



Bruxelles, den 26.10.2017  
COM(2017) 626 final

**RAPPORT FRA KOMMISSIONEN TIL EUROPA-PARLAMENTET OG RÅDET**

**Status over lægemidler til børn i EU – ti år med EU's forordning om lægemidler til  
pædiatrisk brug**

## 1. INDLEDNING

I dag er der bred enighed om, at børn fortjener adgang til lægemidler, der er udviklet specifikt med henblik på anvendelse til unge patienter. Indtil for nylig var udviklingen og afprøvningen af lægemidler til børn dog langt fra tilfredsstillende. Mange af de lægemidler, der blev anvendt til børn, blev ordineret og indgivet på basis af lægernes egne erfaringer snarere end resultaterne af klinisk forskning. Desuden var lægemidlerne ofte ikke tilgængelige i en lægemiddelform, der egnede sig til børn. Børnelæger måtte forlade sig på lægemidler, der var godkendt til voksne, idet de tilpassede doseringen og lægemiddelformen. For eksempel knuste de tabletter til voksne for kun at bruge en del af lægemidlet. Denne off-label-brug af lægemidler til voksne indebærer en risiko for manglende virkning og/eller bivirkninger hos børn. Bivirkninger, som måske ikke påvirker voksne, kan være vigtige og alvorlige hos børn.

Undersøgelser har vist, at off-label-brug var udbredt inden for mange behandlingsområder og ofte nåede op over 50 %. Immunisering af børn, som er en af succeshistorierne inden for den moderne lægevidenskab, var en væsentlig undtagelse.

Der er flere årsager til, at udvikling af lægemidler til børn i vid udstrækning er blevet forsømt. Frem til 1980'erne blev det ofte hævdet, at børn af etiske årsager bør beskyttes mod klinisk forskning. Siden da er der gradvist opstået enighed om, at børn fortjener sundhedspleje på samme niveau som alle andre aldersgrupper, herunder evidensbaseret ordinerings af lægemidler. Økonomiske overvejelser er også en medvirkende faktor til, at flere virksomheder har afholdt sig fra at investere proaktivt i denne sektor. Da børn vokser og modnes med tiden, udgør de ikke en ensartet undergruppe. Nyfødtes behov og biologiske og fysiologiske karakteristika adskiller sig meget fra teenageres. Derfor er der ofte behov for yderligere aldersspecifik forskning, hvilket gør det mere komplekst at udvikle lægemidler til børn.

Forordningen om lægemidler til børn<sup>1</sup> ("forordningen") blev vedtaget for at afhjælpe dette problem. Det blev skønnet nødvendigt at foretage et lovindgreb for at vende den hidtidige tendens. En høring og udveksling af synspunkter, som varede flere år, dannede grundlag for lovgivningen. Processen var også inspireret af udviklingen i USA, hvor der sidst i 1990'erne blev iværksat et lovgivningsarbejde for at tage hånd om udviklingen af lægemidler til børn.

I 2017 har forordningen ti års jubilæum. I overensstemmelse med forordningens artikel 50, stk. 3, redegøres der i denne rapport for de resultater, der er opnået med hensyn til både folkesundheden og de økonomiske vilkår, ligesom der foretages en analyse af, i hvilket omfang målene med forordningen er nået. I løbet af ti år opbygges der en righoldig database med erfaringer, men det er stadig et forholdsvis kort tidsrum i betragtning af, hvor lang tid det tager at udvikle lægemidler – ofte næsten et årti.

Denne rapport bygger på en tiårsrapport fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og dets pædiatriske udvalg<sup>2</sup>, resultaterne fra en ekstern undersøgelse af forordningens

---

<sup>1</sup> Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1901/2006 af 12. december 2006 om lægemidler til pædiatrisk brug (EUT L 378 af 27.12.2006, s. 1).

<sup>2</sup> Tiårsrapport til Europa-Kommissionen – Generel rapport om erfaringerne med anvendelsen af forordningen om lægemidler til pædiatrisk brug.

effekt bestilt af Kommissionen<sup>3</sup>, en offentlig høring og drøftelser med medlemsstaterne, Europa-Parlamentet<sup>4</sup>, patienter, virksomheder, interesserede parter og eksterne partnere om deres erfaringer med forordningens virkning.

## 2. PÆDIATRIFORORDNINGEN

Forordningen er bygget op omkring tre hovedmålsætninger om at

- tilskynde til og muliggøre kvalitetsforskning i udviklingen af lægemidler til børn
- sikre, at de fleste lægemidler, der anvendes af børn, efterhånden godkendes specifikt til denne brug og i en aldersspecifik form og formulering
- øge udbuddet af information af høj kvalitet om de lægemidler, der bruges af børn.

For at opfylde disse målsætninger er der i forordningen indført et system baseret på forpligtelser, belønninger og incitamenter, ligesom der er fastsat foranstaltninger, som skal sikre, at der løbende forskes i, udvikles og godkendes lægemidler, som opfylder børns terapeutiske behov. Systemet er baseret på den enkle idé, at virksomhederne bør være forpligtet til at screene hvert lægemiddel, som de udvikler, for dets potentielle anvendelse til børn og dermed gradvist øge antallet af lægemidler med pædiatriske indikationer.

Forordningen pålægger på et tidligt udviklingstrin virksomhederne at indgå i et pædiatrisk forsknings- og udviklingsprogram (en "pædiatrisk undersøgelsesplan") med EMA. Forordningen har direkte indvirkning på virksomhedernes F&U-udgifter, da de pålægges at investere i pædiatrisk forskning. Hvis en virksomhed ikke overholder aftalen, kan den pågældende markedsføringstilladelse (for voksne) blive trukket tilbage. Forordningen rækker således ud over de mekanismer, der er oprettet i lovgivningen om lægemidler til sjældne sygdomme ("forordningen om lægemidler til sjældne sygdomme")<sup>5</sup>, hvori der blot opstilles incitamenter for virksomhederne.

Den forpligtelse, der er fastlagt i forordningen, suppleres af andre foranstaltninger, navnlig

- en ordning med dispensation for lægemidler, der ikke forventes at være til gavn for børn, og en ordning med udsættelse af de pædiatriske foranstaltninger, som skal gennemføres

---

<sup>3</sup> Technopolis, Study on the economic impact of the Paediatric Regulation, including its rewards and incentives, 2017.

<sup>4</sup> Europa-Parlamentets beslutning af 15. december 2016 om forordningen om lægemidler til pædiatrisk brug.

<sup>5</sup> Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 141/2000 af 16. december 1999 om lægemidler til sjældne sygdomme (EFT L 18 af 22.1.2000, s. 1).

- en belønning for opfyldelse af kravet i form af en forlængelse af det supplerende beskyttelsescertifikat med seks måneder<sup>6</sup>
- en særlig belønning for opfyldelse af kravet i forbindelse med lægemidler til sjældne sygdomme i form af to års eksklusiv ret på markedet yderligere ud over de ti år, der allerede tildeles i henhold til forordningen om lægemidler til sjældne sygdomme
- en ny type markedsføringstilladelse – markedsføringstilladelsen til pædiatrisk brug (PUMA) – der skal tilskynde til udvikling af pædiatriske indikationer for ikkepatenterede lægemidler
- et sagkyndigt udvalg under EMA, nemlig Det Pædiatriske Udvalg
- en ordning, hvor EMA yder gratis videnskabelig rådgivning til industrien.

Desuden fremmer forordningen information af høj kvalitet og kvalitetsforskning i kraft af andre foranstaltninger, herunder

- et EU-netværk af investigatorer og forsøgscentre, der udfører pædiatrisk forskning (Enpr-EMA)
- en EU-opgørelse over pædiatriske behov
- en offentlig database vedrørende pædiatriske undersøgelser
- et krav om, at virksomheder skal forelægge tilsynsmyndighederne eventuelle pædiatriske undersøgelser vedrørende godkendte lægemidler med henblik på gennemgang.

Et af forordningens uomtvistelige resultater er, at den har skabt øget opmærksomhed om udvikling af lægemidler til børn og tilført området økonomiske investeringer. Virksomhederne er i bund og grund blevet tvunget til at etablere en infrastruktur på området og opbygge ekspertise for at sikre en tilstrækkelig kapacitet inden for pædiatrisk forskning, som understøtter deres udvikling af lægemidler.

I 2013 offentliggjorde Kommissionen den første rapport om forordningens effekt, hvori den konkluderede, at der er en række lovende tegn på fremskridt<sup>7</sup>. Kommissionen fandt dog også, at det vil tage mindst ti år at få det fulde overblik over situationen.

I forordningens artikel 50, stk. 3, pålægges Kommissionen at offentliggøre endnu en rapport i 2017. I denne anden rapport skal der bl.a. tages stilling til, om det bør overvejes at foretage ændringer af forordningen.

