

Krebs ist bei Kindern und Jugendlichen in Europa weiterhin die häufigste krankheitsbedingte Todesursache, dennoch bleiben Investitionen in die Erforschung von Krebs im Kindesalter weit hinter denen für Erwachsene zurück. Einige grundlegende rechtliche Änderungen auf europäischer Ebene könnten die Situation jedoch ändern und die großen Fortschritte, die in den Biowissenschaften erzielt wurden, für Kinder nutzbar machen. Wir fordern daher, unverzüglich eine bestimmte Reihe von Reformen an der Kinderarzneimittelverordnung durchzuführen.

Europäische Verordnung so gestalten, dass sie Kindern mit Krebs nutzt
Eine Erklärung im Namen von Eltern, Überlebenden und ihren Unterstützern

Bei der Behandlung von jungen Menschen mit Krebs wurden in den letzten 50 Jahren große Fortschritte erzielt. In den Industrieländern überleben nun ungefähr 80 % der Kinder die Erkrankung. Allerdings leiden viele an den Langzeitfolgen der Medikamente, mit denen sie behandelt wurden; zudem gibt es eine signifikante Gruppe von Krebserkrankungen bei Kindern, bei der die Gesamt-Überlebensrate hartnäckig bei unter 25 % bleibt. Bei Erkrankungen wie dem Hochrisiko-Neuroblastom, metastatischen Sarkomen und dem Ponsgliom konnten über Jahrzehnte hinweg so gut wie keine Verbesserungen verzeichnet werden. Insgesamt sterben in Europa jedes Jahr immer noch 6000 Kinder und junge Menschen unter 24 Jahren an Krebs (Vassal, 2016).

Forscher bestätigen, dass die Ursache dieses Problems nicht nur medizinischer, sondern auch wirtschaftlicher Natur ist (ITCC, 2012). Pharmaunternehmen betrachten die erwachsene Bevölkerung als ihren wichtigsten Kundenstamm. Krebserkrankungen im Kindesalter werden vernachlässigt, da es sich dabei um eine Reihe von überwiegend seltenen Krankheiten handelt, von denen praktisch keine einen lukrativen Markt für im kommerziellen Maßstab entwickelte Arzneimittel bietet. (Saint-Raymond et al, 2012)

Mit Einführung der Kinderarzneimittelverordnung (*Paediatric Medicines Regulation*, abgekürzt PMR) im Jahr 2007 wurde ein wichtiger Schritt unternommen, um sich diesem Problem zu stellen. Diese europäische Verordnung fördert die Erforschung aller Kinderkrankheiten. Im Hinblick auf Krebs im Besonderen hat die Kinderarzneimittelverordnung jedoch das Versprechen, diese mit sicheren und wirksamen Medikamenten zu versorgen, nicht erfüllt. Vorliegende Erklärung zeigt spezielle Mängel in der Verordnung auf und bietet Vorschläge zu deren Behebung.

Freistellung abschaffen

Die zentrale Forderung der Verordnung besteht darin, dass die Industrie jedes von ihr entwickelte neue Produkt für Erwachsene auf seine potenzielle pädiatrische Verwendung (d. h. die Behandlung von Kindern) überprüfen muss. In der ersten Phase der Erforschung eines Arzneimittels für Erwachsene muss ein pädiatrisches Prüfkonzept oder PIP bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eingereicht werden. Wenn die erforschte Behandlung jedoch eine Erkrankung betrifft, die nur bei Erwachsenen auftritt, z. B. Eierstockkrebs, kann der Arzneimittelhersteller eine Aufhebung des Prüfkonzepts oder eine *Freistellung* beantragen.

Obwohl sich Krebserkrankungen im Kindesalter in der Regel von denen im Erwachsenenalter unterscheiden, haben Fortschritte in der Molekularbiologie gezeigt, dass in Bezug auf die zugrundeliegende Biologie wichtige Zusammenhänge bestehen. Tatsächlich wurden in den letzten vier Jahrzehnten 90 % der Medikamente, die bei jungen Menschen mit Krebs erfolgreich eingesetzt wurden, für verschiedene Tumorarten bei Erwachsenen verwendet (Vassal et al, 2013).

Das Beispiel von Crizotinib ist aufschlussreich. Dieses Arzneimittel ist in Europa nun zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NKLK) zugelassen. Die Erforschung von Crizotinib begann erst im Jahr 2007, wurde aber im Jahr 2010 mit der Begründung freigestellt, dass „NKLK nicht bei Kindern

vorkommt“. Dies erfolgte trotz der Tatsache, dass das Medikament bei einigen Krebserkrankungen im Kindesalter, einschließlich Lymphom, bekanntermaßen *auf Molekularebene* aktiv ist, was seither durch in den USA durchgeführte Prüfungen bestätigt wurde (ITCC, 2014).

