EUROPA-
KOMMISSIONEN

Bruxelles, den 24.6.2013
COM(2013) 443 final

# RAPPORT FRA KOMMISSIONEN TIL EUROPA-PARLAMENTET OG RÅDET

## Bedre medicin til børn — fra idé til virkelighed

## Generel rapport om erfaringerne med anvendelsen af forordning (EF) nr. 1901/2006 om lægemidler til pædiatrisk brug

(EØS-relevant tekst)

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

**Bedre medicin til børn — fra idé til virkelighed**

**Generel rapport om erfaringerne med anvendelsen af forordning (EF) nr. 1901/2006 om lægemidler til pædiatrisk brug**

(EØS-relevant tekst)

## 1. INDLEDNING

"Bedre medicin til børn" var den ambitiøse titel på et høringsdokument fra februar 2002, hvori Kommissionen fremlagde sin vision for reguleringsarbejdet inden for pædiatriske lægemidler[1]. På daværende tidspunkt var mange af de lægemidler, der blev anvendt til børn, ikke blevet undersøgt eller godkendt specifikt til børn. Lægerne var ofte henvist til at anvende lægemidler, der var godkendt til voksne, men i andre doseringer med heraf følgende risiko for manglende virkning og/eller bivirkninger.

Høringsdokumentet tog afsæt i en diskussionsproces, som blev indledt i 1997 med en rundbordssamtale hos Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og strakte sig over fem år, og dannede grundlag for den efterfølgende retsakt. Det skitserede mange af de foranstaltninger, der findes i pædiatriforordningen (Europa-Parlamentet og Rådets forordning (EF) nr. 1901/2006 om lægemidler til pædiatrisk brug[2], i det følgende benævnt "forordningen").

Forordningen blev vedtaget den 12. december 2006 ca. fem år efter høringsdokumentet. Den trådte i kraft den 26. januar 2007, og dens vigtigste bestemmelser blev anvendt fra henholdsvis den 26. juli 2008 (artikel 7) og den 26. januar 2009 (artikel 8).

Fem år senere er tiden kommet til at gøre status over udviklingen og aflægge rapport til Europa-Parlamentet og Rådet om erfaringerne med forordningen i overensstemmelse med artikel 50, stk. 2. Kan vi allerede nu konstatere, at der er kommet "bedre medicin til børn"?

Denne rapport er underlagt visse begrænsninger og giver derfor ikke det endegyldige svar på dette spørgsmål. Den bør betragtes som en foreløbig rapport, der giver et første indtryk af de erfaringer, der er gjort. I betragtning af den tid, det tager at udvikle lægemidler, vil det tage mindst ti år at få det fulde overblik over lovgivningens konsekvenser. Denne faktor er der allerede taget højde for i lovgivningen, som kræver, at Kommissionen aflægger en anden og mere omfattende rapport i 2017, der i overensstemmelse med forordningens artikel 50, stk. 3, skal indeholde en analyse af, hvilke økonomiske konsekvenser belønningerne og incitamenterne har haft, samt en analyse af forordningens indvirkning på folkesundheden med henblik på at foreslå eventuelle nødvendige ændringer. Det er dog muligt at foretage visse analyser og drage visse foreløbige konklusioner allerede nu.

Dette dokument er udarbejdet i samråd med medlemsstaterne, EMA og de berørte parter. Kommissionen har især sat pris på "femårsrapporten til Europa-Kommissionen", der beskriver

[1] http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf.

[2] EUT L 378 af 27.12.2006, s. 1, ændret ved Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1902/2006 af 20. december 2006, EUT L 378 af 27.12.2006, s. 20.

EMA's og Det Pædiatriske Udvalgs holdninger[3] og indeholder svarene fra den offentlige høring, som Kommissionen gennemførte i slutningen af 2012[4].

## 2. PÆDIATRIFORORDNINGEN

I 2010 var ca. 21 % af europæerne børn, hvilket svarer til mere end 100 mio. mennesker. Børn er en sårbar gruppe, som udviklingsmæssigt, fysiologisk og psykologisk adskiller sig fra voksne. De er ikke bare "små voksne". Det gør det særlig vigtigt at iværksætte alders- og udviklingsrelateret forskning og sørge for, at der findes egnede lægemidler.

Undersøgelser foretaget før forordningens vedtagelse viste, at over 50 % af de lægemidler, der blev anvendt til børn, ikke var blevet afprøvet til brug for denne særlige aldersgruppe. Det var desuden kun få lægemidler, der var udviklet specifikt med tanke på børn. Virksomhederne havde allerede udviklet lægemidler til behandling af forskellige sygdomme, før pædiatriforordningen blev vedtaget, bl.a. til immunisering af børn ved hjælp af vaccine. Udbuddet af børneegnede lægemidler var dog generelt utilfredsstillende. Forordningen blev derfor set som et middel til at råde bod på det utilstrækkelige antal velegnede og godkendte lægemidler med passende dosering og lægemiddelform til behandling af tilstande hos børn i Den Europæiske Union (EU).

Der er flere grunde til den manglende børnemedicin. Det ville dog være forkert at lægge hele skylden på medicinalvirksomhederne for ikke at have iværksat tilstrækkelig forskning og udvikling (FoU) for at tilpasse lægemidler til den pædiatriske befolkningsgruppes behov. Virksomhederne har længe været tilbageholdende på grund af det generelle sociale og etiske paradigme om, at børn bør beskyttes mod klinisk forskning. I løbet af de seneste tyve år er der dog sket et skred, så der nu er generel enighed om, at klinisk forskning er nødvendig for at beskytte børn bedre.

Økonomiske faktorer har gjort det mindre attraktivt at investere i pædiatrisk FoU i forhold til at opnå et rimeligt afkast af investeringen. Børn er ikke en homogen undergruppe. Der findes forskellige delgrupper lige fra for tidligt fødte til teenagere med forskellige biologiske og farmakologiske egenskaber. Aldersspecifik forskning gør processen dyrere og mere kompliceret for de organisationer, der er aktive i sektoren.

Men manglen på særligt afprøvede lægemidler gav ofte ikke sundhedspersoner andre muligheder end at anvende off label-medicin, hvilket medførte en ikke ubetydelig risiko for manglende virkning eller bivirkninger. Denne situation stemte ikke overens med det overordnede mål om at forsyne hele EU's befolkning med kvalitetslægemidler.

For at løse dette problem er der i forordningen indført et system baseret på forpligtelser, belønninger og incitamenter foruden en række horisontale foranstaltninger, som skal sikre, at der løbende forskes i, udvikles og godkendes lægemidler med henblik på at opfylde børns terapeutiske behov. I modsætning til forordningen om lægemidler til sjældne sygdomme[5], der kun indeholder incitamenter, har pædiatriforordningen direkte indvirkning på virksomhedernes FoU-udgifter. Det er stadig virksomhederne, der står for udviklingen af lægemidler, men de tvinges til at overveje, om de lægemidler, de udvikler, kan anvendes til børn.

---

3 5-year report to the European Commission — General report on experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation, udarbejdet af Det Europæiske Lægemiddelagentur og Det Pædiatriske Udvalg, der hører under EMA, http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf.

4 http://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines/developments/2013_paediatric_pc_en.htm.

5 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.

De vigtigste formål med forordningen er:

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

De vigtigste foranstaltninger, der indgår i forordningen, er:

- nedsættelse af et sagkyndigt udvalg under EMA: Det Pædiatriske Udvalg
- krav om, at virksomhederne indsender data om brug af lægemidler til børn i henhold til en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan, når der ansøges om markedsføringstilladelse for lægemidler og sortimentsudvidelser for eksisterende patentbeskyttede lægemidler
- en ordning med dispensation fra dette krav for lægemidler, der ikke forventes at være til gavn for børn, og en ordning med udsættelse for opfyldelse af kravet for at sikre, at lægemidler kun afprøves på børn, når det er sikkert at gøre det, og for at forhindre, at kravene forsinker godkendelsen af lægemidler til voksne
- en belønning for opfyldelse af kravet i form af en forlængelse af det supplerende beskyttelsescertifikat med seks måneder
- en 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 EU's forordning om lægemidler til sjældne sygdomme
- en ny type markedsføringstilladelse – markedsføringstilladelsen til pædiatrisk brug (PUMA) – der skal føre til udvikling af nye pædiatriske indikationer for ikke-patenterede lægemidler
- foranstaltninger til at forbedre virkningen af eksisterende undersøgelser om lægemidler til børn
- en EU-opgørelse over børns terapeutiske behov, der skal danne rettesnor for forskningen i samt udviklingen og godkendelsen af lægemidler
- et EU-netværk af investigatorer og forsøgscentre, der kan udføre den krævede FoU
- en ordning, hvor EMA yder gratis videnskabelig rådgivning til industrien
- en offentlig database vedrørende pædiatriske undersøgelser
- en bestemmelse om EU-finansiering af forskning til fremme af udvikling og godkendelse af ikke-patenterede lægemidler til børn.

EMA og Det Pædiatriske Udvalg har ifølge forordningen det primære ansvar for at håndtere pædiatriske undersøgelsesplaner, udsættelser og fritagelser. Det betyder, at agenturet har fået konkrete beslutningskompetencer.

Driftsomkostningerne i forbindelse med pædiatriforordningen dækkes til dels af et bidrag fra EU-budgettet (jf. tabel 8), eftersom dets generelle aktiviteter ikke er gebyrgivende. I perioden 2007-2012 udgjorde bidraget fra EU-budgettet over 39 mio. EUR. Herudover bidrager de kompetente nationale myndigheder i medlemsstaterne med naturaldelser, bl.a. i form af personaletid til vurdering af pædiatriske undersøgelsesplaner (jf. tabel 12).

## 3. VIGTIGE MILEPÆLE I FORORDNINGENS GENNEMFØRELSE

For at kunne gennemføre pædiatriforordningen korrekt var det nødvendigt at træffe supplerende foranstaltninger og iværksætte yderligere tiltag som fastsat i lovgivningen.

