
13226/AB XXIV. GP

Eingelangt am 21.02.2013

Dieser Text wurde elektronisch übermittelt. Abweichungen vom Original sind möglich.

BM für Gesundheit

Anfragebeantwortung



Alois Stöger
Bundesminister

Frau
Präsidentin des Nationalrates
Mag.^a Barbara Prammer
Parlament
1017 Wien

GZ: BMG-11001/0329-I/A/15/2012

Wien, am 20. Februar 2013

Sehr geehrte Frau Präsidentin!

Ich beantworte die an mich gerichtete schriftliche parlamentarische **Anfrage Nr. 13485/J der Abgeordneten Markowitz, Tadler und Kollegen** nach den mir vorliegenden Informationen wie folgt:

Fragen 1, 4 und 7:

Im Rahmen eines Projektes zur Erhebung des „on-bzw. off-label use“ bei Kindern wurde dieser Sachverhalt in Kooperation mit dem Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger im Zeitraum der Jahre 2005 und 2006 in sechs Krankenhäusern und im niedergelassenen Bereich erhoben.

Ziel war es, eine europaweite Prioritätenliste von Wirkstoffen zu erstellen, die in den nächsten Jahren verstärkt beforscht werden sollen.

Die erhobenen Daten wurden anlässlich einer Pressekonferenz am 16. Juli 2010 von mir präsentiert.

Dieser Text wurde elektronisch übermittelt. Abweichungen vom Original sind möglich.

Zusammenfassend kann ich Folgendes ausführen:

Die Kinder- und Jugendheilkunde war aufgrund der eingeschränkten oder fehlenden Therapieoptionen bisher häufig gezwungen, auf Arzneimittel zurückzugreifen, für die es offiziell keine Zulassung gibt (off-label). Epidemiologische Studien zeigen, dass die Gefährdung von Kindern durch unerwünschte Arzneimittelreaktionen beim off-label use höher ist als beim Einsatz zugelassener Arzneimittel. So ist die Häufigkeit von Nebenwirkungen beim off-label use etwa doppelt so hoch wie bei zugelassenen Arzneimitteln, im stationären Bereich sechs Prozent versus vier Prozent und im ambulanten Bereich 3,4 Prozent versus 1,4 Prozent.

Auf diese Tatsache wurde bei Erlassung der Kinderarzneimittel-Verordnung der EU reagiert und eine Bestandsliste von Arzneimitteln, die in den einzelnen EU-Mitgliedstaaten off-label eingesetzt werden, gesetzlich gefordert.

Am häufigsten - in absoluten Verordnungszahlen - ist der off-label use bei Kindern ab zwölf Jahren (32 Prozent), gefolgt von Kleinkindern (25 Prozent) und Neugeborenen (11 Prozent).

Eine exakte Angabe dazu, welche einzelnen Arzneimittel derzeit an Kindern off-label angewendet werden, ist nicht möglich.

Diesbezüglich kann nur eine grobe Abschätzung erfolgen:

- EU-weit existieren derzeit rund 1.000 Substanzen, die ohne ausreichende Zulassung bei Kindern eingesetzt werden.
- Rund 40 Prozent der Arzneimittel, die in der Ordination von Kinderärzt/inn/en eingesetzt werden, sind off-label.
- In Kinderkliniken sind es rund 60 Prozent, auf Kinderintensivstationen rund 70 Prozent und auf den Frühgeborenenstationen rund 90 Prozent.
- Es existiert eine Prioritätenliste der EU für Substanzen, die vorrangig beforscht werden sollen. Darunter fallen kardiologische Präparate, Blutdruckmittel, Intensivtherapeutika sowie Antidepressiva und -psychotika.

Frage 2:

Die nachstehende Auflistung beruht auf den vom Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) zur Verfügung gestellten Daten und enthält jene Verfahren, an denen Österreich als Rapporteur teilgenommen hat. Informationen zu den laufenden und abgeschlossenen Verfahren und deren Ergebnisse findet man auf der Website der "Heads of Medicines Agencies" unter folgendem Link:

<http://www.hma.eu/99.html>.