In den ersten fünf Jahren der Verordnung wurden 26 Arzneimittel für Erwachsene mit einer potenziellen Relevanz für Krebserkrankungen bei Kindern entwickelt, bei über der Hälfte dieser Arzneimittel wurde jedoch auf das PIP verzichtet (ITCC, 2012). Als Reaktion darauf hat das Institute of Cancer Research folgende Erklärung abgegeben:

Wir befürworten nachdrücklich eine Ersetzung des Klassenfreistellungssystems durch ein System, das den *Wirkungsmechanismus* des Arzneimittels untersucht, und wir glauben, dass die Anzahl der pädiatrischen Prüfungen in Bezug auf potenziell äußerst wichtige Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen bei Kindern dadurch erheblich steigen würde.
(ICR, 2014)

Pädiatrische Entwicklungskonzepte „intelligenter“ machen

Eine Abschaffung der Freistellungen, bei denen der *Wirkungsmechanismus* des Arzneimittels für Krebserkrankungen bei Kindern relevant ist, würde eine gewaltige neue Forschungswelle generieren, durch die Kindern einige der Vorteile zugute kämen, von denen bereits Erwachsenen profitieren konnten. Die Forscher sehen jedoch ein, dass ein solcher Prozess geordnet erfolgen muss. Konkurrierende Unternehmen entwickeln z. B. oftmals vergleichbare Arzneimittel und wenn PIPs wahllos für alle eingeführt würden, könnte dies dazu führen, dass zu viele Forscher für zu wenige Patienten forschen (Adamson, 2013).

Eine Plattform¹ der wichtigsten Interessenvertreter in Europa hat jedoch eine Reihe von Vorschlägen unterbreitet, wie sich der Prozess strukturieren ließe und die Vorschläge in die Verordnung integriert werden könnten. So soll beispielsweise eine zentrale europäische Datenbank für molekulare Zielstrukturen bei Kindern eingerichtet werden, denen neue Wirkstoffe zugeordnet werden könnten, sobald diese zur Verfügung stehen. Die Priorisierung von Arzneimitteln würde alle Interessenvertreter betreffen. Die Prüfungen könnten den Vergleich mehrerer Arzneimittel und im Idealfall die Teilnahme mehrerer Unternehmen umfassen. Die Europäische Arzneimittelagentur könnte eine solche Zusammenarbeit unterstützen.

Wie der Großteil der Forschungsgemeinschaft räumt auch die Plattform ein, dass die pädiatrischen Prüfkonzepte unter den aktuellen Bestimmungen zu starr sind und dass die Komplexität der Bestimmungen in manchen Fällen die Forschung sogar verzögern. Die EMA muss einem detaillierten Konzept aller drei Phasen der Prüfung zustimmen, noch bevor eine erste pädiatrische Prüfung der Arzneimittel durchgeführt wurde (Adamson, 2013). CDDF befürwortet einen „Lebenszyklus“-Ansatz, bei dem vor der Einreichung eine erste Untersuchung durchgeführt würde, und das Konzept könnte regelmäßig überarbeitet werden, während sich das Verständnis der Therapie entwickelt.

Keine vielversprechenden Arzneimittel aufgeben

Neben den Freistellungen enthält die Verordnung weitere Schwächen, die in einem Reformpaket berücksichtigt werden müssen. So kann z. B. ein bereits genehmigtes PIP auch dann aufgegeben werden, wenn die Prüfung an Erwachsenen nicht erfolgreich war. Die Untersuchung von IGF-1R-Inhibitoren für Knochenkrebs bei jungen Menschen wurde z. B. abgebrochen, weil die entsprechende Prüfung bei Krebs im Erwachsenenalter zu keinem Ergebnis führte. Dies erfolgte trotz der Tatsache, dass bei 10 % der Kinder, die an Prüfungen zu diesem neuen Wirkstoff teilnahmen, ein „erheblicher Nutzen“ nachgewiesen werden konnte.

Altersgrenze zur Teilnahme an Prüfungen flexibel gestalten

Bei der rechtlichen Unterscheidung zwischen einem Erwachsenen und einem Kind gibt es ebenfalls Probleme. Ein PIP kann bei den Fällen fortgesetzt werden, bei denen eine Krebserkrankung sowohl bei

¹ Die **Pädiatrieplattform CDDF ITCC ENCCA SIOPE** mit mehreren Interessenvertretern

Erwachsenen als auch bei Kindern auftritt, bei denen die Anzahl der jungen Menschen mit dieser Erkrankung aber wie beim Melanom so gering ist, dass die Ausarbeitung eines eigenen pädiatrischen Konzepts unmöglich ist. Hier läge die Lösung in einer flexibleren Altersgrenze zur Teilnahme an Prüfungen mit Erwachsenen auf Basis von biologischen und Sicherheitsfaktoren und nicht auf Basis von willkürlichen Begriffen wie Reife.

Stärkere Anreize schaffen und Sanktionen verschärfen

Reformen dieser Art könnten der Forschung über Krebs im Kindesalter in Europa den lang ersehnten Schub verleihen, der wiederum Innovationen über den Atlantik und darüber hinaus beschleunigen würde. Wenn die Industrie beteiligt werden soll, müssen dazu jedoch Anreize geschaffen werden.

