

Zusammenfassung

Lydia Beck
Dr. med.

Deficiencies of paediatric oncology phase I/II protocol regulatory submissions in Germany

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. Olaf Witt

Das Ziel dieser Arbeit war es die wichtigsten Hürden im Genehmigungsprozess von frühe Phasestudien im Bereich der Kinderonkologie in Deutschland zu identifizieren und basierend auf den Erkenntnissen einen Leitfaden für erfolgreich Studienprotokollerstellung bereitzustellen.

Dafür wurde eine systematische Analyse von Mängelschreiben der verschiedenen zuständigen Bundesbehörden, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sowie das Paul-Ehrlich-Institut, und Ethikkommission bezüglich Genehmigungsanträge von Phase-I/II Studien in der Kinderonkologie in dem Zeitraum von Beginn 2014 bis Ende 2019 durchgeführt. Alle fünf Netzwerke der Gesellschaft für pädiatrischen Onkologie und Hämatologie sowie alle neun deutschen Zentren der Organisation Innovative Treatment for Children with Cancer wurden daraufhin angeschrieben und nach den Mängelschreiben der Behörden, den Antwortschreiben der verschiedenen Studiensponsoren auf die Mängelschreiben, der endgültigen Entscheidung sowie einem kurzen Fragebogen zutreffender Studien gefragt. Außerdem wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte eine anonymisierte Zusammenfassung aller von ihnen erhobenen Mängel von 33 im selben Zeitraum bei ihnen eingereichten kideronkologischen Phase-I/II-Studien bereitgestellt und von mir zur Validierungszwecken analysiert. Alle Mängel wurden nach Häufigkeit, Kategorie sowie ihrer Signifikanz und Umsetzbarkeit analysiert.

Insgesamt wurden Studiendokumente von 17 verschiedenen Studien aus sechs deutschen kideronkologischen Zentren gesammelt. Die 250 vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte erhobenen Mängel wurden in acht verschiedenen Kategorien anhand ihrer Thematik eingeteilt. Die häufigste Kategorie war dabei „Toxicity and safety“ mit 27,6%, gefolgt von „Manufacturing and import“ (18,0%). Die Mehrheit der Mängel wurde als weniger wichtig und leicht korrigierbar eingestuft. Allerdings konnte auch ein kleiner (8,4%), aber höchst relevanter Teil an wesentlichen und schwer umsetzbaren Mängeln identifiziert werden. All diese Ergebnisse wurden durch den Validierungsdatensatz bestätigt.

Die Mehrheit von den durch die Ethikkommissionen bemerkten Mängel betrafen die patientenorientierten Dokumente und konnten meist durch Formulierungsänderung behoben werden. Leider war eine systematische Analyse der durch das Paul-Ehrlich-Institut erhobenen Mängel aufgrund ihrer geringen Anzahl nicht möglich.

Durch diese Arbeit konnten wiederkehrende Muster von Mängeln identifiziert werden. Die Mehrheit dieser können dabei durch kleine Änderungen im Studienprotokoll antizipiert

werden, weswegen im Rahmen dieser Arbeit ein Leitfaden erstanden ist. Dieser nennt die häufigsten von den zuständigen Behörden und Ethikkommissionen genannten Mängel und gibt Empfehlungen wie diese in Zukunft vermieden werden könnten. Es ist wünschenswert, wenn durch die Hinweise zeitaufwendige Überarbeitung von Studienprotokollen und Ablehnungen von dringend benötigten kinderonkologischen Phase-I/II-Studien verhindert werden können.

Eine besondere Rolle haben die Mängel, welche als wesentlich und schwer umsetzbar eingestuft wurden. Das Verhindern dieser ist elementar um in Zukunft die Zahl Phase-I/II-Studien in der Kinderonkologischer zu erhöhen.