



Bryssel den 26.10.2017
COM(2017) 626 final

RAPPORT FRÅN KOMMISSIONEN TILL EUROPAPARLAMENTET OCH RÅDET

**Lägesrapport om pediatrika läkemedel i EU - tio år efter förordningen om läkemedel
för pediatrik användning**

1. INLEDNING

Numera finns det en allmän insikt om att barn behöver ha tillgång till läkemedel som har utvecklats och tagits fram särskilt för att användas för unga patienter. Men för inte så länge sedan utvecklades och testades läkemedel för barn på ett otillfredsställande sätt. Många av de läkemedel som användes för barn förskrevs och administrerades på grundval av läkarnas egna erfarenheter i stället för på grundval av resultaten av klinisk forskning. Dessutom fanns läkemedlen sällan i en läkemedelsform som var lämplig för barn. Barnläkare var tvungna att ta till läkemedel som var godkända för vuxna och anpassa doseringen och formen, t.ex. genom att krossa tabletter för vuxna och endast använda delar av dem. Denna off label-användning av läkemedel för vuxna innebär att läkemedlen riskerade att vara ineffektiva och/eller att barnen riskerade biverkningar. Biverkningar som inte alltid påverkar vuxna kan vara betydande och allvarliga hos barn.

Undersökningar har visat att off label-användningen var utbredd på många terapiområden och ofta utgjorde mer än 50 %. Ett viktigt undantag är dock immunisering av barn, som är en av den moderna läkekonstens stora framgångar.

Det finns flera anledningar till att utvecklingen av läkemedel för barn försumrades. Fram till 1980-talet ansågs det ofta att barn av etiska skäl inte borde utsättas för klinisk forskning. Sedan dess har man gradvis börjat anse att barn har rätt till samma hälso- och sjukvårdsnivå som alla andra åldersgrupper, t.ex. evidensbaserad förskrivning av läkemedel. Ekonomiska överväganden bidrog också till att företagen inte proaktivt investerade i läkemedel för barn. Eftersom barn växer och utvecklas utgör de inte någon enhetlig grupp. Nyfödda har helt andra behov och biologiska och fysiologiska egenskaper än tonåringar. Därför behövs det ofta kompletterande åldersanpassad forskning, vilket gör det mer komplicerat att utveckla läkemedel för barn.

Förordningen om läkemedel för pediatrik användning¹ (nedan kallad *förordningen*) antogs för att hantera detta problem. Lagstiftningsåtgärder ansågs nödvändiga för att vända trenden. Lagstiftningen föregicks av flera års samråd och diskussioner. Utvecklingen i USA hade också en inverkan på processen. Där vidtogs lagstiftningsåtgärder för att hantera utvecklingen av läkemedel för barn under senare delen av 1990-talet.

2017 är det tio år sedan förordningen trädde i kraft. I enlighet med artikel 50.3 i förordningen innehåller rapporten en redogörelse för resultaten, både för folkhälsan och i ekonomiska termer, och en analys av i vilken utsträckning målen har uppnåtts. Även om man hinner få stor erfarenhet på tio år är det ändå en förhållandevis kort tid med tanke på det ofta tar nästan tio år att utveckla läkemedel.

Föreliggande rapport bygger på en tioårsrapport² från Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och dess pediatrika kommitté, en extern studie³ beställd

¹ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 av den 12 december 2006 om läkemedel för pediatrik användning (EUT L 378, 27.12.2006, s. 1).

² *10-year report to the European Commission – General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation.*

³ Technopolis, *Study on the economic impact of the Paediatric Regulation, including its rewards and incentives*, 2017.

av kommissionen om de effekter förordningen fått, ett offentligt samråd och diskussioner med medlemsstaterna, Europaparlamentet⁴, patienter, företag, berörda parter och externa partner om deras erfarenheter av förordningen.

2. FÖRORDNINGEN OM LÄKEMEDEL FÖR PEDIATRISK ANVÄNDNING

Förordningen har tre huvudsakliga mål:

- Uppmuntra och underlätta högkvalitativ forskning för att utveckla läkemedel för barn.
- Över tid säkerställa att de flesta läkemedel som används av barn är särskilt godkända för sådan användning med åldersanpassade läkemedelsformer och formuleringar.
- Öka tillgången till information av god kvalitet om de läkemedel som används av barn.

För att målen ska nås föreskriver förordningen ett system med skyldigheter, belöningar och incitament, och åtgärder för att säkerställa kontinuerlig forskning om och utveckling och godkännande av läkemedel i syfte att tillgodose barns terapeutiska behov. Tanken är att företag bör vara skyldiga att göra en screening av alla produkter som de utvecklar, med avseende på potentiell användning för barn, vilket därmed successivt ökar antalet produkter med pediatrika indikationer.

Genom förordningen åläggs företagen att i ett tidigt skede av produktutvecklingen ta fram ett pediatrikt forsknings- och utvecklingsprogram (nedan kallat *pediatrikt prövningsprogram*) och få det godkänt av EMA. Förordningen har haft direkta konsekvenser för företagens FoU-kostnader eftersom den ställer krav på investeringar i pediatrik forskning. Om ett företag inte uppfyller kravet kan godkännandet för försäljning (för vuxna) blockeras. Förordningen går därmed längre än förordningen om sär-läkemedel⁵, som endast föreskriver incitament för företagen.

Den skyldighet som föreskrivs i förordningen kompletteras av andra åtgärder, i synnerhet

- ett system med undantag när det gäller läkemedel som sannolikt inte kan vara till nytta för barn och ett system med uppskov med tidsfristen för att vidta de pediatrika åtgärderna,
- en belöning för att ha fullgjort skyldigheten, i form av sex månaders förlängning av tilläggsskyddet⁶,
- en särskild belöning för sär-läkemedel, i form av en förlängning med två år av den tioåriga ensamrätt på marknaden som beviljats i enlighet med förordningen om sär-läkemedel,

⁴ Europaparlamentets resolution av den 15 december 2016 om förordningen om läkemedel för barn.

⁵ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 141/2000 av den 16 december 1999 om sär-läkemedel (EGT L 18, 22.1.2000, s. 1).

⁶ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 469/2009 av den 6 maj 2009 om tilläggsskydd för läkemedel (EUT L 152, 16.6.2009, s. 152).

- en ny typ av godkännande för försäljning, nämligen godkännande för försäljning för pediatrik användning (PUMA), för att ge incitament till utveckling av pediatrika indikationer för läkemedel som inte är patentskyddade,
- en expertkommitté inom EMA: den pediatrika kommittén, och
- ett system där EMA lämnar kostnadsfri vetenskaplig rådgivning till industrin.

Dessutom främjar förordningen högkvalitativ information och forskning genom andra åtgärder, t.ex.

- ett övergripande EU-nätverk bestående av forskare och prövningsställen som bedriver pediatrik forskning (Enpr-EMA),
- en förteckning över behovet av pediatrika läkemedel,
- en offentlig databas över pediatrika studier, och
- ett krav på att företagen ska lämna alla befintliga pediatrika studier om godkända läkemedel till tillsynsmyndigheterna för kontroll.

Ett odiskutabelt resultat av förordningen är att pediatrik utveckling fått ökad uppmärksamhet och blivit föremål för ökade ekonomiska investeringar. Företagen var i stort sett tvungna att ta fram en pediatrik infrastruktur och bygga upp sakkunskap för att se till att de hade tillräcklig pediatrik forskningskapacitet för sin produktutveckling.