Agenturet gennemførte forordningen i tide. Det Pædiatriske Udvalg blev nedsat som planlagt og afholdt sit første møde den 1. og 2. juli 2007 og har siden mødtes hver måned. Kommissionens retningslinje om form og indhold af ansøgninger om godkendelse af en

pædiatrisk undersøgelsesplan (artikel 10) blev offentliggjort i september 2008[6]. Agenturet fastlagde de procedurer og den database, der var nødvendig for at foretage videnskabelig evaluering af pædiatriske undersøgelsesplaner og for at træffe afgørelser på grundlag af forordningen.

Det Europæiske Netværk for Pædiatrisk Forskning under EMA (Enpr-EMA) blev oprettet, efter at EMA's bestyrelse havde vedtaget gennemførelsesstrategien i 2008. Netværket blev lanceret i 2009 og har afholdt regelmæssige møder siden 2010 (artikel 44).

Resultaterne fra undersøgelsen af den måde, hvorpå lægemidler aktuelt anvendes i den pædiatriske befolkningsgruppe inden for EU, blev offentliggjort i december 2010[7] (artikel 42) og dannede grundlag for opgørelsen over terapeutiske behov (artikel 43).

I marts 2011 blev EU-databasen vedrørende kliniske forsøg (EudraCT) ændret og gjort offentligt tilgængelig via det offentlige websted "clinicaltrialregister.eu" med hensyn til protokolrelaterede oplysninger om pædiatriske forsøg, der er omfattet af pædiatriske undersøgelsesplaner eller forelagt i henhold til artikel 46. Oplysninger om resultaterne ventes at foreligge ved udgangen af 2013. I den forbindelse udstedte Kommissionen i 2009 retningslinjer for, hvilke oplysninger vedrørende pædiatriske kliniske forsøg der skal registreres i EudraCT, og hvilke oplysninger der skal gøres offentligt tilgængelige af EMA[8]. I 2012 og 2013 fulgte yderligere specifikationer om forelæggelse og offentliggørelse af resultatrelaterede oplysninger[9] og datafelternes format[10] (artikel 41). Med forbehold af bekræftende meddelelse fra agenturet skal sponsorer af kliniske forsøg straks forelægge alle resultater af pædiatriske forsøg for EMA, uanset om de har fundet sted inden for eller uden for EU, for at de kan offentliggøres i "clinicaltrialregister.eu"[11].

Kommissionens forordning (EF) nr. 658/2007[12] blev ændret i 2012[13] (artikel 49) for at give Kommissionen mulighed for at pålægge økonomiske sanktioner for overtrædelser af pædiatriforordningen.

Med hensyn til bestemmelsen om, at lægemidler med en pædiatrisk indikation skal mærkes med et symbol (artikel 32), rådede Det Pædiatriske Udvalg Kommissionen til ikke at benytte et sådant symbol, fordi forældre eller plejepersonale kan misforstå, hvad symbolets præcise betydning er. Det var årsagen til, at Kommissionen i 2008 underrettede aktørerne om, at det ikke var i stand til at vælge et symbol.

Når eksisterende lægemidler godkendes med en ny pædiatrisk indikation i overensstemmelse med kravene i forordningen, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen markedsføre lægemidlet med den nye pædiatriske indikation inden for to år. I 2013 oprettede agenturet derfor et register[14] over de gældende frister (artikel 33).

---

6 Meddelelse fra Kommissionen — Retningslinje om form og indhold af ansøgninger om godkendelse eller ændring af en pædiatrisk undersøgelsesplan og anmodninger om dispensationer eller udsættelser, EUT C 243 af 24.9.2008, s. 1.

7 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf.

8 EUT C 28 af 4.2.2009, s. 1.

9 Kommissionens retningslinjer — for forelæggelse og offentliggørelse af resultatrelaterede oplysninger om kliniske forsøg med henblik på gennemførelse af artikel 57, stk. 2, i forordning (EF) nr. 726/2004 og artikel 41, stk. 2, i forordning (EF) nr. 1901/2006, EUT C 302 af 6.10.2012, s. 7.

10 http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2013_01_22_tg_en.pdf.

11 https://www.clinicaltrialsregister.eu.

12 Kommissionens forordning (EF) nr. 658/2007 af 14. juni 2007 om økonomiske sanktioner for tilsidesættelse af visse forpligtelser i forbindelse med markedsføringstilladelser udstedt i henhold til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004, EUT L 155 af 15.6.2007, s. 10.

13 Rådets forordning (EU) nr. 488/2012 af 8. juni 2012, EUT L 150 af 9.6.2012, s. 68.

14 Register over frister for markedsføring af et lægemiddel (EMA/137292/2013).

Pædiatriforordningen er desværre endnu ikke blevet indarbejdet i aftalen om Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde, fordi det ikke er lykkedes for EU og de tre EØS-EFTA-stater – Island, Liechtenstein og Norge – at nå til enighed om passende tilpasningsvilkår, navnlig i forhold til forordningens artikel 49, stk. 3.

## 4. DE VIGTIGSTE RESULTATER

### 4.1. Bedre og mere sikker forskning

Før pædiatriforordningen trådte i kraft, betragtede mange medicinalvirksomheder den voksne befolkning som deres vigtigste marked. Der foregik meget lidt eller slet ingen forskning i mulighederne for at anvende lægemidler til voksne til den pædiatriske befolkningsgruppe. Denne situation har ændret sig fundamentalt på grund af de forpligtelser, som forordningen medfører, og som har tvunget virksomhederne til at screene hvert nyt lægemiddel (til voksne) for dets potentielle pædiatriske brug. Feedback fra virksomhederne bekræfter, at der er sket et grundlæggende skift i kulturen: Virksomhederne opfatter nu den pædiatriske udvikling som en integreret del af den samlede udvikling af et lægemiddel.

Kravet om, at der i dialog med Det Pædiatriske Udvalg skal udarbejdes en pædiatrisk undersøgelsesplan, der som hovedregel skal fremlægges senest, når de humane farmakokinetiske undersøgelser på voksne mennesker er afsluttet, tvinger virksomhederne til at overveje den pædiatriske brug tidligt i forløbet, så der ikke opstår forsinkelser i den generelle produktudvikling. Planen består af et forsknings- og udviklingsprogram, der har til formål at sikre, at der tilvejebringes de data, der er nødvendige for at godkende pædiatriske indikationer.

Agenturet havde ved udgangen af 2012 godkendt 600 pædiatriske undersøgelsesplaner (jf. tabel 1). 453 planer var for lægemidler, der endnu ikke var godkendt i EU (artikel 7), mens resten vedrørte nye indikationer for patentbeskyttede lægemidler (artikel 8) eller markedsføringstilladelser til pædiatrisk brug (artikel 30).

Planerne dækker en bred vifte af behandlingsområder. I spidsen ligger endokrinologi/gynækologi/fertilitet/metabolisme (11 %), infektionssygdomme (11 %) og onkologi (11 %), der alle lå på samme niveau (jf. tabel 3).

Det er nødvendigt at ændre de godkendte pædiatriske undersøgelsesplaner, når der dukker nye oplysninger op i forbindelse med udviklingen af lægemidler. Statistikkerne viser, at der blev indgivet flere anmodninger om ændring for hver godkendt plan (jf. tabel 2). Udvalget har allerede nu afgivet flere udtalelser om ændringer end om godkendelse af nye undersøgelsesplaner.

Ved udgangen af 2012 var 33 af alle godkendte pædiatriske undersøgelsesplaner blevet gennemført (jf. tabel 4), hvilket har ført til godkendelse af nye lægemidler med specifikke pædiatriske indikationer.

#### *4.1.1. EU-støtte til forskning*

EU yder støtte til forskning i pædiatriske lægemidler gennem sit flerårige rammeprogram for forskning og teknologisk udvikling. EU har ifølge forordningens artikel 40 en særlig forpligtelse til at tilvejebringe midler til forskning i ikke-patenterede lægemidler. Der ydes støtte til projekter, som vurderes og udvælges af uafhængige eksperter i forbindelse med Kommissionens regelmæssige indkaldelser af forslag. For at sikre, at midlerne går til

forskning i de lægemidler, hvor behovet er størst, har Det Pædiatriske Udvalg opstillet en prioriteret liste over ikke-patenterede virksomme stoffer[15], der bør undersøges nærmere.

Der er indtil nu bevilget EU-støtte til 16 projekter, der omfatter mindst 20 ikke-patenterede virksomme stoffer, svarende til en samlet støtte på 80 mio. EUR (jf. bilag III).

*4.1.2. Videnskabelig rådgivning*

Ansøgere kan anmode om videnskabelig rådgivning fra EMA og/eller de kompetente nationale myndigheder om farmaceutiske, ikke-kliniske og kliniske spørgsmål vedrørende udvikling af lægemidler. Videnskabelig rådgivning er en velkendt og velfungerende procedure til at besvare konkrete spørgsmål i alle faser af forsknings- og udviklingsprocessen. Siden pædiatriforordningen trådte i kraft, er der sket en betydelig stigning i den gratis pædiatrirelaterede rådgivning og protokolbistand fra Arbejdsgruppen for Videnskabelig Rådgivning (jf. tabel 5), selv om den farmaceutiske, ikke-kliniske og kliniske udvikling også indgår i drøftelserne om pædiatriske undersøgelsesplaner. Der er indført fælles procedurer inden for EMA for at lette samarbejdet med Det Pædiatriske Udvalg.

*4.1.3. Kliniske forsøg med børn*

Det er nødvendigt at afprøve lægemidler til børn i passende formuleringer på den pædiatriske befolkningsgruppe for at garantere, at det er effektivt og sikkert at bruge dem. Derfor er det generelt accepteret, at pædiatriforordningen vil resultere i flere kliniske forsøg på børn. Ser man på tallene i EudraCT-databasen, kan der endnu ikke konstateres en stigning i antallet af pædiatriske forsøg. Antallet var stabilt i perioden 2006-2012, hvor der i gennemsnit blev udført 350 forsøg om året, dog med visse udsving (jf. tabel 6). Det skal dog bemærkes, at antallet af pædiatriske forsøg ganske vist var stabilt, men at der var en nedgang i antallet af kliniske forsøg inden for alle befolkningsgrupper i perioden fra 2007 til 2011.

