

Ethik (in) der pharmazeutischen Industrie
Welchen Interessen dient die Arzneimittelforschung?

Tagung der Evangelischen Akademie Loccum vom 6. bis 8. November 2006
In Kooperation mit dem Zentrum für Gesundheitsethik
an der Evangelischen Akademie Loccum, Hannover



**Die Problematik der Berücksichtigung bestimmter Gruppen, insbesondere Kindern, bei
klinischen Arzneimittelstudien**

Von Dr. Hans-Joachim Weber
Medizinischer Direktor, Lilly Pharma Holding, Bad Homburg

Ethik in der pharmazeutischen Industrie: welchen Interessen dient die Arzneimittelforschung?

Die Problematik der Berücksichtigung bestimmter Gruppen, insbesondere Kindern, bei klinischen Arzneimittelstudien

Hans-Joachim Weber

Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg

Fon: +49 (0)6172 273-2001

Fax: +49 (0)6172 273-2182

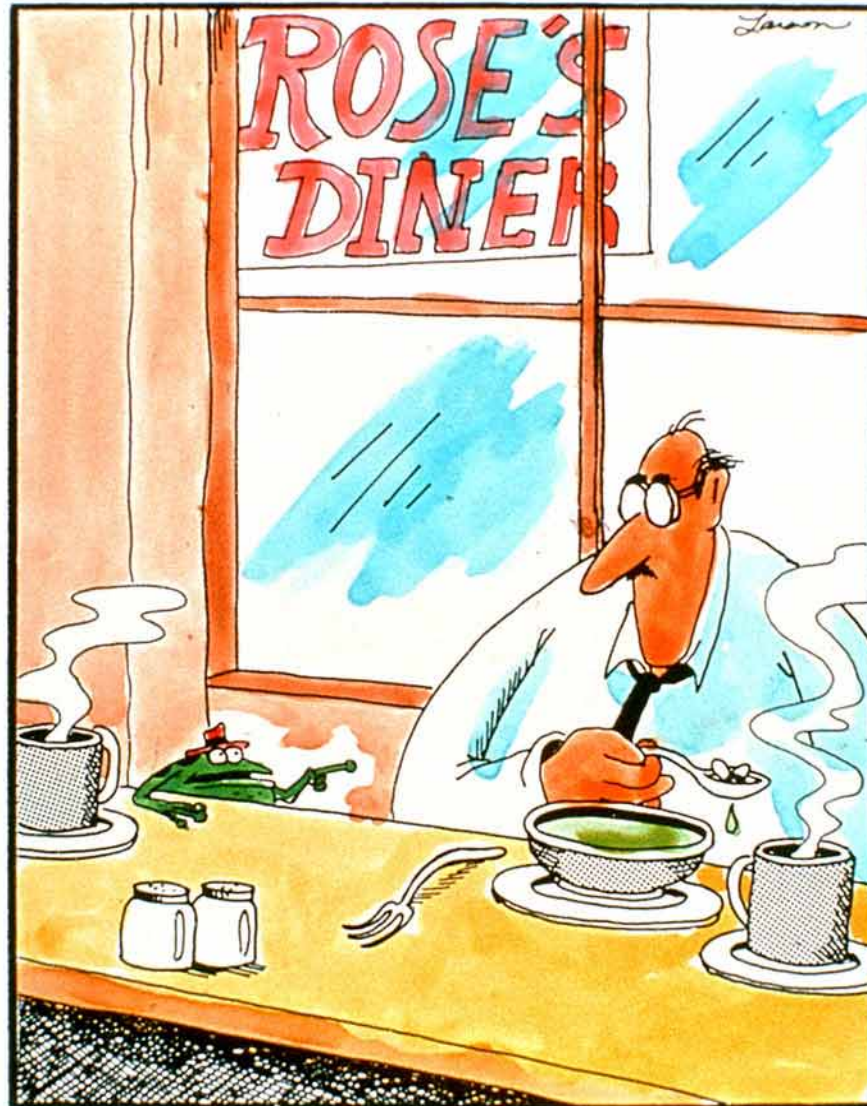
E-Mail: Weber_Hans_J@lilly.com

Evangelische Akademie

Loccum, 06. November 2006

The Lilly logo is written in a red, cursive script font.