År 2013 offentliggjorde kommissionen en första rapport om effekterna av förordningen och konstaterade att det fanns vissa tecken på framgång⁷. Men den konstaterade också att det tar minst tio år innan man får full överblick över situationen, eftersom det tar så lång tid att utveckla läkemedel.

Enligt artikel 50.3 i förordningen ska kommissionen offentliggöra en andra rapport 2017. Denna andra rapport bör också ta ställning till om förordningen eventuellt bör ändras.

3. FLER LÄKEMEDEL FÖR BARN

Siffrorna visar att förordningen har haft en viktig inverkan på utvecklingen av pediatrika läkemedel i EU. Läkemedelsföretagen betraktar numera pediatrik utveckling som en integrerad del av den övergripande läkemedelsutvecklingen, även om vissa av dem alltså anser att pediatrik forskning styrs av lagstiftningen och inte av företagen.

Under 2007–2016 godkändes över 260 nya läkemedel för användning för barn (nya godkännanden för försäljning och nya indikationer), de flesta av dem kopplade till kraven i förordningen. Det finns över 1 000 godkända pediatrika prövningsprogram 2017, och 131 av dem slutfördes i slutet av 2016. Antalet slutförda pediatrika prövningsprogram ökar tydligt, och över 60 % av dem har slutförts de senaste tre åren. Dessutom har de behöriga myndigheternas bedömningar av pediatrika studier som genomförts före förordningen (artikel 45) bidragit till att konsolidera befintliga belägg och komplettera produktinformationen med pediatrika uppgifter.

⁷ Bättre läkemedel för barn – från skiss till verklighet, COM(2013) 443.

En jämförelse av situationen före och efter förordningen visar på en tydlig positiv effekt när det gäller nya godkända läkemedel. Detsamma gäller för internationella jämförelser mellan rättssystem med särskild lagstiftning om pediatrika läkemedel och rättssystem utan sådan lagstiftning: där det finns lagstiftning finns det också betydligt fler nya pediatrika läkemedel.

Ovanstående kvantitativa analys visar på tydliga framsteg. Utfallet är det förväntade, med tanke på att det kan ta upp till tio år att få ut ett läkemedel på marknaden, och visar att den förändring som förordningen innebär sker stegvis.

Men ett nytt godkännande för försäljning eller en komplettering av befintliga godkännanden för försäljning med pediatrik information leder inte automatiskt till att samtliga pediatrika patienter i EU omedelbart får tillgång till produkten. Detta kan bero på att det på nationell nivå inte har fattats beslut om ersättning eller på förskrivningsvanor, med läkare som inte alltid direkt går över till nya godkända läkemedel. I en undersökning som bidragit med underlag till denna rapport⁸ uppskattade de flesta respondenter att de tillgängliga läkemedlen hade ökat med 5–10 %. När det gäller förskrivningsvanor uppgav 58 % av respondenterna att läkarna till följd av förordningen i allt högre grad förskriver godkända läkemedel i enlighet med den godkända indikationen för barn. Detta visar på en positiv trend, men också på en viss trögrörlighet. För att off label-användning för barn ska minska räcker det inte att det finns fler godkända pediatrika läkemedel utan de måste också vara tillgängliga och användas.

Företagen räknar ofta med en gradvis spridning av nya produkter som innebär att det dröjer innan produkten till slut är tillgänglig i hela EU. Detta går inte att undvika helt och hållet, även om förordningen omfattar flera instrument för att säkerställa att produkten släpps ut på marknaden när det pediatrika prövningsprogrammet är slutfört och det pediatrika läkemedlet har godkänts. Ett exempel är att den belöning som består i en förlängning av tilläggsskyddet, i enlighet med artikel 36, endast beviljas om produkten är godkänd i alla medlemsstater. Enligt artikel 33 ska produkten släppas ut på marknaden inom två år efter att en ny pediatrik indikation har godkänts.

Hur snabbt man får tillgång till pediatrika läkemedel kan också bero på hur långt senare de pediatrika studierna slutförs i förhållande till när motsvarande produkt för vuxna är färdig och godkänd. Förordningen innehåller bestämmelser om uppskov med inledandet eller slutförandet av en del av eller alla de åtgärder som ingår i ett pediatrikt prövningsprogram (artikel 20) för att säkerställa att forskning bedrivs endast när det är säkert och etiskt försvarbart att göra det. Syftet är att inte blockera eller fördröja godkännandet av läkemedel avsedda för vuxna.

Det har visat sig att möjligheten till uppskov används flitigt. Nästan alla pediatrika prövningsprogram för nya läkemedel som är kopplade till utveckling av läkemedel för vuxna innehåller i praktiken ett uppskov för en eller flera åtgärder. Uppskov är i princip ett användbart och lämpligt instrument, och det finns inga belägg för att de pediatrika kraven har lett till att behandlingen av ansökningar för vuxenläkemedel har fördröjts. Dock har den pediatrika kommittén i vissa fall godkänt mycket långvariga uppskov. Detta kan vara frustrerande för läkare och patienter, särskilt om det betyder att en lovande pediatrik produkt blir tillgänglig först årtal efter att läkemedlet godkänts för vuxna. Om en pediatrik prövning senareläggs och görs först när läkemedlet godkänts för

⁸ Technopolisstudien, kapitel 5.

vuxna har det dessutom visat sig vara svårare att rekrytera patienter till pediatrika prövningar. Föräldrarna kanske inte alltid ser något mervärde i att deras barn ska delta i klinisk forskning om läkemedlet för vuxna redan kan användas (off label) för barn. I vissa fall berodde uppskoven också på att det pediatrika prövningsprogrammet lämnats in sent. Andelen sena inlämningar har visserligen minskat och utgör för närvarande 10–20 %, men i dessa fall krävs det ibland en närmare kontroll innan uppskov godkänns för att inte de sena inlämningarna ska hämma en snabb förbättring av de pediatrika behandlingsmetoderna.

Mot bakgrund av detta ser EMA och dess pediatrika kommitté för närvarande över tidigare praxis för att garantera enhetlighet och undvika långa uppskov. Med tanke på den vetenskapliga utvecklingen kan det hävdas att godkännande av långa uppskov är liktydigt med ett ifrågasättande av om produktutvecklingen har betydande terapeutiska fördelar jämfört med befintliga behandlingar för barn. I sådana fall kan mervärdet av de pediatrika studierna vara marginellt. Långa uppskov kan också leda till att det blir svårare att se till att de pediatrika kraven uppfylls och göra det svårare att få belöningar, särskilt om uppskovet upphör efter att skyddsperioderna för produkten har löpt ut.

4. BÄTTRE LÄKEMEDEL FÖR BARN

Tack vare förordningen har tillgången på läkemedel för barn på vissa terapiområden förbättrats väsentligt under de senaste tio åren. Reumatologi och infektionssjukdomar är bra exempel på detta. Antalet nya behandlingar för barn med reumatologiska sjukdomar har ökat väsentligt till följd av att pediatrika prövningsprogram har slutförts, vilket helt har förändrat ett tidigare försummat område.

