



Dr. med. Klaus Rose MS
ist Geschäftsführer von klausrose Consulting, Basel, Schweiz

Warum erhalten junge Menschen später Zugang zu wirksamen Medikamenten?

>> Seit 2007 verlangt die EU für neue Medikamente „Pediatric Investigation Plans“ (PIPs) als Bedingung für die Zulassung bei Erwachsenen. Als „Kinder“ sind alle <18-Jährigen definiert [1]. Kinder seien keine kleinen Erwachsenen; nicht zugelassene Medikamente hätten das Risiko von Nebenwirkungen oder keiner Wirkung [1-3]. Das klingt plausibel. Aber sind „Kinder“ eine andere Spezies [4]?

Vieles an heutiger Zulassung geht auf die Contergan Katastrophe zurück [5]. Seit 1962 verlangt die FDA Zulassungsstudien. Dies hat sich weltweit durchgesetzt [6]. Auch Kinder profitieren von diesem Fortschritt. Dennoch belohnen die USA seit 1997 Kinderstudien. Seit 2007 verpflichtet die EU Firmen zu PIPs, es sei denn, die Zielkrankheit gibt es offiziell nicht bei Kindern [1-3].

Hintergrund

In den 1950igern wurden Vergiftungen bei Frühgeborenen durch Antibiotika berichtet, später kamen andere Neugeborenen-Toxizitäten hinzu. Seit 1962 setzten Hersteller Kinder-Warnungen als Schutz vor Schadensersatzklagen in die Patienteninformation. In den USA bedrohen solche Klagen jeden Hersteller. Wer im Auto einen Kaffee kauft, losfährt, und sich verbrüht, ärgert sich in Europa. In den USA verklagt man das Restaurant, weil der Kaffee zu heiß war. Faktisch trafen die Kinderwarnungen nur auf Babys zu; sie waren juristischer Schutz und wurden von den meisten Ärzten zurecht ignoriert. Aber bald kam der Vorwurf, Kinder würden diskriminiert, seien „therapeutische Waisenkinder“ [7]. Die amerikanische Akademie für Kinderheilkunde AAP verlangte Kinderstudien. 1979 definierte die FDA Kinder als <17. Seit 1997 bieten die USA für Kinderstudien Patentverlängerungen, die Generika ein halbes Jahr vom Markt halten. Es lohnt(e) sich für Firmen, diese Studien zu bezahlen. Die FDA ließ jetzt Medikamente getrennt für Erwachsene und „Kinder“ zu [8].

Der casus knaxus ist, dass einem Geburtstag physiologische Eigenschaften zugeschrieben werden, die nicht existieren. Der körperliche Übergang zum Erwachsensein ist die Pubertät. Staaten definieren Erwachsenenesein verschieden, z.B. für Führerscheine oder Alkoholkonsum. Aber Medikamente behandeln den Körper. Getrennte „Kinder“-Zulassung stülpte den „on/off-Label“-Rahmen [2], der sich im Verhindern gefährlicher Medikamente bewährt hatte, auf die unphysiologisch definierte „Kinder“-Bevölkerung über.

Dies war keine Verschwörung, sondern der Versuch, der Verletzlichkeit kleiner Kinder mit damaliger Methodik zu begegnen. Toxizitäten bei Babys wurden jetzt als Folge ihres „Kind“-Seins und mangelnder Zulassung gesehen. Neugeborene brauchen tatsächlich besondere Dosierungen, und es gibt Neugeborenen-Toxizitäten. Aber in den ersten Lebensmonaten reifen Babys schnell [9]. Es gibt Medikamente, bei denen man auch später vorsichtig sein muss. Tetrazykline können Zahnverfärbungen hervorrufen. Steroide können das Wachstum verlangsamen. Aber die behördliche obere Altersgrenze verwischte die Jura und Physiologie und bot Forschern Industrie-bezahlte „Kinder“-Studien; der FDA Profilierung; der Industrie finanzielle Vorteile. Die

Pseudo-Wissenschaft „pediatric drug development“ entstand [3,4,8].