---

<sup>6</sup> Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 469/2009 af 6. maj 2009 om det supplerende beskyttelsescertifikat for lægemidler (EUT L 152 af 16.6.2009, s. 152).

<sup>7</sup> Bedre medicin til børn – fra idé til virkelighed (COM(2013) 443).

### 3. FLERE LÆGEMIDLER TIL BØRN

Beregninger viser, at forordningen har haft en mærkbar indvirkning på udviklingen af lægemidler til børn i EU. Medicinalvirksomhederne betragter nu typisk udvikling af lægemidler til børn som en integreret del af udviklingen af lægemidler generelt, selv om nogle af dem fortsat opfatter pædiatrisk forskning som en aktivitet, der drives frem af lovgiverne snarere end virksomhederne.

I 2007-2016 blev der givet tilladelse til mere end 260 nye lægemidler til børn (nye markedsføringstilladelser og nye indikationer), og i de fleste tilfælde er der en sammenhæng med forordningens krav. I 2017 blev der godkendt mere end 1 000 pædiatriske undersøgelsesplaner, hvoraf 131 var gennemført ved udgangen af 2016. Der er en klar opadgående tendens i antallet af gennemførte planer, idet over 60 % blev gennemført inden for de sidste tre år. Endvidere har de kompetente myndigheders evalueringer af pædiatriske undersøgelser, der er foretaget før forordningens ikrafttræden (artikel 45), medvirket til at konsolidere allerede eksisterende dokumentation og supplere produktinformationen med pædiatriske data.

Hvis man sammenligner situationen før og efter forordningens ikrafttræden, ses der en klar positiv effekt med hensyn til nye godkendte lægemidler. Det samme gælder for sammenligninger af nationale retssystemer med og uden pædiatrispecifik lovgivning. De retssystemer, som har lovbestemmelser på området, har væsentlig flere nye lægemidler til børn.

Ovennævnte kvantitative analyse viser klare fremskridt. Denne overvægt kunne også forventes i betragtning af, at markedsføring af et lægemiddel kan tage op til ti år, hvilket understreger de gradvise forandringer, som forordningen medfører.

Samtidig indebærer det, at der udstedes en ny markedsføringstilladelse eller tilføjes pædiatriske oplysninger til eksisterende tilladelser, ikke automatisk, at det pågældende lægemiddel umiddelbart bliver tilgængeligt for alle pædiatriske patienter i EU. Dette kan skyldes uafklarede sager om refusion på nationalt plan eller ordineringspraksis, hvor læger måske ikke umiddelbart går over til nyligt godkendte lægemidler. Som svar på en rundspørge, der gav input til denne rapport<sup>8</sup>, mente flertallet af de adspurgte, at stigningen i antallet af tilgængelige lægemidler lå på omkring 5-10 %. Hvad angår ordineringspraksis, mente 58 % af de adspurgte, at lægerne takket være forordningen i stigende grad ordinerer godkendte lægemidler i henhold til deres godkendte indikation for børn. Dette afspejler en positiv tendens, men viser også en vis inert. Endelig afhænger nedbringelsen af off-label-anvendelse til børn ikke kun af, at der findes flere godkendte lægemidler til børn, men også af, at brugerne reelt har dem ved hånden.

I denne forbindelse bemærkes det, at virksomhederne ofte markedsfører nye lægemidler gradvist, hvorved der opstår forsinkelser, indtil lægemidlet endelig er tilgængeligt i hele EU. Dette kan ikke forhindres helt, selv om forordningen omfatter flere instrumenter, der skal sikre, at et lægemiddel til børn markedsføres umiddelbart efter, at en pædiatrisk undersøgelsesplan er gennemført, og lægemidlet er blevet godkendt. For eksempel gives der kun en belønning til indehavere af supplerende beskyttelsescertifikater i henhold til artikel 36, hvis det pågældende lægemiddel er godkendt i alle medlemsstaterne. Desuden

---

<sup>8</sup> Technopolis-undersøgelse, kapitel 5.

findes der i artikel 33 en forpligtelse til at markedsføre lægemidlet inden for to år fra den dato, hvor en ny pædiatrisk indikation er godkendt.

Markedsføringen af lægemidler til børn kan desuden blive berørt af forsinkede pædiatriske undersøgelser sammenholdt med udviklingen og godkendelsen af de tilsvarende lægemidler til voksne. Forordningen omfatter bestemmelser om udsættelse af påbegyndelsen eller afslutningen af nogle af eller alle foranstaltningerne i en pædiatrisk undersøgelsesplan (artikel 20) for at sikre, at forskningen kun udføres, hvis den er forsvarlig og etisk. Derudover er formålet at undgå hindring eller forsinkelse af godkendelsen af lægemidler til voksne.

Erfaringerne viser, at udsættelse er et ofte anvendt middel. I praksis udsættes en eller flere foranstaltninger i forbindelse med næsten alle pædiatriske undersøgelsesplaner for nye lægemidler, der er knyttet til udvikling af lægemidler til voksne. Udsættelse er i princippet et nyttigt og hensigtsmæssigt middel, og der findes ingen dokumentation for, at de pædiatriske krav har forsinket behandlingen af ansøgninger vedrørende lægemidler til voksne. Det Pædiatriske Udvalg har dog i visse tilfælde truffet aftale om meget lange udsættelser. Dette kan føre til frustration blandt klinikere og patienter, navnlig hvis det indebærer, at et lovende lægemiddel til børn først bliver tilgængeligt flere år efter, at lægemidlet til voksne er blevet godkendt. Desuden viser erfaringerne, at det bliver sværere at inddrage patienter i pædiatriske forsøg, hvis de først påbegyndes efter godkendelsen af lægemidlet til voksne. Forældrene kan måske ikke se merværdien i at lade deres barn deltage i klinisk forskning, hvis lægemidlet til voksne allerede kan bruges (off-label) til børn. I visse tilfælde hænger udsættelser i øvrigt sammen med forholdsvis sen fremlæggelse af en pædiatrisk undersøgelsesplan. Ganske vist har der været en nedadgående tendens i antallet af sene fremlæggelser (i øjeblikket ligger det på 10-20 %), men i de tilfælde kan der være behov for at foretage en nærmere gennemgang af aftalen om udsættelse for at undgå, at de sene fremlæggelser hæmmer fremskridtene med hensyn til pædiatriske behandlingsformer.

På denne baggrund er EMA og dets pædiatriske udvalg i færd med at gennemgå den hidtidige praksis for at sikre overensstemmelse og undgå væsentlige udsættelser. I lyset af den videnskabelige udvikling kan det hævdes, at accept af lange udsættelser svarer til at så tvivl om de væsentlige terapeutiske fordele, som udvikling af lægemidler rummer for pædiatriske patienter i forhold til de nuværende behandlingsformer. I disse tilfælde kan merværdien ved de pædiatriske undersøgelser være marginal. Endvidere kan lange udsættelser underminere håndhævelsen af pædiatriske krav og tildelingen af eventuelle belønninger, navnlig hvis udsættelserne fortsætter indtil efter, at perioden for markedsføringsbeskyttelse af lægemidlet er udløbet.

#### **4. BEDRE LÆGEMIDLER TIL BØRN**

I de seneste ti år er der takket være forordningen opnået betydelige fremskridt med hensyn til udbuddet af lægemidler til børn inden for visse behandlingsområder. Ofte fremhæves reumatologi og smitsomme sygdomme som særlig gode eksempler. Den betydelige stigning i antallet af nye former for behandling af børn med reumatologiske lidelser efter gennemførelsen af pædiatriske undersøgelsesplaner har fuldstændig ændret denne sektor, som tidligere blev forsømt.

Denne positive udvikling følger ikke en strategisk plan. Derimod hænger den ofte sammen med udviklingstendenser på markederne for lægemidler til voksne. Da

udgangspunktet for de fleste pædiatriske undersøgelsesplaner er et forsknings- og udviklingsprogram for lægemidler til voksne, afhænger fremskridtene på det pædiatriske område af virksomhedernes pipeline med lægemidler til voksne og af indtjeningsmulighederne i et bestemt markedssegment. Hvis behov for lægemidler til voksne eller markedets forventninger overlapper med pædiatriske behov, opnår børnene umiddelbart en fordel. Der findes imidlertid en lang række lidelser, som er biologisk forskellige hos voksne og børn, som indebærer vidt forskellige sygdomsbyrder, eller som kun forekommer hos børn. Det er netop i tilfælde af disse lidelser, at den mekanisme, der er indført i forordningen, undertiden kæmper hårdt med de videnskabelige, kliniske og markedsmæssige realiteter.