Den positiva utvecklingen är dock inte en följd av en medveten strategi utan är ofta kopplad till utvecklingen på marknaden för vuxna. Eftersom utgångspunkten för de flesta pediatrika prövningsprogram är ett forsknings- och utvecklingsprogram för vuxna, är landvinningarna när det gäller läkemedel för barn avhängiga av de produkter för vuxna som företagen har på gång och av utsikterna att tjäna pengar inom ett specifikt marknadssegment. I de fall behoven av läkemedel för vuxna eller marknadsförväntningarna överlappar behoven av läkemedel för barn, kommer barn att få fördelar av det. Men det finns ett stort antal sjukdomar som i biologiskt hänseende är olika hos vuxna och barn, med olika sjukdomsburda, eller som endast förekommer hos barn. Det är i de fallen som den mekanism som införts genom förordningen ibland kämpar mot den vetenskapliga, kliniska och marknadsrelaterade verkligheten.

Det gäller i andra riktningen också. Ett exempel på senare tid är typ 2-diabetes, en sjukdom som sedan 1980-talet har ökat markant bland vuxna, där det stora antalet läkemedelsutvecklingar för vuxna kan riskera att överbelasta systemet. På senare år har många företag fokuserat på detta terapiområde, vilket lett till en verksamhetstopp och till utveckling av allt fler nya produkter. Sådana ökning leder samtidigt till en ökning av pediatrika forskningsprogram, även om alla kanske inte är nödvändiga med tanke på de terapeutiska behoven, eftersom typ 2-diabetes än så länge är förhållandevis ovanligt hos barn. Olikheter i sjukdomsburda hos vuxna och barn kan också göra det svårt att genomföra pediatrika prövningar, eftersom det helt enkelt inte alltid finns tillräckligt med unga patienter som kan delta i de studier som ingår i det pediatrika prövningsprogrammet. För att lösa sådana problem har det föreslagits att företagen gemensamt ska bedriva forskning för att bättre kunna utnyttja det begränsade antalet patienter. Företagen tvekar dock, särskilt om det handlar om utveckling av potentiellt

storsäljande läkemedel för vuxna. Pediatriska kommittén kan inte heller göra prioriteringar bland olika pediatrika prövningsprogram för samma terapiområde. Det uppstår ofta en moment 22-situation, eftersom pediatrika kommittén endast kan använda sig av resultaten av kliniska prövningar när den väljer vilka sammansättningar som kan tänkas ge de mest lovande resultaten för barn. Vanligtvis involveras dock pediatrika kommittén och godkänns det pediatrika prövningsprogrammet innan dessa resultat blivit tillgängliga, eftersom syftet med det pediatrika prövningsprogrammet är att identifiera och fastställa vilka studier som behöver göras.

Men det finns också sjukdomar som bara drabbar barnpopulationen och där den pediatrika utvecklingen vanligtvis beror på om ett företag fattar ett strategiskt beslut att investera på området oberoende av om det pågår ett program för vuxna. Detta gäller särskilt i fråga om sjukdomar som är sällsynta hos barn, t.ex. cancer.

En analys av de godkända pediatrika prövningsprogrammen visar lyckligtvis att de omfattar många terapiområden, med infektionssjukdomar (12 %), onkologiska sjukdomar (10 %) och endokrina/metabola sjukdomar (9 %) i täten även om inget särskilt område dominerar. Detta är överlag ett gott tecken eftersom det visar att den pediatrika verksamheten täcker många sjukdomar. Att många pediatrika prövningsprogram är godkända betyder dock inte automatiskt att många program har slutförts. Det största antalet slutförda pediatrika prövningsprogram gäller immunologiska/reumatiska sjukdomar (14 %), infektionssjukdomar (14 %) och kardiovaskulära sjukdomar och vacciner (10 % vardera). Bara 7 % av de slutförda pediatrika prövningsprogrammen gäller onkologiska sjukdomar och endokrina /metabola sjukdomar. Utvecklingen i fråga om godkända och slutförda pediatrika prövningsprogram motsvarar inte nödvändigtvis sjukdomsburden hos barn, vilket betonar det faktum att utvecklingen av läkemedel för barn ofta styrs av utvecklingen av läkemedel för vuxna. Möjligheterna att genom förordningen rikta verksamheten mot vissa terapiområden är begränsade. Förordningen är viktig, men de kvalitativa effekterna beror fortfarande på marknadskrafterna, drivkrafterna för tillväxt och företagens strategiska överväganden.

Vid diskussionerna om pediatrika behov används pediatrik onkologi ofta som en fallstudie för otillräckliga framsteg på ett område där behoven i hög grad ännu inte har tillgodosetts. Cancer är visserligen sällsynt hos barn men det är fortfarande den sjukdom som oftast leder till döden efter spädbarnstiden, även om andelen som överlever vissa cancertyper har ökat under de senaste årtiondena.

Diskussionen om pediatrik onkologi är ofta kopplad till det undantag som fastställs i artikel 11 i förordningen, där det under vissa omständigheter föreskrivs undantag från kravet på ett pediatrikt prövningsprogram för enskilda läkemedel eller kategorier av läkemedel. Så sker om ett läkemedel sannolikt är ineffektivt eller riskfyllt för barn eller om det inte har några betydande terapeutiska fördelar i förhållande till de befintliga behandlingarna. Dessutom medges undantag när en sjukdom eller ett tillstånd för vilket läkemedlet är avsett uppträder endast hos vuxna.

Undantaget syftar till att undvika onödig eller oetisk forskning och på ett korrekt sätt avgränsa skyldigheterna, och det betraktas som ett lämpligt tillvägagångssätt. Under 2007–2016 beviljade EMA några undantag för kategorier av läkemedel och 486 undantag för enskilda läkemedel avseende användning vid ett eller flera tillstånd. Även om det generellt är lämpligt att medge undantag för pediatrika studier om sjukdomen inte förekommer hos barn, är det inte uteslutet att sammansättningen ändå kan vara till nytta för barn, om än vid ett annat tillstånd. Ett exempel är att många barncancersjukdomar har

biologiska likheter med cancersjukdomar hos vuxna men förekommer i olika organ och därför vanligtvis betraktas som olika tillstånd. Följaktligen kan ett företag ha rätt till ett undantag även om verkningsmekanismen i den sammansättning som utvecklats för vuxna och dess molekylära mål också kan vara effektiva vid behandling av vissa barncancersjukdomar.

De senaste åren har allt fler innovativa cancerläkemedel för vuxna kommit ut på marknaden, varav några är de första i sitt slag, vilket har skapat bättre behandlingsalternativ och förbättrat resultaten för patienterna och förlängt överlevnadstiden. Cancerbehandlingar utgör för närvarande den största kategorin när det gäller nya läkemedel, också i fråga om inkomspotential. De förväntas också fortsätta att förändra terapilandskapet⁹.

Ungefär en fjärdedel av alla läkemedel som för närvarande befinner sig i ett sent utvecklingsstadium gäller behandling av cancer. En annan indikator för det fortsatta stora intresset för att utveckla cancerläkemedel är förordningen om säräkemedel, där cancerläkemedel tillhör de läkemedel som oftast klassificeras som säräkemedel, vilket visar på en trend mot smala läkemedel¹⁰. Framstegen när det gäller behandlingar för vuxna är dock än så länge större än för barn. I den mån läkemedel överhuvudtaget existerar för vissa barncancersjukdomar är de som oftast används från 1990-talet.

Samtidigt har förordningen gett effekter och lett till att nya läkemedel mot cancer har godkänts. Sju läkemedelsutvecklingar i pediatrika prövningsprogram har slutförts, vilket gett behandlingsalternativ för höggradiga gliom, rabdomyosarkom, astrocytom och akut lymfoblastleukemi.