Status	Wirkstoff	Firmen
abgeschlossen	Rifaximin	Gebro Pharma GmbH, ALFA BIOTECH S.r.l., VIANEX S.A., BAMA GEVE, Biosaude -Produtos

Status	Wirkstoff	Firmen
		Farmaceuticos, ALFA WASSERMANN S.p.A.
abgeschlossen	Mepivacaine	3M ESPE AG, N.V. Denta S.A., SEPTODONT
abgeschlossen	Loratadine	AESCA Pharma GmbH; Essex Italia S.p.A.; Essex pharma GmbH; F.I.R.M.A. S.p.A.; Pharmex S.A.; Plough-Farma, Lda.; SP Europe; Schering-Plough B.V.; Schering-Plough Europe; Schering-Plough Farma, Lda.; Schering-Plough France; Schering-Plough Ltd; Schering-Plough S.A.
abgeschlossen	Milrinone	SANOFI-AVENTIS AEBE, GREECE; SANOFI-AVENTIS BELGIUM; SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH; SANOFI-AVENTIS FRANCE; SANOFI-AVENTIS GmbH ÖSTERREICH; SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS BV; SANOFI-AVENTIS PRODUTOS FARMACE
abgeschlossen	Timolol	ALCON; ALCON CUSÍ, S.A.; ALCON LABORATORIES UK LIMITED; Alco Hungary Ltd; Alcon Italy S.p.A.; Alcon Pharma GmbH; CROMA-PHARMA GmbH; Laboratoires URSAPHARM S.A.; SA Alcon-Couvreur NV; URSAPHARM Arzneimittel GmbH & Co. KG
abgeschlossen	Valaciclovir	GSK and affiliates
eingereicht	Nitrazepam	
abgeschlossen	Sulcralfate	Jaba Recordati, S.A; Merck BV, Netherlands; Merck GmbH; Merck KGaA;

Status	Wirkstoff	Firmen
		Merck Pharma GmbH
zurückgezogen	Esmolol	
abgeschlossen	Carbomer	URSAPHARM Arzneimittel GmbH & Co. KG
abgeschlossen	Sodium chloride	ALCON LABORATORIES UK LIMITED
eingereicht	Povidone-iodine	Napp Laboratories; Meda Pharma; Mundipharma Pharmaceuticals Ltd; Mundipharma Ges.m.b.H; MEDA Pharma BV
eingereicht	Biotin	Pharmaton SA
eingereicht	Alginic acid (combinations)	Lifepharm (ZAM) Ltd.; Reckitt Benckiser Ireland Ltd; Reckitt Benckiser Deutschland GmbH; Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd.; Reckitt Benckiser Healthcare B.V; Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Ltd; RECKITT BENCKISER HEALTHCARE (BELGIUM) NV/SA; Reckitt Benckiser Healthcare (UK) LTD - HULL; Crookes Healthcare Ltd
eingereicht	Tretinoin	Johnson & Johnson Consumer France SAS
abgeschlossen	Rifaximin	Gebro Pharma GmbH, ALFA BIOTECH S.r.l, VIANEX S.A., BAMA GEVE, Biosaude-Produtos Farmaceuticos, ALFA WASSERMANN S.p.A.
abgeschlossen	Mepivacaine	3M ESPE AG, N.V. Denta S.A., SEPTODONT
abgeschlossen	Loratadine	AESCA Pharma GmbH; Essex Italia S.p.A.; Essex pharma GmbH; F.I.R.M.A. S.p.A.; Pharmex S.A.; Plough-Farma, Lda.; SP Europe; Schering-Plough

Status	Wirkstoff	Firmen
		B.V.; Schering-Plough Europe; Schering-Plough Farma, Lda.; Schering-Plough France; Schering-Plough Ltd; Schering-Plough S.A.
abgeschlossen	Milrinone	SANOFI-AVENTIS AEBE, GREECE; SANOFI-AVENTIS BELGIUM; SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH; SANOFI-AVENTIS FRANCE; SANOFI-AVENTIS GmbH ÖSTERREICH; SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS BV; SANOFI-AVENTIS PRODUTOS FARMACE
abgeschlossen	Timolol	ALCON; ALCON CUSÍ, S.A.; ALCON LABORATORIES UK LIMITED; Alco Hungary Ltd; Alcon Italy S.p.A.; Alcon Pharma GmbH; CROMA-PHARMA GmbH; Laboratoires URSAPHARM S.A.; SA Alcon-Couvreur NV; URSAPHARM Arzneimittel GmbH & Co. KG
abgeschlossen	Valaciclovir	GSK and affiliates
eingereicht	Nitrazepam	Jaba Recordati, S.A; Merck BV, Netherlands; Merck GmbH; Merck KGaA; Merck Pharma GmbH

Frage 3:

In Österreich sind 8.809 Arzneyspezialitäten national zugelassen, etwa die Hälfte aller zugelassenen Arzneyspezialitäten (4.315) besitzt eine Kinderindikation. Diese Indikationen werden nun auch im Rahmen des Art. 45 „Paediatric Worksharing“ überprüft.

