

G. Tallen<sup>1</sup> · G. Henze<sup>1</sup> · U. Creutzig<sup>1,2</sup> · M. Dworzak<sup>3</sup> · T. Klingebiel<sup>2</sup><sup>1</sup> Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (KPOH), Koordinationszentrale Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin<sup>2</sup> Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie/Hämatologie (GPOH), Hannover<sup>3</sup> St. Anna Kinderspital, Wien

## Auswirkungen der EU-Direktive für klinische Studien auf Kinder und Jugendliche mit Krebserkrankungen in Europa

### Die bisherigen Erfolge der pädiatrischen Onkologie

Krebs bei Kindern und Jugendlichen macht insgesamt nur 1% aller Erkrankungen beim Menschen aus, ist aber dennoch die häufigste tödliche Erkrankung und die zweithäufigste Todesursache bei europäischen Kindern nach dem 1. Lebensjahr. In Europa wird jährlich bei 15.000 Kindern und Jugendlichen eine Krebserkrankung diagnostiziert. Die häufigsten Krebserkrankungen dieser Altersgruppe sind Leukämien (34%), Tumoren des zentralen Nervensystems (20%) und Lymphome (13%; [1, 2]).

Bis Ende der 1960er Jahre kam die Aussage „Ihr Kind hat Krebs“ einem Todesurteil gleich, denn die durchschnittlichen Heilungschancen lagen damals unter 20%. Diese ungünstige Prognose konnte in den letzten 40 Jahren deutlich verbessert werden: In den Industrienationen überleben heute 75–80% aller Kinder mit Krebserkrankungen (■ **Abb. 1**, [2, 3]).



— Dr. G. Tallen  
Gesellschaft für  
Pädiatrische Onkologie/  
Hämatologie (GPOH),  
Hannover

Dank privater und öffentlicher Spendengelder konnte der kontinuierliche Fortschritt in der Grundlagen- und klinischen Forschung, begleitet von technischen Neuerungen, zu einer schrittweisen Verbesserung der Heilungsaussichten umgesetzt werden. Entscheidend dafür war der Zusammenschluss von Kinderonkologen in zahlreichen nationalen und internationalen Fachgesellschaften, wie beispielsweise anfangs der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung (DAL) und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (GPO), die sich später zur Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) zusammengeschlossen haben sowie der (Internationalen) Berlin-Frankfurt-Münster-Studiengruppe (I-BFM-SG) und der Internationalen Gesellschaft für Kinderonkologie („International Society of Pediatric Oncology“, SIOP).

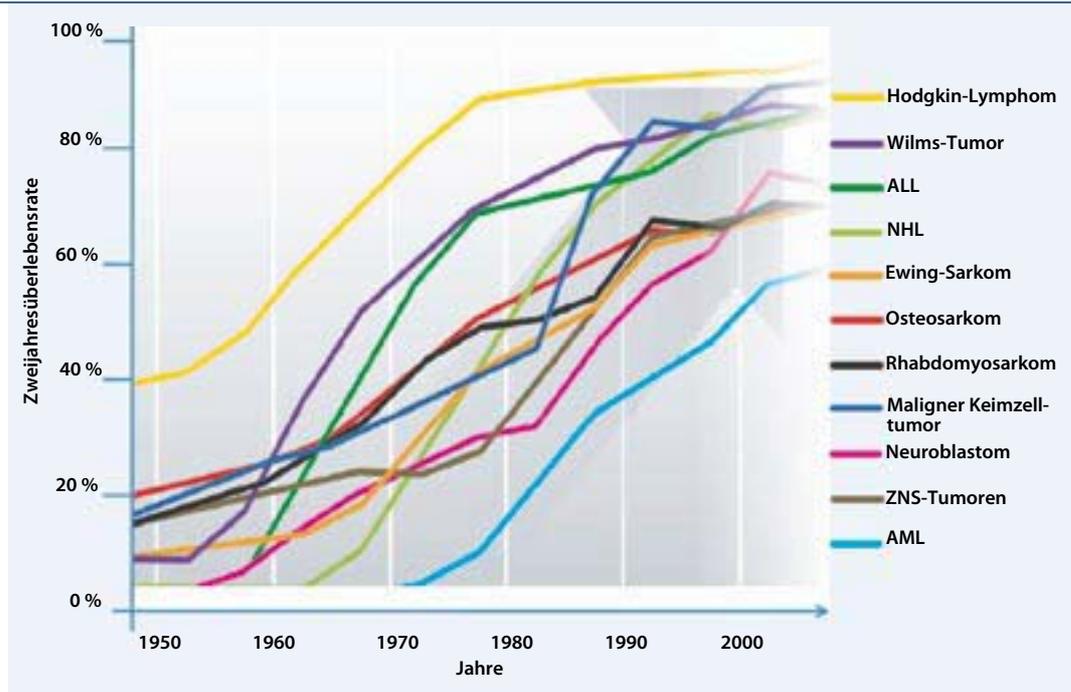
### Fast alle europäischen Kinder und Jugendlichen mit Krebserkrankungen werden im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien behandelt

Unter dem Dach von I-BFM und SIOP-Europa (SIOPE) und überwiegend gemeinsam mit der GPOH werden mittlerweile europaweit in über 250 spezialisierten Behandlungszentren fast alle Kinder und Jugendlichen mit bösartigen Erkrankungen im Rahmen von Studien be-

handelt (■ **Tab. 1**), die der Therapieoptimierung dienen. Sie sollen die Diagnostik und Behandlung nach dem besten Stand des Wissens und auf der Grundlage der Erkenntnis vorangegangener Studien weiter verbessern. Es geht nicht um die Zulassung von neuen Medikamenten, wie es bei den Studien der Pharmaindustrie der Fall ist.