Antalet godkända pediatrika prövningsprogram för läkemedel mot cancer (68) som omfattar över 30 olika verkningsmekanismer utlovar ytterligare förbättringar i framtiden. Några av dessa program bygger på principen om verkningsmekanism, dvs. att även om företaget skulle ha kunnat få ett undantag åtar det sig att bedriva pediatrik forskning med tanke på att sammansättningen också skulle kunna behandla barncancer.

Sådana åtaganden kan delvis vara sidoeffekter av förordningen, som uppmuntrar företag att öka sin kunskap om utveckling av pediatrika läkemedel. Detta kan ha påverkat de strategiska beslut som fattas av företagen för att tillgodose de pediatrika behoven, särskilt genom innovativa utformningar av prövningarna, t.ex. s.k. basket trials där en sammansättning testas mot flera cancertyper för att man ska kunna välja ut de mest lovande utvecklingarna. EU bidrar också med riktad finansiering till cancerforskning, t.ex. genom Europeiska fonden för strategiska investeringar¹¹.

Resultaten är blandade, vilket har lett till att vissa anser att man bör förlita sig mer på principen om verkningsmekanism och förändringar i lagstiftningen rörande undantag, så att företagen tvingas att investera mer i utvecklingen av barncancerläkemedel. Detta

⁹ QuintilesIMS Institute, *Outlook for global medicines through 2021*, december 2016.

¹⁰ Europeiska kommissionen, *Inventory of Union and Member States incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products*, SWD(2015)13.

¹¹ https://ec.europa.eu/commission/news/investment-plan-europe-eib-grants-financing-apeiron-2017-aug-28_en

skulle dock kunna påverka förutsägbarheten för de pediatrika prövningsprogrammets omfattning och få företagen att se över den övergripande produktutvecklingen.

EMA reviderade 2015 sitt beslut om undantag för en kategori mot bakgrund av principen om verkningsmekanism, och begränsade därigenom dess omfattning. Detta förhållningssätt kan bidra till att få företag som tillverkar läkemedel mot cancer att engagera sig. Om dessa företag fortfarande vill använda sig av undantag måste de motivera det genom en direkt ansökan till pediatrika kommittén (via ett undantag som avser en enskild produkt). Processen möjliggör direkta diskussioner för att belysa den pediatrika potentialen, trots ansökan om undantag. Den tvingar också företagen att kontakta kommittén i ett tidigare skede i utvecklingen för att få säkra besked om kraven enligt förordningen. Man har ännu inte sett effekterna av denna ändring av undantaget för en kategori eftersom den treåriga övergångsperioden inte har löpt ut, men tillvägagångssättet kan lättare vinna gehör hos företagen än pådyvlade regler.

Dessutom är det inte helt klart varför företagen inte drar nytta av förordningen om sär-läkemedel när det gäller barncancersjukdomar på samma sätt som de gör det när det gäller cancersjukdomar hos vuxna. Ett betydande antal nya läkemedel mot cancersjukdomar hos vuxna har tillkommit tack vare förordningen om sär-läkemedel, men det gäller inte för barncancersjukdomar även om de också är sällsynta i den mening som avses i förordningen om sär-läkemedel.

5. BÄTTRE UTVECKLING AV LÄKEMEDEL FÖR BARN

Där man mest märker de positiva effekterna av förordningen och den attitydändring som den lett till är att utvecklingen av läkemedel för barn nu är en integrerad del av den övergripande utvecklingen av nya läkemedel. Det märks inte lika mycket när det gäller enbart pediatrik utveckling, som inte utgår från vuxenprojekt utan där ett företag strävar efter att utveckla ett läkemedel enbart för barn för en särskild barnsjukdom.

Det går inte att dra några bestämda slutsatser på grundval av de tillgängliga uppgifterna. Vissa hävdar dock att förfarandet med pediatrika prövningsprogram komplicerar processen för läkemedel som enbart är avsedda för barn och att det kan leda till att utvecklingen tar längre tid. EMA och pediatrika kommittén kan visserligen ge värdefull vägledning och säkerställer att utvecklingen omfattar alla relevanta undergrupper av barnpopulationen, men effekterna är inte lika stora som för utvecklingen av läkemedel för vuxna. Åtminstone under förordningens första år kan företagen ha prioriterat pediatrika projekt som är kopplade till utveckling för vuxna i stället för rent pediatrika projekt, för att vara säkra på att kunna slutföra projekten i tid. Detta kan förvisso ändras med tiden, men särskilt när det gäller sällsynta sjukdomar hos barn är det viktigt att öka kunskapen om den kombinerade effekten av förordningen om sär-läkemedel och förordningen om läkemedel för pediatrik användning och om hur de samverkar, för att man ska kunna bedöma förordningarnas mervärde när det gäller sjukdomar som enbart förekommer hos barn.

Det finns en kategori av läkemedelsutveckling enbart för barn där man genom förordningen försöker skapa ett särskilt intresse, men hittills har det inte lyckats. Genom förordningen infördes ett godkännande för försäljning för pediatrik användning (PUMA). Det huvudsakliga syftet med PUMA (artikel 30) är att stimulera till forskning om befintliga sammansättningar som inte är patentskyddade och/eller att hjälpa till att omvandla kända off label-användningar till godkända användningar som är säkrare och

bättre definierade genom godkännandena för försäljning. När PUMA väl beviljats har tillverkaren ett tioårigt skydd för försäljning och under den tiden får generiska kopior inte släppas ut på marknaden.

Hittills har bara tre PUMA beviljats. Det är helt klart mindre än förväntat, med tanke på att öronmärkta medel från det sjunde ramprogrammet i flera år har anslagits till läkemedel som inte är patentskyddade. EMA har godkänt över 20 pediatrika prövningsprogram med syfte att ansöka om PUMA, men det är oklart hur många som kommer att slutföras och leda till att ett nytt läkemedel kommer ut på marknaden.

I ett försök att skapa större intresse klagade kommissionen och EMA 2014 att ett pediatrikt prövningsprogram med avseende på PUMA inte nödvändigtvis måste omfatta alla åldersgrupper, men hittills har effekten varit begränsad. Detta kan visserligen göra det möjligt för företagen att fokusera på de viktigaste undergrupperna av barnpopulationen, men riskerar att ytterligare minska målpopulationen och de potentiella intäkterna.

PUMA har samma problem som alla system som ska uppmuntra företagen att investera i mer forskning om kända sammansättningar som har funnits på marknaden länge (s.k. repurposing). Företagen som utvecklar läkemedel är rädda för att läkarna trots PUMA ska fortsätta sin off-label-förskrivning av konkurrerande produkter till lägre kostnad som har samma aktiva ingrediens men är godkända för andra indikationer, eller att apoteken ska byta ut läkemedlen mot billigare produkter. Dessutom vill de nationella instanser som bekostar sjukvården inte gärna godkänna högre priser för sådana produkter.

Med tanka på att så få PUMA har beviljats går det inte att kontrollera om dessa risker är reella eller vilket ekonomiskt värde PUMA har. De uppgifter som finns tillgängliga visar visserligen att det i flera medlemsstater ges ersättning för produkter som beviljats PUMA och att dessa produkter är lönsamma, men det kan helt enkelt röra sig om undantaget från regeln och delvis bero på produkternas egenskaper och inte på PUMA.