Fragen 5 und 6:

Seit Juli 2008 wurden in Österreich 4.136 Arzneimittel national zugelassen. Etwa 40% (1.659) dieser Arzneispezialitäten haben auch Indikationen für Kinder.

Frage 8:

Zurückstellungen (deferrals) und Freistellungen (waiver) werden nicht bei den nationalen Arzneimittelbehörden, sondern bei der Europäischen Arzneimittelagentur beantragt. Informationen zu Zurückstellungen und Freistellungen sind auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur abrufbar. Eine nicht abschließende Liste von Freistellungen findet man unter folgendem Link:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000036.jsp&mid=WC0b01ac05801177cd

Informationen zu den einzelnen Arzneispezialitäten findet man unter Punkt "Opinions and decisions on paediatric investigation plans" unter folgendem Link:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fpip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129&searchkwByEnter=true&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&keyword=defferal&searchType=Invented+name&taxonomyPath=&treeNumber=

Frage 9:

Folgende Zulassungen wurden um eine pädiatrische Verwendung erweitert:

- Angiosan 40/80/ 160/320 mg Filmtabletten (Wirkstoff: Valsartan)
-> paed. Indikationserweiterung
- Angiosan 3 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Wirkstoff: Valsartan)
-> neue kindgerechte Darreichungsform
- Diovan 40/80/160/320 mg Filmtabletten (Wirkstoff: Valsartan)
-> paed. Indikationserweiterung
- Diovan 3 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Wirkstoff: Valsartan)
-> neue kindgerechte Darreichungsform
- Sortis 10/20/40/80 mg Filmtabletten (Wirkstoff: Atorvastatin)
-> paed. Indikationserweiterung
- Sortis 5/10/20/40 mg Kautabletten (Wirkstoff: Atorvastatin)
-> neue kindgerechte Darreichungsform
- Xalatan 0,005 % Augentropfen (Wirkstoff: Latanoprost)
-> paed. Indikationserweiterung
- Buccolam 2,5/5/7,5/10 mg Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle (Wirkstoff: Midazolam)
-> ausschließliche Kinderindikation (PUMA)

Fragen 10, 11 und 13:

Zu den entsprechenden Studien verweise ich auf die angeschlossene Beilage.

Das erste Datenblatt gibt einen Überblick über die laufenden Studien, die Details zu den Studien sind den Folgedatenblättern zu entnehmen.

Frage 12:

Die Liste aller derzeit zugelassenen Arzneimittel für seltene Leiden „Register of designated Orphan Medicinal Products (alphabetical)“ befindet sich auf der Website der Europäischen Kommission unter folgendem Link:

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>

Frage 14:

Arzneimittel zur Anwendung bei Kindern sollten laut Paediatric Regulation ein eigenes Symbol erhalten. Dieses Symbol sollte verpflichtend innerhalb von zwei Jahren auf allen Arzneimittelpackungen angebracht werden, sobald diese eine Kinderindikation beinhalten. Bis zum 26. Jänner 2008 hätte das Paediatric Committee (PDCO) der Europäischen Kommission (EC) ein geeignetes Symbol vorschlagen sollen. Da nach langen, kontroversiellen Diskussionen das PDCO zur Meinung kam, dass potentiell mehr Risiko als Nutzen aus der Kennzeichnung der Packung mit einem Symbol hervorgehen würde, erging an die EC eine ablehnende Stellungnahme hinsichtlich des Symbols. Diese hat die EC zur Kenntnis genommen und wird nach derzeit gültiger Aussendung diesen Paragraphen der Regelung nicht umsetzen. Weitere Informationen sind der Website der Europäischen Kommission zu entnehmen:

http://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines/developments/index_en.htm

Frage 15:

Informationen dazu sind insbesondere auf den Webseiten der Europäischen Kommission, der Europäischen Arzneimittelagentur und auf der Homepage des BASG zu finden.

Frage 16:

Aus Sicht des Bundesministeriums für Gesundheit ist es nach den für den Behandlungsvertrag relevanten allgemeinen zivilrechtlichen Grundsätzen erforderlich, Patient/inn/en über den Umstand aufzuklären, dass die Behandlung mit einer nicht zugelassenen Arzneyspezialität oder außerhalb der Zulassung (off-label) erfolgt.

Frage 17:

Wenn Kinder an Arzneimittelstudien teilnehmen, müssen sie und ihre Eltern entsprechend aufgeklärt werden. Das gilt natürlich auch für Studien, die im Rahmen des Kinderforschungsnetzwerks durchgeführt werden.