Heute überleben fast vier von fünf Kindern mit Krebs. Dieser Erfolg wäre ohne die konsequente Durchführung solcher Therapiestudien nicht möglich gewesen, weil selbst an großen Kliniken oft weniger als 10 Kinder pro Jahr mit einer bestimmten Krebserkrankung gesehen werden. Nur durch die Zusammenarbeit innerhalb solcher Studien ist es möglich, ausreichende Erfahrungen zu gewinnen und damit innerhalb eines überschaubaren Zeitraumes die Prognose zu verbessern. Die Kinderonkologie ist ein Beispiel dafür, wie durch konsequente Erfassung aller Erkrankungen und durch ein einheitliches, multizentrisches, evidenzbasiertes Vorgehen Erfahrung in der Therapieoptimierung gewonnen werden kann und dadurch die Prognose verbessert und Nebenwirkungen verringert werden können. So hat sich z. B. bei Kindern mit M. Hodgkin international eine risikoadaptierte kombinierte Behandlungsstrategie mit Chemo- und niedrig dosierter Strahlentherapie durchgesetzt, mit der Heilungsraten bis zu 95% erzielt werden konnten [4].

**Abb. 1** ▶ Anstieg der Zweijahresüberlebensraten (Zweijahresüberlebensraten werden angegeben, da es aus der Zeit vor 1970 keine längeren Verlaufsdaten gibt) von Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen in Deutschland seit 1940. ALL akute lymphoblastische Leukämie, AML akute myeloische Leukämie, ZNS zentrales Nervensystem, NHL Non-Hodgkin-Lymphom. (Quellen: Deutsches Kinderkrebsregister, <http://www.kinderkrebsregister.de>; Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (KPOH), [2, 3])



### Die EU-Direktive könnte die Durchführung von Studien in der pädiatrischen Onkologie erschweren

Diese erfolgreiche Durchführung von Studien in der Kinderonkologie ist derzeit allerdings Bestandteil lebhafter Diskussionen: Durch die von der Europäischen Union (EU) im Jahr 2001 in Kraft gesetzte Richtlinie zur Durchführung von klinischen Studien [5] wurde die Realisierung dieser Studien durch eine erhebliche Erhöhung des administrativen Aufwandes stark erschwert [6] und damit die Situation für krebskranke Kinder in Europa grundsätzlich verändert [7]. Zurzeit ist es daher noch fragwürdig, ob krebskranke Kinder und Jugendliche langfristig von dieser neuen europäischen Richtlinie profitieren werden [7, 8]. Vor diesem Hintergrund werden im Folgenden die aktuellen Ziele und Herausforderungen der europäischen Kinderonkologie beschrieben.

### Ziele

#### Zukünftige Durchführbarkeit von Studien der Therapieoptimierung

Die aktuellen kideronkologischen Behandlungskonzepte basieren auf der effektiven Kombination von Polychemotherapie, Chirurgie und Strahlentherapie

sowie Stammzelltransplantation (SZT) als zusätzlicher Behandlungsoption, insbesondere bei Rezidiven oder behandlungsresistenter Erkrankung [2]. Für die meisten Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter gilt als Standardbehandlung diejenige der jeweils aktuell gültigen Studie, und dieser Standard wird aufgrund neuer Erkenntnisse laufend der Entwicklung angepasst. Behandlung und Weiterentwicklung von Therapien im Sinne der klinischen Forschung sind also bei Kindern wegen der Seltenheit der Erkrankungen untrennbar miteinander verbunden. Im Interesse der Patienten sollte dieses Konzept möglichst landes-, besser noch europaweit verfolgt werden, damit durch Teilnahme zahlreicher Zentren ausreichend hohe Fallzahlen für fundierte wissenschaftliche Analysen erreicht werden.

Studien der Therapieoptimierung leisten einen essenziellen Beitrag zur Qualitätssicherung [9]. In der Diagnostik geschieht dies z. B. durch die Etablierung zentraler Referenzlaboratorien (Abb. 2 a, b, [3]). Qualitätssicherung in der Therapie wird z. B. durch den Einsatz etablierter Behandlungsblöcke sowie kontinuierliche Überwachung, z. B. des Ansprechens auf die Therapie und Erfassung der Toxizität sowohl vor Ort als auch durch die Studienzentren, erreicht. So konnten in den letzten Jahren schwer-

wiegende Nebenwirkungen der Behandlung vieler Krebserkrankungen erheblich reduziert werden. Durch die Behandlung im Rahmen von Studien ist es gelungen, eine individualisierte Therapie basierend auf den Entscheidungen einzelner Ärzte durch eine qualitätskontrollierte Behandlung im Rahmen prospektiver Studien auf internationaler Ebene zu ersetzen.

### Steigerung von Heilungsquantität und -qualität

Kinder und Jugendliche mit bestimmten Formen des Neuroblastoms, einer akuten myeloischen Leukämie, manchen Tumoren des Zentralnervensystems sowie Patienten mit Rezidiven haben nach wie vor eine eher schlechte Prognose. Andererseits haben die bisherigen Behandlungserfolge der Kinderonkologie dazu geführt, dass heute zunehmend mehr ehemalige pädiatrisch-onkologische Patienten das Erwachsenenalter erreichen. Im Jahr 2010 wird jeder 250. Mensch zwischen 15 und 45 Jahren in Europa ein Überlebender einer bösartigen Erkrankung im Kindesalter sein [10]. Langzeitüberlebende leiden häufig an medizinischen, emotionalen, und psychosozialen Folgen der intensiven Therapie und der Krebserkrankung. – Hauptziele der Kinderonkologie sind daher zum einen die Steigerung der Heilungsquantität, d. h. eine Anhebung