Studien

Klinische Studien ersetzen Eminenz durch Daten. Sie sind unübersichtlich, teuer, und widersprechen zunächst dem gesunden Menschenverstand. Seit 1962 haben Studien hohes Ansehen gewonnen. Akademische Karrieren basieren auch auf der Publikation von Studien. Aber Studien sind auch künstlich. Kein Arzt kann Patienten ohne gesunden Menschenverstand behandeln. Ärzte lesen nicht in erster Linie Zulassungsdokumente. Sie studieren, lernen im Beruf und auf Kongressen, konsumieren Werbung, u.v.m.

Falsche Annahmen

Die FDA dachte, „Kinder“-Krebs sei grundverschieden [10]. Das ist so falsch. Melanom ist bei Minderjährigen und Erwachsenen genomisch gleich und gleich zu behandeln [11, 12]. Früher dachte man, Kinder hätten keine Depression. Als dies überwunden war, belohnte die FDA dennoch separate „Kinder“-Studien. Hieraus entstand die Warnung, Antidepressiva würden bei jungen Menschen „Suizidalität“ auslösen: Denken an Selbstmord. Obwohl das Design der „Kinder“-Studien nicht auf Suizidalität abzielte, nahmen Behörden diese Warnung weltweit auf [13,14]. Antidepressiva wurden vorsichtiger verschrieben, „Suizidalität“ ging vielleicht zurück, aber mehr Selbstmorde geschahen [14, 15]. In FDA-belohnten Typ 2 Diabetes Mellitus (T2DM) „Kinder“-Studien senkten alle Medikamente den Blutzucker, aber nur Metformin erhielt eine „Kinder“-Zulassung. Die Einschlusskriterien waren administrativ und willkürlich. Alle „Kinder“ waren massiv übergewichtig [16]. Ohne Übergewicht entwickeln junge Menschen keinen T2DM.

Kinderkrebs

Erfolgreiche Behandlung von Kinder-Leukämie begann in den 1960ern mit für Erwachsene zugelassenen Chemotherapeutika [17]. Die Kinderonkologie entwickelte sich „off-Label“, bevor dieser Begriff 1988 entstand [18]. Die FDA belohnten „Kinder“-Krebsstudien, untersuchten einzelne Chemotherapeutika an Menschen bis 21 Jahren mit Rückfall nach Chemotherapie [10, 12]. Diese Patienten hatten damals keine Überlebenschance. Die Studien zielten auf Zulassung einzelner Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit in „Cocktails“ längst bewiesen war [8,12,16].

Weitere Bereiche

Fragwürdige „Kinder“-Studien sind für Multiple Sklerose [19-20], Heuschnupfen [21], Psoriasis [22], Arthritis, Depression, Schizophrenie und mehr dokumentiert [8,12,15,20-23].

FDA versus EU

Die FDA darf keine Studien bei seltenen Krankheiten anordnen, aber belohnt freiwillige Studien. Die EU verlangt für jedes neue Medikament zusätzlich „Kinder“-Wirksamkeitsstudien, bei 1-17- oder 2-17-Jäh-

rigen, von denen viele körperlich bereits erwachsen sind, oder in mehreren Altersgruppen [8,12,15-16,21-23]. Die EU verlangt PIPs früh, wenn noch unklar ist, ob daraus jemals ein Medikament wird.

Internationale Studien

Die meisten Krankheiten sind bei „Kindern“ so selten, dass „Kinder“-Studien international rekrutieren. Aber es gibt weltweit nicht genug Patienten. Soweit sie durchgeführt werden, dienen sie separater „Kinder“-Zulassung, obwohl ihre Wirksamkeit längst bekannt ist. Die EMA verlangt Vergleich gegen Placebo, gegen überholten Standard-of-Care, oder Prüfung von Einzelsubstanzen. Zwei Melanom-„Kinder“-Studien mussten abgebrochen werden, weil sie nicht mehr rekrutieren konnten [12,24].