Frage 18:

Seitens meines Ressorts werden über 5 Jahre in Summe € 750.000,- zur Verfügung gestellt. Der Interessenverband der Pharmazeutischen Industrie (PHARMIG) stellt den

gleichen Betrag zur Verfügung. Industriegesponserte Studien müssen zusätzlich die üblichen Kostensätze für den Aufwand entrichten.

Frage 19:

Am Kinderforschungsnetzwerk nehmen die Österreichische Gesellschaft für Kinder und Jugendheilkunde sowie die Studienzentren der Medizinischen Universitäten Wien (AKH und Sankt Anna Krankenhaus), Graz, Innsbruck und Salzburg teil.

Fragen 20 und 21:

Die 7 Zielsetzungen umfassen folgende Bereiche:

1. Angemessene Steigerung des Anteils der industriegesponserten Studien mit Kindern und Jugendlichen in Österreich;
2. Etablierung von neuen Therapieleitlinien als Ergebnis der akademischen Forschungstätigkeiten;
3. Organisation und Durchführung von Veranstaltungen und Öffentlichkeitsarbeit zum Themenbereich klinische Forschung bei Kindern und Jugendlichen;
4. Erfüllung der Kriterien und Aufnahme des Kinderforschungsnetzwerkes in das EU-Netzwerk EnprEMA;
5. Mittelfristige wirtschaftliche Sicherung des Netzwerks;
6. Betreiben eines One-Stop-Shops für akademische und industrielle Sponsoren von klinischen Studien (inklusive Durchführung von study und site feasibilities und die Vertragsgestaltung);
7. Information und Einbeziehung des niedergelassenen Bereichs über das Netzwerk zur Förderung der Rekrutierung von Kindern und Jugendlichen durch themenspezifische Informationsveranstaltungen oder Projekte auf regionaler und/oder überregionaler Ebene.

Frage 22:

Eine ausreichende Versorgung von Kindern mit eigens für sie geprüften und zugelassenen Arzneispezialitäten in Österreich entsprechend der EU-Verordnung (EG) 1901/2006 ist anzustreben. Da die Erreichung dieses Zieles von meinem Ressort jedoch nur bedingt beeinflusst werden kann, ist die Festlegung eines Zeitpunktes nicht möglich.

Frage 23:

Seit März 2011 besteht ein öffentlich zugängliches EU-Register bei der Europäischen Arzneimittelagentur, welches den Online-Zugriff auf Informationen über klinische Prüfungen von Arzneimitteln, die in den Mitgliedstaaten bewilligt wurden, erlaubt. Nähere Informationen findet man unter folgendem Link:

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

Fragen 24 bis 26:

Derzeit werden die Ergebnisse klinischer Prüfungen nicht veröffentlicht, sofern sie nicht in Fachzeitschriften publiziert werden.

Artikel 57 Abs. 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 sieht vor, dass die von der Europäischen Arzneimittelagentur geführte Datenbank auch Verweise auf die EudraCT-Datenbank über klinische Prüfungen enthalten soll. Die Kommission erlässt dazu Leitlinien, insbesondere hinsichtlich der Datenfelder, die aufgenommen und der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden.

Mit 6. Oktober 2012 hat die Europäische Kommission die Leitlinie „Anleitung zur Eingabe und Veröffentlichung ergebnisbezogener Informationen über klinische Prüfungen im Rahmen der Umsetzung von Artikel 57 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und Artikel 41 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 (2012/C 302/03) publiziert. Sie legt fest, welche ergebnisbezogenen Informationen gemäß der vorliegenden Anleitung vom Sponsor bereitzustellen sind.

(Link: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2012_302-03/2012_302-03_de.pdf)

Die vorliegende Anleitung wird angewandt, sobald die Programmierung der entsprechenden Datenbanken abgeschlossen wurde.

Die Agentur gibt den Abschluss der Programmierarbeiten öffentlich bekannt. Ab diesem Zeitpunkt, der noch nicht bekannt ist, werden die Ergebnisse klinischer Prüfungen, unabhängig davon, ob die Prüfungen vorzeitig beendet wurden oder nicht, veröffentlicht.

Frage 27:

Die Novelle des Arzneimittelgesetzes im Dezember 2012 hat die Möglichkeit der Direktmeldung von mutmaßlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Patient/inn/en, Konsument/inn/en bzw. deren Angehörigen an das BASG geschaffen. Diese Direktmeldung kann in schriftlicher oder elektronischer Form über die Website des BASG vorgenommen werden. Nähere Informationen hierzu finden sich unter folgendem Link:

<http://www.basg.gv.at/pharmakovigilanz/formulare/humanarzneimittel/>.