Der er både fordele og ulemper i denne forbindelse. Et nyligt eksempel, hvor en bølge af nyudviklede lægemidler til voksne risikerer at overbelaste systemet, er type II-diabetes. Denne sygdom er kendetegnet ved sin stadig større prævalens blandt voksne siden 1980'erne. I de seneste år har mange virksomheder fokuseret på dette behandlingsområde, hvilket har ført til en voldsom stigning i aktiviteterne og en hastig udvikling af nye lægemidler. Sådanne bølger medfører samtidig et øget antal programmer for pædiatrisk forskning, selv om det – for så vidt angår terapeutiske behov – måske ville være tilstrækkeligt at have færre af dem i betragtning af, at type II-diabetes stadig er forholdsvis sjælden hos børn. Misforholdet mellem sygdomsbyrden blandt voksne og børn kan desuden indebære problemer med at gennemføre pædiatriske forsøg, da der muligvis bliver mangel på unge patienter, som ønsker at deltage i undersøgelser i forbindelse med pædiatriske undersøgelsesplaner. For at løse disse problemer er det blevet foreslået, at virksomhederne bør indgå i forskningssamarbejde for at udnytte den begrænsede patientpulje bedre. Virksomhederne er imidlertid tilbageholdende, navnlig når det drejer sig om udvikling af lægemidler, der har potentiale til at blive meget populære blandt voksne. Samtidig har Det Pædiatriske Udvalg ikke bemyndigelse til at prioritere mellem pædiatriske undersøgelsesplaner på det samme behandlingsområde. Der er ofte tale om en "catch-22-situation", da det kun er resultaterne af kliniske forsøg, som kan danne grundlag for Det Pædiatriske Udvalgs beslutninger med hensyn til, hvilke stoffer der kan frembringe de mest lovende resultater hos børn. Et indgreb fra Det Pædiatriske Udvalgs side og indgåelse af en aftale om en pædiatrisk undersøgelsesplan finder normalt sted, før disse resultater foreligger, da formålet med en pædiatrisk undersøgelsesplan er at udpege og enes om de undersøgelser, som der er behov for at foretage.

I den anden ende af skalaen findes de sygdomme, som kun den pædiatriske befolkningsgruppe lider af, og hvor udvikling af pædiatriske lægemidler typisk afhænger af, om en virksomhed træffer en strategisk beslutning om at investere på dette område uafhængigt af et eventuelt igangværende program for lægemidler til voksne. Dette gælder navnlig for sjældne sygdomme hos børn, såsom pædiatriske cancerformer.

Det er betryggende, at de godkendte pædiatriske undersøgelsesplaner ifølge en analyse dækker en bred vifte af behandlingsområder, navnlig smitsomme sygdomme (12 %), onkologi (10 %) og endokrinologi/stofskiftesygdomme (9 %), hvoraf ingen dog er fremherskende. Generelt er dette et godt tegn, da det afspejler pædiatriske aktiviteter, som omfatter en bred vifte af sygdomme. Et stort antal godkendte pædiatriske undersøgelsesplaner betyder dog ikke automatisk, at der er gennemført mange pædiatriske undersøgelsesplaner. De lidelser, som der er gennemført flest pædiatriske undersøgelsesplaner for, er i øjeblikket immunologi/reumatologi (14 %), smitsomme sygdomme (14 %) samt hjerte-kar-sygdomme og vacciner (10 % hver), mens onkologi og endokrinologi/stofskiftesygdomme kun tegner sig for 7 % af de gennemførte planer. I

Øvrigt modsvarer udviklingen med hensyn til planlagte og gennemførte pædiatriske undersøgelsesplaner ikke nødvendigvis den pædiatriske sygdomsbyrde, hvilket understreger, at udviklingen af lægemidler til børn ofte drives frem af udviklingen af lægemidler til voksne. Forordningen rummer kun begrænsede muligheder for at styre aktiviteterne i retning af bestemte behandlingsområder. Den er en vigtig katalysator, men den kvalitative effekt afhænger stadig af markedskræfterne, drivkræfterne bag vækst og virksomhedernes strategiske overvejelser.

I debatten om pædiatriske behov bruges pædiatrisk onkologi ofte som et casestudie, der viser de utilstrækkelige fremskridt på et område med store uopfyldte pædiatriske behov. Selv om cancer hos børn kun forekommer sjældent, er der alligevel tale om den vigtigste sygdomsrelaterede dødsårsag blandt lidt større børn trods forbedrede overlevelsestal for visse former for cancer i de senere årtier.

Debatten om pædiatrisk onkologi kædes ofte sammen med den dispensation, der er omhandlet i forordningens artikel 11, hvor det foreskrives, at der kan gives dispensation for kravet om en pædiatrisk undersøgelsesplan for bestemte lægemidler eller lægemiddelgrupper under særlige omstændigheder. Dette forekommer, hvis et lægemiddel ikke antages at have den tilsigtede virkning eller frembyde den fornødne sikkerhed, eller hvis det ikke medfører betydelige terapeutiske fordele i forhold til eksisterende behandlingsformer. Desuden gives der dispensation for forpligtelsen, hvis den sygdom eller tilstand, som lægemidlet er beregnet til, kun forekommer hos voksne.

Formålet med dispensationen er at undgå unødvendig eller sågar uetisk forskning og fastlægge forpligtelsernes omfang præcist, og den betragtes som et hensigtsmæssigt instrument. I 2007-2016 gav EMA en række gruppedispensationer og 486 lægemiddelspecifikke dispensationer til brug af et lægemiddel mod en eller flere tilstande. Selv om det generelt er hensigtsmæssigt at give dispensation fra pædiatriske undersøgelser, hvis den pågældende sygdom ikke findes hos børn, kan det dog ikke udelukkes, at stoffet stadig kan gavne børn, om end tilstanden er en anden. For eksempel gælder det, at mens mange pædiatriske cancerformer har de samme biologiske egenskaber som cancerformer hos voksne, forekommer de i andre organer, og derfor betragtes de normalt som andre tilstande. Derfor kan en virksomhed være berettiget til en dispensation, selv om virkningsmekanismen i det udviklede lægemiddel til voksne og dets molekylære mål også kan være effektivt ved behandling af visse pædiatriske cancerformer.

I de senere år har der været en kraftig stigning i antallet af markedsførte innovative lægemidler til bekæmpelse af cancer hos voksne, herunder en række særlig effektive lægemidler, som sikrer bedre behandlingsmuligheder og resultater for patienterne, herunder en større chance for at overleve. I dag tegner cancerbehandling sig for den største kategori af nye lægemidler, også hvad angår indtjeningspotentiale. Og cancerrelaterede behandlingsformer og lægemidler forventes også fortsat at skabe forandringer i behandlingsmiljøet<sup>9</sup>.

Omkring en fjerdedel af alle de lægemidler, der i dag befinder sig på et afsluttende udviklingsstadium, er beregnet til behandling af cancer. Et andet tegn på den fortsat store interesse for udvikling af lægemidler til behandling af cancer er forordningen om lægemidler til sjældne sygdomme. Her kædes en række cancerbehandlingsformer

---

<sup>9</sup> QuintilesIMS Institute, Outlook for global medicines through 2021, december 2016.



sammen med de hyppigst udpegede sjældne tilstande, hvilket viser en tendens i retning af snævert fokuserede lægemidler<sup>10</sup>. Disse forholdsvis hurtige fremskridt inden for behandlingsformer til voksne afspejles dog indtil videre ikke blandt pædiatriske patienter. De mest brugte lægemidler til behandling af visse pædiatriske cancerformer stammer helt tilbage fra 1990'erne, hvis der overhovedet findes nogen.

Samtidig har forordningen haft en virkning og ført til godkendelse af nye lægemidler mod cancer. Syv pædiatriske undersøgelsesplaner er gennemført, hvilket har skabt muligheder for behandling af alvorlige gliomer, rbdomyosarkomer, astrocytomer og akut lymfatisk leukæmi.

Antallet af godkendte pædiatriske undersøgelsesplaner for lægemidler mod cancer (68), som omfatter mere end 30 forskellige virkningsmekanismer, er et lovende tegn på yderligere forbedringer i fremtiden. Nogle af disse planer er baseret på princippet om virkningsmekanismer. Det vil sige, at virksomheden i stedet for at satse på at få en dispensation har givet sig i kast med pædiatrisk forskning på grund af stoffets potentielle fordele for behandlingen af cancer hos børn.