Detta visar att det ekonomiska utfallet av ett PUMA beror på komplexa faktorer som knappast kan hanteras på EU-nivå. Det rör sig om beslut på nationell nivå utanför EUs rättens tillämpningsområde. Lagstiftningsincitament väger inte lika tungt som ekonomisk framgång. Det har antytts att PUMA kan vara effektivt om det krävs en särskild formulering eller doseringsform för barn, men även om det kan stämma i teorin vet man av erfarenhet att PUMA-märkningen inte helt hindrar läkare från att fortsätta förskriva läkemedel som inte är anpassade för barn.

6. KOSTNADERNA FÖR PEDIATRISKA LÄKEMEDEL

Genom förordningen åläggs läkemedelsföretagen ytterligare en börda i och med att de uppmanas bedriva pediatrik forskning, något som de kanske inte annars skulle ha gjort. Det ställer krav på mer investeringar och övervakning av att kraven är uppfyllda. Förordningen kopplar dock denna skyldighet till ett belöningsystem så att företagen genom förlängda skyddsperioder kompenseras för de merkostnader som de initialt haft på grund av förordningen. I det avseendet skiljer sig systemet i EU från systemet i USA, där företagen inte får någon belöning för att de uppfyller de pediatrika kraven från den amerikanska livsmedels- och läkemedelsmyndigheten FDA, utom när ett företag frivilligt deltar i kompletterande forskning efter en skriftlig begäran från FDA.

Belöningen kan fås när det pediatrika prövningsprogrammet är slutfört och har resulterat i ett godkännande för försäljning. Företaget får belöningen även om resultaten av de pediatrika studierna sist och slutligen inte leder till att sammansättningen används för barn, eftersom den är en kompensation för själva forskningen och inte för ett visst resultat. Förordningen skiljer mellan belöningen i form av tilläggsskydd och belöningen för sär läkemedel. De utesluter varandra och har olika syften, men bägge innebär att det tar längre tid för konkurrerande produkter att ta sig in på marknaden. De extra intäkter som belöningarna medför betalas i slutändan av de nationella instanser som bekostar sjukvården och/eller patienterna, eftersom samhället under den tid som företagets förlängda ensamrätt varar inte drar nytta av ökad konkurrens och lägre priser.

Företaget kan få en förlängning med sex månader av tilläggsskyddet i enlighet med artikel 36 i förordningen. Tilläggsskyddet är en självständig sui generis-rätt kopplad till förekomsten av ett grundpatent. Det kompenserar en patentinnehavare för den långa tid det tar att få godkännande för försäljning, under vilken patentinnehavaren inte kan utnyttja patentet kommersiellt. Tilläggsskyddet ger därför en patenträttsliknande ställning under varierande tid (från noll till högst fem år). Det är denna giltighetstid som förlängs genom belöningen eller som kan bli positiv om den tidigare var negativ¹². Det är värt att notera att lagstiftaren valt ett externt belöningsystem kopplat till en produkts patentstatus i stället för det läkemedelsspecifika belöningsystemet med en lagstadgad period för uppgiftsskydd.

Belöningen för sär läkemedel (artikel 37) består av en förlängning med två år av ensamrätten på marknaden från tio till tolv år. Ett av skälen till att belöningen för sär läkemedel infördes var att de flesta läkemedel som klassificerats som sär läkemedel inte var patentskyddade när förslaget till förordningen diskuterades. Det ansågs därför lämpligt att föreskriva en alternativ belöning för att säkerställa att tillverkarna av sär läkemedel också kan få kompensation.

Förordningens system bygger på antagandet att de produkter som omfattas av kravet på pediatrikt prövningsprogram kan komma i fråga för belöningen, när den pediatrika utvecklingen är slutförd. I praktiken kunde dock inte alla företag få en belöning. Uppgifterna tyder på att endast 55 % av de slutförda pediatrika prövningsprogrammen hittills har fått en belöning, oftast i form av en förlängning av tilläggsskyddet. I några få fall beviljades ett sär läkemedel ensamrätt på marknaden. Med tiden förväntas andelen produkter som omfattas av en belöning öka, eftersom företagen börjar planera sin pediatrika forskning både bättre och tidigare, med det är osannolikt att man kommer att nå upp till 100 %.

6.1. Belöning i form av förlängt tilläggsskydd

Förlängningen av tilläggsskyddet anses ofta som den bästa belöningen. Vid utgången av 2016 hade över 40 läkemedel fått förlängt tilläggsskydd, och företagen ansökte om skydden på nationell nivå. Antalet beviljade förlängningar av tilläggsskyddet under de senaste tio åren (över 500) visar att företagen regelbundet får belöningar från de nationella patentbyråer där de lämnat in ansökan. Det visar att belöningsystemet fungerar.

¹² Domstolens dom, Merck Sharp & Dohme mot Deutsches Patent- und Markenamt, C-125/10, ECLI:EU:C:2011:812.

Men användningen av ett externt belöningsystem kopplat till ett annat rättsligt medel leder till komplikationer och bristande effektivitet. Tillägsskydden är nationella benämningar, vilket betyder att förlängningarna måste ges av den nationella patentbyrån i varje medlemsstat där det finns ett tillägsskydd, och förfarandet betraktas därför av vissa som alltför komplicerat.

Dessutom måste man ansöka om förlängning av tilläggstiden två år innan giltighetstiden löper ut. Detta har i några fall lett till att företag gått miste om belöningen för att de inte slutfört det pediatrika prövningsprogrammet i tid. Å andra sidan sporrar tidsfristen företagen att snabba på den pediatrika forskningen, och den säkerställer att konkurrenter som tillverkar generiska läkemedel tillräckligt långt i förväg har kännedom om eventuella förlängningar av skyddet som kan påverka lanseringen av generiska kopior på marknaden.

Förordningen om tillägsskydd utvärderas för närvarande på kommissionens initiativ för att man ska kunna avgöra hur användbar den är¹³. Det är ännu inte känt vilka resultaten av systemet med tillägsskydd är och vilka de framtida effekterna kommer att bli, men svar väntas inom de närmaste månaderna. En modernisering eller justering kan åtgärda vissa brister i systemet men kan också direkt påverka belöningsystemet och därmed själva förordningen. Därför är det viktigt att beakta utvärderingsresultaten vid eventuella politiska beslut om förordningen.

Det ekonomiska värdet av förlängt tillägsskydd beror till stor del på de sammanlagda intäkterna av en enskild produkt under tillägsskyddets giltighetstid. Den generiska konkurrensen kommer in senare för hela produkten (även användningen för vuxna), vilket ger innehavaren av godkännandet för försäljning ytterligare en tid med högre priser. Tidigare har denna tid sammanfallit med en försäljningstopp. Men nya marknadstrender kan leda till kortare perioder under vilka produkten ger avkastning. En produkts marknadsställning kan försvagas med tiden genom att det på marknaden kommer in nya innovativa produkter i samma terapeutiska klass.

För att uppskatta företagets ekonomiska nytta av belöningen måste man först fastställa vilka lagstadgade kostnader företagen har för att uppfylla kraven i ett pediatrikt prövningsprogram. Branschens sammanlagda kostnader till följd av förordningen uppskattas till 2,1 miljarder euro årligen, på grundval av en extern studie som kommissionen beställt¹⁴. Detta belopp härrör från en extrapolering baserad på 85 faktiska pediatrika prövningsprogram. De sammanlagda FoU-kostnaderna uppgår i genomsnitt till 18,9 miljoner euro per prövningsprogram, där varje program i genomsnitt innehåller tre kliniska studier. Utöver detta har företagen allmänna omkostnader på ca 720 000 euro för att lämna in det ursprungliga prövningsprogrammet och för senare ändringar av det.