**Tab. 1** Vorwiegend international geplante und aktive Studien der Therapieoptimierung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). [2, 17] (Fortsetzung der Tab. auf S. 46)

| Erkrankung  | Studien-Kurzbezeichnung<br>Studienzentrale   | Studienart/Studiendesign  | Laufzeit                                | Patientenzahl <sup>a</sup><br>(n)   |
|---|--|---|---|---|
| <b>Leukämien</b>  |  |   |   |   |
| <b>Akute lymphoblastische Leukämie (ALL)</b>  | AIEOP-BFM ALL 2000<br>AIEOP-BFM ALL 2009<br>Kiel, Deutschland/Monza, Italien   | <i>International (I-BFM), multizentrisch, randomisiert, prospektiv</i>                        | 08/99 bis 06/09<br>Neue Studie ab 01/10 | Gesamtrekrutierung <sup>b</sup> bis zum Abschluss der Randomisierung: 4.820 |
| <b>ALL</b>  | Co-ALL-07-03<br>Hamburg, Deutschland   | <i>National (deutsch), multizentrisch, randomisiert, prospektiv</i>                           | 09/03 bis 08/13                         | Erwartete Gesamtrekrutierung: 550   |
| <b>ALL (Kinder &lt;1 Jahr bei initialer Diagnosestellung)</b>   | INTERFANT-06<br>Rotterdam, Niederlande   | <i>International (I-BFM), interkontinental, multizentrisch, randomisiert, prospektiv</i>      | 01/06 bis n/a                           | Erwartete Gesamtrekrutierung: 112   |
| <b>ALL-Rezidiv</b>  | ALL-REZ BFM 2002<br>Berlin, Deutschland  | <i>International, multizentrisch, randomisiert, prospektiv</i>                                | 01/02 bis 07/12                         | Erwartete Gesamtrekrutierung: 450   |
| <b>Akute myeloische Leukämie (AML)</b>  | AML-BFM 2004<br>Hannover, Deutschland  | <i>International, multizentrisch randomisiert, prospektiv</i>                                 | 03/04 bis 12/09                         | Erwartete Gesamtrekrutierung: 550   |
| <b>AML-Rezidiv</b>  | Relapsed AML 2001/01<br>Amsterdam, Niederlande   | <i>International (I-BFM), multizentrisch, randomisiert, prospektiv</i>                        | 01/01 bis 04/09                         | Erwartete Gesamtrekrutierung: 400   |
| <b>Chronische myeloische Leukämie (CML)</b>   | CML-paed II<br>Dresden, Deutschland  | <i>International, multizentrisch, beobachtend, prospektiv</i>                                 | 03/07 bis 03/12                         | Erwartete Gesamtrekrutierung: 150   |
| <b>Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und juvenile myelomonozytische Leukämie (JMML)</b>   | EWOG-MDS 2006<br>Freiburg, Deutschland   | <i>International, multizentrisch, beobachtend, prospektiv</i>                                 | 01/06 bis 10/10                         | Erwartete Gesamtrekrutierung: 260   |
| <b>Lymphome</b>   |  |   |   |   |
| <b>Non-Hodgkin-Lymphom [NHL, „anaplastic large cell lymphoma“ (ALCL)]</b>   | ALCL 99<br>Villejuif, Frankreich   | <i>International (EICNHL), multizentrisch, randomisiert, prospektiv</i>                       | 04/04 bis 04/10                         | Erwartete Gesamtrekrutierung: 400   |
| <b>ALCL-Rezidiv</b>   | ALCL relapse<br>Giessen, Deutschland   | <i>International (EICNHL), multizentrisch, randomisiert, prospektiv</i>                       | 04/04 bis n/a                           | Erwartete Gesamtrekrutierung: 96  |
| <b>B-NHL, B-ALL</b>   | B-NHL-BFM 04<br>Giessen, Deutschland   | <i>International, multizentrisch, beobachtend, prospektiv</i>                                 | 03/04 bis n/a                           | Geschätzt 90/Jahr   |
| <b>Hodgkin-Lymphom (HL), HL-Rezidiv</b>   | EURO-Net-PHL-C1<br>Halle, Deutschland  | <i>International, multizentrisch, randomisiert, prospektiv</i>                                | 01/07 bis 01/13                         | Erwartete Gesamtrekrutierung: 2.150   |
| <b>Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS-Tumoren)</b>  |  |   |   |   |
| <b>Ependymom, Medulloblastom, supratentorieller primitiver neuroektodermaler Tumor (stPNET)</b>                                       | HIT 2000, HIT-SKK-'92 (Kinder <3 Jahre bei Erstdiagnose)<br>Hamburg, Deutschland<br>SIOP HIT PNET 4 (randomisierter Arm)<br>Göteborg, Schweden | <i>International (SIOP), multizentrisch, randomisiert, prospektiv</i>                         | 01/01 bis 12/10                         | Erwartete Gesamtrekrutierung: 567   |
| <b>Rezidiertes Ependymom, rezidiertes Medulloblastom, rezidivierter supratentorieller primitiver neuroektodermaler Tumor (stPNET)</b> | HIT-REZ 2005<br>Bonn, Deutschland  | <i>International, multizentrisch, Phase-II, nicht-randomisiert, prospektiv</i>                | 02/06 bis 01/12                         | Erwartete Gesamtrekrutierung: 231 (>3 Monate bis 30. Lebensjahr)            |
| <b>Maligne Gliome</b>   | HIT-GBM-D<br>Halle, Deutschland  | <i>International, multizentrisch, prospektiv</i>  | 08/03 bis 03/09<br>Vorphase             | Erwartete Gesamtrekrutierung: 150 (>3. bis 18. Lebensjahr)                  |
| <b>Niedriggradige Gliome („low grade glioma“, LGG)</b>  | SIOP LGG 2004<br>Augsburg, Deutschland   | <i>International (SIOP), multizentrisch, randomisiert, prospektiv</i>                         | 04/04 bis 03/10                         | Erwartete Gesamtrekrutierung: 1.500 (0. bis 16. Lebensjahr)                 |
| <b>Choroid-Plexus-Tumor (CPT)</b>   | CPT-SIOP-2000<br>Regensburg, Deutschland   | <i>International (SIOP), interkontinental, multizentrisch, prospektiv</i>                     | 10/00 bis n/a                           | n/a   |
| <b>Intrakranieller Keimzelltumor</b>  | SIOP-CNS-GCT 96 (2009)<br>Münster, Deutschland   | <i>International (SIOP), interkontinental, nicht-randomisiert, multizentrisch, prospektiv</i> | 01/97 bis n/a                           | Erwartete Gesamtrekrutierung: 500   |

