



Arzneimittelforschung *für* Kinder: Versorgungssituation in der Pädiatrischen Onkologie

A. Eggert
Westdeutsches Tumorzentrum

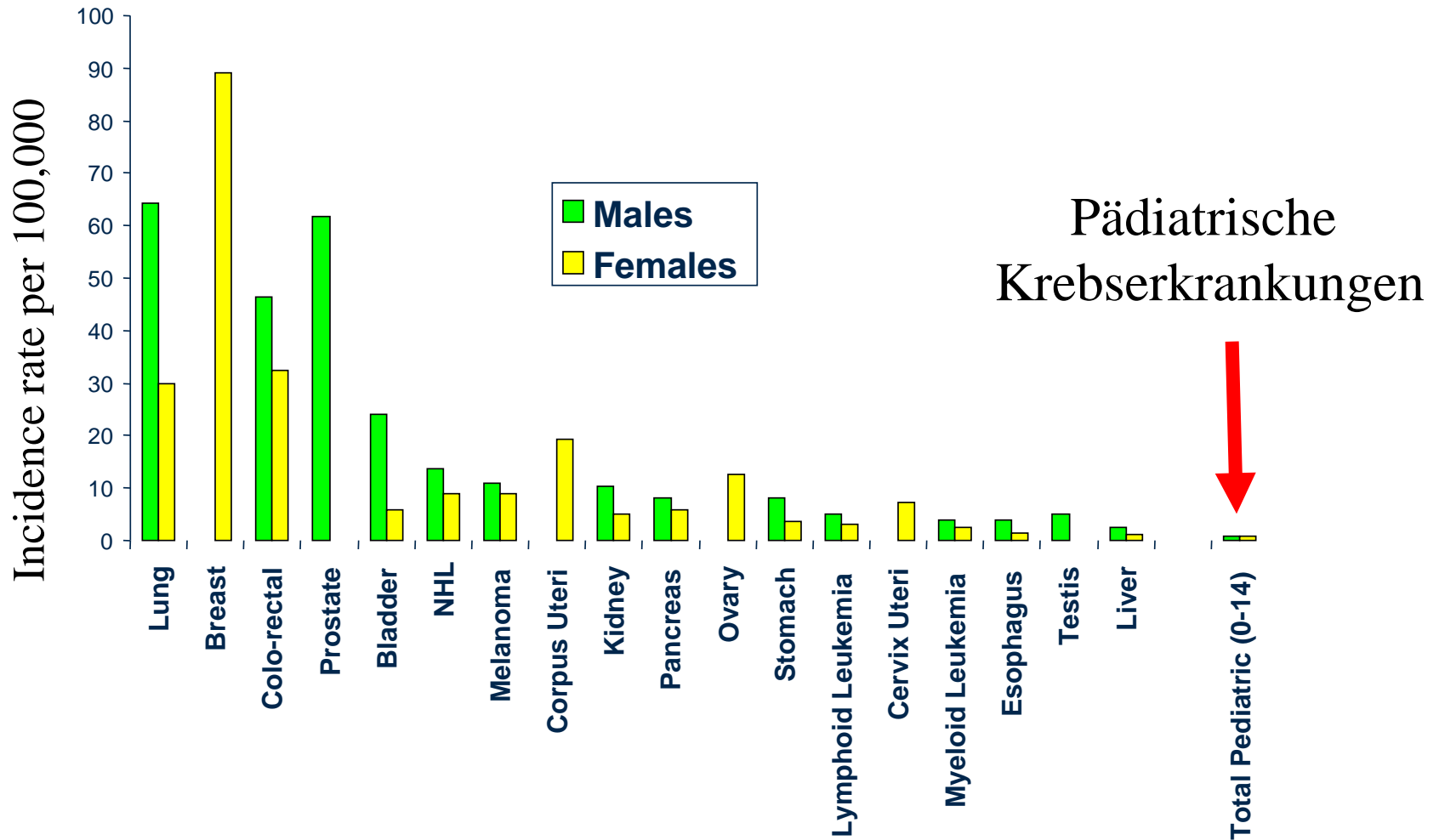
Arzneimittelforschung in der Versorgung krebskranker Kinder: Problemfelder