PIP-Modifikationen

Je jüngere Patienten die EMA verlangt, desto häufiger lehnen Eltern zurecht ab. Resultat sind endlose PIP-Modifikationen; heutiger Rekord: 14 (Brivaracetam gegen Epilepsie).

Die EMA „bekämpft“ Kinderkrebs

Die EMA fordert „Kinder“-Studien mit modernen Antikrebssubstanzen an anderen Krebstypen junger Patienten. Dies kopiert oberflächlich die frühe Kinderonkologie. Aber heutige moderne Medikamente sind keine Chemotherapeutika. Viele solche Studien sind publiziert, alle negativ [12,16,23-26]. Firmen mussten sie bezahlen.

Eine „Nature“-Publikation zum „genomic landscape of pediatric

cancer“ behauptet, etwa die Hälfte kindlicher Krebse sei potenziell mit modernen Antikrebssubstanzen behandelbar („druggable“) [27] und verweist auf eine andere Arbeit, die mehr EMA-„Kinder“-Krebsstudien fordert [28]. „Druggable“ ist eine leere Versprechung. Das untersuchte Gewebe stammte von bis zu 25 Jahre alten Patienten [26]. Kinderkrebs ist zirkulär definiert, als das, was angesehene Forscher als Kinderkrebs beschreiben.

Erfolgreiche Studien

Emily Whitehead erkrankte mit fünf Jahren an akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL). Nach der Chemotherapie wurde sie rückfällig, und die Eltern mussten zwischen Tod oder Studie wählen. Ihr wurde Blut entnommen und ihre T-Zellen programmiert, ALL-Zellen anzugreifen [29,30]. Heute, acht Jahre später, ist sie krebsfrei. Tisagenlecleucel ist für ALL bei Patienten bis 25 Jahren zugelassen.

Die EU – Bahnbrecher der Forschung?

Das EU-Kindergesetz behauptet, Marktkräfte seien für Kinder unzureichend [1]. Firmen werden durch zusätzliche Studien belastet, die bestenfalls sinnlos sind, aber oft schaden. Eltern, die es sich leisten können, zahlen neue Medikamente privat und/oder bestellen sie in den USA, wenn die EU-Zulassung länger dauert. Die EU behindert die Entwicklung neuer Medikamente – das Gegenteil der Lissabon Agenda, die die EU zum wettbewerbsfähigsten und dynamischsten wissenschaftsgestützten Wirtschaftsraum machen sollte.