**ALIMTA 100 mg bzw. 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung.** Wirkstoff: Pemetrexed. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 100 mg bzw. 500 mg Pemetrexed (als Pemetrexednatrium). Nach Auflösung enthält jede Durchstechflasche 25 mg/ml Pemetrexed. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Salzsäure, Natriumhydroxid (enthält ca. 11 mg bzw. 54 mg Natrium). **Anwendungsgebiete:** **Malignes Pleuramesotheliom:** In Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von chemo-naiven Patienten mit inoperablem malignem Pleuramesotheliom. **Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom:** Zur 1<sup>st</sup>-Line-Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender platten-epithelialer Histologie. In Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. Die 1<sup>st</sup>-Line-Therapie sollte eine Platinkombination mit Gemcitabin, Paclitaxel oder Docetaxel sein. In Monotherapie zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Stillen, gleichzeitige Gelbfieberimpfung. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Neutrophile/Granulozyten, Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten erniedrigt, Diarrhoe, Erbrechen, Stomatitis/Pharyngitis, Übelkeit, Appetitverlust, Obstipation, Müdigkeit, Neuropathie (Empfindungsstörung), Kreatinin erhöht, Kreatinin-Clearance erniedrigt, Hautrötung/Abschuppung, Haarausfall. *Häufig:* Erkrankungen der Augenoberfläche (einschl. Konjunktivitis), verstärkter Tränenfluss, Dyspepsie/Sodbrennen, Mukositis, Dehydratation, Geschmacksstörung, Nierenversagen, Infektion, Fieber, febrile Neutropenie, AST (SGOT), Gamma-GT erhöht, ALT (SGPT) erhöht/erniedrigt, Nesselsucht, Juckreiz, allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen, Brustschmerzen, motorische Neuropathie, sensorische Neuropathie, multiformes Erythem, Bauchschmerzen, Ödeme, verminderte glomeruläre Filtrationsrate. *Gelegentlich:* Erythema multi-forme, Arrhythmie (u. a. supraventrikuläre), GGt erhöht, schwerwiegende kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, Angina pectoris, zerebrovaskulärer Insult und transitorische ischämische Attacken (die meisten dieser Patienten hatten vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren), Panzytopenie, Colitis (einschließlich intestinale und rektale Blutungen, manchmal tödlich verlaufende, intestinale Perforation, intestinale Nekrose und Typhlitis), manchmal tödlich verlaufende interstitielle Pneumonitis mit respiratorischer Insuffizienz, Ösophagitis/Strahlen-Ösophagitis. *Selten:* Hepatitis, möglicherweise schwerwiegend. Spontanberichte (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Fälle von Strahlenpneumonitis bei Patienten, die vor, während oder nach ihrer Pemetrexed-Therapie bestrahlt wurden. Fälle von „Radiation Recall“ bei Patienten, die vorher eine Strahlentherapie erhalten hatten, Fälle von peripheren Ischämien, die manchmal zu Nekrosen an den Extremitäten führen. **Warnhinweise:** Vorbehandlung und Begleittherapie mit Folsäure und Vitamin B<sub>12</sub>, sowie Kortikosteroid notwendig, weitere Warnhinweise s. Fachinformation. **Verschreibungspflichtig.** **Pharm. Unternehmer:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Niederlande. **Vertrieb:** Lilly Deutschland GmbH, Werner-Reimers-Straße 2-4, 61352 Bad Homburg, Deutschland. **Stand der Information:** September 2009 DEALM00340

der Langzeitüberlebensraten auch für die Patienten, die heute noch eine ungünstige Prognose haben, und zum anderen eine Verbesserung der Heilungsqualität, d. h. das Erreichen einer bestmöglichen Lebensqualität auf medizinischer, emotionaler, psychosozialer, beruflicher und versicherungstechnischer Ebene [11, 12].

Während der Anstieg der Heilungsraten für Kinder und Jugendliche mit Krebserkrankungen in Europa in den 1970er und 1980er Jahren am höchsten war, ist derzeit eine Plateaumentwicklung zu beobachten (Abb. 1). Eine Gefahr besteht darin, dass die bereits erreichten relativ hohen Heilungsraten beispielsweise durch den Einsatz anderer/neuer Medikamente und/oder andere Veränderungen der Therapie auch negativ beeinflusst werden können. Insofern ist jetzt eine optimierte Kombination von Wirkstoffen und Therapieelementen dringend notwendig. Sollen Therapieergebnisse und -qualität weiter verbessert werden, muss einerseits die Entwicklung und Einführung neuer Substanzen auf der Basis individueller Biomarker angestoßen und für krebserkrankte Kinder rasch verfügbar gemacht, andererseits die Therapie aber auch so gestaltet werden, dass sowohl die akuten als auch die Langzeitnebenwirkungen so gering wie möglich bleiben [12].