Faktorer, der har bidraget til dette engagement, kan have været afledte virkninger af forordningen, som pr. definition har tilskyndet virksomhederne til at styrke deres ekspertise inden for udvikling af lægemidler til børn. Virksomhedernes strategiske beslutninger kan være blevet påvirket i retning af, at de også har taget hånd om pædiatriske behov, navnlig ved anvendelse af innovative forsøgsdesign såsom såkaldte basket trials, hvor et stof testes på flere cancertyper for at skabe grundlag for tidlig udpegelse af de mest lovende udviklingstendenser. Dertil kommer, at EU yder målrettet finansiering til cancerforskning, bl.a. gennem Den Europæiske Fond for Strategiske Investeringer<sup>11</sup>.

Ovennævnte resultater er blandede, hvilket har fået nogle til at slå til lyd for en mere udbredt anvendelse af princippet om virkningsmekanismer og lovgivningsændringer af konceptet med dispensationer for at tvinge virksomhederne til at investere mere i udvikling af lægemidler mod pædiatriske cancerformer. Dette kan imidlertid forringe mulighederne for at forudsige en pædiatrisk undersøgelsesplans omfang, ligesom det kan få virksomhederne til at genoverveje deres samlede produktudvikling.

EMA reviderede i 2015 sin beslutning om gruppedispensation i lyset af princippet om virkningsmekanismer, hvorved anvendelsesområdet blev indskrænket. Denne tilgang kan bidrage til øget samspil med virksomheder, der udvikler lægemidler mod cancer. Hvis disse virksomheder stadig ønsker at gøre brug af en dispensation, skal de retfærdiggøre det i en direkte ansøgning til Det Pædiatriske Udvalg (om en produktspecifik dispensation). Herved åbnes der for direkte drøftelser, som skal sætte fokus på det pædiatriske potentiale trods ansøgningen om dispensation. Desuden vil det tvinge virksomhederne til at kontakte udvalget på et tidligere stadie i udviklingsprocessen for at få afklaret kravene i henhold til forordningen. Følgerne af revisionen af gruppedispensationen kan ikke vurderes endnu, da overgangsperioden på tre år ikke er

---

<sup>10</sup> Europa-Kommissionen – Inventory of Union and Member States incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products (SWD(2015) 13).

<sup>11</sup> [https://ec.europa.eu/commission/news/investment-plan-europe-eib-grants-financing-apeiron-2017-aug-28\\_en](https://ec.europa.eu/commission/news/investment-plan-europe-eib-grants-financing-apeiron-2017-aug-28_en).

udløbet, men den anlagte tilgang kan fremme accepten blandt virksomhederne i højere grad end pålagte lovbestemmelser.

Endelig står det stadig ikke helt klart, hvorfor virksomhederne afholder sig fra at høste de fordele, som forordningen om lægemidler til sjældne sygdomme rummer for pædiatriske cancerformer, i samme omfang som de høster dem på området for cancerformer blandt voksne. Udviklingen af mange nye lægemidler til bekæmpelse af cancer hos voksne stimuleres af forordningen om lægemidler til sjældne sygdomme, men det samme gør sig ikke gældende for pædiatriske cancerformer til trods for, at alle cancerformerne betragtes som sjældne, jf. forordningen om lægemidler til sjældne sygdomme.

## **5. FREMME AF UDVIKLING AF RENT PÆDIATRISKE LÆGEMIDLER**

Forordningens positive effekt og den ændring af kulturen, som den har tilskyndet til, ses bedst i integrationen af den pædiatriske udvikling i den samlede produktudvikling. Denne effekt ses ikke så tydeligt i udviklingen af rent pædiatriske lægemidler, som ikke er udledt af projekter vedrørende lægemidler til voksne, men hvor en virksomhed arbejder på at udvikle et lægemiddel, som kun er beregnet til at hjælpe børn af med en bestemt sygdom.

De foreliggende data udgør ikke et tilstrækkeligt grundlag til at drage nogen endelig konklusion. Nogle hævder dog, at brugen af en pædiatrisk undersøgelsesplan for så vidt angår lægemidler, der kun er til børn, gør processen ekstra kompleks for disse lægemidler og potentielt kan gøre udviklingen af dem mere langtrukken. Selv om EMA og Det Pædiatriske Udvalg stadig kan yde nyttig vejledning og vil sikre en udvikling, der dækker alle relevante pædiatriske delgrupper, er effekten ikke så stor som for udviklingen inden for lægemidler til voksne. Når dette er sagt, kan virksomhederne – i hvert fald i de første år efter forordningens ikrafttræden – have prioriteret pædiatriske projekter med tilknytning til udvikling af lægemidler til voksne frem for projekter, der alene vedrører udvikling af lægemidler til børn, for at sikre gennemførelse af dem inden for tidsfristerne. Dette kan naturligvis ændre sig med tiden, men navnlig hvad angår sjældne børnesygdomme synes det nødvendigt dels at opnå en bedre forståelse af den samlede effekt af forordningen om lægemidler til sjældne sygdomme og forordningen om lægemidler til børn og dels forstå, hvordan de samlet kan øge deres merværdi, for så vidt angår børnesygdomme.

Der er én kategori inden for udvikling af lægemidler til børn, som det forsøges at skabe særlig interesse om i forordningen, uden at dette dog er lykkedes indtil videre. I forordningen introduceres idéen om en markedsføringstilladelse til pædiatrisk brug (PUMA). Hovedformålet med PUMA-konceptet (artikel 30) er at fremme forskning i eksisterende stoffer, der ikke (længere) er patentbeskyttet, og medvirke til at ændre off-label-brug til godkendt brug, som er mere sikker og bedre reguleret i kraft af markedsføringstilladelsen. En godkendt PUMA-tilladelse giver producenten markedsføringsbeskyttelse i en periode på ti år, hvor der ikke må markedsføres generiske kopier.

Hidtil er der kun givet tre PUMA-tilladelser. Dette er klart færre end forventet, i betragtning af at der under syvende rammeprogram i flere år er ydet øremærket EU-støtte til ikkepatenterede lægemidler. EMA har godkendt mere end 20 pædiatriske undersøgelsesplaner med henblik på ansøgning om en PUMA-tilladelse, men det er

fortsat usikkert, hvor mange der nogensinde vil blive gennemført og føre til kommercialisering af et nyt lægemiddel.

I et forsøg på at øge interessen præciserede Kommissionen og EMA i 2014, at en pædiatrisk undersøgelsesplan med henblik på en PUMA-tilladelse ikke nødvendigvis behøver at omfatte alle aldersgrupper, men indtil videre har effekten heraf været begrænset. Selv om dette kan gøre det muligt for virksomheder at fokusere deres forskning på de mest fremherskende pædiatriske delgrupper, er der en risiko for, at målgruppen og indtjeningspotentialet mindskes yderligere.

Konceptet med PUMA-markedsføringstilladelsen kæmper med nogle af de samme problemer som alle andre ordninger, der har til formål at tilskynde virksomheder til at investere mere i forskning i kendte stoffer, som har været på markedet i lang tid (tilpasning af deres anvendelsesområde). Virksomheder, der udvikler lægemidler, er bange for, at en PUMA-tilladelse ikke nødvendigvis vil afholde læger fra fortsat at anvende konkurrerende lægemidler, der indeholder det samme virksomme stof, men som er godkendt til andre off-label-indikationer og koster mindre, eller afholde apotekerne fra at erstatte dem med billigere lægemiddelformer. Desuden er de nationale instanser, der betaler for sundhedsplejen, generelt tilbageholdende med at acceptere en merpris for disse lægemidler.

I betragtning af det begrænsede antal PUMA-tilladelser, der er udstedt til dato, er det hverken muligt at kontrollere, om disse risici er begrundede, eller påvise den økonomiske værdi i at få udstedt en PUMA-tilladelse. De foreliggende data viser, at der i flere medlemsstater er truffet positive afgørelser om refusion, for så vidt angår de lægemidler, der er godkendt i kraft af PUMA-tilladelser, og at de kan danne grundlag for en god forretning, men der kan blot være tale om en undtagelse fra reglen, som til en vis grad understøttes af de særlige egenskaber ved lægemidlerne snarere end konceptet med PUMA-tilladelser.

Det står således klart, at det kommercielle potentiale ved en PUMA-markedsføringstilladelse afhænger af komplekse faktorer, som der næppe kan ændres ved på EU-plan. Der er typisk tale om efterfølgende beslutningstagning på nationalt plan, som ikke er omfattet af anvendelsesområdet for EU-retten. Lovgivningsmæssige incitamentter kan ikke opveje økonomisk succes. Det hævdes, at en PUMA-tilladelse kan være et effektivt middel, hvis der er behov for en børnespecifik formulering eller doseringsform. Dette er i teorien sandt, men erfaringerne viser, at PUMA-tilladelsen ikke helt kan forhindre, at læger fortsat ordinerer lægemidler, som ikke er tilpasset til børn.