Dessa genomsnitt bygger på ett förhållandevis stort urval, men man kan inte helt utesluta risken för över- eller underskattning. Uppskattningar som baseras på genomsnitt innebär dessutom att det finns avvikelser, särskilt i fråga om kostnaderna för kliniska prövningar (fas II och fas III), som utgör den största delen av FoU-kostnaderna¹⁵. Siffrorna tyder

¹³ GD Inre marknaden, industri, entreprenörskap samt små och medelstora företag, *Optimising the Internal Market's industrial property legal framework relating to supplementary protection certificates (SPC) and patent research exemptions*, 16.2.2017.

¹⁴ Technopolisstudien, kapitel 2.

¹⁵ Technopolisstudien, kapitel 2.2.

dock på att industrins merkostnader till följd av förordningen endast i begränsad utsträckning har ökat de sammanlagda kostnaderna för läkemedelsutveckling.

Man har särskilt undersökt åtta läkemedel för en jämförelse av dessa kostnader och värdet av belöningen i form av förlängt tilläggsskydd. Detta urval innehåller produkter som fått förlängt tilläggsskydd och förlorat skyddet före 2014 års utgång. Urvalsstorleken är av naturliga skäl ganska liten, eftersom bara en bråkdel av produkterna med slutfört pediatrikt prövningsprogram har förlorat sin ensamrätt och därmed kan bidra med uppgifter om den ekonomiska effekten av det. Siffrorna för dessa produkter kan behöva tolkas med viss försiktighet, eftersom företagen under de första åren kan ha prioriterat produkter för vilka investeringarna beräknas ge mest utdelning tack vare förlängningen av tilläggsskyddet, men de ger ändå en intressant inblick i vilket ekonomiskt värde belöningen har om man jämför de faktiska intäkterna av det förlängda skyddet med de hypotetiska intäkterna utan en sådan förlängning.

Uppgifterna visar att priset för märkesprodukter ofta inleds första kvartalet efter att företaget förlorat ensamrätten, men i begränsad omfattning (högst 20 %), innan det minskar ytterligare. Det är stora skillnader mellan olika produkter och mellan olika länder, troligast kopplade till den enskilda marknadens konkurrenskraft och/eller den nationella politiken för att stimulera till utbyte mot generiska läkemedel, vilket leder till att det ekonomiska värdet av förlängningen av tilläggsskyddet i procent av de sammanlagda intäkterna varierar kraftigt (mellan 10 och 93 %). Det justerade ekonomiska värdet av belöningen i form av förlängt tilläggsskydd för de åtta berörda produkterna uppgår till 926 miljoner euro, där intäkterna främst gäller några storsäljare som ingår i urvalet.

Detta belopp kan jämföras med de genomsnittliga kostnaderna per pediatrikt prövningsprogram (18,9 miljoner), men en mer detaljerad analys kan fokusera på nytto-kostnadsförhållandet för utvecklingen av de åtta läkemedlen. Det betyder att man jämför den uppskattade nyttan för samhället och barnhälsan av den förstärkta pediatrika utvecklingen med samhällets kostnader till följd av de extra monopolintäkter som företagen får genom belöningsystemet.

En sådan jämförelse är sonderande till sin natur, eftersom den innebär en ekonomisk värdering av de positiva effekterna i form av bättre behandling för barn och minskad off-label-användning och av de potentiella biverkningarna. Baserat på en modell som utvecklats som en del av den ekonomiska studien har två av de åtta produkterna uppvisat ett mycket gynnsamt nytto-kostnadsförhållande beräknat över en tioårsperiod, dvs. att de ekonomiska fördelarna för samhället och hälsan uppväger de kostnader som uppstår till följd av monopolsituationen. Alla andra produkter har ett negativt nytto-kostnadsförhållande över tio år, särskilt i de fall när det slutförda pediatrika prövningsprogrammet inte lett till någon ny pediatrik indikation. Det är visserligen bra att med säkerhet veta att produkt för vuxna inte bör användas för barn, men det ekonomiska värdet är mycket mindre än för de produkter som ger nya behandlingsalternativ för barn.

Dessa produktbaserade resultat kan dock behöva justeras i förhållande till de produkter som omfattades av skyldigheten att genomföra ett pediatrikt prövningsprogram men inte fick någon belöning under den aktuella perioden (ca 45 %). I dessa fall blev värdefull pediatrik information tillgänglig utan att samhället behövde bidra till kostnaderna genom att bevilja ytterligare monopol. Om de produkterna tas med i beräkningen förbättras resultaten även om nytto-kostnadsförhållandet fortfarande är negativt.

Dessutom kan förordningen ge ekonomiska spridningseffekter genom extra FoU-investeringar för att få fram nya och bättre läkemedel som i sin tur leder till nya investeringar och bidrar till arbetstillfällen, tillväxt och innovativ verksamhet i flera sektorer. En försiktigare uppskattning är att samhällets avkastning från de 2,1 miljarder euro som årligen investeras i pediatrik FoU efter tio år skulle kunna bli sammanlagt ca 6 miljarder euro¹⁶. Denna uppskattade avkastning för samhället är betydligt högre än det ekonomiska värdet av förlängningen av tillägsskyddet, vilket tyder på att fördelarna med förordningen ekonomiskt uppväger de kostnader som uppstår till följd av monopolsituationen.

6.2. Belöningen för säräkemedel

Hittills har sju säräkemedel belönats med ytterligare två års ensamrätt på marknaden, varav det första belönades 2014. I några fall har dock företag frivilligt avstått från klassificeringen som säräkemedel för att produkten i stället ska kunna få tillägsskydd. Ett skäl till det kan vara att tillägsskyddet innebär ett skydd för en viss sammansättnings hela produktfamilj för olika terapeutiska indikationer, medan belöningen för säräkemedel bara innebär ett skydd för användningen som säräkemedel. Om läkemedel är avsedda för både vanliga och sällsynta tillstånd kan därför sex månaders förlängning av tillägsskyddet ge högre intäkter än ytterligare två års ensamrätt på marknaden för ett sällsynt sjukdomstillstånd.

En bidragande faktor kan vara att allt fler av de säräkemedel som godkänts på senare tid används off label (för närvarande över 90 %), vilket är positivt eftersom det visar att det system som förordningen om säräkemedel erbjuder lockar till sig innovativa produkter som bygger på ny forskning. Å andra sidan visar det på en svaghet med belöningen för säräkemedel, som främst gäller läkemedel utan patentskydd och inte ger företagen möjlighet att behålla produktens klassificering som säräkemedel om de väljer belöningen i form av förlängt tillägsskydd.

I det här skedet och utan vidare studier går det inte, baserat på samma urvalsstorlek som för belöningen i form av förlängt tillägsskydd, att uppskatta det ekonomiska värdet av belöningen för säräkemedel eftersom de flesta produkter fortfarande är skyddade. Därför går det inte att analysera den faktiska ekonomiska effekten av förlorad ensamrätt. Det finns till exempel inga garantier för att generiska läkemedel kommer ut på marknaden i samma takt som läkemedel som inte är säräkemedel, eller att de över huvud taget gör det, med tanke på hur sällsynt sjukdomen är och att marknaden är liten. Emellertid skulle en liknande ekonomisk modell som för beräkningen av det förlängda tillägsskyddet kunna användas för att uppskatta det ekonomiska värdet, med den skillnaden att fördröjningen är två år i stället för sex månader.