Im Hinblick auf diese Zielsetzungen sind Studien, die nicht von der Pharmaindustrie ausgehen, sondern von den behandelnden Spezialisten initiiert werden, der beste verfügbare Standard für Forschung, Diagnostik und Therapie in der pädiatrischen Onkologie. Denn obwohl für diese Studien bis heute immer nur ein begrenztes finanzielles Budget zur Verfügung stand, konnten dank öffentlicher und privater Drittmittelquellen strenge Sicherheitsvorkehrungen, zum einen durch die Fachgesellschaft, durch die Studiengruppen selbst, aber auch durch externe Berater und Gremien, begleitet von einer Ethikkommission etabliert werden. Auch Empfehlungen für den Gebrauch von chemotherapeutischen Substanzen bei Kindern und Jugendlichen in definierten Kombinationen, beispielsweise bezogen auf Dosierungen, Sicherheitsprofil, Wirksamkeit und Pharmakokinetik wurden vielfach festgelegt.

Dennoch ist der Begriff „Therapieoptimierungsstudie“ juristisch nicht definiert. Dieser bezieht sich prinzipiell auf Studien, die im Rahmen zugelassener Indikationen innovative Kombinationen von Zytostatika, deren Dosierung, Applikation u. a. Variablen multimodaler Therapiekonzepte untersuchen. Für die Kinderonkologie liegt das Problem hier in der Begrenzung auf zugelassene Indikationen [7, 8, 11]:

#### Bei Kindern generell und in der Kinderonkologie besonders erfolgt ein großer Teil der zytostatischen und auch der supportiven Behandlung außerhalb des Zulassungsrahmens.

Dennoch kann aufgrund dieser formalen Gegebenheiten nicht auf die Behandlung eines bösartigen Tumors oder der Nebenwirkungen der Therapie verzichtet werden. Das bedeutet, dass sich diese Studienprotokolle bei Kindern durch die systematische Empfehlung von „Off-label-Medikamenten“ formal in einer rechtlichen Grauzone befinden.

Dies hat letztlich zur der der EU-Direktive nachfolgenden, 2007 in Kraft gesetzten Pädiatrischen Gesetzgebung [13] geführt. Die EU-Direktive verfolgt prinzipiell zwar das Ziel einer Verbesserung der Patientensicherheit, das von der Pädiatrischen Onkologie natürlich unterstützt wird, erzeugt jedoch auch die Sorge um die zukünftige Durchführbarkeit von Studien der Therapieoptimierung in Europa.

### Herausforderungen

In der jetzigen Situation von Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen in Europa besteht die Notwendigkeit der möglichst schnellen Autorisierung von sowohl bereits etablierten als auch neuentwickelten Substanzen [11, 12]. Die Pharmaindustrie ist gemäß der neuen Gesetzgebung dazu verpflichtet, eine pädiatrische Lizenzierung vorzulegen, die dann im weiteren Verlauf durch die European Medicines Agency (EMA) überprüft wird. Dieser Prozess ist allerdings langwierig, was dazu führen kann, dass potenziell effektive Substanzen für krebserkrankte Kinder relativ zu spät auf den Markt kommen. Zudem sind die von den Behandelnden initiierten

**Tab. 1** Vorwiegend international geplante und aktive Studien der Therapieoptimierung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). [2, 17] (Fortsetzung Tab. S. 44)