Hertil kommer, at EudraCT indtil for nylig var begrænset til pædiatriske forsøg, der blev indledt inden for EU. Data om pædiatriske forsøg, der indgår i en pædiatrisk undersøgelsesplan og gennemføres uden for EU, har kun været offentligt tilgængelige siden foråret 2011.

Det er også værd at bemærke, at iværksættelsen af en stor procentdel af de kliniske forsøg, der indgår i en pædiatrisk undersøgelsesplan, er blevet udsat for at undgå forsinkelser i godkendelsen af det pågældende lægemiddel til voksne. Pædiatriforordningens konsekvenser for pædiatriske forsøg vil derfor blive mere synlige i EudraCT i de kommende år. Der er dog sket en klar stigning i antallet af deltagere i pædiatriske undersøgelser, især i aldersgruppen 0-23 måneder, der normalt ikke indgik i forsøg forud for 2008 (jf. tabel 7). Nyfødte og mindre børn har tidligere været de mest oversete grupper, og det er positivt, at de nu kan drage fordel af forskningen.

*4.1.4. Optimeret regelsæt og koordinering*

Pædiatriforordningen er med til at skabe et omfattende ekspertisenetværk på det pædiatriske område inden for EU. Det Pædiatriske Udvalg spiller en central rolle i denne sammenhæng ved at sikre et højt ekspertise- og kompetenceniveau.

Udvalget har bidraget til de videnskabelige retningslinjer, som EMA har offentliggjort, og har indtil videre afholdt 22 ekspertworkshopper om udvikling af lægemidler til børn.

I 2009 blev der desuden oprettet et europæisk netværk for pædiatrisk forskning under EMA (Enpr-EMA). Før forordningen blev vedtaget, fandtes der allerede et fintmasket netværk af eksperter på visse sygdomsområder, herunder pædiatrisk onkologi, men Enpr-EMA har tilført

[15] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004017.pdf.

en merværdi ved at anlægge en holistisk tilgang, der forener nationale og europæiske netværk, investigatorer og centre med særlig ekspertise inden for tilrettelæggelse og gennemførelse af undersøgelser af høj kvalitet rettet mod børn.

Det er dog stadig uklart, om denne ekspertise udmøntes i en tilstrækkelig kapacitet inden for EU til at gennemføre forsøg inden for specielle undersøgelsesrammer. Veludviklede forskningsnetværk, som kan fremme den forskning, der er nødvendig for at opfylde forpligtelserne i de pædiatriske undersøgelsesplaner, findes i nogle, men ikke i alle medlemsstater.

*4.1.5. Internationalt samarbejde*

På internationalt plan har EMA opbygget internationale relationer med lægemiddelstyrelser i USA, Canada og Japan. Af særlig interesse er samarbejdet med USA's Food and Drug Administration, eftersom USA allerede i slutningen af 1990'erne vedtog lovgivning, der skulle stimulere udviklingen af lægemidler til pædiatrisk brug med en kombination af incitamenter og forpligtelser. Dette samarbejde er også meget interessant for aktørerne, fordi det kan gøre det muligt for virksomhederne at overholde lovgivningen på begge kontinenter ved hjælp af de samme undersøgelser.

EMA deltager desuden aktivt i reguleringsnetværket for børnemedicin[16], der blev oprettet i 2010 som led i WHO's initiativ "Bedre medicin til børn".

## 4.2. Større udbud af lægemidler til børn

Over en periode på 12 år (fra 1995 til 2006) indgik den pædiatriske befolkningsgruppe i 108 af i alt 317 indikationer for 262 centralt godkendte lægemidler. Siden pædiatriforordningen trådte i kraft, er 31 ud af 152 nye lægemidler blevet godkendt til pædiatrisk brug. Ti af disse lægemidler opfyldte betingelserne i artikel 7. Der er kun tale om et "øjebliksbillede" af forordningens virkninger. Tallet forventes at stige yderligere, fordi en lang række nye, allerede godkendte lægemidler er omfattet af en undersøgelsesplan, hvis gennemførelse er blevet udsat for at undgå forsinkelser i godkendelsen af det pågældende lægemiddel til voksne. Det forventes derfor, at mange flere af de 152 nye lægemidler vil blive godkendt til pædiatrisk brug i de kommende år.

Ifølge årsrapporterne om udsatte pædiatriske undersøgelser af godkendte lægemidler forløber størstedelen af de pædiatriske undersøgelsesplaner planmæssigt. Den pædiatriske forskning ligger på samme niveau på behandlingsområder som onkologi, vacciner og immunologi/reumatologi/transplantation.

I slutningen af 2011 var 72 nye pædiatriske indikationer desuden blevet godkendt for lægemidler, der allerede var godkendt, herunder 30 indikationer (18 centrale) i medfør af forpligtelsen i artikel 8. 26 nye lægemiddelformer var endvidere blevet godkendt til pædiatrisk brug, herunder 18 tilpasninger af centralt godkendte lægemidler.

Med hensyn til markedsføringstilladelser til pædiatrisk brug er der indtil videre kun udstedt én tilladelse. Det er færre end forventet.

En detaljeret opgørelse over centralt godkendte lægemidler kan ses i bilag II.

– Belønninger og incitamenter

Virksomheder, der har opfyldt forpligtelserne i forordningen, kan tildeles en belønning, når det pågældende lægemiddel er blevet godkendt, eller produktinformationen er blevet ændret. Belønningen består i seks måneders forlængelse af det supplerende beskyttelsescertifikat

[16] http://www.who.int/childmedicines/paediatric_regulators/en/.

(SPC), der er indført ved Rådets forordning (EF) nr. 469/2009[17], eller for lægemidler til sjældne sygdomme to års forlængelse af den tiårige periode med eksklusiv ret på markedet for disse lægemidler.

Der er endnu ikke givet belønninger for lægemidler til sjældne sygdomme. Det har vist sig, at nogle virksomheder har trukket lægemidlers udpegelse som lægemidler til sjældne sygdomme tilbage for at få ret til SPC-belønningen, der anses for mere økonomisk attraktiv, i stedet for belønningen for lægemidler til sjældne sygdomme. Med hensyn til SPC-forlængelser havde de nationale patentmyndigheder i 16 medlemsstater ved udgangen af 2011 indrømmet seksmåneders forlængelser af 11 lægemidler, hvilket resulterede i over 100 nationale SPC'er i alt.

Det skal understreges, at EU-Domstolen har truffet en afgørelse, der gjorde den pædiatriske belønning endnu mere værdifuld, idet den fastslog, at det oprindelige certifikat kunne have en gyldighedsperiode på nul eller en negativ gyldighedsperiode, som kunne blive positiv, når der blev tildelt en pædiatrisk forlængelse[18].

### 4.3. Øget information om lægemidler, der anvendes til børn

For at forbedre den tilgængelige information om anvendelse af lægemidler til børn kræves det i pædiatriforordningens artikel 45, at virksomheder, der ligger inde med data om sikkerheden eller virkningen af godkendte lægemidler til den pædiatriske befolkningsgruppe, skal forelægge disse undersøgelser for de kompetente myndigheder. Det gør det muligt at vurdere dataene og om nødvendigt ændre produktinformationen for det godkendte lægemiddel. I henhold til forordningens artikel 46 skal virksomheder også indsende nyindhentede pædiatriske data.

Siden 2008 er der forelagt mere end 18 000 undersøgelsesrapporter om ca. 2 200 lægemidler, hvilket vidner om den store mængde pædiatrisk information, der allerede findes på virksomhedsniveau.

De kompetente myndigheder er stadig i færd med at gennemgå disse undersøgelsesrapporter som led i et storstilet arbejdsdelingsprojekt (jf. tabel 10 og 11). For nationalt godkendte produkter har det betydet, at der er udgivet evalueringsrapporter for mere end 140 virksomme stoffer, og at der i en lang række tilfælde er fremsat henstillinger om ændring af produktresuméet for godkendte lægemidler, hvilket har resulteret i 65 konkrete ændringer. For centralt godkendte produkter havde agenturet ved udgangen af 2011 afsluttet evalueringen af alle de data, der var indsendt i henhold til artikel 45, og som omfattede 55 virksomme stoffer i 61 centralt godkendte lægemidler. Produktresuméerne for 12 lægemidler blev ændret i forlængelse af denne evaluering.

---

[17] 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. 1. Denne forordning kodificerer Rådets forordning (EØF) nr. 1768/92.

[18] Sag C-125/10, Merck Sharp & Dohme mod Deutsches Patent- und Markenamt, endnu ikke trykt i Samling af Afgørelser, præmis 37: "Hvis ansøgningen om det supplerende beskyttelsescertifikat må afslås som følge af, at beregningen i henhold til [...] artikel 13, stk. 1, [i forordning nr. 1768/92] munder ud i en negativ gyldighedsperiode eller en gyldighedsperiode på nul, kan indehaveren af grundpatentet ikke opnå en forlængelse af den til et sådant patent knyttede beskyttelse, selv om vedkommende har gennemført al den krævede forskning i henhold til den godkendte pædiatriske undersøgelsesplan som omhandlet i artikel 36 i forordning nr. 1901/2006. Et sådant afslag vil kunne skade den effektive virkning af forordning nr. 1901/2006 og vil kunne true virkeliggørelsen af de mål, der forfølges med denne forordning, nemlig det mål, der består i at kompensere for den indsats, der er forbundet med vurderingen af det omhandlede lægemiddels pædiatriske følger."

## 5. ERFARINGER INDTIL NU

### 5.1. Bedre adgang til behandling

Et af pædiatriforordningens udtrykkelige mål er at sørge for, at der forskes i, udvikles og godkendes flere lægemidler til børn, og at reducere brugen af off-label-lægemidler i den pædiatriske befolkningsgruppe.