7. BÄTTRE TILLÄMPNING

Förordningen ger EMA och dess pediatrika kommitté huvudansvaret för att hantera pediatrika prövningsprogram, uppskov och undantag. EMA har således en viktig roll när det gäller förordningens tillämpning. Man har försökt att dra lärdom av de första årens tillämpning och att förenkla yttrandena om prövningsprogrammen för att minska behovet av att lämna in en begäran om ändring av programmet i de fall ändringarna inte är

¹⁶ Technopolisstudien, kapitel 6.

betydande. Detta har bidragit till att minska andelen ändringar, även om siffrorna visar att ett pediatrikt prövningsprogram i snitt har ändrats åtminstone en gång. De vanligaste orsakerna rör tidsaspekten (43 %) och antalet barn som deltar i en studie (14 %).

Genom ändringen 2014 av kommissionens riktlinjer om format och innehåll för pediatrika prövningsprogram¹⁷ infördes åtgärder för att förenkla förfarandet för att godkänna programmen. Dessutom ordnade EMA 2015 tidiga samverkansmöten med företagen för att de pediatrika behoven ska integreras i läkemedelsutvecklingen i ett tidigt skede. På grundval av den erfarenheten ser man nu över konceptet med deltagande i projektinriktade utvecklingsdiskussioner för att möjliggöra diskussioner om lämplig tidpunkt och integrering av pediatrika åtgärder i den övergripande utvecklingen.

En viktig del av EMA:s samordningsfunktion är att se till att det förekommer produktdiskussioner och kunskapsutbyten i de olika kommittéerna och arbetsgrupperna inom ramen för deras ansvarsområden. Inom området för pediatrik utveckling gäller detta särskilt pediatrika kommitténs deltagande tillsammans med andra vetenskapliga kommittéer eller rådgivande arbetsgrupper. Det pågår fortlöpande verksamhet för att möjliggöra sådant samarbete.

För att öka samarbetet över gränserna bildades ett diskussionsforum 2007 för utbyte av information främst genom telefonkonferenser, bl.a. med företrädare för FDA och EMA. Forumet har sedan det bildades kompletterats med Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) i Japan, Health Canada och, som observatör, Therapeutic Goods Administration (TGA) i Australien. EMA och FDA lanserade 2013 s.k. gemensamma kommentarer om pediatrika utvecklingsprogram som lämnats in till dem båda och som därför granskas av både EMA och FDA. Dessa kommentarer och diskussionerna mellan EMA och FDA är visserligen informella och inte bindande, men de har bidragit till att jämka samman åsikter och undvika motstridiga krav på de pediatrika utvecklingsprogrammen.

Men EMA och dess pediatrika kommitté, liksom företagen, måste fortfarande ta ställning till viktiga aspekter av läkemedelsutveckling trots att vissa uppgifter fortfarande saknas och diskussionerna baseras på antaganden och otillräckliga uppgifter. Detta är ett problem särskilt eftersom ett av syftena med de pediatrika utvecklingsprogrammen är att skapa rättslig klarhet om vad tillsynsmyndigheterna förväntar sig av företagen. Å andra sidan krävs det tidig planering så att den pediatrika utvecklingen på ett smidigt sätt kan integreras i den övergripande produktutvecklingen i stället för att komma in i efterhand. I princip bör det också leda till mer (kostnads)effektiv FoU, eftersom det till exempel gör det möjligt att ta med pediatrika patienter (t.ex. tonåringar) i prövningar med vuxna och att på ett tidigt stadium planera utvecklingen av formuleringar och på så sätt minska de övergripande utvecklingskostnaderna.

8. FLER KLINISKA PRÖVNINGAR PÅ BARN

Förordningen syftar till att säkerställa att det finns belägg för läkemedlens kvalitet, säkerhet och effekt innan de används av barn. Det betyder mer klinisk forskning avseende barn innan läkemedel godkänns. De uppgifter som finns visar på en märkbar

¹⁷ Riktlinjer för format och innehåll för ansökningar om godkännande eller ändring av ett pediatrikt prövningsprogram, begäran om undantag eller uppskov, kontroll av överensstämmelse samt kriterier för att utvärdera betydande studier (EUT C 338, 27.9.2014, s. 1).

ökning. Andelen kliniska prövningar som även omfattar barn i EU:s databas för kliniska prövningar EudraCT har ökat med 50 % mellan 2007 och 2016, från 8,25 % till 12,4 %. Dessutom har forskning avseende tidigare försummade barngrupper ökat avsevärt. Före förordningen bedrevs det knappt någon forskning avseende nyfödda inom läkemedelsutveckling.

Rent allmänt är EU-lagstiftningen tillräcklig för att säkerställa att pediatrik forskning är vetenskapligt giltig och etiskt försvarbar. Det är inte bara EMA:s pediatrika kommitté som tar hänsyn till dessa aspekter vid sin bedömning av de pediatrika prövningsprogrammen, utan också nationella etiska kommittéer och tillsynsmyndigheter som ansvarar för godkännande av enskilda kliniska prövningar.

Förordningen har främjat expertdiskussioner om den optimala utformningen av pediatrika prövningar. Det inbegriper initiativ till utbyte av god praxis och utveckling av nya vetenskapliga riktlinjer. En bidragande faktor har varit inrättandet av ett forskningsnätverk vid EMA (Enpr-EMA),¹⁸ som blivit så framgångsrikt att det nu sträcker sig utanför Europa, med deltagande av amerikanska, kanadensiska och japanska nationella och flerspecialiserade nätverk.

Fortsatt utveckling av innovativa prövningskoncept liksom modellerings- och simuleringsstrategier för att minska antalet deltagare som behövs i en studie har också främjats. Förordningen har också riktat uppmärksamheten mot debatten om vilken roll barn bör spela i samband med forskningsbeslut. Initiativen sträcker sig från bildandet av rådgivande grupper om unga människor till diskussioner om vilken information om kliniska prövningar som är lämplig att lämna till patienterna och deras föräldrar i praktiska frågor, t.ex. samtyckesblanketter.

Men pediatrika prövningar medför särskilda problem. Svårigheterna att rekrytera deltagare leder t.ex. ofta till att prövningarna tar längre tid att genomföra och slutföra. Pediatrika prövningar tenderar också att vara multicenterprövningar, ibland med bara några få patienter på varje prövningsställe, vilket kan skapa operativa problem, bl.a. med att kunna ha den personal och sakkunskap som behövs på plats. För att stödja infrastrukturen för pediatrika kliniska prövningar inleddes initiativet för innovativa läkemedel, ett EU-finansierat offentlig-privat partnerskap, i slutet av 2016 för att skapa ett hållbart europeiskt nätverk för pediatrika kliniska prövningar¹⁹.

Kommissionens initiativ nyligen att bilda europeiska referensnätverk²⁰ stöder virtuella nätverk med vårdgivare i hela Europa för att hantera komplexa eller sällsynta sjukdomar och tillstånd som kräver högt specialiserade behandlingar och samlade kunskaper och resurser. Vissa av de tematiska nätverk som ingår i projektet fokuserar särskilt på sällsynta sjukdomar hos barn. De kommer att främja samarbete och bana väg för ytterligare klinisk forskning som tidigare kanske inte gick att bedriva.

Förordningen har överlag inneburit ett uppsving för pediatrik forskning. Det är dock känt att sådan forskning är inriktad på produktutveckling. När det gäller vissa sjukdomar

¹⁸ Europeiska nätverket för pediatrik forskning vid Europeiska läkemedelsmyndigheten.