Literatur

1. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel.
2. BfArM: Klinische Prüfungen: Sichere Arzneimittel für Kinder und Jugendliche.
3. Rose K. Kinder brauchen nur sinnvolle Studien. pädiatrische praxis 2018;90(4):705-716
4. Ward RM et al. The Need for Pediatric Drug Development. J Pediatr. 2018 Jan;192:13-21
5. Thoman K-D. Die Contergan-Katastrophe. DÄ 2007;104 (41):A2778-2782.
6. Rågo L, Santo B. Drug Regulation: History, Present and Future.
7. Shirkey H. Therapeutic Orphans. J Pediatr 1968 Jan; 72 (1), 119-120
8. Rose K, Grant-Kels JM. The Meanings of „Pediatric Drug Development“. Ther Innov Regul Sci. 2018 Dec 9:2168479018812060.
9. Kearns et al. Developmental pharmacology - drug disposition, action, and therapy in infants and children. NEJM 2003 Sep 18;349(12):1157-67.
10. Wharton et al. Impact of pediatric exclusivity on drug labeling and demonstrations of efficacy. Pediatrics. 2014;134(2):e512-e518.
11. Pappo AS. Pediatric melanoma: the whole (genome) story. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2014:e432-5.
12. Rose/Grant-Kels. Pediatric Melanoma – The Whole (Conflicts Of Interest) Story. Int J Womens Dermatol 2018,Nov 19;5(2):110-115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6451736/pdf/main.pdf>
13. Varley CK. Treating depression in children and adolescents: what options now? CNS Drugs. 2006;20(1):1-13.
14. Gören JL. Antidepressants use in pediatric populations. Expert Opin Drug Saf. 2008 May;7(3):223-5
15. Rose et al. Too Many Avoidable Suicides Occur Worldwide In Young Patients. Rambam Maimonides Med J. 2019 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6824826/>
16. Rose et al. Rational Use of Medicine in Children – The Conflict of Interests Story. Rambam Maimonides Med J. 2019 Jul 18; 10(3): e0018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6649781/pdf/rmmj-10-3-e0018.pdf>
17. Adamson PC. Improving the outcome for children with cancer: Development of targeted new agents. CA Cancer J Clin 2015 May-Jun; 65(3), 212-20
18. Plate V. The Impact of Off-Label, Compassionate and Unlicensed Use on Health Care Laws in preselected Countries. <http://hss.ulb.uni-bonn.de/2009/1936/1936.pdf>
19. Rose K, Mueller T: Children with Multiple Sclerosis Should Not Become Therapeutic Hostages. Ther Adv Neurol Disord 2016, Vol. 9(5) 389–395.
20. Waubant E et al. Clinical trials of disease-modifying agents in pediatric MS: Opportunities, challenges, and recommendations from the IPMSSG. Neurology 2019 May 28;92(22):e2538-e2549.
21. Rose K, Kopp MV. Pediatric investigation plans for specific immunotherapy: Questionable contributions to childhood health. Pediatr Allergy Immunol. 2015 Dec;26(8):695-701
22. Rose K, Happle R. The Impact of Regulation on Pediatric Psoriasis Drug Approvals: The Challenge of the European Union (EU) Pediatric Investigation Plans. Pediatr Dermatol. 2017 May;34(3):e154-e159.
23. Rose K. The Challenges of Pediatric Drug Development. Curr Ther Res Clin Exp. 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6677568/pdf/main.pdf>
24. Georger B et al. Phase II study of ipilimumab in adolescents with unresectable stage III or IV malignant melanoma. Eur J Cancer. 2017 Nov;86:358-363.
25. Casanova M et al. International randomized phase 2 study on the addition of docetaxel to the combination of cisplatin and 5-fluorouracil in the induction treatment for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. Cancer Chemother Pharmacol 2016 Feb;77(2):289-98.
26. Georger B et al. A Phase I Study of the CDK4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Pediatric Patients with Malignant Rhabdoid Tumors, Neuroblastoma, and Other Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2017 May 15;23(10):2433-2441
27. Gröbner SN et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. Nature. 2018 Mar 15;555(7696):321-327.
28. Pearson AD et al. Implementation of mechanism of action biology-driven early drug development for children with cancer. Eur J Cancer. 2016 Jul;62:124-31.
29. Maude et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. NEJM 2018;378:439-448.
30. Emily Whitehead, Early Recipient of CAR T-Cell Therapy for ALL, Celebrates 7 Years Cancer-Free. <https://www.ascopost.com/issues/may-25-2019/emily-whitehead-celebrates-7-years-cancer-free/>
31. Rose CD. Ethical Conduct of Research in Children: Pediatricians and Their IRB. Pediatrics. 2017 May;139(5).
32. Sun H et al. Extrapolation of Efficacy in Pediatric Drug Development and Evidence-based Medicine. Ther Innov Regul Sci. 2017;2017:1-7.
33. FDA 2019. Considerations for the Inclusion of Adolescent Patients in Adult Oncology Clinical Trials. <https://www.fda.gov/media/113499/download>
34. EMA. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children.
35. EMA. 10-year Report to the European Commission.