| Erkrankung   | Studien-Kurzbezeichnung<br>Studienzentrale                           | Studienart/Studiendesign  | Laufzeit            | Patientenzahl <sup>a</sup><br>(n)                                 |
|--|--|---|---------------------|---|
| <b>Kraniopharyngeom</b>  | Kraniopharyngeom 2007<br>Oldenburg, Deutschland                      | <i>International (SIOP), multizentrisch, beobachtend randomisiert, prospektiv</i>   | 10/07 bis 09/13     | Erwartete<br>Gesamtrekrutierung: 100                              |
| <b>Andere solide Tumoren</b>   |  |   |                     |   |
| <b>Ewing-Sarkom</b>  | EURO EWING 2009<br>Münster, Deutschland<br>Newcastle, Großbritannien | <i>International, multizentrisch, randomisiert, prospektiv</i><br>„EUROpean Ewing tumour Working Initiative of National Groups“:<br>GPOH, UKCCSG, EORTC, SFOP, SIAK, COG  | 07/2009 bis<br>2015 | Erwartete<br>Gesamtrekrutierung: 1.371<br>(<50. Lebensjahr)       |
| <b>Osteosarkom</b>   | EURAMOS-1; EURO-B.O.S.S.<br>Stuttgart, Deutschland                   | <i>International, multizentrisch, randomisiert, prospektiv</i><br>COG, COSS, EOI, SSG   | 12/04 bis 12/11     | Erwartete<br>Gesamtrekrutierung: 1.400<br>(0. bis 40. Lebensjahr) |
| <b>Hepatoblastom (HB), hepatozelluläres Karzinom</b>                       | HB99<br>München, Deutschland   | <i>National (deutsch), multizentrisch, randomisiert, prospektiv</i>   | 01/99 bis 12/08     | Gesamtrekrutierung: 120<br>(0. bis 20. Lebensjahr)                |
| <b>Keimzelltumor</b>   | MAKEI 2009, MAHO<br>Münster, Deutschland                             | <i>National (deutsch), multizentrisch, randomisiert, prospektiv</i>   | In Planung          | Erwartete<br>Gesamtrekrutierung: 630                              |
| <b>Wilms-Tumor/Nephroblastom</b>   | SIOP 2001<br>Homburg/Saar, Deutschland                               | <i>International (SIOP), multizentrisch, randomisiert, prospektiv</i>   | 03/03 bis n/a       | Erwartete<br>Gesamtrekrutierung: 350<br>(0. bis 16. Lebensjahr)   |
| <b>Neuroblastom</b>  | NB 2004<br>Köln, Deutschland   | <i>National (deutsch), multizentrisch, randomisiert, prospektiv</i>   | 10/04 bis 09/10     | Erwartete<br>Gesamtrekrutierung: 642 <sup>c</sup>                 |
| <b>Hochrisiko-Neuroblastom</b>   | NB 2004-HR<br>Köln, Deutschland                                      | <i>National (deutsch), multizentrisch, randomisiert, prospektiv</i>   | 01/07 bis 12/12     | Erwartete<br>Gesamtrekrutierung: 360<br>(≥1. bis 21. Lebensjahr)  |
| <b>Weichteilsarkom (Hochrisiko)</b>  | CWS-2007 HR<br>Stuttgart, Deutschland                                | <i>National (deutsch), multizentrisch, randomisiert, prospektiv</i>   | 07/09 bis 07/15     | Erwartete Gesamtrekrutierung: 320(6 Monate bis 21. Lebensjahr)    |
| <b>Andere Malignome</b>  |  |   |                     |   |
| <b>Endokriner Tumor</b>  | GPOH-MET97<br>Magdeburg, Deutschland                                 | <i>National (deutsch), beobachtend, multizentrisch, prospektiv</i>  | n/a                 | Erwartete<br>Gesamtrekrutierung: 35                               |
| <b>Langerhans-Zell-Histiozytose („Langerhans-cell-histiocytosis“, LCH)</b> | LCHIII<br>Wien, Österreich   | <i>International, interkontinental, multizentrisch, randomisiert, prospektiv</i><br>Histiocyte Society, Artemis Society, LCH Belgium, Histiocytosis Association of America, Histiocytosis Association of Canada | 04/01 bis n/a       | Erwartete<br>Gesamtrekrutierung: 376<br>(0. bis 17. Lebensjahr)   |
| <b>Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)</b>                          | HLH-2004<br>Stockholm, Schweden                                      | <i>International, interkontinental, multizentrisch, prospektiv</i>  | 01/04 bis n/a       | Erwartete<br>Gesamtrekrutierung: 300                              |
| <b>Nasopharynxkarzinom (NPC)</b>   | NPC-2003 GPOH<br>Aachen, Deutschland                                 | <i>National (deutsch), multizentrisch, prospektiv</i>   | 08/03 bis 08/09     | 12/Jahr   |

<sup>a</sup> 0–18 Jahre bei initialer Diagnosestellung, wenn nicht anderes erwähnt.

<sup>b</sup> Kinder <1 Jahr werden der Studie INTERFANT 06 zugeführt.

<sup>c</sup> 0–21 Jahre bei initialer Diagnosestellung.

n/a aktuell nicht bekannt. I-BFM Internationale Berlin/Frankfurt/Münster-Studiengruppe, COG „Children's Oncology Group“ (USA, Canada), COSS Cooperative Osteosarkomstudiengruppe, EICNHL „European Intergroup Cooperation Non-Hodgkin Lymphoma“, EOI „European Osteosarcoma Intergroup“, EORTC „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“, SFOP „French Society of Pediatric Oncology“, SIOP „International Society of Pediatric Oncology“, SIAK „Swiss Pediatric Oncology Group“, UKCCSG „The United Kingdom Children's Sarcoma Group“, SSG „Scandinavian Sarcoma Group“.

Studien, wie sie in der Kinderonkologie existieren, massiv von den immensen administrativen und konsequent finanziellen Anforderungen, die die neue Europäische Gesetzgebung erzeugt hat, betroffen. Dadurch ist die Initiierung und Durchfüh-

rung neuer Studien erheblich erschwert [7, 8, 11]. Akademisch initiierte Studien müssen nunmehr die gleichen Anforderungen erfüllen wie von der Industrie gesponserte Studien. Ein weiteres Problem ist, dass die Umsetzung der Richtlinie in nati-

onales Recht innerhalb der europäischen Mitgliedstaaten nach wie vor sehr unterschiedlich gehandhabt wird, was die internationale Zusammenarbeit und damit eine weitere Erfolgsstrategie der Kinderonkologie stark limitiert [14, 15]. Als

Konsequenz hieraus hat sich aktuell ergeben, dass in einigen Fällen nur noch eine Dokumentation der Standardbehandlung in Registern erfolgt.