¹⁹ <https://www.imi.europa.eu/>

²⁰ I enlighet med artikel 12 i direktiv 2011/24/EU om tillämpningen av patienträttigheter vid gränsöverskridande hälso- och sjukvård, https://ec.europa.eu/health/cross_border_care/policy_en.

eller terapiområden saknas det fortfarande en mer ingående förståelse av den bakomliggande sjukdomen. Mer grundforskning om sjukdomarna i sig skulle underlätta och bilda underlag för lämplig produktutveckling. Förordningen utgör ingen garanti för detta utan det behövs ytterligare insatser och finansiering från offentliga och privata källor.

9. FRAMTIDA UTMANINGAR

Sättet att utveckla läkemedel kan ändras över tid till följd av vetenskapliga rön, teknisk utveckling och föränderliga affärsmodeller. Aktuella trender är stratifierad läkemedelsutveckling och individanpassad behandling, där man optimerar användningen av läkemedel genom att välja ut dem efter patientens genetiska profil så att patienten verkligen svarar på behandlingen. Det kan också tillkomma alltfler teknikföretag på marknaden som tillhandahåller teknikbaserat patientsstöd och teknikbaserade patienttjänster.

De flesta av dessa nya utvecklingsparadigm verkar vara helt förenliga med den mekanism som införts genom förordningen, men de kan påverka företagens beslut om vilka investeringar som ska prioriteras och hur de kliniska prövningarna ska utformas. På kort sikt kommer dessa trender knappast att påverka förordningen eftersom antalet nya läkemedel som är på gång är ovanligt stort med 45 nya aktiva substanser som väntas lanseras varje år till och med 2021. Förfarandet med pediatrika prövningsprogram måste dock vara tillräckligt flexibelt för att passa trenderna, samtidigt som det måste säkerställa att barn drar full nytta av nya begrepp som individanpassad behandling.

Mer på detaljnivå måste det också tas hänsyn till att en tillämpning av förordningen förutsätter att både EMA²¹ och medlemsstaterna avsätter betydande resurser genom att utse ledamöter till pediatrika kommittén och bidra till bedömningen av pediatrika prövningsprogram eller gamla eller nya pediatrika prövningsresultat som företagen lämnat in. Enligt förordningen kan sökandena använda dessa förfaranden utan avgift, vilket är en del av incitamenten för att få till stånd pediatrik utveckling. Det saknas belägg för att avgiftsfriheten har inverkat negativt på bedömningarnas kvalitet, men man vet än så länge inte hur systemet kommer att påverkas på lång sikt. I samband med sin pågående utvärdering av EMA:s avgiftssystem kommer kommissionen också att kontrollera kostnaderna för att bedöma de pediatrika prövningsprogrammen.

10. SLUTSATSER

Förordningen har haft en avsevärd inverkan på utvecklingen av pediatrika läkemedel i EU. Tack vare den har pediatrik läkemedelsutveckling blivit en integrerad del av den övergripande läkemedelsutvecklingen. Det skulle inte ha hänt utan särskild lagstiftning, vilket betonar hur viktig förordningen är. De åtgärder som vidtagits för att förbättra tillämpningen av förordningen har med tiden ökat dess effektivitet.

Ur ett samhällsekonomiskt perspektiv har förordningen gett över lag positiva resultat som visar att det är lämpligt att investera direkt i att förbättra tillgången på läkemedel för barn. Kombinationen av skyldigheter och belöningar verkar fungera för att få företagen

²¹ I enlighet med artikel 48 i förordningen använder EMA det bidrag som det får från EU-budgeten till sin pediatrika verksamhet.

att utveckla pediatrika läkemedel. Ändå beviljades belöningar bara för 55 % av de slutförda pediatrika prövningsprogrammen, och fallen av över- eller underkompensation tyder på att det nuvarande systemet har vissa begränsningar. Dessutom har PUMA med sin särskilda belöning inte levt upp till förväntningarna.

Den ökade pediatrika forskningen och antalet nya produkter med särskilda pediatrika indikationer är uppmuntrande och kommer så småningom att leda till minskad off label-användning av läkemedel för vuxna i barnpopulationen. Dessa positiva resultat är dock inte jämnt fördelade bland de olika terapiområdena, utan är koncentrerade till vissa av dem och ofta kopplade till forskningsprioriteringar avseende vuxna och inte barn.

Detta visar att förordningen fungerar bäst på områden där behoven av läkemedel för vuxna och för barn överlappar varandra. Däremot har det sällan gjorts några större terapeutiska framsteg när det gäller sjukdomar som är sällsynta och/eller bara förekommer hos barn och som i många fall omfattas av lagstiftningen om sär läkemedel. Man måste närmare undersöka varför så är fallet och varför belöningen för sär läkemedel i en del fall inte fungerar som drivkraft för pediatrik utveckling på samma sätt som för utvecklingen av sär läkemedel för vuxna.

Därför tänker kommissionen, innan den föreslår några ändringar, närmare undersöka den kombinerade effekten av förordningen om sär läkemedel och förordningen om läkemedel för pediatrik användning, genom en gemensam utvärdering av dessa två rättsakter som syftar till att stödja läkemedelsutveckling i grupper med särskilda behov. Med tanke på att de brister som konstateras i föreliggande rapport ofta rör barnsjukdomar som också klassificerats som sällsynta sjukdomar, behövs det kombinerade insatser för att man vid behov ska kunna anpassa rätt parametrar.

Rapporten är inte en slutetapp utan ett viktigt led i debatten om en gemensam syn på de framtida parametrarna när det gäller pediatrika läkemedel och sär läkemedel. Den ytterligare utvärderingen till stöd för denna process syftar till att få fram resultat senast 2019, så att nästa kommission kan fatta underbyggda beslut om tänkbara politiska alternativ. Resultaten av utvärderingen av förordningen om tilläggsskydd kommer också att kunna beaktas vid utvärderingen av förordningen om läkemedel för pediatrik användning.

Under tiden har kommissionen åtagit sig att följa en positiv agenda med konkreta åtgärder för att vid behov förenkla nuvarande ansökningsförfarande och tillämpning tillsammans med EMA²². Detta innefattar

- större öppenhet när det gäller nya produkter som godkänns med pediatrika indikationer,
- analys av erfarenheterna av uppskov och eventuella förändringar av praxis för att säkerställa att de pediatrika prövningsprogrammen slutförs snabbare,
- översyn av förfarandena och förväntningarna när det gäller hantering av ansökningar om pediatrika prövningsprogram och vid behov anpassning av kommissionens riktlinjer,
- undersökning av möjligheterna att föra en öppen diskussion om de pediatrika behoven med alla relevanta parter, såsom den akademiska världen, vårdgivare,

²² I detta sammanhang måste det kanske tas hänsyn till prioriteringar i kontinuitetshanteringen till följd av EMA:s omlokalisering.

patienter/omsorgsgivare, nätverk för pediatrika kliniska prövningar, industrin och lagstiftarna,

- regelbundna uppdateringar om utveckling och trender i fråga om pediatrika läkemedel i EU, och
- främjande av internationellt samarbete och harmonisering.

Kommissionen kommer dessutom att stödja högkvalitativ vård och forskning när det gäller barn genom projekt som de europeiska referensnätverken, som kopplar samman vårdgivare med olika kompetenscentrum. Dessa nätverk kan på kort sikt väsentligt förbättra tillgången till diagnos och behandling och göra skillnad för barns hälsa.