

# Gut gemeinte Regeln führen zu sinnlosen Studien

## Abbruch zweier fragwürdiger pädiatrischer Melanomstudien

**Zwei Studien mit 12- bis 17-jährigen Patienten mit metastasiertem Melanom wurden 2016 wegen mangelnder Rekrutierung abgebrochen – Symptom einer fragwürdigen Entwicklung aufgrund neuer EU-Regeln, die auch für die Schweiz relevant sind.**

KLAUS ROSE

Grund für die eingangs genannten Melanomstudien mit Vemurafenib (1) und Ipilimumab (2) war der von der EU-Zulassungsbehörde EMA geforderte «pediatric investigation plan», kurz PIP, der seit 2007 mit wenigen Ausnahmen für jedes neues Medikament gefordert wird. Die EU lässt seit dieser Zeit neue Medikamente nur noch zu, wenn ein PIP von der EMA genehmigt wurde (3). Das EU-Gesetz folgt damit einem entsprechenden US-Gesetz aus dem Jahr 1997 (4), das angesichts der unübersehbaren Fortschritte in der Medikamentenentwicklung und der Erkenntnis, dass bei Neugeborenen und Kleinkindern oft Über- oder Unterdosierung drohen, erlassen wurde (5). Auch können Kinder erst ab einem Alter von zirka 7 Jahren Tabletten schlucken, sodass für sie eine spezielle Galenik zu entwickeln ist. In den USA bot man im Gegenzug für die zusätzlichen pädiatrischen Studien Patentverlängerungen an. Das neue EU-Gesetz wurde auch in der Schweiz intensiv diskutiert. Mittlerweile setzen sich sowohl das BAG als auch Swissmedic dafür ein, ähnliche Regeln auch in der Schweiz einzuführen (6, 7).

Das PIP-System verlangt kategorisch Kinderstudien für jedes neue Medikament. In der Schweizer Debatte über die EU-Gesetzgebung wurde darauf vertraut, dass diese Gesetzgebung Kindern hilft. Doch das ist nicht der Fall.

### Zu wenig Patienten für geforderte Studien

Für Krankheiten, die bei Kindern nicht existieren oder zu selten sind, gibt es eine EMA-Liste, die entsprechende Arzneimittelzulassungen vom PIP befreit. Das jugendliche Melanom wurde 2008 jedoch mit der Begründung, es gäbe genug Patienten für Studien, von dieser Liste gestrichen.

Die EMA bezog sich hierbei auf eine US-Statistik, wonach die Melanominzidenz bei 15- bis 19-Jährigen 1,7/100 000 beträgt (8, 9). Dabei ignorierte die EMA, dass 18- bis 19-Jährige schon erwachsen sind und dass 75 Prozent der betroffenen Jugendlichen vollständig durch Tumoresektion ohne Medikamente geheilt werden (9). Das bedeutet, dass nur zirka 10 Prozent der von der EMA behaupteten Patienten tatsächlich existieren.

Auch ist die Altersgrenze mehr als fraglich. Die Grenze zum Erwachsenwerden mit 18 ist eine juristische, keine biologische. 15-Jährige benötigen keine «Kinderdosen». Wenn ein Medikament für Erwachsene zugelassen ist, kann man es ihnen off-label geben. Heutige, als zugelassen definierte Indikationen gehen auf die erste moderne Arzneimittelgesetzgebung 1962 zurück, die der Thalidomidkatastrophe folgte (4). Erst seither gibt es die Off-label-Situation, die elementarer Bestandteil verantwortungsvoller medizinischer Tätigkeit ist (10, 11). Die gesamte pädiatrische Onkologie entstand off-label. Ein Melanom bei Minderjährigen ist viel zu selten für multiple, separate, parallele Studien (9). Für den Einzelnen ist eine Off-label-Behandlung mit zugelassener Medikation sinnvoll oder die Teilnahme an einer Melanomstudie, die Erwachsene und Minderjährige rekrutiert (12). Es ist aber nicht sinnvoll, solche Patienten in PIP-Studien zu lotsen, die für sie möglicherweise gar nicht geeignet sind.

Gegenwärtig fordern PIP pädiatrische Melanomstudien mit den folgenden Substanzen: Binimetinib, Dabrafenib, Encorafenib, Pembrolizumab, Paclitaxel, Selumetinib und Trametinib. Zu MAGE-A3 wurde die 2012 auferlegte PIP-Verpflichtung 2014 aufgehoben. Es erklärt sich von selbst, dass es für all diese Studien gar nicht genügend

Patienten geben kann, selbst wenn viele Zentren daran teilnehmen. So waren es in der Vemurafenibstudie weltweit 26 (1), in der Ipilimumabstudie 30 Zentren (2). Trotzdem gelang es zum Beispiel in der Vemurafenibstudie, nur 6 Patienten zu rekrutieren, von denen 5 starben (medianes Alter 15,8 Jahre) (1).

Ethikkomitees hätten diese Studien gar nicht erst genehmigen dürfen. Sie sollten bei Kinderstudien vielmehr prüfen, ob diesen «nur» ein PIP zugrunde liegt und ob weitere Studien zur selben Krankheit laufen (12). Laufende PIP-ausgelöste Melanom-Kinderstudien sollten weltweit suspendiert werden.

**Dr. med. Klaus Rose, MD, MS**

klausrose Consulting  
Pediatric Drug Development & More  
Äussere Baselstrasse 308, 4125 Riehen  
E-Mail: klaus.rose@klausrose.net

### Literatur:

- BRIM-P: A study of Vemurafenib in pediatric patients with stage IIIC or stage IV melanoma harboring BRAFV600 mutations. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01519323>
- Phase 2 study of Ipilimumab in children and adolescents (12 to < 18 Years) with previously treated or untreated, unresectable stage III or stage IV malignant melanoma <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01696045>
- Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.
- Rose K: Pediatric pharmaceutical legislation in the USA and EU and their impact on adult and pediatric drug development. In: Bar-Shalom D, Rose K: Pediatric formulations – a roadmap. AAPS & Springer, New York, 2014: chapter 28, pp. 405-420.
- Kearns GL et al.: Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349(12): 1157–1167.
- [www.bag.admin.ch/themen/medizin/00709/04670/04677/](http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00709/04670/04677/)
- [www.swissmedic.ch/zulassungen/00153/00204/index.html?lang=de](http://www.swissmedic.ch/zulassungen/00153/00204/index.html?lang=de)
- EMA decision CW/1/2011 of 19 December 2011 on a class waiver on condition(s) in accordance with regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council.
- Rose K: European Union pediatric legislation jeopardizes worldwide, timely future advances in the care of children with cancer. *Clin Therapeutics* 2014; 36 (2): 163–177.
- Fratarelli DA et al.: Off-label use of drugs in children. *Pediatrics* 2014; 133(3): 563–567.
- Ausführungen der Schweizerischen Kantonsapothekervereinigung und der Swissmedic betreffend des Einsatzes von Arzneimitteln im Sinne des off label use. Basel, 2006. (Download unter: <https://www.swissmedic.ch/bewilligungen/00349/index.html?lang=de>)
- [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)