Det skal først og fremmest opnås ved at tvinge virksomhederne til at udarbejde en pædiatrisk undersøgelsesplan for hvert nyudviklet lægemiddel og for hver sortimentsudvidelse af allerede godkendte lægemidler, der stadig er patentbeskyttet. Planen skal – under tilsyn af Det Pædiatriske Udvalg – sikre, at der tilvejebringes de data, der er nødvendige for at afgøre, hvornår et lægemiddel kan godkendes til behandling af børn. Mere end 600 pædiatriske undersøgelsesplaner er blevet godkendt siden 2008. Det er imidlertid kun de færreste af dem, der er gennemført. Langt de fleste er stadig under udførelse. Det skyldes, at det tager lang tid – ofte mere end ti år – at udvikle lægemidler, og at de pædiatriske undersøgelser næsten konsekvent udsættes. De mange udsættelser var måske ikke tilsigtet, men er en realitet i dag, eftersom FoU-programmerne for de fleste af de lægemidler, der er godkendt indtil nu, blev iværksat, før forordningen trådte i kraft. Det var derfor ikke muligt at tage hensyn til de pædiatriske krav, da produktudviklingen gik i gang.

Pædiatriforordningen har ganske vist resulteret i nye tilladelser, der omfatter pædiatriske indikationer, men der er stadig tale om en ny retsakt, og det vil formentlig tage mindst ti år, før det kan afgøres, hvor effektiv den har været. Hvad angår lægemiddelformer kan der dog allerede ses en positiv effekt.

Det er i den forbindelse blevet indvendt, at forordningen ikke vil sikre et gennembrud på områder, hvor der foreligger særlige pædiatriske behov, som f.eks. pædiatrisk onkologi. Dette argument bunder i, at de fleste pædiatriske undersøgelsesplaner tager udgangspunkt i et igangværende FoU-program for et lægemiddel til voksne. Det betyder naturligvis, at disse lægemidler først og fremmest er rettet mod voksne. De udvikles på områder, hvor der findes et behov (eller et marked) blandt den voksne befolkning. Behovet hos den ældre befolkning svarer ikke nødvendigvis til den pædiatriske befolkningsgruppes behov.

Ifølge forordningen kan der desuden gives dispensation fra forpligtelserne heri, når den sygdom eller tilstand, som lægemidlet er beregnet til, kun forekommer hos voksne. Denne lovgivningsmæssige tilgang skaber gnidninger i forbindelse med specifikke sygdomme, der kun forekommer hos børn. Den begrænser også Det Pædiatriske Udvalgs kompetencer og muligheder, når det gennemgår og godkender en pædiatrisk undersøgelsesplan, for så vidt angår omfanget af de undersøgelser, som udvalget kan bede ansøgerne om at foretage i forlængelse af den objektive og videnskabeligt funderede vurdering af det pågældende stof[19].

Disse krav og begrænsninger skal tages i betragtning, når det vurderes, hvilke konsekvenser forordningen vil kunne få. Det er i øvrigt nødvendigt at tage hensyn til virkningen af instrumenter som f.eks. forordningen om lægemidler til sjældne sygdomme i betragtning af, at alle pædiatriske kræftformer eksempelvis er sjældne sygdomme og falder ind under EU's rammepolitik for sjældne sygdomme.

Det må ud fra de resultater, der fremhæves i kapitel 4 i denne rapport, og antallet af lægemidler med nye pædiatriske indikationer konkluderes, at der er grund til optimisme efter den første femårsperiode. Det er dog for tidligt at komme med endegyldige svar.

[19] Sag T-52/09, Nycomed mod EMA, endnu ikke trykt i Samling af Afgørelser.

## 5.2. PUMA-konceptet: en skuffelse

Pædiatriforordningen indførte en ny type markedsføringstilladelse — markedsføringstilladelsen til pædiatrisk brug (PUMA). Som incitament for forskning i den potentielle pædiatriske brug af ikke-patenterede lægemidler, der er godkendt til voksne, giver denne markedsføringstilladelse otte års dataeksklusivitet og ti års markedseksklusivitet for nye ikke-patenterede lægemidler, der udelukkende er udviklet til anvendelse hos den pædiatriske befolkningsgruppe. Hovedformålet med PUMA-konceptet er således at stimulere forskningen i eksisterende lægemidler. EU har ydet støtte til denne ordning gennem sine rammeprogrammer for forskning og teknologisk udvikling.

Indtil videre er der dog kun udstedt én pædiatrisk markedsføringstilladelse, og nogle få projekter er på vej.

Erhvervslivet og de akademiske netværk har ikke udnyttet denne mulighed i det omfang, forordningen lagde op til. Det ser ud til, at incitamentet i form af data- og markedseksklusivitet ikke fungerer for disse lægemidler, eller at markedspotentialet i denne sektor ikke i øjeblikket anses for tilstrækkeligt til at overstige de økonomiske risici, der er forbundet med udvikling af lægemidler. Forskere iværksætter ikke forsøg med lægemidler, der har været på markedet i flere år. Virksomhederne synes at frygte, at markedseksklusiviteten ikke vil forhindre læger i fortsat at anvende billigere konkurrerende off-label-produkter med samme virksomme stof, eller at apotekerne vil substituere med billigere lægemidler til voksne. Hertil kommer, at de nationale pris- og refusionsregler i medlemsstaterne ofte ikke gør det muligt at tage højde for den yderligere forskning, der kræves for at opnå en markedsføringstilladelse til pædiatrisk brug, i forbindelse med prisforhandlingerne[20].

Set i dette perspektiv har PUMA-konceptet endnu ikke levet op til de oprindelige forventninger.

EMA vil i fremtiden godkende pædiatriske undersøgelsesplaner for en markedsføringstilladelse til pædiatrisk brug, der kun omfatter visse aldersgrupper og ikke hele den pædiatriske befolkningsgruppe. Det vil muligvis fjerne nogle af de betænkeligheder, der i øjeblikket er skyld i den utilstrækkelige opbakning til PUMA-konceptet.

## 5.3. Ingen konsekvenser for udviklingen af lægemidler til voksne

Ifølge de undersøgelser, der fandt sted forud for forordningens vedtagelse, kunne der teoretisk set være en risiko for, at kravene om forskning på børneområdet kunne forhale den samlede lægemiddeludviklingsproces[21]. Denne risiko er der taget højde for i forordningen. Der kan for at undgå forsinkelser i godkendelsen af lægemidler til andre befolkningsgrupper indrømmes udsættelse af påbegyndelsen eller afslutningen af nogle af eller alle foranstaltningerne i en pædiatrisk undersøgelsesplan.

Udsættelser har vist sig at være et meget udbredt instrument, hvilket tyder på, at der kun er en minimal risiko for forsinkelser i behandlingen af ansøgninger vedrørende lægemidler til voksne. Der har været en række overgangsproblemer i tilfælde, hvor voksenprogrammet allerede var iværksat, da forordningen trådte i kraft, men disse problemer synes at være løst.

---

20 Se resultaterne af den offentlige høring, som Kommissionen gennemførte forud for denne rapport.

21 Jf. Commission Staff Working Document. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use and amending Council Regulation (EEC) No 1786/92, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Extended impact assessment (KOM(2004) 599 endelig).

Der blev oprindeligt udtrykt bekymring for, at nogle virksomheder ville tøve med at udvikle nye indikationer og lægemiddelformer og nye administrationsveje på små markeder og for lægemidler med lav omsætning for at undgå at blive bundet af den pædiatriske forpligtelse i forordningens artikel 8. Intet tyder dog på, at det har været tilfældet. Det kan desuden hævdes, at incitamentet med en potentiel seksmåneders forlængelse af SPC'et opvejede denne virkning, eftersom det kan have fået virksomhederne til at undersøge fordelene ved en sortimentsudvidelse nærmere under hensyntagen til den pædiatriske belønnings økonomiske værdi.

Aktørerne i industrien påstår alligevel, at udviklingen af nye lægemidler i sjældne tilfælde er blevet forsinket eller opgivet i forventning om eller som en konsekvens af de yderligere omkostninger og krav, der er forbundet med lægemidlers pædiatriske udvikling. Overordnet set er det dog ikke påvist, at forordningen har haft betydelige negative konsekvenser for lægemidler til andre befolkningsgrupper.

Det kan i stedet frygtes, at de krav, der stilles i forordningen, kan medføre forsinkelser i godkendelsen af lægemidler, som kun har pædiatriske indikationer, fordi de komplicerer FoU- og reguleringsprocessen for lægemidler, der allerede er målrettet børn. Rapporten i 2017 vil indeholde en nærmere vurdering af den merværdi, der i disse tilfælde er forbundet med at fremlægge en pædiatrisk undersøgelsesplan.

### 5.4. Udnyttelse af fordelene ved eksisterende oplysninger

Der blev forud for pædiatriforordningens vedtagelse spekuleret meget over, hvor mange undersøgelser medicinalvirksomhederne ville forelægge i henhold til artikel 45 og 46. At de kompetente myndigheder modtog mere end 18 000 undersøgelser vidner om den store mængde pædiatrisk information, som virksomhederne lå inde med.

Det var ikke alle de fremlagte oplysninger, der opfyldte nutidens krav til videnskabelige data og klinisk forskning, og arbejdsdelingsprocessen i forbindelse med evalueringen af oplysningerne er temmelig lang og ressourcekrævende.

Ordningen var alligevel mere vellykket end PUMA-konceptet med hensyn til resultatet og anbefalede og gennemførte ændringer af produktresuméet for godkendte lægemidler. Kommissionen betegnede i forbindelse med sin offentlige høring artikel 45 og 46 som "skjulte skatte".

Et af de svage punkter er stadig, at indehavere af markedsføringstilladelser tøver med at ajourføre produktresuméer på frivillig basis. Forordningen indeholder dog mekanismer til at overvinde denne modvilje, eftersom den giver de kompetente myndigheder kompetence til at ajourføre produktresuméet direkte og ændre markedsføringstilladelsen i overensstemmelse hermed. Ifølge artikel 23 i direktiv 2001/83/EF[22] og artikel 16 i forordning (EF) nr. 726/2004[23] har indehavere af markedsføringstilladelser endvidere pligt til at sikre, at produktinformationen ajourføres med den aktuelle videnskabelige viden. Kommissionen foretrækker en samarbejdsbaseret tilgang, men det kan blive nødvendigt at fastsætte bindende regler, hvis virksomhederne ikke overvinder deres modvilje.