## **6. OMKOSTNINGERNE TIL LÆGEMIDLER TIL BØRN**

Forordningen pålægger medicinalvirksomhederne en ekstra byrde ved at bede dem om at udføre pædiatrisk forskning, som de ellers ikke ville have udført. Dette kræver yderligere investeringer og kontrol af overensstemmelse. Imidlertid kædes denne forpligtelse i forordningen sammen med et belønningssystem for at gøre det muligt for virksomhederne at hente de forbundne forudgående ekstraomkostninger ind igen i kraft af længerevarende perioder med markedsføringsbeskyttelse. I denne henseende adskiller EU-systemet sig fra systemet i USA, hvor der ikke er knyttet nogen belønning til de pædiatriske krav fra USA's Food and Drug Administration (FDA), undtagen hvis en virksomhed frivilligt udfører yderligere forskning på baggrund af tilsvarende skriftlig anmodning fra USA's FDA.

Belønningen tildeles, når den pædiatriske undersøgelsesplan er gennemført, og resultaterne afspejles i en markedsføringstilladelse. Virksomheden har ret til belønningen, selv om resultaterne af pædiatriske undersøgelser i sidste ende ikke kan understøtte pædiatrisk brug af stoffet, da belønningen ydes som kompensation for forskningen som sådan og ikke et bestemt resultat. I forordningen skelnes der mellem to primære belønninger, nemlig SPC-belønninger (i form af supplerende beskyttelsescertifikater) og belønninger for lægemidler til sjældne sygdomme. I hvert enkelt tilfælde tildeles kun den ene af disse belønninger, som hver især tjener forskellige formål, men begge indebærer en forsinkelse af konkurrerende lægemidlers adgang til markedet. Således dækkes den ekstra indtjening, som belønningerne sikrer, i sidste ende af de nationale instanser, der betaler for sundhedsplejen, og/eller patienterne, da samfundet ikke opnår nogen fordel i kraft af øget konkurrence og lavere priser, så længe markedseksklusiviteten gælder.

I henhold til artikel 36 i forordningen kan virksomheden opnå en forlængelse af det supplerende beskyttelsescertifikats varighed med seks måneder. Supplerende beskyttelsescertifikater sikrer selvstændige sui generis-rettigheder, der knytter sig til et eksisterende grundpatent. De kompenserer patentindehavere for den lange tid, som de bruger på at indhente markedsføringstilladelser, og hvor de ikke kan udnytte patentet kommercielt. Man kan således sige, at certifikaterne sikrer de pågældende patentlignende rettigheder af variabel varighed (fra nul til fem år). Det er denne periode, der forlænges i kraft af SPC-belønningen, eller som kan gøres positiv, hvis den tidligere var negativ<sup>12</sup>. Det er interessant at bemærke, at lovgiverne har valgt et eksternt belønningssystem, der knytter sig til et produkts patentmæssige status, frem for det lægemiddelspecifikke belønningssystem, der ligger i lovgivningsmæssig databeskyttelse.

Belønningen for lægemidler til sjældne sygdomme (artikel 37) består af en forlængelse af perioden med eksklusiv ret på markedet for disse lægemidler med to år, dvs. op til 12 år. En af årsagerne til at indføre en belønning for lægemidler til sjældne sygdomme var, at størstedelen af disse lægemidler ikke (længere) var patentbeskyttet, da forslaget til forordningen blev drøftet. Det skønnedes således hensigtsmæssigt at give en alternativ belønning for at sikre, at producenter af lægemidler til sjældne sygdomme også kan få adgang til kompensation.

Det i forordningen omhandlede system bygger på den antagelse, at lægemidler, der er omfattet af krav vedrørende den pædiatriske undersøgelsesplan, bør være berettiget til belønningen, når den pædiatriske udvikling er tilendebragt. I realiteten er det dog ikke alle virksomheder, der har kunnet få en belønning. Tallene viser, at kun 55 % af de gennemførte pædiatriske undersøgelsesplaner har udløst en belønning hidtil. For de flestes vedkommende har der været tale om en forlængelse af det supplerende beskyttelsescertifikat. I nogle få tilfælde blev der indrømmet en periode med eksklusiv ret på markedet for et lægemiddel til sjældne sygdomme. Det forventes, at andelen af lægemidler, der tildeles belønningen, vil stige med tiden, efterhånden som virksomhederne begynder at planlægge deres pædiatriske forskning bedre og på et tidligere tidspunkt, men det er usandsynligt, at succesraten nogensinde vil nå 100 %.

---

<sup>12</sup> EU-Domstolen i sag C-125/10, Merck Sharp & Dohme mod Deutsches Patent- und Markenamt, ECLI:EU:C:2011:812.

## 6.1. Belønning i form af det supplerende beskyttelsescertifikat

Forlængelse af det supplerende beskyttelsescertifikat betragtes ofte som den mest eftertragtede belønning. Frem til udgangen af 2016 har mere end 40 lægemidler fået SPC-belønningen, idet virksomhederne har ansøgt om de pågældende certifikater på nationalt plan. Det antal forlængelser af det supplerende beskyttelsescertifikat, der er givet inden for de seneste ti år (mere end 500), viser, at virksomhederne jævnlige får belønningen fra det nationale patentkontor, hvor de har ansøgt om den. Dette tyder på, at belønningssystemet fungerer godt.

Samtidig fører brugen af et eksternt belønningssystem, der er knyttet til et andet retligt instrument, til komplikationer og ineffektivitet. For eksempel er supplerende beskyttelsescertifikater nationale titler, hvilket betyder, at tilladelser til forlængelse skal indhentes fra det nationale patentkontor i den medlemsstat, hvor certifikatet findes, og derfor er der flere, der anser proceduren for at være alt for kompleks.

Dertil kommer, at en ansøgning om forlængelse af det supplerende beskyttelsescertifikat skal indgives senest to år før certifikatets udløbsdato. I nogle tilfælde har dette medført, at virksomheder er gået glip af belønningen, fordi de ikke har udarbejdet den pædiatriske undersøgelsesplan i tide. På den anden side tilskynder denne tidsfrist virksomhederne til at fremskynde færdiggørelsen af deres pædiatriske forskning og sikrer, at konkurrerende leverandører af generiske lægemidler i tilstrækkelig god tid hører om en eventuel forlængelse af en periode for markedsføringsbeskyttelse, der kan påvirke markedsføringen af generiske kopier.

Forordningen om supplerende beskyttelsescertifikater er i øjeblikket genstand for en evaluering, som Kommissionen har iværksat for at vurdere, hvor brugbart instrumentet er<sup>13</sup>. Resultaterne af denne vurdering og konsekvenserne for fremtidens system med supplerende beskyttelsescertifikater kendes endnu ikke, men ventes inden for de kommende måneder. Modernisering eller fornyet kalibrering af systemet kan til en vis grad afhjælpe manglende effektivitet, men også få en direkte indvirkning på, hvordan det pædiatriske belønningssystem fungerer, og dermed på selve forordningen. Derfor er det vigtigt at tage resultaterne af evalueringen i betragtning ved eventuelle politiske beslutninger vedrørende forordningen.

SPC-belønningens værdi målt i penge afhænger i vid udstrækning af den samlede indtjening, som et lægemiddel genererer i løbet af den periode, hvor det beskyttes af et supplerende beskyttelsescertifikat. Konkurrencen fra generiske lægemidler vil blive forsinket for hele lægemidlet (også anvendelsen til voksne), hvorved indehaveren af markedsføringstilladelsen sikres et længere tidsrum med ekstra indtjening. Historisk set falder denne periode sammen med det tidsrum, hvor salget topper. Ændrede markedstendenser kan dog medføre en forkortelse af perioden med høj indtjening. Et lægemiddels markedsposition kan med tiden forringes, hvis der markedsføres nye innovative lægemidler i samme terapeutiske gruppe.

For at kunne vurdere den økonomiske fordel, som virksomhederne får ud af belønningen, er det først nødvendigt at fastslå de tilsynsomkostninger, som de pålægges for at overholde en pædiatriske undersøgelsesplan. Ifølge en eksternt undersøgelse bestilt af

---

<sup>13</sup> GD GROW, Optimising the Internal Market's industrial property legal framework relating to supplementary protection certificates (SPC) and patent research exemptions, 16.2.2017.

Kommissionen<sup>14</sup> anslås de samlede omkostninger til forordningen at udgøre 2,1 mia. EUR om året for hele branchen. Dette tal er udledt af en ekstrapolering baseret på 85 pædiatriske undersøgelsesplaner. De samlede gennemsnitlige F&U-omkostninger beløber sig til 18,9 mio. EUR pr. pædiatrisk undersøgelsesplan, hvor hver enkelt plan omfatter tre kliniske undersøgelser i gennemsnit. Derudover påføres virksomhederne generalomkostninger på omkring 720 000 EUR i forbindelse med den første indsendelse af en pædiatrisk undersøgelsesplan og efterfølgende ændringer.