Drohender Vertrauensverlust

Viele medizinische Katastrophen hätten früher enden können. Es dauerte drei Jahre, bis Conger als Grund von Missbildungen identifiziert wurde [5]. Die US-Tuskegee-Studie rekrutierte schwarze Patienten mit Syphilis, aber behandelte sie nicht [31]. Sie wurde erst abgebrochen, als die Presse darüber berichtete. Die „Kinder“-Studien werden, sobald sie breit diskutiert werden, Vertrauen in Forschung und Wissenschaft erschüttern. Der Weg nach vorne ist nicht, alles unter den Teppich zu kehren. Vertrauen braucht Transparenz.

Die FDA bewegt sich

Die FDA verlangt für Epilepsie keine separaten „Kinder“-Studien mehr und empfiehlt den Einschluss von Jugendlichen in Erwachsenen-Krebsstudien [32,33]. Aber sie wird ab 2020 separate Krebsstudien bei <12-Jährigen anordnen, womit sie sich an die EU anlehnt [12,15].

Welche Studien brauchen junge Menschen?

Neugeborene sind unreif und verletzlich. Neugeborene brauchen wirklich separate Studien. Aber die große Mehrheit der EMA/FDA „Kinder“-Studien sind nicht Neonatologie-Studien.

Nur junge Menschen, die körperlich noch Kinder sind, brauchen spezielle Studien. Mit der Pubertät wird der Körper erwachsen. Auch Dosisbestimmung bei jungen Menschen braucht keine multizentrischen internationalen Studien. Man kann heute die Dosis im voraus berechnen. Wenn ein neues Medikament therapeutisch gegeben wird, sind „opportunistische“ Studien besser, um Dosen in wenigen Zentren durch zusätzliche Blutproben zu prüfen und zu korrigieren [8,12,16,23]. Natürlich muss man die Eltern um Erlaubnis bitten. Für Sicherheitsfragen sind Register-Studien ausreichend.

Bis etwa zum 6. Lebensjahr können Kinder keine Tabletten schlucken und brauchen spezielle Formulierungen, soweit nicht intravenös oder topisch behandelt wird.

Internationale Herausforderung

Medikamentenentwicklung ist heute kommerziell und global, aber Zulassung ist lokal. Das Design der internationalen „Kinder“-Studien entspricht FDA/EMA-Vorgaben; Auftragsforschungsfirmen führen sie durch; die Industrie zahlt. „Kinder“-Studien haben viele akademische Karrieren ermöglicht, viele klinische Gruppen unterstützen dieses System [8, 12,16,23]. Andere sind skeptischer. Die International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group kritisiert placebo-kontrollierte „Kinder“-Studien [20]; Allergen-PIPs werden kritisch diskutiert [21]; es gibt inzwischen fünf peer-reviewed kritische Reviews [8,12,15-16,23].

Angstmacherei

Nicht alle Minderjährigen sind körperlich von Erwachsenen vollkommen verschieden. Die Warnung vor „off-Label“ bei „Kindern“ [2] ist nur für Babys richtig. Die EMA behauptet ernsthaft, off-Label bei Kindern sei immer gefährlich [34]. Aber Kinderheilkunde und pädiatrische Onkologie entstanden „off-Label“, lange bevor der Begriff „off-Label“ entstand [17,18].

Kodierung

Der EMA-10-Jahres-Bericht erscheint einleuchtend, bis man ihn dekodiert. Die EMA bewirkt nicht die Entwicklung von Kindermedikamenten, sondern zusätzliche „Kinder“-Zulassungen. Sie behauptet, sie habe viele Medikamente für Kinder „verfügbar“ (available) gemacht [35]. Aber diese Medikamente werden teilweise schon seit Jahrzehnten eingesetzt.