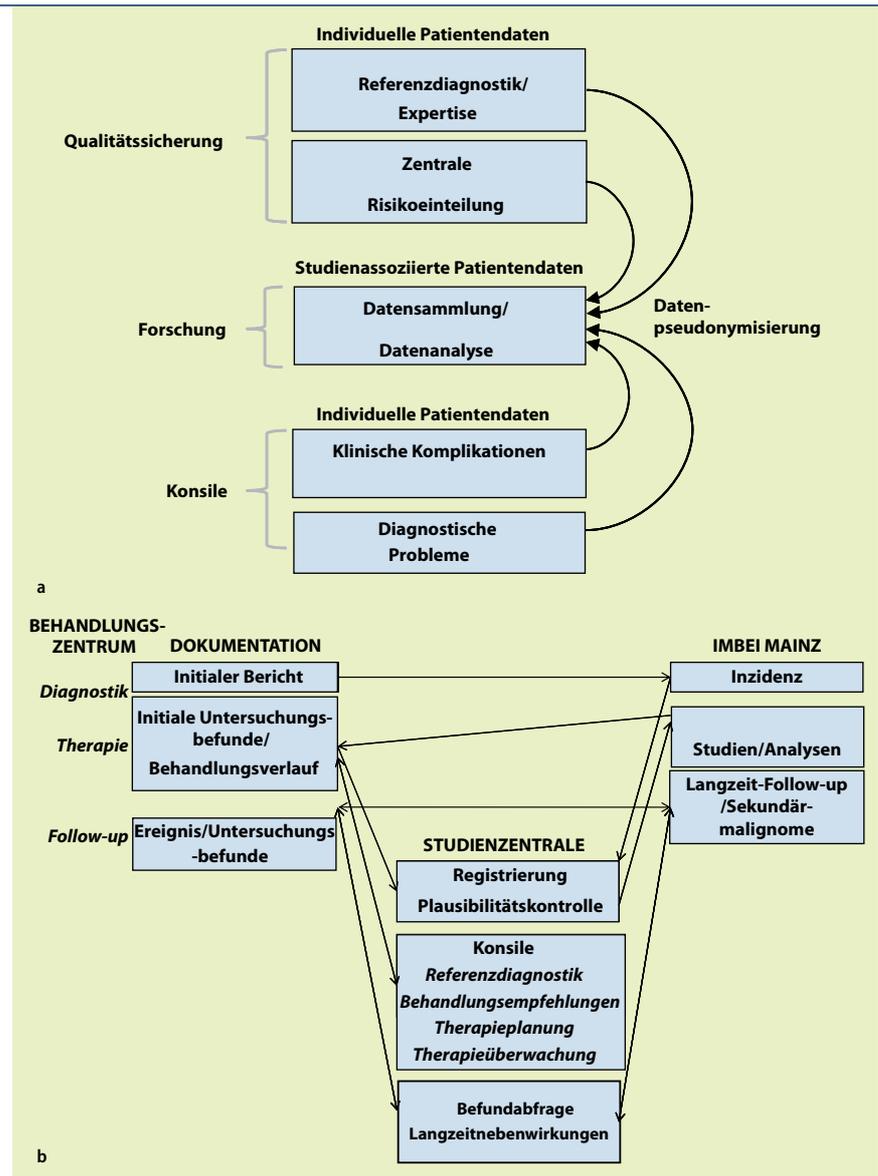
Zusammenfassend zeichnen sich folgende Konsequenzen der Richtlinie für klinische Studien der Kinderonkologie in Europa ab:

1. Neue Studien mit zugelassenen Medikamenten und der Vergleich von Therapiekonzepten, insbesondere für seltene Entitäten, werden kaum noch aktiviert [6, 8, 11]. Ausnahmen sind die Studien CWS 2007 HR, ALL 2009 und Ewing 2009, die mit immensen administrativen Aufwand kürzlich initiiert wurden.
2. Bei neu initiierten Therapiestudien stehen solche mit neuen, z. T. nicht zugelassenen Substanzen und somit größerer finanzieller Unterstützung durch die Industrie derzeit im Vordergrund [11].
3. Für die Patienten, die bisher im Rahmen von Studien der Therapieoptimierung als Regelversorgung behandelt wurden, hat dies zur Konsequenz, dass sie entweder (nur) analog zu Studienprotokollen oder nach individueller Entscheidung ihres zuständigen Arztes behandelt werden. Es erfolgt in diesen Fällen weder eine kontrollierte Datenerfassung mit Qualitätssicherung, noch können diese wichtigen Daten sorgfältig wissenschaftlich ausgewertet werden.

Aufgabe der zuständigen nationalen und internationalen Behörden in Europa ist es daher, kurzfristig durch Optimierung der bisherigen Prozesse deutliche Erleichterungen zu schaffen. Im Folgenden werden, basierend auf der Erfahrung aus den Studienzentralen, verschiedene Lösungsmöglichkeiten für die aktuelle Problematik beschrieben, die ohne Änderung der allgemeinen Gesetzeslage durch Nutzung des Interpretationsspielraumes umsetzbar wären:

### Würdigung des besonderen Status einer versorgungsnahen Studie der Therapieoptimierung

Im Bereich der Pharmakovigilanz hat der Gesetzgeber bereits die besonde-



**Abb. 2** ▲ Die Organisation von Studien der Therapieoptimierung in der Pädiatrischen Onkologie/Hämatologie in Deutschland [3]. **a** System der Datenvermittlung: Die Qualitätssicherung der Erstdiagnose/Ersterhebung erfolgt durch die Beurteilung sämtlicher individueller Patientendaten, d. h. aller initialdiagnostischer Untersuchungsbefunde basierend auf der Expertise von Spezialisten in zertifizierten Referenzzentren. Nach der Stratifizierung durch die Studienzentrale werden alle relevanten Patientendaten zur Datensammlung und späteren wissenschaftlichen Analyse pseudonymisiert. **b** System der Dokumentation: Interaktionen zwischen behandelnder Klinik, Kinderkrebsregister (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik an der Universität Mainz, IMBEI) und der Studienzentrale

re Situation von „Investor-initiierten Studien“ (IITs) ansatzweise anerkannt. Dies könnte ermöglichen, dass für die von etablierten Multicenter-Studiengruppen durchgeführten Studien der Therapieoptimierung, die hier eingeschlossen sind, vereinfachte Prozeduren für die Ethikvotum-Beantragung anerkannt werden.

Von der „European Science Foundation“ wurde ein Strategiepapier [1, 6] vorge-

legt, das sich detailliert mit der Situation akademisch initiiert klinischer Studien befasst. Eine wesentliche Forderung darin ist es, die regulatorischen Anforderungen risikoadaptiert abzustufen. Es werden vier Risikoklassen vorgeschlagen:

- A – niedriges Risiko (z. B. nichtinterventionelle Pathophysiologie, bildgebende Diagnostik),

- B – gleichzusetzen mit Standardbehandlung (d. h. die meisten Phase-IV-Studien),
- C – mittelgradiges Risiko (d. h. die meisten Phase-III-Studien),
- D – hohes Risiko (d. h. die meisten Phase-I/II-Studien, Gen- und Stammzelltherapie).