Antworten, auf die es ankommt.



"Don't throw that fly away!"

Der Goldstandard der Zulassungsstudien

... ist die randomisierte und (placebo-) kontrollierte klinische Prüfung (RCT)

... mit möglichst homogenen Patientengruppen

Zwischen 40 – 80 % der Patienten „passen“ nicht ...

- zu jung
- zu alt
- zu krank
- zu schwanger
- zu viele Begleitmedikamente usw.

... müssen aber trotzdem behandelt werden

„Don't Forget Observational Studies“

GODFREY OAKLEY, 15. Okt. 2004
Rollins School of Public Health, Atlanta

Anwendungsbeobachtungen

- „... kaum eine hat versorgungsrelevante Fragestellungen“
- „Transparency International ... stellt dies in die Nähe der Korruption“

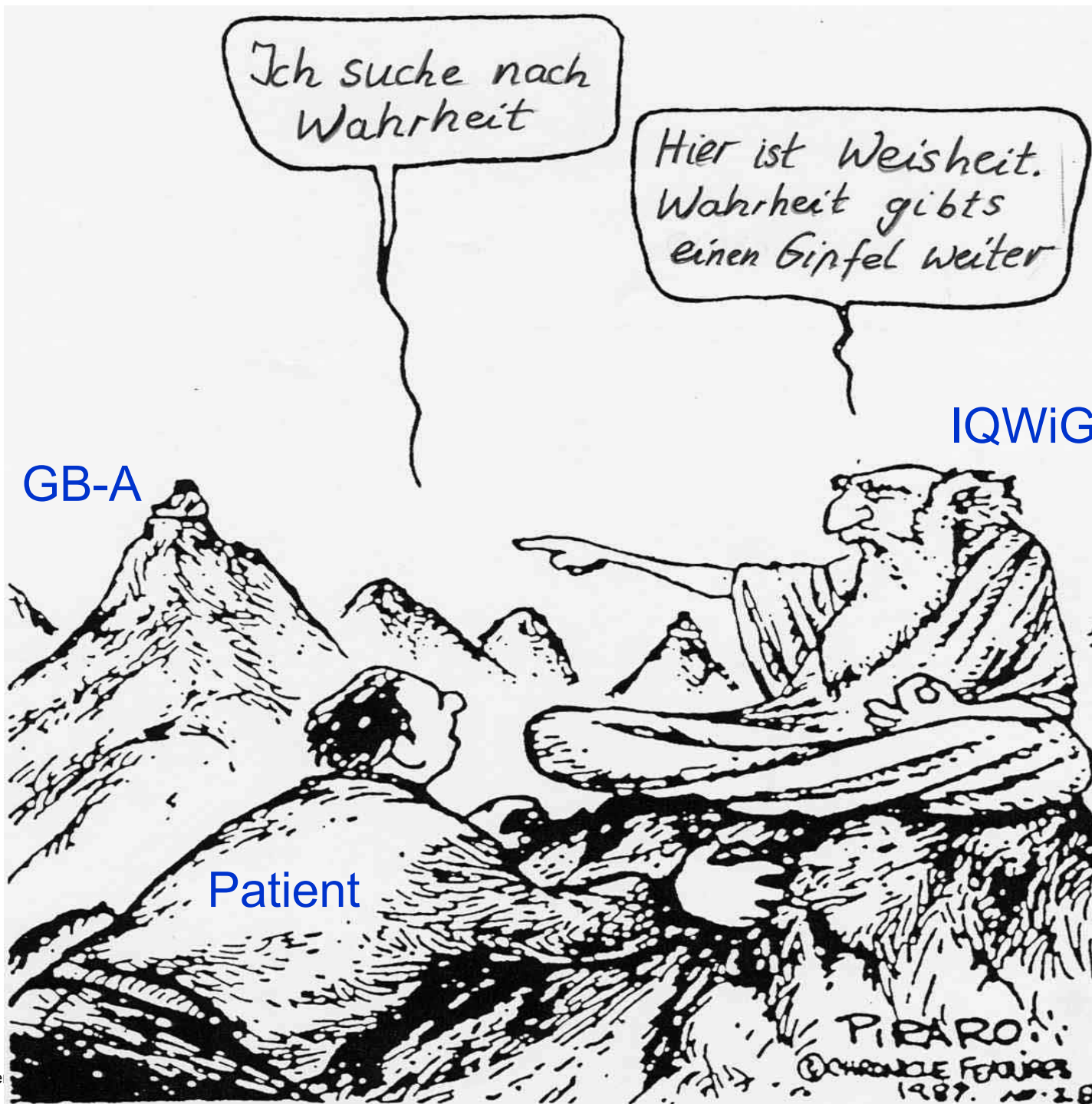
ECKPUNKTE DER GESUNDHEITSPOLITIK
04. Juli 2006