Kravene i artikel 45 og 46 har i det store og hele fungeret som et effektivt og passende instrument til indsamling og evaluering af eksisterende pædiatriske undersøgelser.

---

[22] Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler, EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67.

[23] Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 af 31. marts 2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur, EUT L 136 af 30.4.2004, s. 1.

### 5.5. Kliniske forsøg med børn

Der er almindelig enighed om, at pædiatriforordningen vil give sig udslag i flere kliniske forsøg med børn, men at dens målsætninger bør nås uden at udsætte børn for unødvendige kliniske forsøg.

De yngste pædiatriske delgrupper, herunder nyfødte, er særlig følsomme. Det bliver en stadig udfordring at afveje disse aldersgruppers terapeutiske behov mod deres særlige sårbarhed, når det overvejes og afgøres, om konkrete kliniske forsøg eller konkrete undersøgelsesrammer er passende for denne aldersgruppe. Der arbejdes derfor hele tiden på at afdække alternative metoder, f.eks. brug af ekstrapolerings-, modellerings- og simuleringsteknikker til at begrænse antallet af forsøgspersoner mest muligt. Det Pædiatriske Udvalg bidrager aktivt til at fremme udviklingen og anvendelsen af sådanne metoder, herunder utraditionelle forsøgsdesign.

En anden udfordring bliver at undgå at gentage forsøg i forbindelse med forskellige pædiatriske undersøgelsesplaner fra forskellige ansøgere. Virksomheder, der iværksætter produktudvikling på lignende områder, kan i den godkendte pædiatriske undersøgelsesplan blive pålagt at foretage undersøgelser inden for lignende rammer. Det ville være ønskeligt, hvis virksomhederne kunne arbejde sammen, og det er også sket i sjældne tilfælde, men samarbejdet strander ofte på virksomhedernes forståelige modvilje mod at dele data med konkurrenter i de tidlige faser af produktudviklingen og medvirke i direkte sammenligninger. Denne situation kan medføre, at virksomhederne konkurrerer om at finde investigatorer og undersøgelsesdeltagere, og at der iværksættes dobbeltforsøg, som videnskabeligt og etisk er unødvendige.

Det Pædiatriske Udvalg kan dispensere fra de pædiatriske forsøgskrav, når det pågældende lægemiddel ikke medfører betydelige terapeutiske fordele i forhold til eksisterende behandlingsformer for pædiatriske patienter, bl.a. når lægemidlet er blevet godkendt (artikel 11). Men denne mulighed er ikke en udvej, der kan benyttes i de tidlige faser af produktudviklingen, hvor udvalget er nødt til at sørge for ligebehandling og ikke-diskriminerende fremgangsmåder.

Åbenhed om igangværende og afsluttede forsøg er nøglen til at undgå unødvendige forsøg. Situationen følges løbende.

Det er endelig i EU's interesse, at der gennemføres pædiatriske forsøg som led i pædiatriske undersøgelsesplaner inden for EU. Det har mindre at gøre med de vilkår, hvorunder et forsøg gennemføres, eftersom kliniske forsøg, der finder sted uden for EU, skal overholde de etiske og videnskabelige krav, der er fastsat i EU's bestemmelser om kliniske forsøg[24], end med den omstændighed, at undersøgelser, der foregår inden for EU, kan give patienter i EU hurtig adgang til innovative lægemidler. Der foreligger endnu ikke tilstrækkelige data om, hvor stor en andel af de pædiatriske forsøg, der gennemføres henholdsvis inden for og uden for EU. I betragtning af EudraCT-databasens forbedrede funktionalitet forventes det dog, at der vil være flere data til rådighed i 2017, hvor den anden rapport skal aflægges.

### 5.6. Udbredelse af budskabet — nye oplysninger skal frem til patienter og sundhedspersoner

Hvis forordningen skal blive en succes, er det ikke tilstrækkeligt at indsamle data om anvendelsen af et bestemt produkt hos den pædiatriske befolkningsgruppe. Dataene skal også sendes videre til og anvendes af børnelægerne i deres daglige arbejde til gavn for patienterne.

[24] Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF af 4. april 2001 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug, EFT L 121 af 1.5.2001, s. 34.

En række undersøgelser, der er offentliggjort i den medicinske litteratur, peger i den forbindelse på, at lægerne ikke har et overblik over, hvor meget off-label-medicin de rent faktisk ordinerer til børn. Det påstås ligeledes, at lægernes ordineringspraksis ofte påvirkes meget mere af deres personlige erfaring end af evidensbaseret information om børnemedicin[25].

Generaliseringerne i disse undersøgelser tager måske ikke højde for, at sundhedspersoner er forskellige og har forskellig modtagelighed alt efter, hvor de arbejder, og på hvilket område de har specialiseret sig. Der kan ikke desto mindre være tale om en alvorlig hindring for at nå pædiatriforordningens mål.

De kompetente nationale myndigheder og sundhedspersoners organisationer synes at være særligt kvalificerede til at overveje, hvilke metoder der vil være hensigtsmæssige til at sikre en tilstrækkelig informationsstrøm. Nogle medlemsstater har allerede taget værktøjer i brug til at kommunikere hensigtsmæssigt og effektivt med sundhedspersoner, f.eks. ved hjælp af regelmæssige møder, webbaserede informationsformidlingssystemer eller nationale farmakopéer.

### 5.7. Er belastningen større end belønningerne?

Der er ingen tvivl om, at pædiatriforordningen pålægger medicinalvirksomhederne en betydelig ekstra belastning på grund af forpligtelserne vedrørende forskning i lægemidler til børn. Denne tilgang blev imidlertid valgt, fordi markedskræfterne ikke i sig selv var tilstrækkelige til at stimulere den fornødne forskning.

Forordningen kræver, at virksomhederne fremlægger pædiatriske undersøgelsesplaner på et tidligt tidspunkt i produktudviklingen. Forskningen i visse virksomme stoffer kan imidlertid indstilles senere i forløbet, hvis nye undersøgelser viser, at produktet ikke har tilstrækkeligt potentiale med hensyn til sikkerhed og virkning. For hvert vellykket godkendt lægemiddel er der en lang række andre, som ikke når målstregen.

Det er derfor ikke alle godkendte pædiatriske undersøgelsesplaner, der gennemføres, eftersom virksomhederne kan beslutte at afbryde udviklingen af det tilsvarende lægemiddel til voksne. Det er stadig for tidligt at skaffe pålidelige statistikker, der viser forholdet mellem gennemførte og ikke-gennemførte pædiatriske undersøgelsesplaner, men som situationen er nu, er det ikke alle godkendte planer, der vil resultere i et godkendt lægemiddel med en pædiatrisk indikation.

Set i forhold til resultatet betyder det, at en del af arbejdet med at opstille og screene pædiatriske undersøgelsesplaner er omsonst. Det er stadig uklart, i hvilket omfang dette opvejes af fordelene ved den tidlige forelæggelse, som sikrer, at den pædiatriske udvikling indgår naturligt i den samlede produktudvikling.

Det store antal ændringer af pædiatriske undersøgelsesplaner vækker også bekymring. Tallene tyder på, at det er nødvendigt at ændre næsten alle planer mindst én gang. Det er egentlig ikke overraskende i betragtning af den tidlige forelæggelse af pædiatriske undersøgelsesplaner, den tid, det tager at udvikle et lægemiddel til voksne og børn, og de betydelige udsættelser, der gives. En FoU-plan vil ofte skulle tilpasses eller ændres for at tage hensyn til de foreløbige resultater. Rekrutteringsproblemer eller nødvendige designændringer i forbindelse med forsøgene kan også medføre ændringer. Der er forståelse for, at større tilpasninger eller ændringer af en plan skal drøftes med Det Pædiatriske Udvalg, hvilket dog ikke gælder i samme grad for mindre ændringer. I denne sammenhæng er EMA gentagne gange blevet kritiseret for den detaljeringsgrad, der kræves. EMA og Det Pædiatriske Udvalg har i løbet af

[25] Femårsrapporten til Europa-Kommissionen (jf. fodnote 3), s. 41.

de seneste fem år bestræbt sig på at gøre planen mere fleksibel for at skabe et råderum, der tager højde for usikkerheder i forbindelse med visse parametre i et forsøg.

Kommissionen har under alle omstændigheder til hensigt at revidere sin meddelelse om form og indhold af ansøgninger om godkendelse af en pædiatrisk undersøgelsesplan for at tage hensyn til de erfaringer, der er gjort, bl.a. med det store antal anmodninger om ændringer.

På den positive side kan det nævnes, at virksomhederne anmoder om de belønninger, der er indført ved forordningen, og navnlig om forlængelsen af det supplerende beskyttelsescertifikat med seks måneder, som skal kompensere for den ekstra belastning. Belønningens økonomiske værdi afhænger af omsætningen af det pågældende lægemiddel. For meget populære produkter kan belønningen udgøre et stort beløb, mens den for nicheprodukter vil være beskeden.

Den rapport, der udsendes i 2017, vil indeholde en grundig evaluering af de økonomiske konsekvenser, hvor der drages konklusioner om balancen mellem belastningen og belønningen og om fordele for folkesundheden.

## 6. PROGNOSE — ER DER GRUND TIL OPTIMISME?

"Bedre medicin til børn — fra idé til virkelighed" er titlen på denne rapport. Læserne vil måske mene, at det baseret på ovenstående evaluering ville være mere passende at tilføje et spørgsmålstegn. Det er selvfølgelig for tidligt at indtage et fast standpunkt. Trods mere end fem års erfaring vil forordningens reelle konsekvenser for børns sundhed først vise sig på længere sigt, efterhånden som erfaringsgrundlaget bliver større.

Der er dog en række opmuntrende tegn. Den pædiatriske udvikling er blevet en mere integreret del af den samlede udvikling af lægemidler inden for EU. En række nye lægemidler med pædiatriske indikationer og alderssvarende lægemiddelformer er blevet godkendt og stillet til rådighed for patienterne. Det store antal godkendte pædiatriske undersøgelsesplaner tyder på, at der er flere lægemidler på vej.

