

Ny EU-lov – en bedring for norske barn?

En ny EU-lov skal bidra til bedre medikamentell behandling av barn. Dette er historisk. Siden 1997 har EU arbeidet med et nytt og omfattende lovverk. Det trådte i kraft i januar 2007. Loven har full gyldighet også i Norge gjennom EØS-avtalen, men etter mer enn to år har lite skjedd i vårt land.

> Se også side 1731

Betty Kalikstad

betty.kalikstad@medisin.uio.no
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo
og
Barneklivnikken
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
0027 Oslo

Den nye EU-loven slår fast at bruken av medisiner som ikke er godkjent for barn utgjør en trussel mot deres helse (1). Formålet med loven er å bidra til bedre helse for Europas barn. Loven omfatter tiltak og oppgaver fordelt mellom det europeiske legemiddelverket (EMA) og de nasjonale myndigheter. Virkemidlene er mer og bedre forskning, forbedret informasjon og økt vekt på utvikling og godkjenning av medisiner til barn.

Bruk utenfor indikasjon

Hittil har det ikke vært hjemmel i lovverket for å kreve studier som inkluderer barn i de tilfeller der barn kan ha potensiell nytte av et medikament. Konsekvensene har derfor vært at barn behandles med medisiner som ikke er godkjent for dem – eller med medisiner godkjent for helt andre indikasjoner og som gis i en annen dose, med annen dosehyppighet eller på en annen måte enn det legemidlet er godkjent for (2, 3). Slik bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon («off-label»-bruk) er svært vanlig, særlig for de yngste barna og for barn som trenger behandling i sykehus.

Internasjonal prosess

Det europeiske fellesskap har siden 1965 arbeidet for felles legemiddelordninger og med bindende fellesvedtak fra 1995, da EMA ble etablert (e-tab 1). En såkalt sentral prosedyre ble innført for offentlig godkjenning av nye medisiner (4). Revisjoner er gjort uten at man har tatt hensyn til barn.

I 1994 tok legemiddelverket i USA initiativ til en regulering for medisiner til barn (5). Før det fantes det ingen begrensninger for bruk utenfor godkjent indikasjon eller administrasjonsmåte og heller ingen krav til den farmasøytiske industri om å iverksette pediatriske studier.

I 1996 fikk Europa retningslinjer for legemiddelutprøvinger på barn i regi av EMAs vitenskapelige komité (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) (6). For første gang ble to viktige prinsipper gjort klart – barn skal klassifiseres i aldersbestemte grupper (fig 1), og kliniske studier skal relateres til medikamenttypen egnet for den bestemte gruppen. Kompleksiteten i barnepopulasjonen ble dermed anerkjent og tydeliggjort.

Da man i USA i 1997 vedtok et lovverk for å stimulere til legemiddelstudier på barn, vakte dette oppmerksomhet i Europa. Senere samme år ble det avholdt en rundebordskonferanse i EMA, hvor man anbefalte tilsvarende tiltak i Europa.

Proessen videre ble lang. Først i 2000 ble saken påskyndet i EU-rådet. Retningslinjene for legemiddelstudier for barn ble oppdatert i én felles europeisk, amerikansk og japansk veiledning. Ettersom disse landene står for størstedelen av utviklingen og produksjonen av legemidler, var det naturlig å initiere et samarbeid mellom dem. Kort tid etter ble Canada, Australia, de nordiske landene og WHO også omfattet av retningslinjene.

Det har vært reist spørsmål ved hvorvidt slike retningslinjer bidrar til utvidet godkjenning av legemidler til barn siden dette likevel ikke følges opp av en bindende lovgivning. I 2001 ble det derfor opprettet en pediatrisk ekspertgruppe, underlagt EUs vitenskapelige legemiddelkomité (Paediatric expert group, PEG), som skulle forbedre retningslinjene for legemiddelstudier på barn og klargjøre forskningsbehovet innen pediatrisk farmakoterapi. Siste versjon av retningslinjene ble vedtatt juli 2002.