Methodisch gute Anwendungsbeobachtungen können den experimentellen Bias der RCTs vermeiden und wichtige Erkenntnisse zur Nützlichkeit der Krankversorgung liefern

- Wissenschaftlichkeit vs. Marketing
- Assoziation vs. Kausalität

„Ziele von AWB: ... c) zur Erweiterung von Erkenntnissen ..., z. B. in Gruppen, die in klinischen Prüfungen nicht eingeschlossen wurden“

BfArM Empfehlungen, Nov. 1998



GB-A

IQWiG

Patient

Berücksichtigung der Kinder in der Arzneimittelentwicklung

„Therapeutische Waisen“	DEUTSCHES ÄRZTEBLATT
„Stiefkinder des Fortschritts“	DER SPIEGEL
„Wenn Kinder keinen Gewinn versprechen“	SPIEGEL ON-LINE

- Trotz der großen Herausforderungen wurden in den letzten Jahren in Deutschland jährlich 20 – 25 Arzneimittel für Kinderindikationen neu zugelassen VFA
- Dennoch weist die Kinderapothek e erhebliche Lücken auf, insbesondere bei Früh- oder Neugeborenen
 - Ca. 50 % der Arzneimittel werden nicht zulassungskonform eingesetzt
 - Risiko von unerwünschten Ereignissen steigt vom 3.9 auf 6 %

Defizite der Kinderapotheken beseitigen

Die Kinder warten

- Hinweise in den Produktinformationen
- Richtige Dosierung
- Geeignete Zubereitungsformen
- Reduktion von Risiken unerwünschter Behandlungsfolgen
- Teilnahme am therapeutischen Fortschritt

„ ...bei Kindern ist es notwendig, klinische Studien durchzuführen ...“

EU-Directive, (3) der Erwägungen

10-Jahre „US Pediatric Legislation“

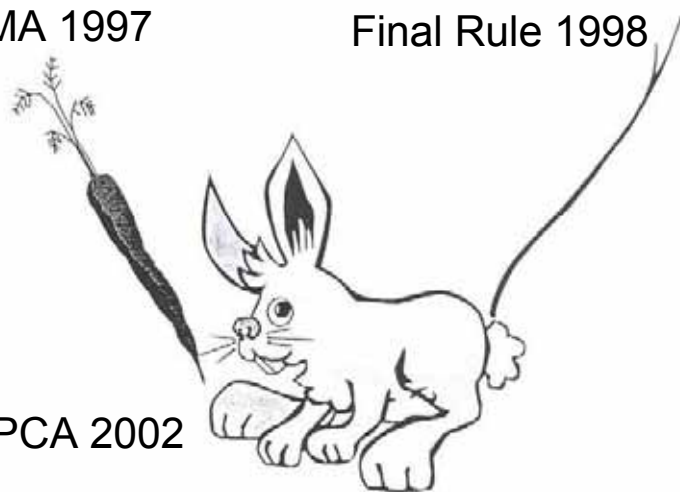
„The pediatric exclusivity provision has done more to general clinical studies and useful prescribing information for the pediatric population than any other regulatory or legislative process to date“