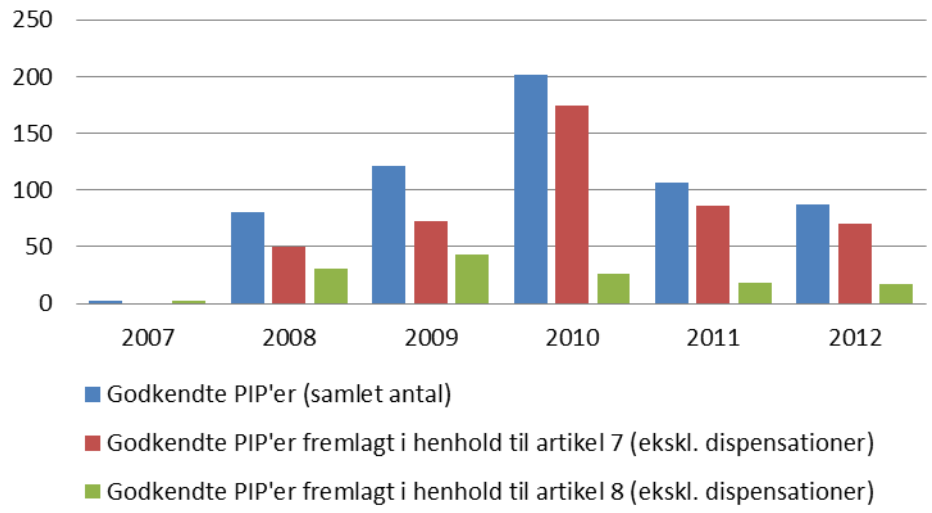
Det skal dog påpeges, at det ikke kan forventes, at forordningen vil løse alle problemer. Den fungerer i stedet som en vigtig katalysator for forbedringer af forholdene for de yngste patienter.

Der har desuden vist sig en række svagheder og mangler i løbet af de seneste fem år. Det er vigtigt at følge nøje med i, hvordan de påvirker forordningens samlede effekt. Kommissionen vil finjustere den aktuelle gennemførelse i samarbejde med EMA med afsæt i de foranstaltninger, der er beskrevet ovenfor.

Selv om bedre medicin til børn endnu ikke er en realitet, bør alle berørte aktører holde sig for øje, at denne retsakt vil være til gavn for børn, således at diskussionen i den rapport, der udsendes i 2017, ikke kommer til at gå på, om der skal føjes et spørgsmålstegn til rapportens titel, men om det skal være et udråbstegn i stedet for!

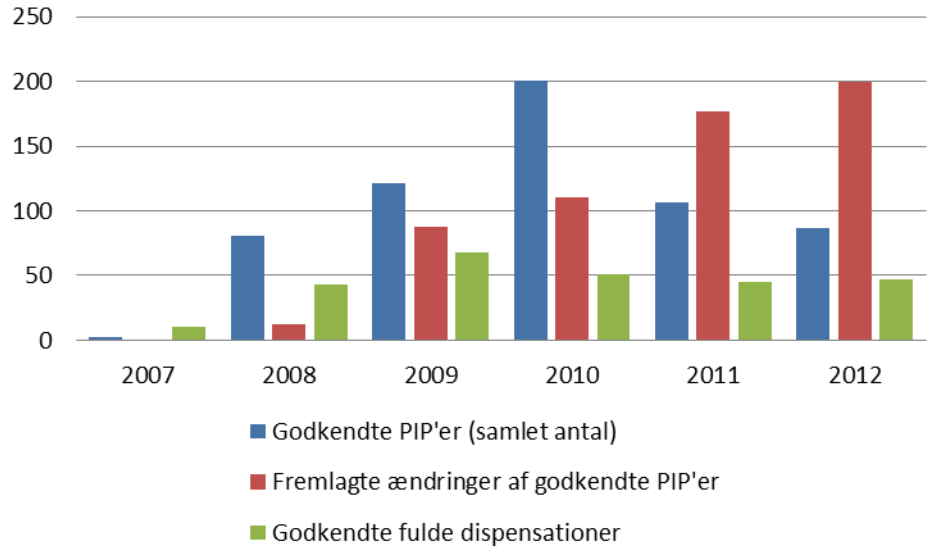
## BILAG I — figurer og tabeller

**Tabel 1**: Godkendte pædiatriske undersøgelsesplaner (PIP) for 2007-2012



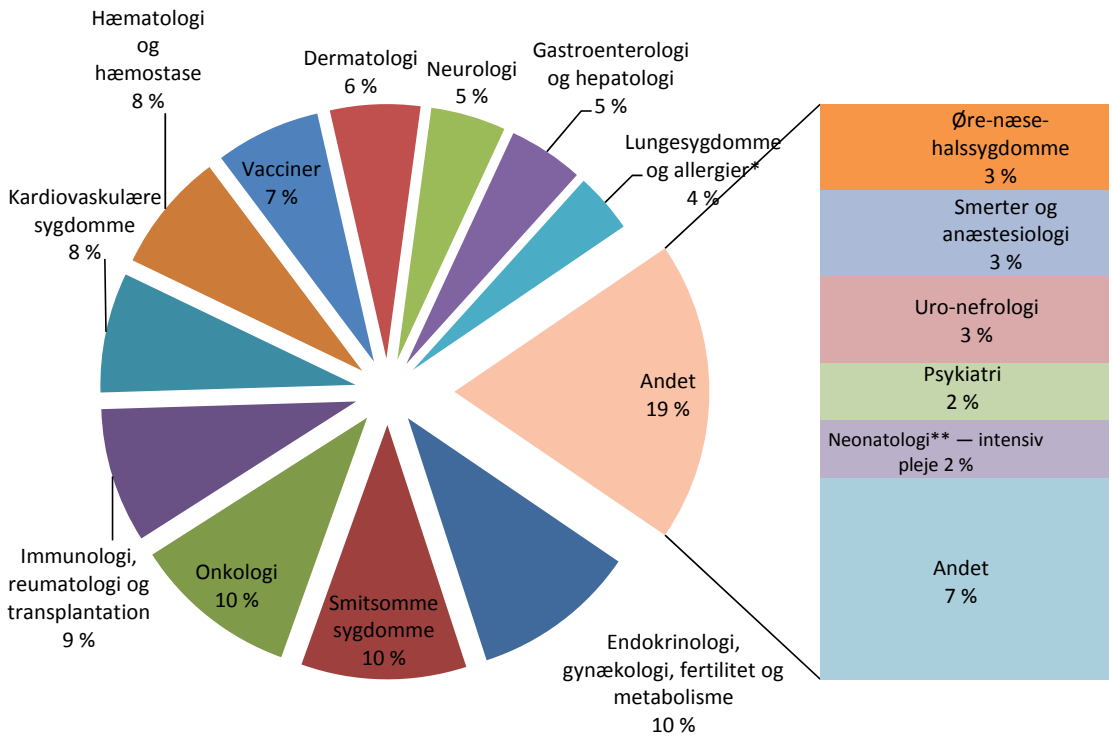

Kilde: EMA's pædiatriske database. Tallene for godkendte undersøgelsesplaner svarer til EMA's afgørelser.

**Tabel 2**: Godkendte pædiatriske undersøgelsesplaner (PIP) i forhold til fulde dispensationer og ændringer 2007-2012



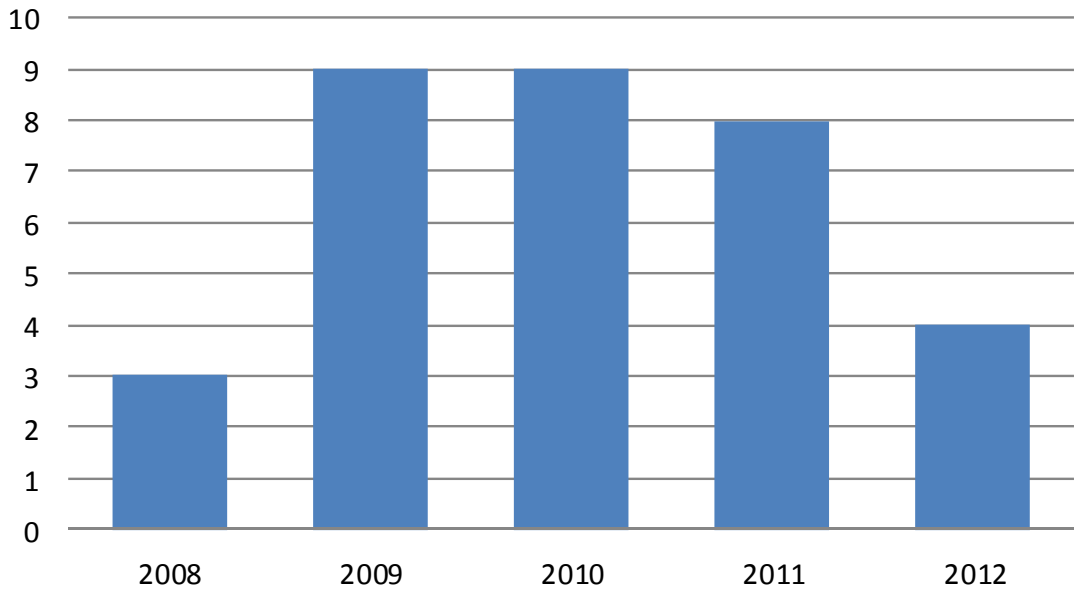

Kilde: EMA's pædiatriske database. Tallene for godkendte undersøgelsesplaner og dispensationer svarer til EMA's afgørelser.