Men disse var ikke juridisk bindende, og resultatet ble ingen bedring i informasjonen om medisiner til barn. EU-kommisjonen ble bedt om å utrede tiltak for å bedre situasjonen. Under høringene kom det inn ca. 130 kommentarer – med rimelig balanse mellom industri, regulerende myndigheter og vitenskapelige foreninger. Forslaget til den nye lovgivningen ble godkjent i september 2004.

De nye EU-tiltakene


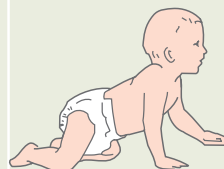
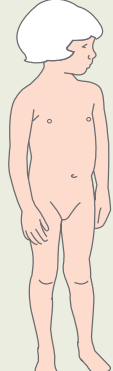
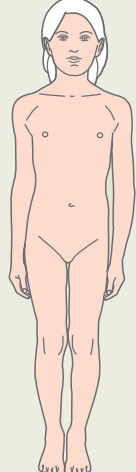

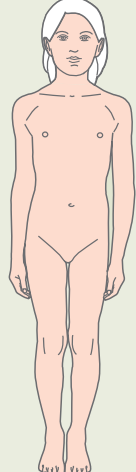
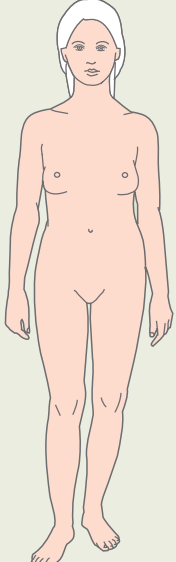
Behandlingen i EU har vært tidkrevende. Dette har medført at lovgivningen i Europa kommer omtrent ti år etter den amerikanske (e-tab 1). Det var flere runder med gjennomgang av lovtaksten både i EU-parlamentet og i EU-rådet fra 2004 til juni 2006 før den ble vedtatt i desember 2006 med krav om innføring tre uker etter offentliggjøringen. Sommeren 2007 ble det opprettet en pediatrisk komité (Paediatric Committee, PDCO) i EMA. Den har fått en svært sentral og aktiv rolle. Komiteen vurderer alle aspekter ved medikamentell behandling av barn.

Nytt er også innføringen av en regulatorisk bestemmelse, kalt pediatrisk undersøkelsesplan (paediatric investigation plan, PIP). For nye og patentbeskyttede medisiner må legemiddelprodusentene legge frem data fra pediatriske studier samtidig med innlevering av søknad for markedsførings-tillatelse. Det samme må de gjøre når de søker om markedsføringstillatelse for nye indikasjoner, doser eller administrasjonsformer. Om det dreier seg om et legemiddel som søkes godkjent for voksne, men som barn også kan ha nytte av, må produsenten søke om unntak eller utsettelse i påvente av barnedata for å unngå en forsinkelse for andre befolkningsgrupper.

Når det gjelder allerede eksisterende legemidler som ønskes godkjent for en barneindikasjon, er produsenten forpliktet til å markedsføre dem med denne indikasjonen senest to år etter godkjenningen.

Medikamenter som blir godkjent til bruk hos barn, skal merkes med et spesielt symbol som skal vise at de har vært gjennom den pediatriske godkjenningsprosedyren. Disse vil bli kalt barnemedisiner.