Zitationshinweis

Rose, K.: „Warum erhalten junge Menschen später Zugang zu wirksamen Medikamenten?“, in „Monitor Versorgungsforschung“ (02/20), S. 38-40, doi: 10.24945/MVF.02.20.1866-0533.2211

Der Weg nach vorne

Kurzfristig benötigen Ethik-Kommissionen Training. „Kinder“-Studien sollten geprüft, zweifelhaft suspendiert, und neue abgelehnt werden. USA und EU sollten ihre Kindergesetze ändern und separate „Kinder“-Zulassung abschaffen. Neugeborenen-Toxizitäten oder berechnete Warnungen gehören in die Patienteninformation.

Das mag als schwierig erscheinen. Aber die Empörung von Eltern, die durch Zulassungsbehörden und Kliniker getäuscht wurden, wird sich Bahn brechen. Politiker wollen gewählt werden. Sobald man fragwürdige „Kinder“-Studien und getrennte „Kinder“-Zulassung nicht mehr unter den Teppich kehren kann, wird sich etwas ändern.

Medikamentenzulassung erfordert immer eine Balance. Bei jungen Menschen, bei schwangeren Frauen und bei sehr alten Menschen. Separate Zulassung bei amtlich definierten „Kindern“ war ein Fehler. Am besten wäre, dies zuzugeben, weiteres Unglück zu verhüten und Anreize für sinnlose und schädliche Studien aufzuheben. <<

Sind 17 Stunden und 505 Euro für die IT-Anbindung viel?

>> 7.400 DPtV-Mitglieder mit Kassenzulassung wurden zur Teilnahme an einer aktuellen Umfrage der Deutschen Psychotherapeuten-Vereinigung (DPtV) zum Zeitaufwand und Kosten der Anbindung an die Telematik-Infrastruktur (TI) aufgerufen – fast 2.600 Mitglieder antworteten. „Die Diskussion um die TI wird aktiv auf verschiedenen Ebenen geführt. Die Sorge um die Sicherheit der Daten, um weitere Anwendungen und die Frage nach dem Nutzen der TI für die Psychotherapie beschäftigen unsere Berufsgruppe“, erklärte DPtV-Bundsvorsitzender Gebhard Hentschel. Die Ergebnisse der Umfrage zeigen, dass derzeit durchaus viele Praxen (77%) an die TI angeschlossen sind, diese aber auch erheblichen Zeitaufwand und hohe zusätzliche Kosten bei der Einrichtung angeben. Weitere 6% hatten den Anschluss beauftragt, waren aber bis Ende Dezember 2019 noch nicht angeschlossen. Und 16% an der Umfrage teilnehmende Psychotherapeuten hatten jedoch zum Zeitpunkt der Umfrage noch gar keinen TI-Anschluss beantragt. Von diesen lehnten auch etwa 70 Prozent die TI grundsätzlich ab.

Die Ablehnungsgründe (Mehrfachangaben waren möglich) wurden nach Meinung der Antwortenden in einem „nicht erkennbaren Nutzen für die psychotherapeutische Tätigkeit“ (68%) und dem „nicht vertretbaren Aufwand einer TI-Installation“ (52%) gesehen. 14% ohne bisherige TI-Anschlussbeantragung gaben aber auch an, aufgrund baldiger Praxisaufgabe die TI-Installation überhaupt nicht mehr vorzunehmen.

Die Umfrage zeigt indes auch, wie hoch (Anm. d. Red: oder niedrig) der zeitliche Aufwand der Inbetriebnahme des TI-Anschlusses für die befragten Praxen tatsächlich war: Durchschnittlich wurden für die Vorbereitung und Betreuung der Installation sowie für Nachbereitung und Schulung 12,5 Stunden aufgebracht. Für später auftretende Probleme im laufenden Betrieb wurden im Durchschnitt weitere 4,6 Stunden benötigt. Dafür fielen durchschnittlich 505 Euro Mehrkosten pro Praxis über den Erstattungsbetrag der Krankenkassen hinaus an, etwa für die Anschaffung zusätzlicher neuer Hardware oder EDV-Dienstleistungen. <<