Spezielle Patientengruppen wie Kinder oder die Anwendung von „Off-label-Medikamenten“ sollten hierbei nicht automatisch der Stufe D zugeordnet werden. Entsprechend würden sich die kideronkologischen Studien der Therapieoptimierung in die Kategorien B und C einordnen lassen.

### Angepasste Verfahrensweisen für Studien der Therapieoptimierung

Klinische Multicenterstudien mit einer großen Zahl von Zentren sind die Basis für eine Optimierung der Versorgung und klinischen Forschung, insbesondere bei seltenen Erkrankungen. Die europäische Zulassungsbehörde EMEA hat den Besonderheiten von seltenen Erkrankungen („orphan diseases“) durch ein besonderes Zulassungsverfahren bereits Rechnung getragen [11].

### Gebührenerlass

Studien der Therapieoptimierung werden in Europa häufig durch öffentliche Gelder (z. B. Siebtes Rahmenprogramm der Europäischen Kommission, FP7) oder Gelder aus Stiftungen (z. B. Deutsche Kinderkrebsstiftung; Deutsche Krebshilfe, Deutsche Jose-Carreras-Leukämienstiftung; [12]) gefördert. Dies führt derzeit zu der absurden Situation, dass im Falle der anfallenden Gebühren für Studien Spendengelder bzw. Gelder von öffentlichen Institutionen zur Deckung der Kosten anderer öffentlicher Institutionen verwendet werden müssen. Hilfreich wären hier sowohl ein Gebührenverzicht für Studien als auch eine einheitliche Antragstellung und Verfahrensweise für Gebührenerlass.

### Effektive Einholung von Qualifikationsnachweisen

Die Zusammenstellung der Qualifikationsnachweise aller teilnehmenden Zentren und Prüfarzte stellt für die Studien der Therapieoptimierung den größten Aufwand im Hinblick auf Logistik und Personal dar. Zahlreiche der in diesem Zusammenhang verlangten Anforderungen sind einerseits oft nicht klar definiert und andererseits im Klinikalltag nicht praktikabel. Somit führen sie auch zu keiner Verbesserung der Patientensicherheit. Demnach sollte eine allgemeine Definition für die Qualifikation von Zentren im Bereich pädiatrische Hämatologie/Onkologie formuliert werden.

### Korrespondenzadresse

#### Prof. U. Creutzig

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie/  
Hämatologie (GPOH)  
Thea-Bähnisch-Weg 12, 30657 Hannover  
ursula@creutzig.de

**Interessenkonflikt.** Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

#### Literatur unter

- <http://www.krebsgesellschaft.de/forum>

## Literatur

1. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ et al (1988) The international incidence of childhood cancer. *J Clin Oncol* 42:511–520
2. Informationsportal der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie/Hämatologie (GPOH) und des Kompetenznetzes Pädiatrische Onkologie/Hämatologie (KPOH) zu Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen: <http://www.kinderkrebsinfo.de>
3. Creutzig U, Henze G, Bielack S et al (2003) Krebserkrankungen bei Kindern. Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. *Dtsch Arztebl* 100(13):A842–A852
4. Clavier A (2008) Hodgkin-Lymphom. Kurzgefassete interdisziplinäre Leitlinien 2008 In: Deutsche Krebsgesellschaft, Garbe C et al (Hrsg) Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen. Zuckschwerdt, München, S 277–283
5. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medical products for human use. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:EN:PDF>
6. Keim B (2007) Tied up in red tape, European trials shut down. *Nat Med* 13:110
7. Mitchel C (2007) Clinical trials in paediatric haematology-oncology: are future successes threatened by the EU directive on the conduct of clinical trials? *Arch Dis Child* 92:1024–1027
8. Vassal G (2009) Will children with cancer benefit from the new European Paediatric Medicines Regulation? *Eur J Cancer* 45:1535–1546
9. Goebel U, Fischer R, Henze G (1997) Von der Therapiestudie zur Qualitätssicherung in der Pädiatrischen Onkologie. *Klin Padiatr* 209:145–146
10. Meadows AT (2003) Pediatric cancer survivors: Past history and future challenges. *Curr Probl Cancer* 27:112–126
11. Tallen G, Dworzak M, Gadner H et al (2009) Imperative of continual support by the European Community for future advances in paediatric oncology in Europe: Meeting report of the EC-funded science-communication project DIRECT „Overcoming Cancer with Research“. MEMO (in press)
12. Tallen G, Dworzak M, Gadner H et al (2009) More and better cure for an orphan: Priorities for future paediatric cancer research in Europe – Meeting report of the EC-funded science-communication project DIRECT „Overcoming Cancer with Research“. MEMO (in press)
13. Regulation (EC) No. 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No. 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No. 726/2004 (Text with EEA relevance). <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:378:0001:0019:EN:PDF>
14. Pritchard-Jones K (2008) Clinical trials for children with cancer in Europe – Still a long way from harmonisation. A report from SIOP Europe. *Eur J Cancer* 44:2106–2111
15. European Commission, Enterprise and Industry Directorate-General, Consumer Goods, Pharmaceuticals; Brussels, 09/10/2009; ENTR/F/2/SF D(2009) 32674: Assessment of the functions of the „clinical Trials Directive“ 2001/20/EC, Public consultation paper <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:EN:PDF>
16. European Science Foundation: Forward Look – Investigator-Driven Clinical Trials. PDF-Datei zum „download“: <http://www.esf.org/publications/forward-looks.html>
17. Server des „National Institute of Health (NIH)“, USA, zu klinischen Studien: <http://ClinicalTrials.gov>