- Off-Label Use
- Verfügbarkeit neuer Medikamente
- Ethische Fragen
- Finanzielle Implikationen
- Auswirkungen der EU-Direktive für klinische Studien
- Mögliche Lösungswege

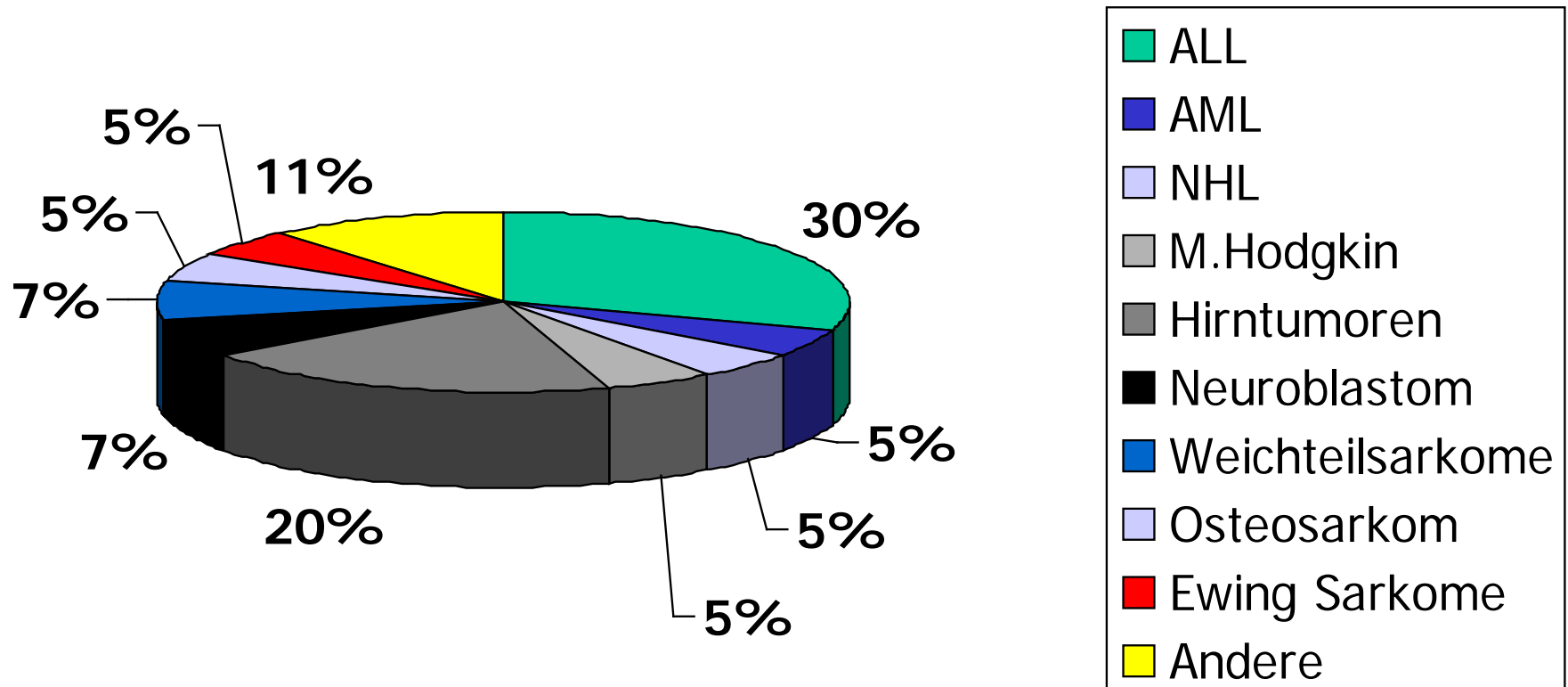


Krebs bei Kindern

- 1% aller Erkrankungen des Menschen
- zweithäufigste Todesursache bei Kindern in Europa
- ~ 15.000 Kinder in Europa, ~ 2.000 Kinder in Deutschland