EU har valgt å gå for et konsept der utvikling av alle slags medisiner for voksne som også potensielt kan være til nytte for barn, skal være integrert i utviklingen av medisiner for voksne. Alle søknader om utvikling av medisiner eller fornyet markedsførings-

Nyfødte 0 – 28 dager		Spedbarn og småbarn	Barn		Tenåringer
Premature	Terminbarn		2 – 5 år	6 – 12 år	13 – 18 år
< 37 uker	40 uker	29 dager – 23 måneder			
					
					

Figur 1 Retningslinjer for inndeling av barn i aldersrelaterte grupper

tillatelse må gjennomføres i henhold til undersøkelsesplanen (PIP), behandles av EUs vitenskapelige legemiddelkomité (CHMP) og vurderes av den pediatrike komité (PDCO). Komiteen skal ta stilling til om to forhold er oppfylt – studiene bør gjennomføres bare hvis det innebærer en mulig terapeutisk fordel for barn, og kravet til studier for barn skal ikke hindre godkjenning av medisiner for andre pasientgrupper.

Legemiddelstudier på barn som leder til markedsfordeler, skal vurderes av den pediatrike komiteen. Alle subgrupper i barnepopulasjonen skal tilgodeses ved at den pediatrike undersøkelsesplanen (PIP) støtter opp om dette i diskusjoner om indikasjon, utvikling og formulering av legemidler for hver enkelt aldersgruppe (fig 1). Produsenten blir belønnet med ytterligere seks måneders markeds eksklusivitet uansett om studien fører til barneindikasjon eller ikke når de følger den pediatrike undersøkelsesplanen. Formuleringer tilpasset barn skal inkluderes.

For gamle medisiner vil produsenten kunne søke om en ny type markedsføringstillatelse (Paediatric Use Marketing Authorisation, PUMA). Fordelen er at samme preparatnavn kan brukes, i tillegg til belønningen om ti års databeskyttelse. For såkalt smale legemidler (orphan drugs) der pasientgruppene er for små til at de er kommersielt interessante, kan produsenten søke om forlengelse av eksklusivitetstiden fra ti til 12 år – uansett om studiene fører til en pediatrik godkjenning eller ikke.

To år etter lovens ikrafttredelse blir all bruk av medisiner til barn registrert for hvert enkelt medlemsland. Videre vil alle nasjonale tiltak som gjelder forskning og utviklingsarbeider knyttet til medikamentell behandling av barn, bli registrert og offentliggjort.

Forskjellene internasjonalt

USAs lengre erfaring med medikamentell behandling av barn har gitt resultater i form av etablering av forskningsenheter (Pediatric Pharmacology Research Units, PPRU). Det er enighet om satsingsområder, prioriteringer og tilnærming til forskning, utvikling og innovasjon (7).

Ut fra erfaringene i USA vil vi forvente forbedringer i legemiddeltilbudet for barn med den nye EU-loven. Fra 1998 til 2004 ble ca. 100 legemidler i USA godkjent eller fikk utvidet pediatrik bruksområde. Men ingen av disse fikk automatisk bruksområde for barn i Norge. Til sammenlikning ble det i perioden 1995 til medio 2001 godkjent 120 nye substanser i Europa via sentral EU-prosedyre, av disse hadde 70 potensiell verdi for barn. Men kun 32 ble godkjent for barn, hvorav 15 for spesielle aldersgrupper (8).

Global utvikling

I løpet av 2008 hadde den pediatrike komiteen som oppgave å kartlegge behandlingsbehovene for barn samt å arbeide for å styrke samarbeidet med bl.a. pasient- og foreldreorganisasjoner. Videre vil de etab-

lere en struktur for kontakter med pediatrike forskningsnettverk (4). Meningen er at man i fellesskap skal kunne dra veksler på den faglige ekspertisen i Europa ved å knytte nettverk og enkeltforskere til seg. EMEA ønsker også samarbeid med de amerikanske legemiddelmyndighetene i håp om at EU-loven kan bidra til globale effekter på sikt. I desember 2007 startet WHO en fem-årig global kampanje, «Make medicines child size», som støtte til EU-tiltakene og med felles mål for verdens barn.

Begrensninger

Dette omfattende prosjektet krever samarbeid mellom flere aktører som EMEA, EU-kommisjonen og medlemsstatene. Fortsatt er det knyttet usikkerhet til arbeidsbelastningen for EMEA, som nå har fått mange oppgaver. Bare etableringen av nettverksstrukturen samt å få denne til å fungere vil naturlig nok få konsekvenser for ressursvurderingene i organisasjonen.