**Tabel 3**: Behandlingsområder, der er omfattet af pædiatriske undersøgelsesplaner (2007-2011)



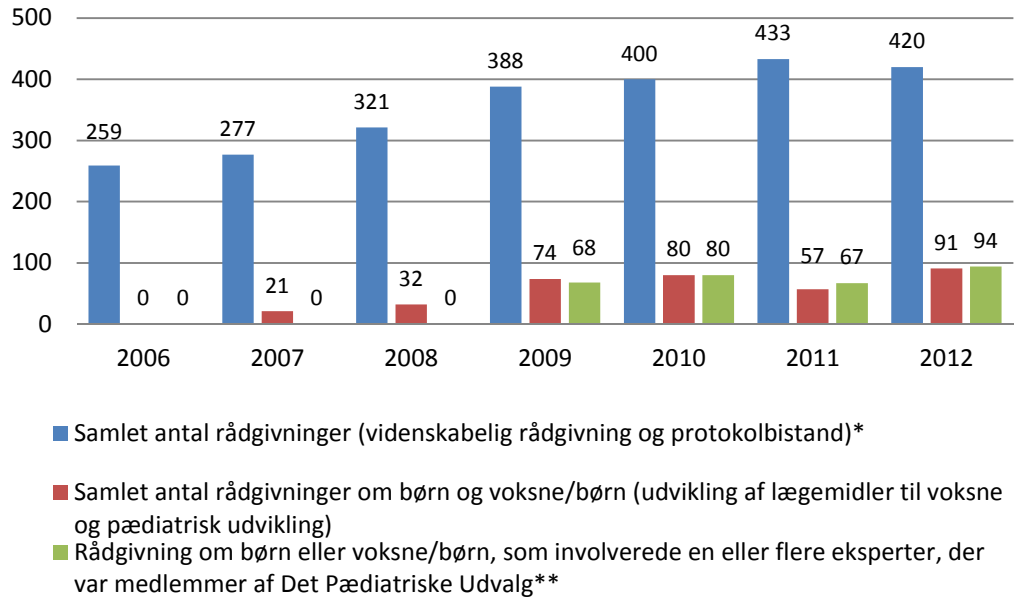

Kilde: EMA's pædiatriske database. * Undtagen allergimidler. ** Anvendelser, der udelukkende omfatter nyfødte.

**Tabel 4**: Antal udtalelser om overensstemmelse vedtaget af Det Pædiatriske Udvalg pr. år




Kilde: EMA's pædiatriske database.

**Tabel 5**: Videnskabelig rådgivning og protokolbistand, herunder opfølgninger (fra Arbejdsgruppen for Videnskabelig Rådgivning og Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler under EMA, pr. år)




Kilde: EMA's databaser. * År for fremsendelse af rådgivningsskrivelse. ** År for indledning af proceduren.

**Tabel 6**: Pædiatriske kliniske forsøg efter godkendelsesår

| | **2005** | **2006** | **2007** | **2008** | **2009** | **2010** | **2011** | **2012** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pædiatriske forsøg (antal) | 254 | 316 | 355 | 342 | 404 | 379 | 334 | 332 |
| Pædiatriske forsøg, der indgår i en godkendt PIP* | 2 | 1 | 2 | 6 | 16 | 30 | 76 | 76 |
| Andel af pædiatriske forsøg, der indgår i en godkendt PIP, i forhold til samtlige pædiatriske forsøg* | 1 % | 0 % | 1 % | 2 % | 4 % | 8 % | 23 % | 23 % |
| Samlet antal forsøg (voksne og/eller børn) | 3 350 | 3 979 | 4 749 | 4 512 | 4 445 | 4 026 | 3 809 | 3 698 |
| Andel af pædiatriske forsøg i forhold til samtlige forsøg | 8 % | 8 % | 7 % | 8 % | 9 % | 10 % | 9 % | 9 % |

Kilde: EudraCT Data Warehouse vha. en foruddefineret forespørgsel den 6. marts 2013, hvor kun det første godkendte forsøg blev medregnet, når der medvirkede mere end én medlemsstat.

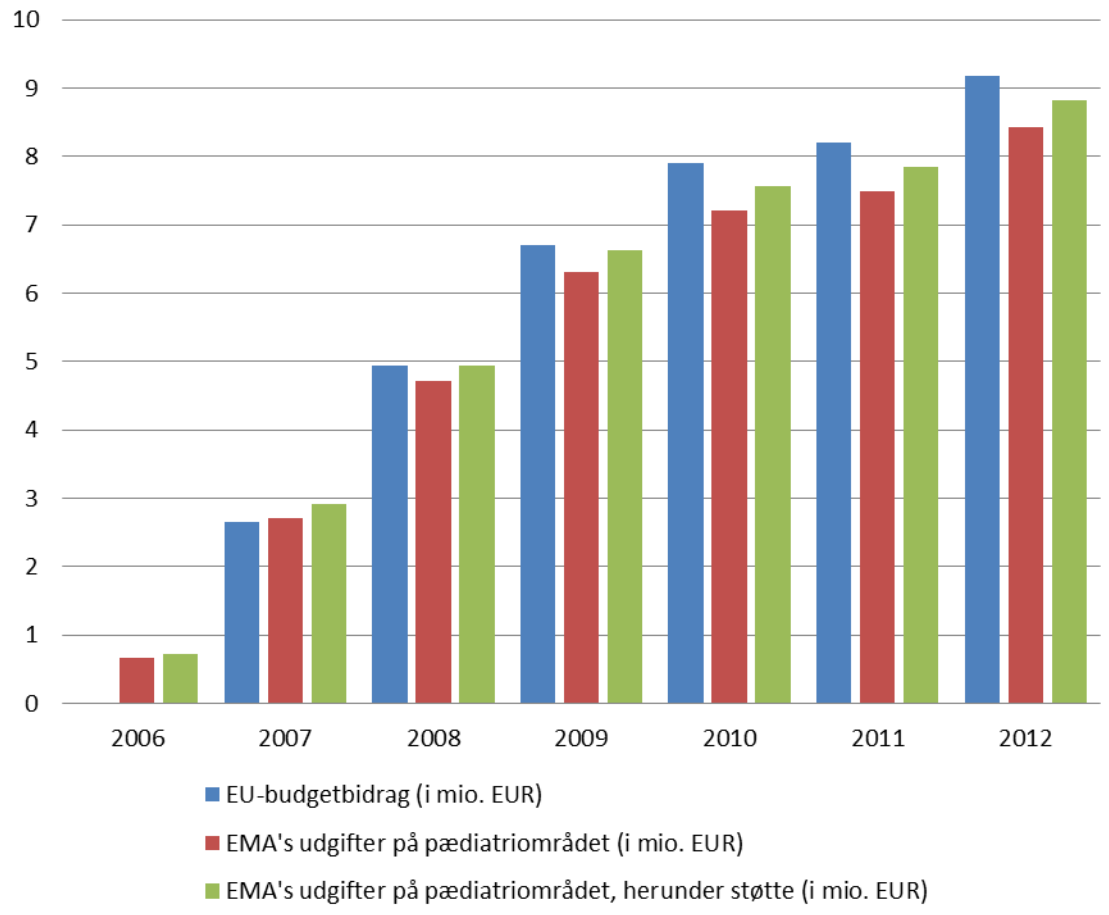
* Disse ufuldstændige oplysninger kræver, at sponsorerne benytter et ansøgningsskema for kliniske forsøg, der først fandtes fra november 2009, til brug med version 8 af EudraCT (fra 2011).

**Tabel 7**: Antal børn, der medvirker i kliniske forsøg

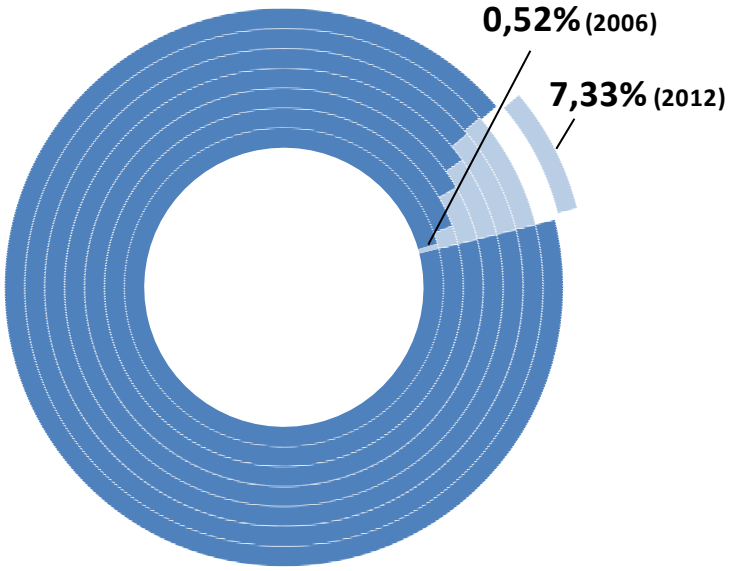
| Antal forsøgspersoner | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| For tidligt fødte | 0 | 0 | 0 | 207 | 82 | 2 281 | 1 712 |
| Nyfødte | 0 | 0 | 5 | 64 | 169 | 1 105 | 1 172 |
| Spædbørn og småbørn | 330 | 21 | 20 | 59 | 351 | 2 788 | 3 141 |
| Børn | 2 142 | 181 | 200 | 2 230 | 2 055 | 10 325 | 20 677 |
| Unge | 368 | 111 | 205 | 1 577 | 2 861 | 9 054 | 13 193 |
| **Summen af ovenstående** | **2 840** | **313** | **430** | **4 137** | **5 517** | **25 553** | **39 895** |
| Reference: antal pædiatriske forsøg | 316 | 355 | 342 | 404 | 379 | 334 | 332 |

Kilde: EudraCT Data Warehouse vha. en foruddefineret forespørgsel den 6. marts 2013, der ikke omfattede undersøgelser vedrørende "immunologiske lægemidler".