Krebs bei Kindern: viele unterschiedliche Erkrankungen



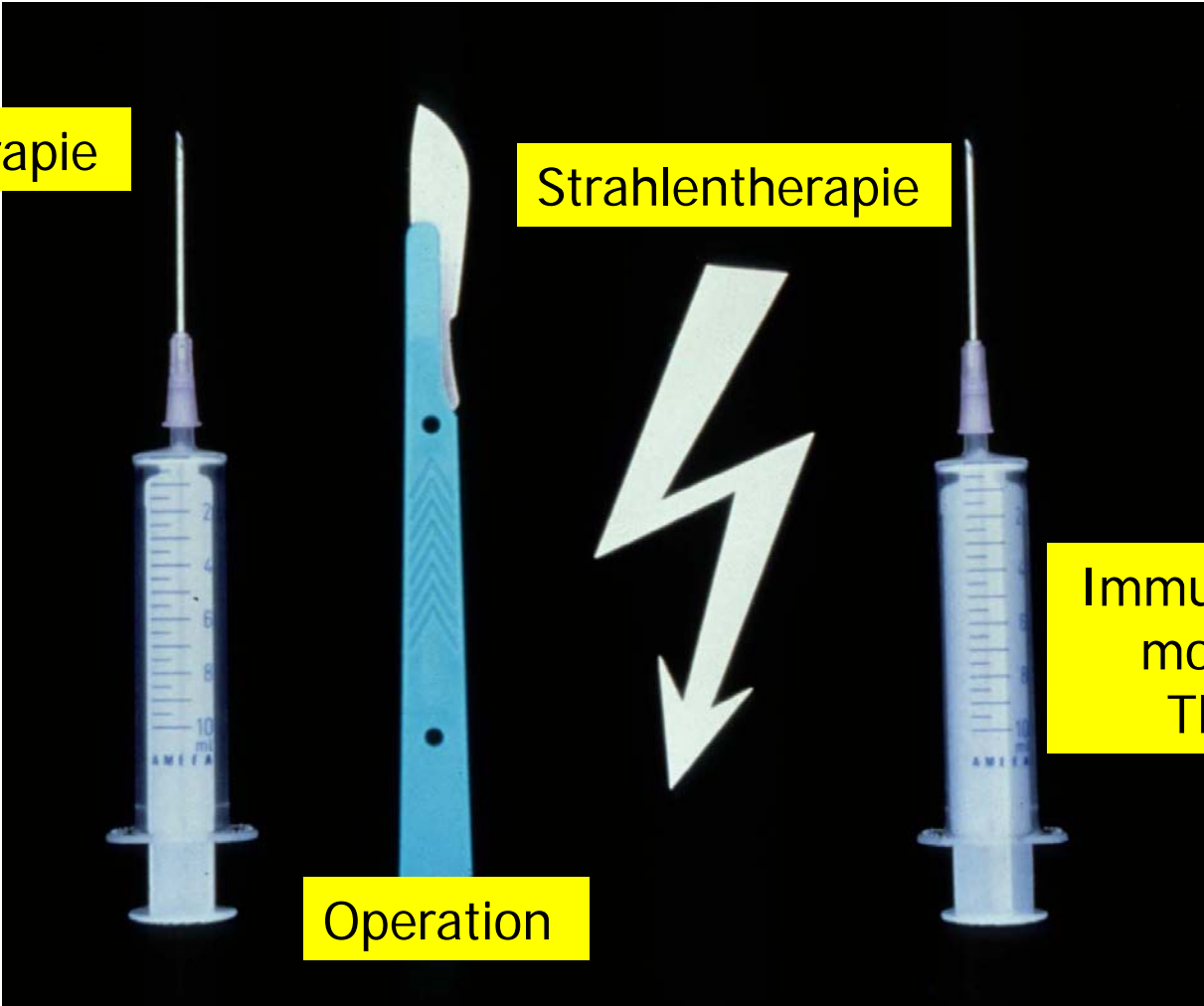
Therapiemodalitäten

Chemotherapie

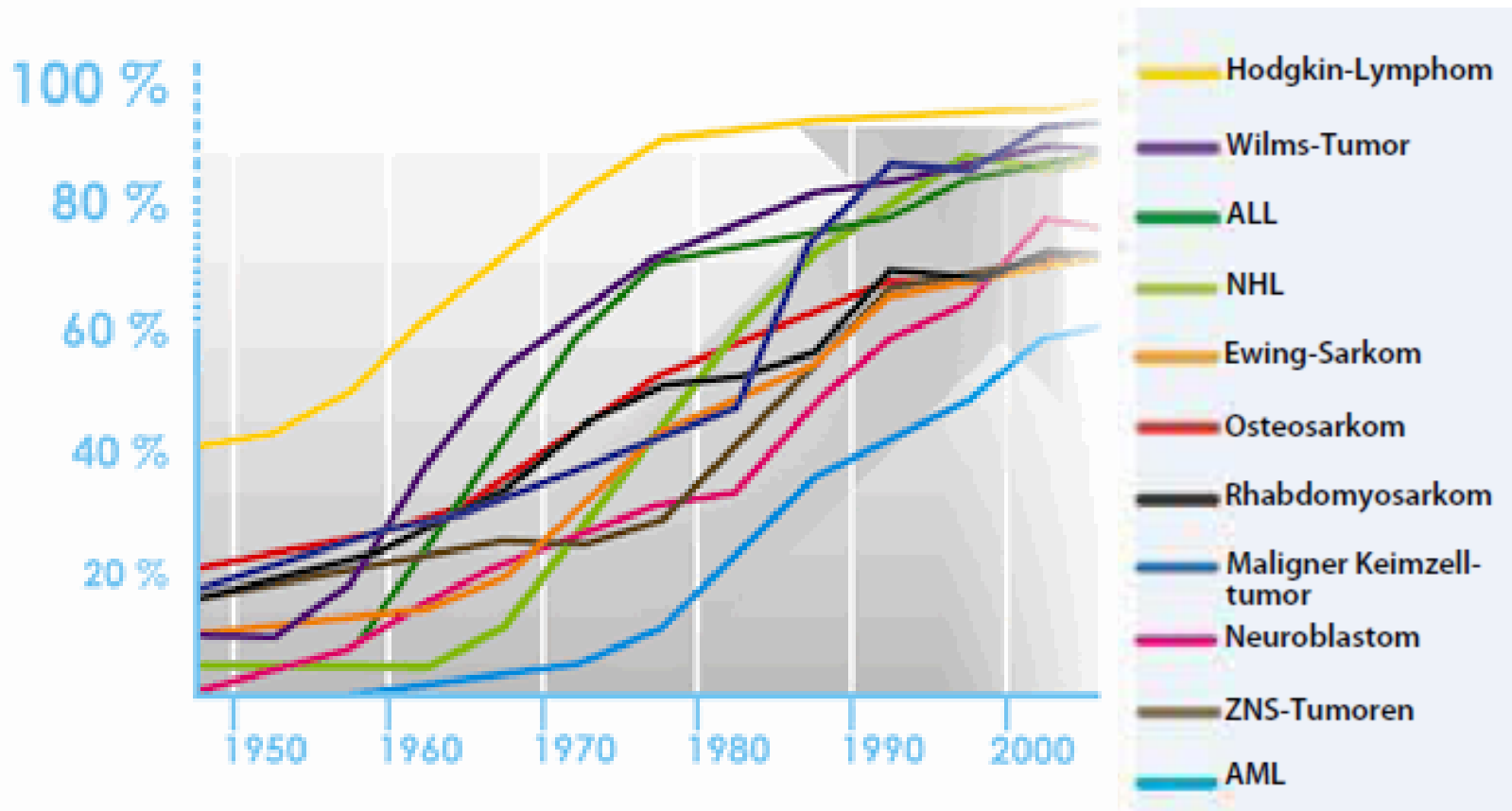
Strahlentherapie

Immuntherapie/
molekulare
Therapie

Operation



Erfolgsgeschichte der Kinderonkologie: ~80% Heilungsrate



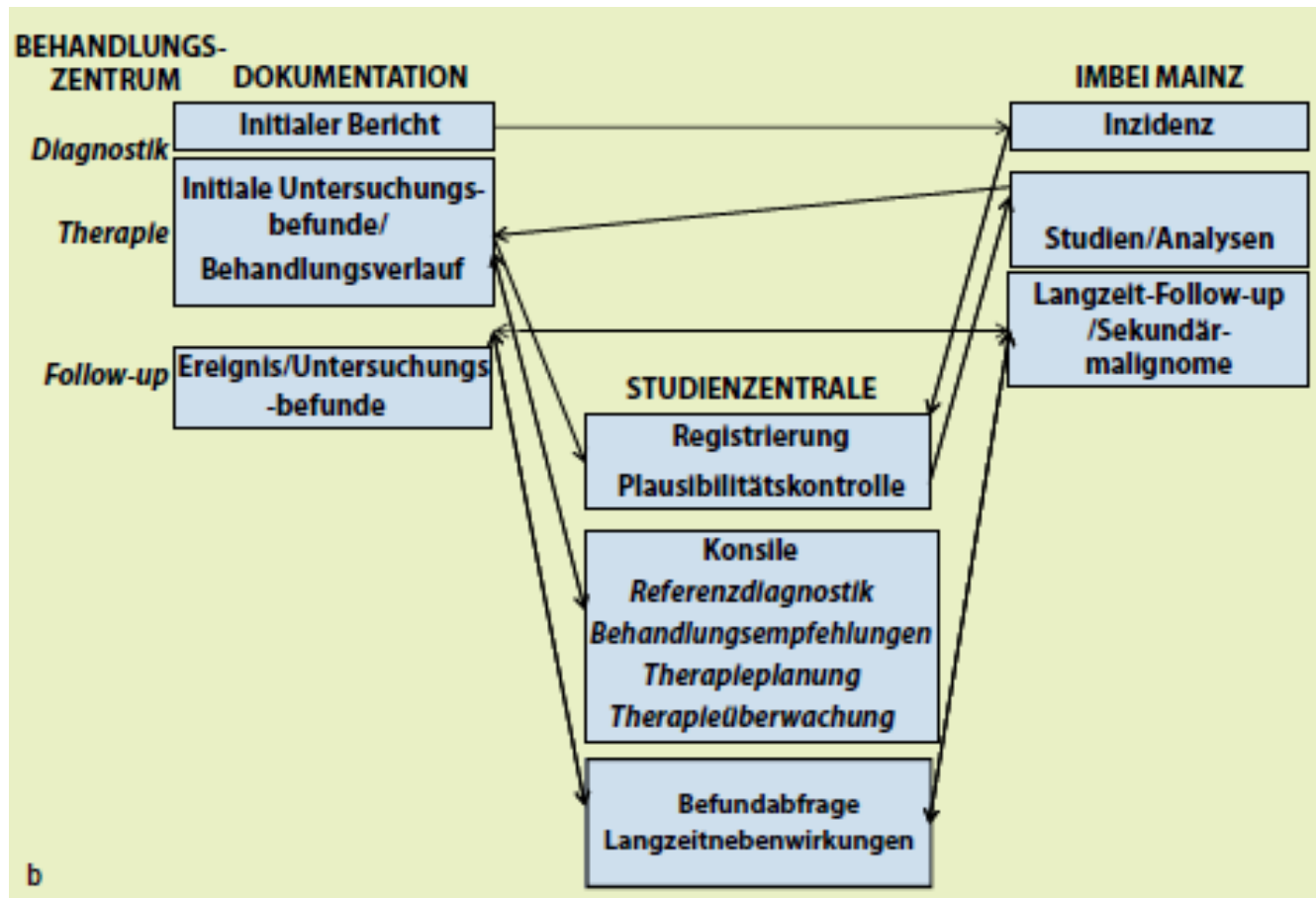
Gründe für den Erfolg

- Zusammenschluss von Kinderonkologen national, europäisch, international