FDA STATUS REPORT TO CONGRESS, January 2001

FDAMA 1997

Final Rule 1998

BPCA 2002



715 Studien

447 mit spezifischen Patienten #

44763+ Patienten

118 Label Changes
(Stand: 31. März 2006)

Granted US PEs: Examples

- Orlistat (Xenical): Obesity of adolescents
- Oseltamivir (Tamiflu): Influenza in children 1-12 years old
- Atorvastatin (Lipitor): new indication heterozygous familial hypercholesterolemia
- Tamoxifen: safety & efficacy in McCune-Albright Syndrom
- Alendronate: safety & efficacy in osteogenesis imperfecta (OI)
- Vinorelbine: negative result („no meaningful clinical activity“) of investigation of safety & efficacy in various solid tumors
- Detailed statistics: www.fda.gov

„A delicate business ...“

New York Times, 2001

Zulassungsbehörden

Kontraindikationen

Industrie

„Experimente mit Kindern?“ FAZ

Ethik-Kommissionen

Direkter Nutzen

Fachgesellschaften

Konkreter Bedarf?

Nach GCP ausgebildete
pädiatrische Prüfarzte

Wo?

Krankenkassen

Pekuniäre Gesichtspunkte

Eltern

„Versuchskaninchen“

Kinder

?

Die Laokoon Gruppe im vatikanischen Museum



Entscheidungsfindung

- **Ökonomische Gesichtspunkte**
 - Schwieriges Klima für Innovationen
 - „return on investment“

- **Komplexität der Kinderstudien**
 - Insbesondere in 5 Altersgruppen bei kleinen Patientenpopulationen (s. ICH E 11)
 - Verbreitete Kritik an der Beteiligung von Kindern in Arzneimittelstudien

- **Planungssicherheit**
 - Der medizinische Direktor eines Unternehmens muss die Chance haben, die pädiatrischen Investitionen gegen andere mögliche Investitionen zu verteidigen

Chancen für pädiatrische Entwicklungsprogramme

durch verbesserte Rahmenbedingungen für klinische Studien mit Kindern in Folge der 12. AMG Novelle (2004) auf der Grundlage der EU CT-Directive (2001)

- diese sieht bei Kinderprüfungen einen **Gruppennutzen** vor.

durch verbesserte Rahmenbedingungen in Folge der EG Verordnung zur Kinderarzneimitteln

- diese regelt ein neues Verfahren zur Genehmigung eines pädiatrischen Prüfkonzeptes mit **Verpflichtungen** und **Anreizsystemen** für den Pharmazeutischen Unternehmer

Chancen durch die EG-Kinderverordnung

Insbesondere durch

- die von der Kommission vorgeschlagene- und von VFA und EFPIA nachdrücklich unterstützte – SPC-Verlängerung um 6 Monate
- die spezielle Regelung für Arzneimittel gegen seltene Krankheiten mit der zusätzlichen 2-jährigen Verlängerung der 10-jährigen Marktexklusivität
- die spezielle Zulassung von Arzneimitteln, die keinen Patentschutz mehr haben (PUMA)
- die Auflagen eines pädiatrischen Entwicklungsprogramms mit der Möglichkeit von Freistellungen („Waiver“) und Zurückstellung („Deferral“), um Entwicklungsprogramme bei Erwachsene nicht zu verzögern
- die Einrichtung des „Paediatric Committee“ (PC) der EMEA zur Beratung des „Paediatric Investigation Plans“ (PIP)
- die vom EU-Parlament vorgesehene Schaffung eines speziellen Förderprogramms für pädiatrische Produkte (früher „MICE“)