Fragen 28 und 29:

Die gesamteuropäische Nebenwirkungsdatenbank Eudravigilance ermöglicht diesbezügliche Recherchen im gesamteuropäischen Datenpool. Dies schließt Fallberichte im Zusammenhang mit off-Label use ein.

Nähere Informationen finden sich unter dem Link:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000239.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5

Informationen über den Status von im europäischen Wirtschaftsraum laufenden klinischen Prüfungen sind über das EU Clinical Trials Register, CTR unter dem Link <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> abrufbar.

Informationen über getroffene regulatorische Maßnahmen zu bereits zugelassenen Präparaten finden sich auf der Website der European Medicines Agency unter folgendem Link:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

beziehungsweise in den Sicherheitsinformationen des BASG unter dem Link:

<http://www.basg.gv.at/> .

Frage 30:

Die Formulierungen in der Fach- und Gebrauchsinformation werden europaweit einheitlich festgelegt, damit Arzneimittel in allen Mitgliedstaaten die selben Texte aufweisen.

Die entsprechenden Formulierungen sind in den europäischen Guidelines on Summary of Product Characteristics (SmPC) sowie den Quality Review of Documents (QRD)-Templates festgelegt.

Bei der Erstellung und Änderungen der Guidelines und Mustervorlagen fließen die Erfahrungen von verpflichtenden Lesbarkeitstests mit ein. Vertreter/innen von Patient/inn/enorganisationen, der pharmazeutischen Industrie, aus dem universitären Bereich und den nationalen Behörden werden in die Erstellung bzw. Aktualisierungen eingebunden.

Die entsprechenden Dokumente sind auf der EMA Webseite unter folgendem Link abrufbar:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000134.jsp&mid=WC0b01ac0580022c59

Fragen 31 bis 33:

Es gibt bereits seit Jahren unabhängige Forschung, die durch das Netzwerk nun noch besser unterstützt werden kann, da die so aufgebaute Infrastruktur auch den akademischen Studien zugute kommt.

Die Finanzierung ist über mehrere Jahre zugesagt und so ist auch der nachhaltige Aufbau einer Unterstützungsstruktur möglich. Weiters hat die „Österreichische Gesellschaft für Kinder und Jugendheilkunde“ eigens eine Gesellschaft mit beschränkter Haftung gegründet, um die Mittel unabhängig von den jeweiligen Geldgebern verwalten zu können. Lediglich die definierten Ziele müssen erreicht werden.

Fragen 34 bis 36:

Nein. Da einerseits die Lebenssachverhalte, in denen eine Behandlung außerhalb der Zulassung (off-label) nötig ist, sehr unterschiedlich sind, soll in die ärztliche Behandlungsfreiheit nicht eingegriffen werden; andererseits sind auch in diesem Behandlungskontext die für den Behandlungsvertrag allgemeinen zivilrechtlichen Grundsätze aus meiner Sicht ausreichend. Dies gilt auch für Behandlungsschäden im Zusammenhang mit unzureichender Aufklärung, da nach der Judikatur in solchen Fällen ohnehin eine Haftung auch für Schäden aus einer lege-artis-Behandlung besteht.

Fragen 37 bis 39:

Grundsätzlich werden alle klinischen Prüfungen von Arzneimitteln, die in Österreich begonnen werden, vom BASG und von den zuständigen Ethikkommissionen über-

prüft, um sicherzustellen, dass diese wissenschaftlich, ethisch und regulatorisch vertretbar sind und der Nutzen für die Teilnehmer/innen das Risiko überwiegt. Kinderstudien dürfen nur von Ethikkommissionen begutachtet werden, die über Kenntnisse auf dem Gebiet der Kinder- und Jugendheilkunde verfügen oder sich in klinischen, ethischen und psychosozialen Fragen auf dem Gebiet der Kinder- und Jugendheilkunde beraten ließen.

In diesem Zusammenhang ist auch zu erwähnen, dass bei Kinderstudien eine eigene Leitlinie, welche von der Europäischen Kommission publiziert wurde (Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population), bei der Durchführung und Bewertung heranzuziehen ist:

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf.

Die Schaffung einer eigenen Ethikkommission ist daher aus meiner Sicht nicht notwendig bzw. sinnvoll.

Beilage

Anmerkung der Parlamentsdirektion:

Die vom Bundesministerium übermittelten Anlagen stehen nur als Image, siehe

Anfragebeantwortung (gescanntes Original)
zur Verfügung.