- Einheitliches multizentrisches, evidenz-basiertes Vorgehen
- Behandlung von > 95% der Kinder in *klinischen Studien*
= „Therapieoptimierungsstudien“
- Konsequente Datenerfassung und -auswertung
- Finanzierung durch private und öffentliche Spendengelder



Therapieoptimierungs-Studien: Prinzip

- bekannte Arzneimittel (on- + off-label) werden in ihrer Anwendung optimiert
- kein finanzieller Gewinn



Problem: Off-Label Use

- Off-Label Use Pädiatrie: 30-90%
- Off-label Use Kinderonkologie: bis zu 87%
- Betrifft Indikation, Altersgruppe, Dosierung, Verabreichungsweg
- Häufig auch ungeeignete Form des Arzneimittels („unlicensed use“)
- Klinisch: verdoppeltes Risiko unerwünschter Wirkungen (3-6%)
- Sozialrechtlich: Erstattungsfähigkeit
- Arzneimittelrechtlich: Haftungsrisiko
- Ethisch: Verzicht auf „Off-Label Use“ führt zu Vorenthalten von Medikamenten mit nachgewiesener oder potentieller Wirkung



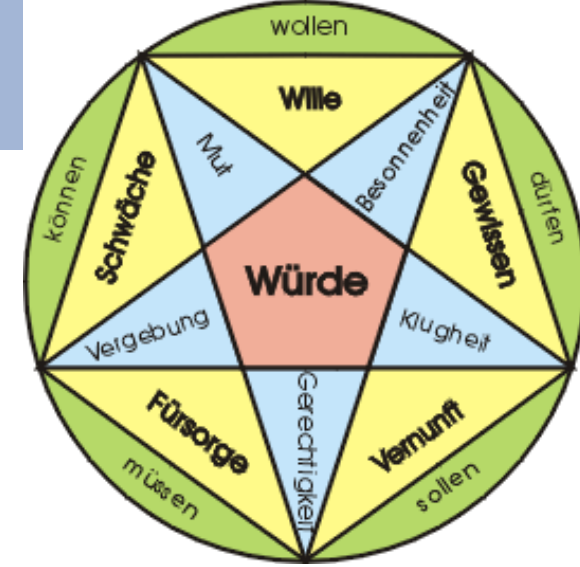
Problem Verfügbarkeit neuer Medikamente

- Zu geringer Absatzmarkt für Pharmaindustrie
- Anreize im Vergleich zu Problemen zu gering
- Zulassung neuer Wirkstoffe initial häufig nur für eine Indikation
- Öffentliche Geldgeber: translationale Forschung bei seltenen Kinderkrebserkrankungen hat „relativ niedrige gesundheitspolitischer Relevanz“
- kindliche Tumorerkrankungen haben grundsätzlich andere molekulare Charakteristika – eigene Medikamentenentwicklung ist dringend erforderlich!