Chancen durch die EG Kinderverordnung

Für forschende Arzneimittelhersteller: Auf der Grundlage der vorgeschlagenen Rahmenbedingungen können wir uns beteiligen

- die Gesundheit der Kinder in Europa zu verbessern
 - durch hochwertige Forschung an den für ihre Behandlung vorgesehenen Arzneimitteln
 - durch geeignete Informationen zu diesen Arzneimittel
- in Europa wettbewerbsfähig gegenüber den USA zu werden.

Die EG Verordnung für Kinderarzneimittel ist aus Sicht der forschenden Arzneimittelhersteller akzeptabel und eine gute Balance aus Verpflichtungen der Industrie und Anreizen für eine solche Forschung.

Chancen durch die EG Kinderverordnung

Für die Kinder

- es wird eine Reduzierung des „Off-Label-Use“ und damit eine weitere Verbesserung der Anwendungssicherheit der Arzneimittel erreicht
- neue Darreichungsformen können die Anwendbarkeit eines Medikamentes erleichtern
- Die Abstimmung mit dem PC schafft eine hohe Akzeptanz für die Ergebnisse der Kinderstudien
- durch die vom BMBF geförderte Initiative der pädiatrischen Module werden die Kinder in professionellen Netzwerken betreut
- die Kinder werden am therapeutische Fortschritt der innovativen Arzneimittelentwicklung beteiligt

1

SOWEIT SIND SIE GESUND, FRAU PLAUMANN...
ABER ICH MACHE MIR SORGEN UM IHRE
KRANKENKASSE!!



T. PLAB

Herausforderungen bei der Entwicklung von Kinderarzneimitteln

Verordnung

- 38 Erwägungen, 57 Artikel

Industrie

- Ausreichende Expertise für pädiatrische Studien schaffen

Behörde

- Ausreichende Ressourcen für Flut von Anträgen gewährleisten

Studienzentren

„Over the last 30 years in adult medicine, an infrastructure has evolved for clinical testing of drugs. That infrastructure never developed in children.“ The New York Times, 11. Febr. 2001



- PAED-Net ist ein guter Anfang → „Community Networks“

„Ein ethisches Dilemma“

ZENTRALE EK bei der BÄK
DEUTSCHES ÄRZTEBLATT, 28. APRIL 2004

„... the twin problems of developing medical products for children that address their unique physiologies and the uncertain ethics of testing products in these populations“

CRITICAL PATH OPPORTUNITIES REPORT, FDA 2006

- da Kinder nicht die Autonomie der Erwachsenen haben, ist ein Nutzen vorgesehen
 - individueller (direkter) Nutzen
 - Nutzen für die Patientengruppen
 - Akzeptanz von Placebostudien
-   12. AMG
Novelle
- die Interpretation von minimalen Risiken und Belastungen (Schmerz, Furcht und anderen Unannehmlichkeiten)
 - informed consent, assent oder dissent bei unterschiedlichen Altersstufen
-

Für eine effiziente Umsetzung der Verordnung zu Kinderarzneimitteln sind weiterhin erforderlich:

Eine möglichst schnelle Berufung des Pediatric Committee mit edizinischer, regulatorischer und praktischer Intelligenz

- „... right mix of experience, including paediatricians with current hands-on experience of clinical trials.“
- „... will be key for success or failure of the ethical aspects of this regulation“

REPORT HOUSE OF LORDS, 2006

Der pädiatrische Entwicklungsplan (PIP) darf sich nicht nur an der Arzneimittelentwicklung bei Erwachsenen orientieren

- „multi-disciplinary cooperation“

EMA Press Release, 25. Oct. 2006

Der Erfolg der Kinderinitiative wird auch von der Bereitschaft für neue Ideen in der Arzneimittelentwicklung abhängen