Disse gennemsnit bygger på et forholdsvis solidt stikprøvegrundlag, men risikoen for over- eller undervurdering kan ikke helt udelukkes. Desuden indebærer skøn baseret på gennemsnit, at der forekommer afvigelser, navnlig med hensyn til omkostningerne til kliniske forsøg (fase II og III), som udgør den største del af F&U-omkostningerne<sup>15</sup>. Under alle omstændigheder tyder disse tal på, at branchens ekstraomkostninger som følge af forordningen kun fører til en begrænset stigning i de samlede udgifter til udvikling af lægemidler.

Der er foretaget en nærmere analyse af otte lægemidler for at sammenholde de afholdte omkostninger med SPC-belønningens værdi. De udvalgte produkter omfatter lægemidler, som har fået det supplerende beskyttelsescertifikat forlænget før udgangen af 2014, og andre, der har mistet deres beskyttelse. Stikprøvegrundlaget er naturligvis temmelig begrænset, eftersom kun en brøkdel af de lægemidler, for hvilke der er gennemført pædiatriske undersøgelsesplaner, har mistet deres eksklusive ret og dermed kan give os oplysninger om et sådant tabs indvirkning på indtjeningen. De oplyste tal vedrørende disse lægemidler skal måske nok analyseres med en vis forsigtighed, da virksomhederne i de første år kan have prioriteret lægemidler med det højeste anslåede investeringsafkast takket være forlængelsen af det supplerende beskyttelsescertifikat. Alligevel giver de et interessant indtryk af belønningens økonomiske værdi, når den faktiske indtjening i tilfælde af forlængelse af det supplerende beskyttelsescertifikat sammenholdes med en hypotetisk indtjening uden en sådan forlængelse.

Tallene viser, at prislefaldet på varemærkebeskyttede lægemidler ofte begynder i første kvartal efter patentudløbet. Her er faldet begrænset (kun op til 20 %), men senere falder prisen yderligere. Der er store forskelle blandt de enkelte lægemidler og lande, hvilket sandsynligvis primært hænger sammen med konkurrencen på det enkelte terapeutiske marked og/eller de nationale politikker, der skal fremme generisk substitution, og dette medfører stor variation med hensyn til, hvor stor økonomisk værdi forlængelsen af det supplerende beskyttelsescertifikat har i procent af den samlede indtjening (mellem 10 og 93 %). Samlet set beløber SPC-belønningernes justerede økonomiske værdi for de otte pågældende lægemidler sig til 926 mio. EUR, idet indtjeningen navnlig kan tilskrives en række meget populære lægemidler i stikprøven.

Dette tal kan umiddelbart sammenholdes med de gennemsnitlige F&U-omkostninger pr. pædiatrisk undersøgelsesplan (18,9 mio.), men ved en mere detaljeret tilgang kan der fokuseres på cost-benefit-forholdet for de otte udviklede lægemidler. Her sammenholdes de anslåede fordele for samfundet og børns sundhed, som frembringes takket være udviklingen af de pædiatriske lægemidler, med de omkostninger for samfundet, der

---

<sup>14</sup> Technopolis-undersøgelse, kapitel 2.

<sup>15</sup> Technopolis-undersøgelse, kapitel 2.2.

skyldes den ekstra monopolgevinst, som virksomheden opnår i kraft af belønningssystemet.

En sådan sammenligning er i sagens natur af sonderende karakter, da der skal fastsættes en pengeværdi for den positive effekt i form af bedre behandlingsmuligheder for børn og en nedbringelse af off-label-brug, alt imens risikoen for uønskede virkninger af lægemidler også skal afspejles. På basis af en model, der er udviklet som led i undersøgelsen, udviser to ud af de otte lægemidler et meget fordelagtigt cost-benefit-forhold for sundhedssystemerne beregnet over en tiårig periode, dvs. at fordelene for samfundet og sundheden målt i penge overstiger ekstraomkostningerne på grund af den ekstra monopolgevinst. Alle andre lægemidler har et negativt cost-benefit-forhold over ti år, navnlig de midler, for hvilke gennemførelsen af den pædiatriske undersøgelsesplan ikke førte til en ny pædiatrisk indikation. Selv om det under alle omstændigheder er nyttigt at vide med sikkerhed, at et lægemiddel til voksne ikke bør anvendes til børn, er den økonomiske værdi af disse oplysninger meget mindre sammenlignet med lægemidler, som frembringer nye behandlingsalternativer for pædiatriske patienter.

Der kan dog være behov for at kombinere disse resultater med resultaterne for de lægemidler, der skulle opfylde forpligtelsen med hensyn til den pædiatriske undersøgelsesplan, men som ikke kunne opnå en belønning inden for den relevante periode (ca. 45 %). De har frembragt værdifuld pædiatrisk information, som gøres tilgængelig, uden at samfundet har skullet bidrage til at dække de påløbne omkostninger gennem ekstra monopolgevinster. Hvis disse lægemidler regnes med, forbedres resultaterne, men cost-benefit-forholdet er stadig negativt.

Det skal også siges, at forordningen kan generere afsmittende økonomiske virkninger takket være yderligere F&U-investeringer i udvikling af nye og forbedrede lægemidler, som udløser flere investeringer og bidrager til jobskabelse, vækst og nyskabende aktiviteter i de forskellige sektorer. Et mere konservativt skøn viser, at en årlig investering på 2,1 mia. EUR i pædiatrisk F&U efter ti år kan give et samlet anslået afkast på omkring 6 mia. EUR til gavn for samfundet<sup>16</sup>. Denne anslåede samfundsgevinst er væsentlig højere end den økonomiske værdi af forlængelsen af det supplerende beskyttelsescertifikat, hvilket antyder, at forordningens fordele for samfundet målt i penge overstiger omkostningerne til de ekstra monopolgevinster.

## **6.2. Belønningen for lægemidler til sjældne sygdomme**

Indtil nu har syv lægemidler fået belønningen for lægemidler til sjældne sygdomme i form af yderligere to års eksklusiv ret på markedet, idet det første lægemiddel blev belønnet i 2014. I visse tilfælde har virksomhederne dog frivilligt givet afkald på betegnelsen lægemiddel til sjældne sygdomme for at gøre lægemidlet berettiget til SPC-belønningen. Årsagen kan være, at SPC-belønningen beskytter hele kategorien af lægemidler, der indeholder et bestemt stof, for så vidt angår flere forskellige terapeutiske indikationer, mens belønningen for lægemidler til sjældne sygdomme kun indebærer beskyttelse ved behandling af disse. Hvis et lægemiddel kan bruges til behandling af både mere almindelige og sjældne sygdomme, kan indtjeningen i kraft af et halvt års forlængelse af det supplerende beskyttelsescertifikat således være højere end indtjeningen ved yderligere to års eksklusiv ret på markedet for behandling af sjældne sygdomme.

---

<sup>16</sup> Technopolis-undersøgelse, kapitel 6.

En medvirkende faktor kan være, at flere og flere nyligt godkendte lægemidler til sjældne sygdomme er patentbeskyttet (p.t. gælder det mere end 90 %), hvilket er positivt, da det viser, at det system, der er etableret i kraft af forordningen om lægemidler til sjældne sygdomme, tiltrækker innovative lægemidler, der er baseret på ny forskning. På den anden side er dette et tegn på svaghed ved belønningen for lægemidler til sjældne sygdomme, som primært sigter mod ikkepatenterede lægemidler og ikke har nogen indbygget fleksibilitet, der gør det muligt for virksomhederne at fastholde lægemidlets status som et middel til sjældne sygdomme, samtidig med at de ansøger om SPC-belønningen.

Uden yderligere undersøgelser er det på nuværende tidspunkt ikke muligt at anslå den økonomiske værdi, der ligger i belønningen for lægemidler til sjældne sygdomme, på grundlag af en stikprøvetagning af samme omfang som for SPC-belønningen, da de fleste af disse lægemidler stadig er beskyttet. Derfor er det ikke muligt at vurdere patentudløbets reelle konsekvenser for indtjeningen. Det er f.eks. ikke sikkert, at generiske produkter vil blive markedsført overhovedet eller i samme tempo som for andre lægemidler end midler til sjældne sygdomme, på grund af at sygdommen er meget sjælden, og i lyset af det pågældende markeds begrænsede størrelse. Ikke desto mindre kunne der ved vurdering af den økonomiske værdi anvendes en økonomisk model, der svarer til den, som bruges til beregning af SPC-belønningen, dog med den vigtige forskel, at forsinkelsen er på to år og ikke et halvt år.