Problem: Ethische Implikationen

- Hilfspflicht für Kinder resultiert in
Notwendigkeit klinischer Forschung
- Kinder können bis zu einem bestimmten Alter
nicht einwilligen – „Informed consent“ ist nicht praktikabel
- können Eltern in psychischer Belastungssituation richtig entscheiden?
- Ist „fremdnützige“ Forschung im Sinne des Kindes? – *„die Interessen der Wissenschaft und der Nutzen für die Gesellschaft dürfen niemals Vorrang vor dem Wohlbefinden des Individuums haben“*



Problem: Finanzielle Implikationen



- AMG Auflagen durch Spendengelder nicht finanzierbar
(„Probandenversicherung“, bürokratische Gebühren etc.)
- Gebühren für akademische Forschung zu hoch
- Wer GCP vorschreibt, muss GCP auch finanzieren
- Querfinanzierung durch Elternvereine in Höhe von 17 Mio €/ Jahr
- Nicht zugelassene Arzneimittel sind nicht erstattungsfähig



Auswirkungen der EU-Direktive für klinische Studien

- Erhöhung des administrativen Aufwands
- Verzehnfachung der Kosten (Versicherung)
- Limitierte Budgets (öffentliche Gelder)
- Keine juristische Definition von „Therapieoptimierungsstudien“
- Rechtliche Grauzone durch Empfehlung von Off-Label Medikamenten
- Kombinationen statt Monotherapie erforderlich – weder von Pharmaindustrie noch von Behörden unterstützt
- Nationales Recht in der EU unterschiedlich
- Prozesse insgesamt zu langwierig – effektive Medikamente kommen zu spät auf den Markt



