S. 2 Pädiatrische VO).

⁴⁸⁴ Art. 23 Abs. 3 Pädiatrische VO.

⁴⁸⁵ Art. 24 Pädiatrische VO. Vgl. auch Communication from the Commission – Guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies (2008/C 243/01), ABl. C 243 v. 24.9.2008, S. 1.

Pädiatrische VO Anträge nach dem zentralen Verfahren gem. Art. 5 bis 15 VO 726/2004 gestellt werden. Wird die Zulassung erteilt, so werden die Ergebnisse aller derartigen Studien in die Fachinformation und ggf. in die Packungsbeilage des Arzneimittels aufgenommen, sofern die Informationen von der EMA und der Kommission als nützlich für den Patienten erachtet werden, und zwar unabhängig davon, ob sämtliche betroffenen pädiatrischen Indikationen zugelassen wurden. Gleiches gilt für die gewährten Freistellungen oder Zurückstellungen bei Zulassungserteilung oder -änderung. Auch ist in diesem Fall eine Erklärung in die Zulassung aufzunehmen, aus der hervorgeht, dass der Antrag mit dem gebilligten und ausgeführten PIP übereinstimmt⁴⁸⁶.

- 338 Für national sowie auf Basis von MRP/DCP-Verfahren zugelassene Arzneimittel kann nach dem Verfahren der Art. 32, 33 u. 34 RL 2001/83/EG ein Antrag auf Zulassung neuer Indikationen, einschließlich der Erweiterung der Zulassung für die Verwendung in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe, einer neuen Darreichungsform oder eines neuen Verabreichungswegs gem. Art. 8 Pädiatrische VO gestellt werden. Allerdings beschränkt sich das Verfahren auf die Bewertung der spezifischen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die geändert werden sollen⁴⁸⁷.

2. Kennzeichnungsanforderungen

- 339 Bei Arzneimitteln, die für eine pädiatrische Indikation zugelassen werden, ist an sich gem. Art. 32 Pädiatrische VO auf dem Etikett ein spezielles, von der Europäischen Kommission gewähltes Symbol hinzuzufügen, dessen Bedeutung sodann auch in der Packungsbeilage zu erläutern ist⁴⁸⁸. Ein solches Symbol ist bis heute nicht ausgewählt, und damit ist auch weiterhin nicht zu rechnen⁴⁸⁹.

3. Spezifische Anforderungen im Anschluss an die Zulassung

- 340 Wenn ein Arzneimittel, das mit einer pädiatrischen Indikation entsprechend einem gebilligten und ausgeführten PIP zugelassen wurde, bereits vorher mit anderen Indikationen in den Verkehr gebracht worden war, hat der Zulassungsinhaber innerhalb von zwei Jahren nach dem Zeitpunkt der Zulassung der pädiatrischen Indikation dieses Arzneimittel mit der pädiatrischen Indikation versehen in den Verkehr zu bringen⁴⁹⁰.
- 341 Ferner hat der Antragsteller bei Anträgen auf Zulassung, die eine pädiatrische Indikation einschließen, auf Aufnahme einer pädiatrischen Indikation in eine bestehende Zulassung sowie auf Zulassung für die pädiatrische Verwendung die Maßnahmen anzugeben, mit denen die Nachkontrolle der Wirksamkeit sowie etwaiger Nebenwirkungen der pädiatrischen Verwendung des Arzneimittels gewährleistet wird. Dies umfasst ggf. die

⁴⁸⁶ Art. 28 Abs. 2 u. 3 Pädiatrische VO.

⁴⁸⁷ Art. 29 Pädiatrische VO.

⁴⁸⁸ Dies gilt grundsätzlich auch für Arzneimittel, die vor Inkrafttreten der VO 1901/2006 zugelassen wurden, sowie für Arzneimittel, die nach Inkrafttreten dieser Verordnung, aber vor Veröffentlichung des Symbols zugelassen wurden, sofern sie für pädiatrische Indikationen zugelassen sind. In diesem Fall sind das Symbol und die Erläuterung nach Abs. 1 spätestens zwei Jahre nach Veröffentlichung des Symbols in das Etikett und die Packungsbeilage der betreffenden Arzneimittel aufzunehmen.

⁴⁸⁹ Das PDCO hatte der Kommission davon abgeraten, ein solches zu verwenden, da die konkrete Bedeutung des Symbols von den Eltern oder Kostenträgern missverstanden werden könnte. Daraufhin hatte die Kommission bereits im Jahr 2008 darüber informiert, dass sie sich nicht in der Lage fühlt, ein Symbol auszuwählen, und dies ist bis heute unverändert der Fall. Vgl. Report from the Commission to the European Parliament and the Council „Better Medicines for Children – From Concept to Reality“ v. 24.6.2013 (COM(2013) 443 final), S. 5.

⁴⁹⁰ Art. 33 Pädiatrische VO. Diese Fristen werden von der EMA in einem öffentlich zugänglichen Register angegeben, abrufbar unter ema.europa.eu.