## **7. FORBEDRET GENNEMFØRELSE**

Forordningen giver EMA og dets pædiatriske udvalg det overordnede ansvar for at behandle pædiatriske undersøgelsesplaner, udsættelser og dispensationer. Således spiller EMA en afgørende rolle med hensyn til at gennemføre forordningen. Der er gjort en stor indsats for at høste erfaringer fra det første års gennemførelse og forenkle udtalelserne om de pædiatriske undersøgelsesplaner, idet formålet har været at mindske behovet for tilpasning, hvis der foretages knap så væsentlige ændringer af programmet. Denne indsats har bidraget til at mindske ændringernes samlede omfang, selv om tallene viser, at en pædiatrisk undersøgelsesplan i gennemsnit er blevet ændret mindst én gang. De mest almindelige årsager vedrører tidsplaner (43 %) og antallet af børn, der indgår i en undersøgelse (14 %).

Dertil kommer, at der ved revisionen af Kommissionens retningslinjer for pædiatriske undersøgelsesplaners format og indhold i 2014<sup>17</sup> blev indført foranstaltninger, der skal effektivisere processen i forbindelse med godkendelse af planerne. Endvidere har EMA med henblik på tidlige indgreb i 2015 holdt møder med flere virksomheder for at gøre det muligt at integrere pædiatriske behov i de tidlige faser under udviklingen af lægemidler. På baggrund af disse erfaringer foretages der for tiden en revision af konceptet med projektfokuserede drøftelser om udvikling, som skal fremme udveksling af synspunkter om passende timing og integration af pædiatriske foranstaltninger i forbindelse med den overordnede udvikling.

En vigtig del af EMA's koordineringsfunktion består i at sikre drøftelser om lægemidler og udveksling af viden på tværs af de forskellige udvalg og arbejdsgrupper inden for

---

<sup>17</sup> Retningslinje om form og indhold af ansøgninger om godkendelse eller ændring af en pædiatrisk undersøgelsesplan, EUT C 338 af 27.9.2014, s. 1.



deres respektive kompetenceområder. På området for pædiatrisk udvikling vedrører dette arbejde navnlig samspillet mellem Det Pædiatriske Udvalg på den ene side og andre videnskabelige udvalg og rådgivende arbejdsgrupper på den anden. Der foretages hele tiden løbende forbedringer, som muliggør dette samarbejde.

For at fremme samarbejdet mellem de forskellige regioner blev der i 2007 oprettet et diskussionsforum, hvor der regelmæssigt udveksles oplysninger, hovedsageligt via telekonferencer ("den pædiatriske klynge"), hvor bl.a. medlemmer af USA's FDA og EMA deltager. Klyngen er siden blevet udvidet med det japanske agentur for lægemidler og medicinsk udstyr (PMDA), Health Canada og australske Therapeutic Goods Administration (TGA) som observatør. I 2013 begyndte EMA og dets modpart i USA (FDA) at udstede fælles udtalelser om planer for udvikling af lægemidler til børn, som de har fået forelagt, og som således behandles af begge agenturer. Disse uformelle og ikkebindende udtalelser og drøftelserne mellem de to agenturer har medvirket til at afstemme deres udmeldinger og undgå modstridende krav vedrørende programmer for udvikling af lægemidler til børn.

Det er dog fortsat en udfordring for EMA og dets pædiatriske udvalg og for virksomhederne at tage stilling til vigtige aspekter ved udvikling af lægemidler, så længe visse oplysninger endnu ikke foreligger, og drøftelserne stadig baseres på formodninger og begrænsede data. Dette er særlig problematisk, da et af formålene med planer for udvikling af lægemidler til børn er at skabe juridisk sikkerhed med hensyn til tilsynsmyndighedernes forventninger til virksomhederne. Omvendt kan kun tidlig planlægning gøre det muligt at sikre problemfri integration af udviklingen af lægemidler til børn i den samlede produktudvikling i stedet for, at førstnævnte indsats blot bliver noget, der følger med. I princippet bør dette også sikre mere (omkostnings)effektiv F&U, da det gør det muligt f.eks. at overveje at integrere pædiatriske patienter (herunder unge) i forsøg med voksne og i den tidlige planlægning af udviklingen af formuleringer, hvorved de samlede udviklingsomkostninger mindskes.

## **8. FLERE KLINISKE FORSØG MED BØRN**

Forordningen har til formål at sikre, at der frembringes dokumentation for lægemidlers kvalitet, sikkerhed og virkning, før de anvendes af børn. Derfor udføres der særlig megen klinisk forskning med forsøg på børn, inden lægemidlerne godkendes. De foreliggende tal viser en bemærkelsesværdig stigning. Andelen af forsøg, som omfatter børn, i den europæiske EudraCT-database over kliniske forsøg er i perioden 2007-2016 steget med 50 % fra 8,25 % til 12,4 %. Derudover er mængden af forskning med deltagelse af tidligere oversete pædiatriske undergrupper også steget betragteligt. Før forordningen trådte i kraft, var forskning med anvendelse af nyfødte stort set ikke-eksisterende på området for udvikling af lægemidler.

Generelt er EU-lovgivningen godt rustet til at sikre, at pædiatrisk forskning er videnskabeligt anerkendt og etisk forsvarlig. Disse aspekter tages ikke blot i betragtning af EMA's pædiatriske udvalg, når det evaluerer pædiatriske undersøgelsesplaner, men også af de nationale etiske udvalg og tilsynsmyndigheder, der har ansvaret for at godkende de enkelte kliniske forsøg.

Forordningen har fremmet debatten blandt eksperter om optimal udformning af pædiatriske forsøg. De har blandt andet drøftet initiativer vedrørende udveksling af eksempler på god praksis og udarbejdelse af nye videnskabelige retningslinjer. En

medvirkende faktor har været etableringen af en række forskernetværk under EMA (Enpr-EMA)<sup>18</sup>, som takket være deres vellykkede arbejde nu har bredt sig ud over Europas grænser, idet amerikanske, canadiske og japanske nationale netværk med flere specialeområder er blevet registreret.

Videreudvikling af innovative forsøgskoncepter og strategier for opstilling af modeller og simulering, som skal mindske det krævede antal deltagere i undersøgelser, er også blevet stimuleret. Desuden har forordningen skabt opmærksomhed om debatten om den rolle, som børn bør spille i forbindelse med forskningsrelaterede beslutninger. Initiativerne vedrører blandt andet oprettelse af rådgivende grupper bestående af unge mennesker, drøftelser om tilstrækkelige oplysninger til patienter og forældre om kliniske undersøgelser og praktiske spørgsmål om f.eks. samtykkeformularer.

Der er stadig særlige udfordringer i forbindelse med pædiatriske forsøg. For eksempel medfører problemer med rekruttering ofte forsinkelser i gennemførelsen af forsøgene. Desuden foregår pædiatriske forsøg typisk på flere forskellige centre, hvor der undertiden kun er nogle få patienter, og dette kan skabe praktiske udfordringer, bl.a. med hensyn til at fastholde det nødvendige personale og den fornødne ekspertise ved centrene. For at understøtte infrastrukturen for pædiatriske kliniske forsøg yderligere iværksatte det EU-finansierede offentlig-private partnerskab, som betegnes "initiativet om innovative lægemidler", ved udgangen af 2016 et projekt, der har til formål at skabe et bæredygtigt paneuropæisk netværk med fokus på pædiatriske kliniske forsøg<sup>19</sup>.

Derudover støtter Kommissionen i kraft af sit nylige initiativ til oprettelse af europæiske netværk af referencecentre<sup>20</sup> en række virtuelle netværk, der omfatter sundhedstjenesteydere over hele Europa, og som skal tackle komplekse eller sjældne sygdomme og tilstande, der kræver højt specialiseret behandling og en koncentreret pulje af viden og ressourcer. Nogle af de tematiske netværk, der deltager i projektet, fokuser specifikt på sjældne børnesygdomme. De fremmer samarbejdet og baner vejen for yderligere klinisk forskning, som måske ellers ikke kunne gennemføres tidligere.

Alt i alt har forordningen sat skub i pædiatrisk forskning. Det erkendes dog, at sigtet med denne forskning primært er produktudvikling. For så vidt angår nogle lidelser og behandlingsområder, er der stadig behov for en dybere forståelse af den bagvedliggende sygdom. Derfor vil yderligere grundforskning i selve sygdommene være til stor gavn for at muliggøre og danne grundlag for hensigtsmæssig produktudvikling. Dette kan ikke garanteres i kraft af forordningen alene. Det kræver en ekstra indsats og yderligere finansiering fra offentlige og private kilder.