Der Lohn für die Ausarbeitung eines PIP besteht derzeit in einem exklusiven Marktzugang von sechs Monaten. Dies hat bislang jedoch wenig wirtschaftliches Interesse geweckt, zumindest auf dem Gebiet der Krebsmedikamente. Insbesondere kleine Biotech-Unternehmen, die oft mit wenig Geld auskommen müssen, benötigen unter Umständen langfristige finanzielle Anreize, wenn sie sich an einer pädiatrischen Forschung beteiligen sollen.

Wenn für Wirtschaftsunternehmen zu wenig Anreize vorhanden sind, können auch nur wenige wirksame Sanktionen gegen sie verhängt werden. Forscher berichten, dass PIPs regelmäßig lange nach dem Fristablauf eingereicht werden, weil es keine Strafen gibt (ITCC, 2012).

Das Leben von Kindern hängt davon ab, dass in Europa eine angemessene gesetzliche Grundlage für pädiatrische Arzneimittel geschaffen wird. Wir schlagen daher Folgendes vor:

- Keine Freistellungen, wenn der Wirkungsmechanismus eines Arzneimittels für Erwachsene für eine Erkrankung im Kindesalter relevant ist
- Unterstützung einer europäischen Datenbank für molekulare Zielstrukturen bei Krebs im Kindesalter
- Priorisierung von Arzneimitteln durch mehrere Interessenvertreter
- Einrichtungen für die EMA, um die Zusammenarbeit zwischen Arzneimittelherstellern zu fördern
- „Lebenszyklus“-Ansatz, bei dem vor der Einreichung von PIPs erste Prüfungen durchgeführt werden und Pläne in Anbetracht der sich herausbildenden Daten überarbeitet werden können
- Vielversprechende PIPs sind weiterzuverfolgen, selbst wenn die entsprechende Prüfung an Erwachsenen abgebrochen wird
- Flexible Altersgrenze zur Teilnahme an Prüfungen mit Erwachsenen auf Basis von Biologie und Sicherheitserwägungen

Alle oben genannten Punkte müssen von starken Anreizen und harten Sanktionen unterstützt werden.

Um dies zu erreichen, ist eine **ÄNDERUNG** der Kinderarzneimittelverordnung erforderlich.

KEINE FREISTELLUNGEN MEHR – JETZT KREBS BEI KINDERN BEKÄMPFEN

Erklärung der Fachbegriffe

CDDF

Cancer Drugs Development Forum

ITCC	European Consortium for Innovative Therapies for Children with cancer
SIOPE	European Society of Paediatric Oncology
ENCCA	European Network for Cancer research in Children and Adolescents
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
Wirkungsmechanismus	Biologischer Prozess, durch den das Medikament die Reduktion von Symptomen bewirkt
Molekulare Zielstrukturen	Moleküle, die ein Krebswachstum bewirken und die Ziel von Arzneimitteln sind
Pädiatrie	Der Zweig der Medizin, der sich mit Kindern und ihren Krankheiten befasst.
PIP	Pädiatisches Prüfkonzept
PMR	Kinderarzneimittelverordnung
Tumor	Eine Ansammlung von Zellen, die in oder auf einer Körperpartie wachsen, dort aber nicht wachsen dürften und in der Regel medizinische Probleme verursachen
Freistellung (Verzicht)	Eine Situation, in der jemand einen Rechtsanspruch oder eine Forderung aufgibt

Quellen

Adamson, P., 2013. Unintended Consequences of Regulatory Initiatives in Childhood Cancer Drug Development. *JMA Pediatrics* 167(10):886-887. Abgerufen am 29.07.2015 unter: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1725450&resultClick=3>

Institute of Cancer Research, 2014. Concept Paper submitted for Public Consultation on Commission Guidelines on the format and content of applications for paediatric investigation plans. Abgerufen am 18.07.15 unter: <http://www.icr.ac.uk/docs/default-source/default-document-library/icr-response-to-commission-on-pip-concept-paper.pdf?status=Temp&sfvrsn=0.21585625648269147>

ITCC, 2012. General report on experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. Abgerufen am 18.07.15 unter: http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_pc_paediatrics/31-itcc.pdf

Saint-Raymond, A. and Herold, R., 2012. Medicines for paediatric oncology: can we overcome the failure to deliver? *Expert Reviews. Clinical Pharmacology*. 5(5), 493-495. Abgerufen am 18.07.15 unter: http://www.researchgate.net/publication/232809972_Medicines_for_pediatic_oncology_Can_we_overcome_the_failure_to_deliver

Vassal, G. et al., 2013. Need for change in implementation of paediatric regulation. *Lancet Oncology*. 14, (12): 1156–1157. Abgerufen am 18.07.15 unter: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.york.ac.uk/science/article/pii/S1470204513704674>

Vassal G. et al., 2014. Creating a unique, multi-stakeholder Paediatric Oncology Platform to improve drug development for children and adolescents with cancer. *European Journal of Cancer*. Abgerufen am 18.07.15 unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.10.029>

Vassal, G. et al., 2016. Challenges for Children and Adolescents With Cancer in Europe: The SIOP-Europe Agenda *Pediatr Blood Cancer*. 61(9):1551-7. Abgerufen am 18.07.15 unter:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24706509>