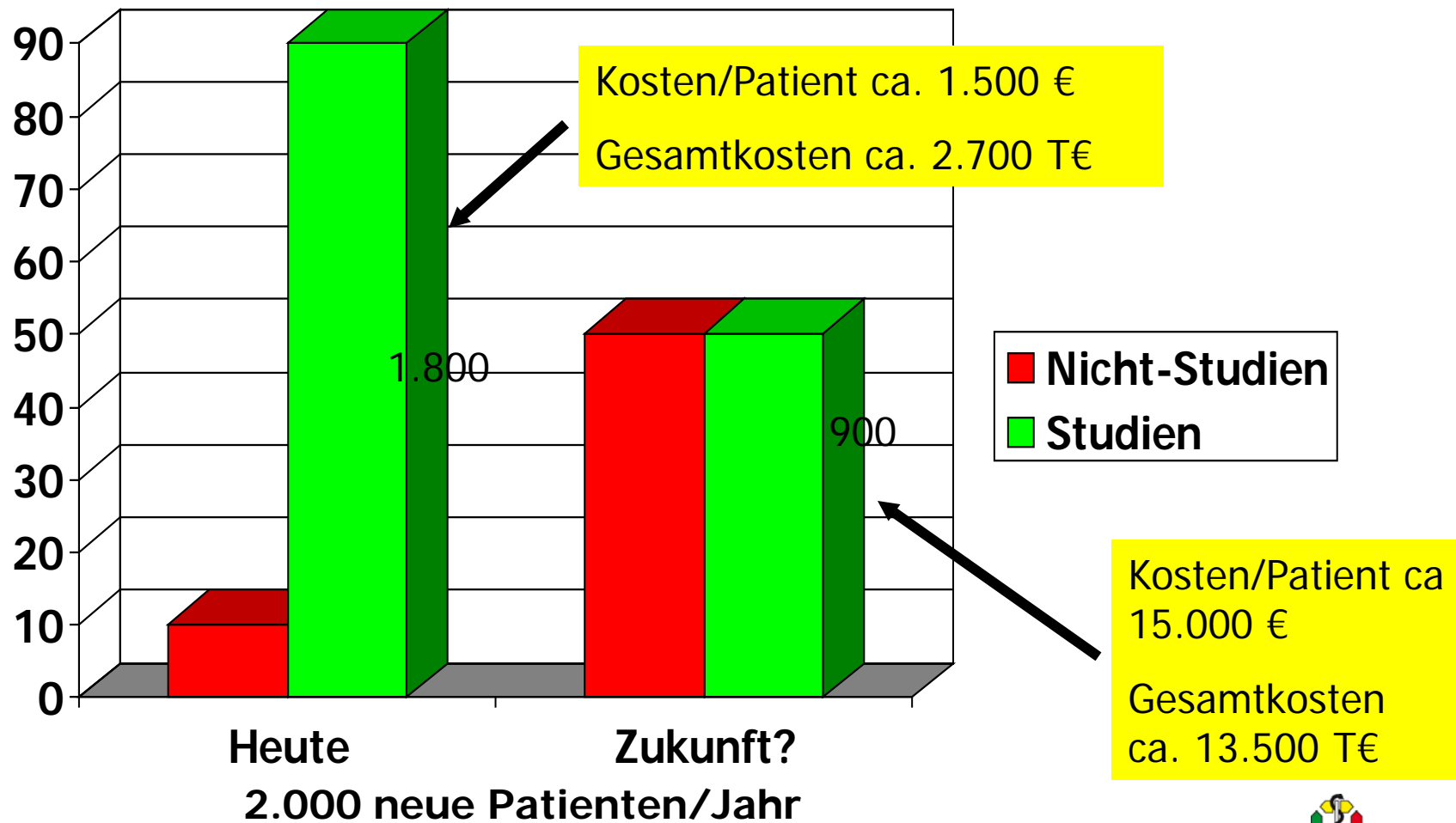
AMG im Alltag: Entwicklung einer IIT

- 1/2000: Entschluss Phase II Window Studie mit XX + XY, Vorgespräche Hersteller
- 24.7.00 Studienprotokoll fertig, Vorlage Ethikkommission X-Stadt, kein Support durch Hersteller
- 11.9.00 Votum EK X-Stadt: Ergänzungen nötig, WV 25.09.00
- 10.10.00 Zustimmendes Votum EK
- 29.11.00 1. Amendment
- 18.12.00 Zustimmendes Votum EK
- 15.02.01 Förderantrag
- 15.02.01 Eingangsbestätigung BfArM
- 12.04.01 Eingangsbestätigung Förderer
- 12.05.01 Umfangreiche GCP-Auflagen

AMG im Alltag: Entwicklung einer IIT

- Überarbeitung, Einarbeitung von Vorschlägen der Fachgesellschaft, Wiedervorlage 18.01.2002
- 12.02.02 neue Auflage, vor allem wegen Monitoring
- Absprache mit KKS Y-Stadt, Lösung der Probleme Versicherung, Monitoring umfangreichen Amendment; endgültige Protokollversion 17.05.2002
- Zustimmendes Votum EK X-Stadt 24.06.2002
- 07/2002 erneute Vorlage mit Finanzierungsantrag beim Förderer
- Entscheidung des Förderers in der Sitzung am 23.06.2003
- Gütesiegel A der Deutschen Krebsgesellschaft, Entscheidung zugestellt am 17.09.2003
- Studientreffen in Y-Stadt (05.2004) und Abruf der Gelder beim Förderer
- Abschluss einer Versicherung 12.2005!
- Start der Studie 01.2006

Konsequenz: nur noch Dokumentation der Standardbehandlung in Registern



Mögliche Lösungswege

- Generelle Definition von Qualifikation
- Gebührenverzicht für Therapieoptimierungsstudien
- ausreichende Anreize für Pharmaindustrie
- öffentliche Mittel für translationale Forschung
- europäische Netzwerke für präklinische und frühe klinische Forschung
- Netzwerke für pädiatrische Pharmakovigilanz
- Pädiatrische Expertise in allen Gremien
- in der Ethik-Diskussion Berücksichtigung der Verpflichtung zur Versorgung von Kindern mit den besten Medikamenten, die verfügbar sind