## 9. FREMTIDIGE UDFORDRINGER

Tilgangen til udvikling af lægemidler vil muligvis ændre sig med tiden som følge af videnskabelige fremskridt, den teknologiske udvikling og nye forretningsmodeller. Blandt de seneste tendenser kan nævnes udvikling af "stratificeret medicin" og idéen om

---

<sup>18</sup> European Network of Paediatric Research under Det Europæiske Lægemiddelagentur.

<sup>19</sup> <https://www.imi.europa.eu/>.

<sup>20</sup> Oprettet i henhold til artikel 12 i direktiv 2011/24/EU om patientrettigheder i forbindelse med grænseoverskridende sundhedsydelse, [https://ec.europa.eu/health/cross\\_border\\_care/policy\\_da](https://ec.europa.eu/health/cross_border_care/policy_da).

skræddersyet medicin, hvor der sigtes mod at optimere brugen af lægemidler ved at målrette dem mod den enkelte patients gener for at sikre, at de bliver særlig modtagelige over for behandlinger. Vi vil muligvis også se flere nye teknologivirksomheder på markedet, der fremmer nye behandlingsformer i kraft af patientstøtte og patienttjenester, der bygger på ny teknologi.

Selv om de fleste af disse nye udviklingsparadigmer synes at være i fuld overensstemmelse med den mekanisme, der introduceres i forordningen, kan de få indflydelse på, hvordan virksomhederne træffer beslutninger om investeringsprioriteringer og udformer kliniske forsøg. På kort sigt vil disse tendenser sandsynligvis ikke påvirke forordningen, da antallet af nye lægemidler, der er langt fremme i virksomhedernes pipeline, er historisk stort, og det forventes, at 45 nye virksomme stoffer vil blive lanceret hvert år frem til 2021. Processen i forbindelse med den pædiatriske undersøgelsesplan skal dog gøres tilpas fleksibel for at holde trit med udviklingen og samtidig sikre, at børnene får det fulde udbytte af de nye idéer om bl.a. skræddersyet medicin.

På det mere detaljerede plan skal der desuden tages hensyn til, at gennemførelsen af forordningen forudsætter, at ikke blot EMA<sup>21</sup>, men også medlemsstaterne investerer betydelige ressourcer, når de udpeger medlemmer af Det Pædiatriske Udvalg og bidrager til at evaluere pædiatriske undersøgelsesplaner eller historiske eller nye resultater fra pædiatriske forsøg, som virksomheder fremlægger. I forordningen anføres det, at ansøgerne kan gøre brug af disse procedurer uden at skulle betale gebyrer, hvilket er en del af de incitamenter, der skal fremme udviklingen af lægemidler til børn. Der er ingen dokumentation for, at de manglende gebyrer hidtil har haft en negativ indvirkning på evalueringens kvalitet, men indvirkningen på systemets funktion på længere sigt kendes endnu ikke. I forbindelse med sin løbende evaluering af EMA's gebyrsystem vil Kommissionen også se på omkostningerne til vurdering af pædiatriske undersøgelsesplaner.

## **10. KONKLUSION**

Forordningen om lægemidler til børn har haft en betydelig indvirkning på udviklingen af disse lægemidler i EU. Den har sikret, at udvikling af lægemidler til børn er blevet en integreret del af udviklingen af lægemidler generelt. Det ville ikke have været muligt at opnå dette resultat uden særlig lovgivning, og resultatet understreger lovgivningens fortsatte relevans. Derudover har iværksættelse af foranstaltninger, der skal fremme gennemførelsen af lovgivningen, øget dens virkning med tiden.

I økonomisk henseende sikrer forordningen generelt positive resultater set fra et samfundsøkonomisk perspektiv, hvilket viser, at det er hensigtsmæssigt at foretage denne direkte investering i et øget udbud af lægemidler til børn. Kombinationen af forpligtelser og belønninger synes at være effektiv med hensyn til at flytte fokus over på udvikling af disse lægemidler. Alligevel blev der kun anvendt belønninger, for så vidt angår 55 % af de gennemførte pædiatriske undersøgelsesplaner, og der er forekommet både overdreven og utilstrækkelig kompensation, hvilket er et tegn på, at der er visse begrænsninger ved

---

<sup>21</sup> I overensstemmelse med artikel 48 i forordningen bruges det bidrag, som EU-budgettet yder til EMA, til at understøtte agenturets pædiatriske aktiviteter.

det nuværende system. Endvidere er de ønskede resultater ikke opnået i forbindelse med PUMA-konceptet med særlige belønninger.

Den øgede pædiatriske forskning og det øgede antal nye lægemidler med specifikke pædiatriske indikationer er opmuntrende og vil sikre, at off-label-brug af lægemidler til voksne i den pædiatriske befolkningsgruppe vil mindskes med tiden. Disse positive resultater fordeler sig imidlertid ikke jævnt over alle behandlingsområder, men er koncentreret inden for nogle få, og der er ofte en sammenhæng med forskningsprioriteter med fokus på voksne snarere end børn.

Dette viser, at forordningen har størst effekt inden for områder, hvor der er overlapninger mellem behovene hos voksne og pædiatriske patienter. Navnlig er der typisk ikke opnået større terapeutiske fremskridt endnu, hvad angår sjældne sygdomme og/eller deciderede børnesygdomme, som i mange tilfælde støttes i samme omfang i kraft af lovgivningen om lægemidler til sjældne sygdomme. Der skal foretages yderligere undersøgelser for at afklare, hvorfor dette gør sig gældende, og hvorfor belønningen for lægemidler til sjældne sygdomme i visse tilfælde ikke kan sætte skub i udviklingen af disse lægemidler til børn i samme grad som til voksne.

Før der foreslås nogen ændringer, agter Kommissionen derfor at se nærmere på den samlede virkning af forordningen om lægemidler til sjældne sygdomme og forordningen om lægemidler til børn ved en samlet evaluering af de to retlige instrumenter, som har til formål at understøtte udviklingen af lægemidler i undergrupper med særlige behov. Da mange af de svagheder, som påpeges i denne rapport, vedrører børnesygdomme, der betragtes som sjældne, vil kun en sådan samlet tilgang garantere, at de rette parametre justeres, hvis det er nødvendigt.

Denne rapport markerer ikke afslutningen af debatten om en fælles vision om de fremtidige parametre for pædiatriske lægemidler og lægemidler til sjældne sygdomme, men den er et vigtigt skridt i den videre debat. I den fortsatte evaluering, der understøtter denne proces, sigtes der mod at frembringe resultater senest i 2019, så det bliver muligt for den næste Kommission at træffe kvalificerede beslutninger om de politiske løsningsmodeller. Evalueringen vil desuden gøre det muligt at tage hensyn til de kommende resultater af vurderingen af det supplerende beskyttelsescertifikat med henblik på fremtidens forordning om lægemidler.

I mellemtiden er Kommissionen fast besluttet på at følge en positiv dagsorden med konkrete foranstaltninger for at effektivisere anvendelsen og gennemførelsen – også sammen med EMA<sup>22</sup>, hvis der er behov for det. Denne dagsorden omfatter bl.a.

- sikring af yderligere gennemsigtighed ved nye lægemidler, der godkendes med pædiatriske indikationer
- analyser af erfaringerne med brugen af udsættelser og overvejelser om ændring af praksis for at sikre hurtigere gennemførelse af pædiatriske undersøgelsesplaner
- fornyet vurdering af processer og forventninger i forbindelse med behandling af ansøgninger om pædiatriske undersøgelsesplaner og om nødvendigt tilpasning af Kommissionens tilsvarende retningslinjer

---

<sup>22</sup> I denne forbindelse kan det på grund af flytningen af EMA blive nødvendigt at foretage prioriteringer af hensyn til driftskontinuiteten.

- udforskning af mulighederne for at drøfte pædiatriske behov i en åben og gennemsigtig dialog med deltagelse af alle relevante interesserede parter, herunder den akademiske verden, sundhedstjenesteydere, patienter/plejepersonale, netværk, der foretager pædiatriske kliniske forsøg, industrien og lovgiverne
- regelmæssige opdateringer om udviklingen og tendenserne på området for lægemidler til børn i EU
- fremme af samarbejde og harmonisering på internationalt plan.

Endelig vil Kommissionen fortsat støtte sundhedspleje og forskning af høj kvalitet med fokus på børn gennem projekter såsom de europæiske netværk af referencecentre, som skaber forbindelse mellem sundhedstjenesteydere og ekspertisecentre. Disse netværk har potentiale til at sikre væsentlig lettere adgang til diagnose og behandling på kort sigt og til at gøre en stor forskel med hensyn til børns sundhed.