Forhåpningene om en rask forbedring av situasjonen var store med det foreslåtte tiltaket om midler til forskning som medlemslandene skulle motta og legemiddelutvikling som følge av den nye EU-loven. I siste runde ble dette tiltaket fjernet. Sannsynligvis ville kostnadene blitt altfor omfattende. Skuffelsen i fagmiljøet var stor.

I stedet har EU overført ansvaret for forskning innen medikamentell behandling av barn til medlemslandene. Utviklingen i Europa går i retning av etablering av nyfødtdfarmakoterapi og barnemedisinsk

farmakoterapi som et nytt kompetanseområde (9). Selv om EU-loven tar grep om legemiddeltilbudet til barn, kan legemiddelindustrien alene ikke bidra til økt kunnskap. Oppfordringene går derfor både til industrien og til det akademiske miljøet slik at forskning, kliniske studier og utprøvinger av legemidler til barn samt innovasjon kan bli en realitet. Slik mener man at EU-loven kan bidra til økt kunnskap og utvikling av nye legemidler på sikt. Men det er en hake ved denne tilnærmingen – en slik realisering vil kreve betydelig vilje til tiltak på nasjonalt plan for å møte behovene for kunnskapsheving. Uten politisk vilje og et skikkelig økonomisk løft kan dette ikke gjøres.

Betydning for Norge?

Mest sannsynlig vil det ennå ta lang tid før vi får nyutviklede og godkjente medisiner for barn. Riktignok vil det etter hvert komme flere barnemedisiner på markedet merket med det nye symbolet også i Norge. Med den nye EU-loven blir EU-godkjente legemidler for barn fra 2007 automatisk godkjent i Norge gjennom EØS-avtalen. Da vil norske barneleger slippe å søke om registreringsfritak.

Men forbedringen gjelder bare de nye EU-godkjente medisinene. Når det gjelder de medisinene vi allerede bruker som ikke har en slik barnegodkjenning, vil situasjonen forbli uforandret, dvs. ingen ny kunnskapsøkning for å dekke de store kunnskapshullene. Medisiner med den amerikanske eller den europeiske godkjenningen er ikke automatisk blitt godkjent for barn i Norge. De må vurderes på nytt av Statens legemiddelverk, og ikke alle slipper igjennom. På grunn av manglende alternativer er konsekvensen at norske barn likevel får disse medisinene. Myndighetene har visst om dette uten å foreta seg noe. Hadde de lagt til rette for kliniske studier, ville vi i dag hatt norske data som kunne ha bidratt til økt sikkerhet for norske barn.

Hva gjenstår?

I første rekke gjenstår det å få EU-direktivet implementert i norsk lovgivning. Det skulle vært gjort, men er utsatt, og derfor er aktuelle EU-godkjente legemidler til barn satt på vent.

Selv om utviklingen går i riktig retning, gjenstår mye. Det er et etterslep som det vil ta tid å dekke. Når det gjelder de legemidlene vi mangler dokumentasjon på som brukes hos barn i Norge, må det derfor ny forskning til (9). Vi trenger kliniske studier for å øke kunnskapen om sikker behandling. Det er stort behov for øremerkede midler og incentiver slik at opplæringstiltak for helsepersonell, kliniske studier, utvikling av forsøkssentre og informasjonstøtte til dokumentert legemiddelbehandling for barn kan bli mulig også i Norge (10).

Et samarbeid mellom det akademiske og

det kliniske miljøet vil være nødvendig, noe som allerede er etablert i en rekke europeiske land. Denne forskningen krever spesialkompetanse innen farmakokinetikk og farmakodynamikk hos barn. Barn utvikles kontinuerlig, og det er derfor et stort behov for kliniske og populasjonsfarmakokinetiske studier med barn i ulike aldre og med ulike sykdomstilstander.