„Flexible Regulatory Approaches“

FDA GUIDANCE FOR INDUSTRY

- In der Onkologie können Phase II Studien als Grundlage für die Genehmigung gelten
- Phase III Studien sind dann „*postapproval standard of care... in conjunction with a cooperative group*“

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Bessere Extrapolationsmethoden- Bridging studies- Surrogatendpunkte (auch nicht validierte)- Nutzung der Pharmakogenetik- Subtypen der Erkrankung (z.B. bei Depression) |
|---|

u. a. CRITICAL PATH INITIATIVE der FDA,
2006

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Efficacy & Safety- PK & Safety- PK / PD- Safety- Other | <ul style="list-style-type: none">35 %29 %9 %15 %12 % |
|--|---|

ISSUED WRITTEN REQUESTS,
Stand Dez. 2005

Erosion of Public Trust in Medical Research



www.lillytrials.com

Lilly Clinical Trial Registry - Microsoft Internet Explorer provided by Eli Lilly and Company

File Edit View Favorites Tools Help

Back Forward Stop Home Search Favorites Print

Address <http://lillytrials.com/index.html> Go Links >>

Lilly Home | Search | Contact

Trial Results | Initiated Trials | Recruiting Trials | Terminology | Education

Quick Links

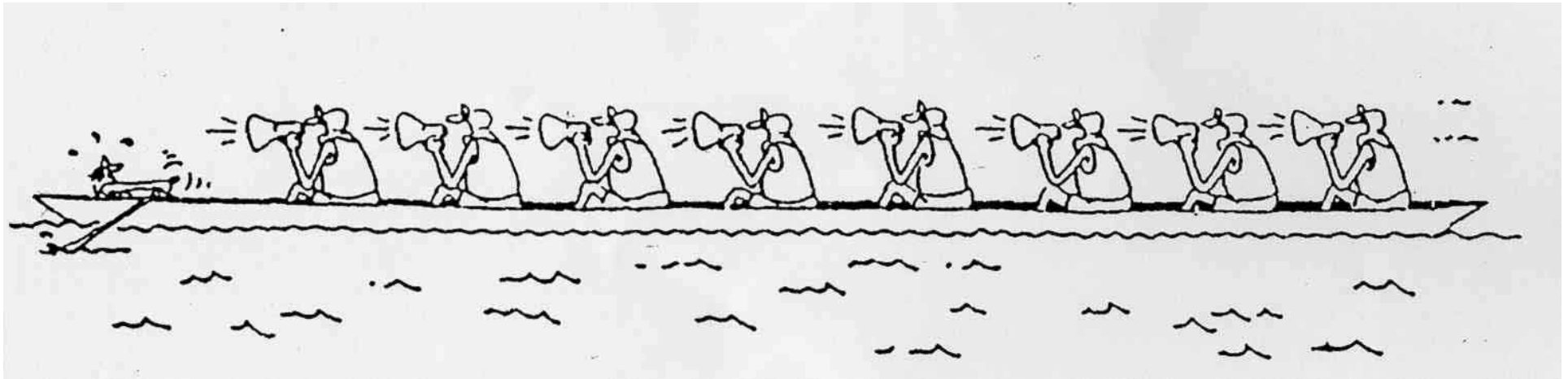
- Lilly.Com
- ClinicalTrials.Gov
- CenterWatch.Com
- ClinicalStudyResults.Org

Eli Lilly and Company Clinical Trial Registry

- The company's policy of [public data disclosure](#)
- [Trial Results by Therapeutic Area](#)
- [Trial Results by Product](#)
- [Initiated Trials](#): list of initiated and on-going clinical studies
- [Independent Audit](#)

Local intranet

Diskussionen im deutschen Gesundheitswesen





Collaboration

Inclusion of

- Investigators
- Institutions
- Industry
- Cooperative Groups and Consortia
- Funding sources
- Patients, families, and advocates
- Relevant Government Agencies