Selv om den nye EU-loven ivaretar hensynet til barna ved å pålegge industrien å gjøre studier, må myndighetene også vise til at det gjøres kliniske studier på sykehusene i den reelle situasjonen for barnet. Resultatene fra barnestudier vil noen ganger komme samtidig med de nye preparatene, andre ganger først etter at medikamentet er ute på markedet. Mulighetene for nyskaping her i landet er også store – med samarbeidserfaringer mellom tekniske og medisinske sentre – så sant mulighetene gis.

En ny utfordring i Norge vil også være de økte kostnadene for nye EU-godkjente legemidler. Debatten er viktig å ta i god tid for å unngå å komme i en situasjon der sykehusene ikke har tilstrekkelig økonomi til innkjøp av slike medisiner til barn. Så lenge vi ikke kan dokumentere viktige forhold ved bruken av de medisinene vi har i dag, vil vi fortsette med behandling der vi ikke vet nok om virkninger, bivirkninger og langtidseffekter. Dette vil sette den enkelte lege i en vanskelig situasjon både juridisk og moralsk (lojalitet overfor arbeidsgiver og barna) – det å måtte ta valget mellom et billig ikke-godkjent preparat versus et godkjent barnemedikament. Legene bør ikke utsettes for slike dilemmaer.

Konklusjon

Utvikling av flere legemidler til barn står sentralt i den nye EU-loven. Loven er basert på gulrot-og-pisk-prinsippet overfor legemiddelprodusenter og nasjonale myndigheter – tilsvarende forholdene i USA. Utviklingen er i gang, men det er langt igjen. I EU-tiltakene forventes støtten til forskning å utgå fra det enkelte land. I dag har vi en forsinkelse av nødvendig kunnskap om legemidler som brukes hos barn i Norge. Derfor bør forskning på eksisterende legemidler ha høy prioritet. Norske myndigheter bør være forberedt på denne utviklingen og på kravene som blir stilt. De må følge opp loven, samarbeide og evaluere behandlingseffekter og forskningsresultater sammen med fagmiljøene. To år etter at EU-loven ble godkjent er den ennå ikke implementert her i landet. Øremerkede midler til klinisk forskning og kunnskapsheving trengs for å løse konkrete utfordringer, slik at barn i Norge også kan få trygg medikamentell behandling.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren er president og styremedlem i den internasjonale foreningen ESDP, European Society for Developmental Perinatal and Paediatric Pharmacology.

e-tab 1 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

1. Den nye EU-loven om legemidler til barn. EMEA 27.1.2007. Regulation (EC) No 1901/2006. www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm [14.5.2009].
2. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 80: F142–5.
3. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. BMJ 2000; 320: 79–82.
4. Saint-Raymond A, Seigneuret N. Medicines for children: time for Europe to act Paediatr Perinat Drug Ther 2005; 6: 142–6.
5. FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Pediatric Drug Development. www.fda.gov/cder/pediatric/index.htm [29.4.2005].
6. European Medicines Agency Human Medicines Evaluation Unit; Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children. Federal Register 9.5.1997 [62 FR 25692]. www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/emeaar/00ar97en.pdf [14.5.2009].
7. Giacoia GP, Mattison DR. Newborns and drug studies: The NICHD/FDA newborn drug development initiative. Clin Ther 2005; 27: 796–813.
8. t'Jong GW, Stricker BHCh, Choonara I, van den Anker JN Lack of effect of the European guidance on clinical investigation of medicines in children. Acta Paediatr 2002; 91: 1233–8.
9. Kalikstad B, Gramstad L. Medisin for de store – og for de små? Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 1470.
10. Kalikstad B, Westergren T. Medisiner til barn – når nødløsninger blir rutine. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 930–2.

Manuskriptet ble mottatt 2.9. 2008 og godkjent 14.5. 2009. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.