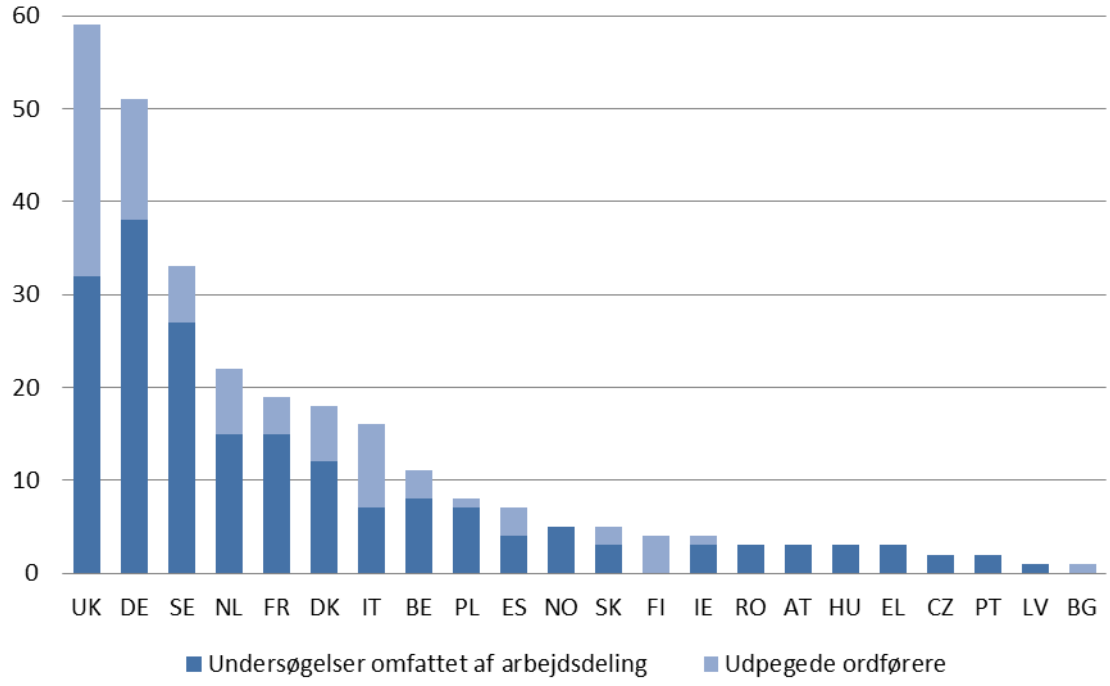
**Tabel 8**: EU-budgetbidrag til pædiatriforordningen og EMA's udgifter



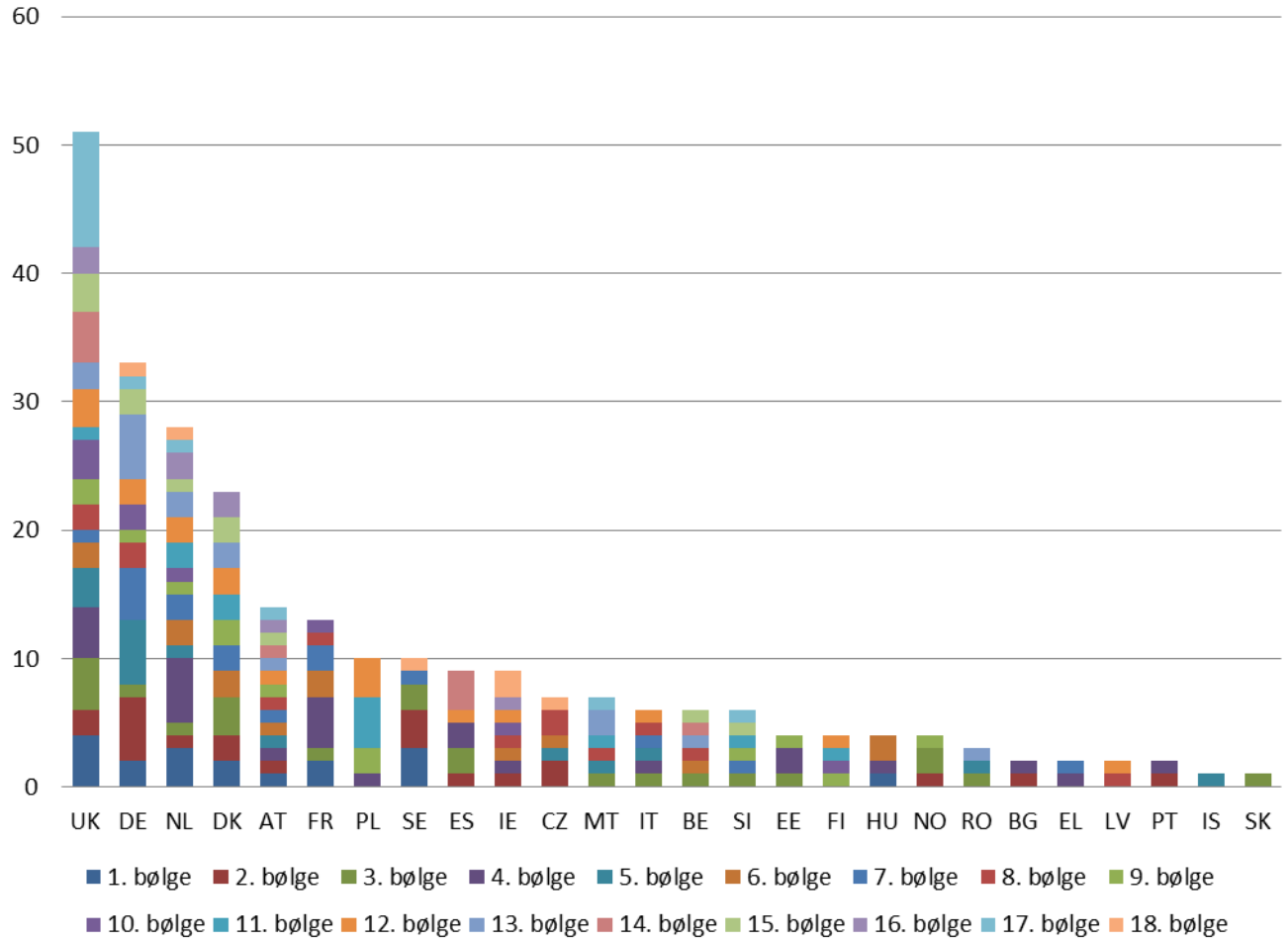
**Tabel 9**: Procentdel af Det Europæiske Lægemiddelagenturs menneskelige ressourcer, der arbejder på pædiatriområdet, fra 2006 (inderste cirkel) til 2012 (yderste cirkel)



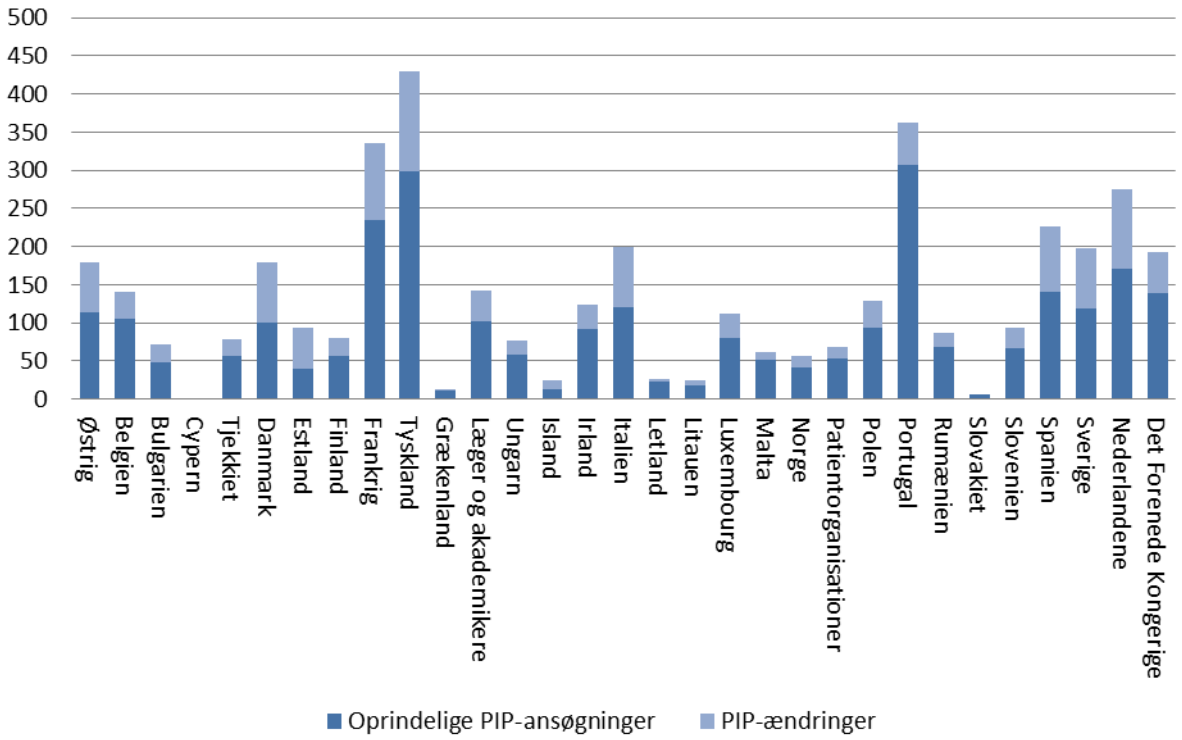

**Tabel 10**: Medlemsstater, der fungerer som ordførere i forbindelse med vurdering af undersøgelser forelagt i henhold til artikel 46 (pædiatriske arbejdsdelingsprocedurer)



**Tabel 11**: Medlemsstater, der fungerer som ordførere i forbindelse med vurdering af undersøgelser forelagt i henhold til artikel 45 (pædiatriske arbejdsdelingsprocedurer)




**Tabel 12**: Medlemsstater, der fungerer som ordførere/sagkyndige bedømmere i forbindelse med EMA's Pædiatriske Udvalgs procedurer (oprindelig PIP/dispensation eller ændring af godkendt PIP)




## BILAG II - Detaljeret opgørelse over centralt godkendte lægemidler til pædiatrisk brug siden pædiatriforordningens ikrafttrædelse

**Tabel 13**: Lægemidler, som er godkendt centralt siden 2007 og omfatter en pædiatrisk indikation

| Virksomt stof/virksomme stoffer | Handelsnavn | Godkendelsesår | Krav om overholdelse af pædiatriforordningen ved første godkendelse? | Er indikationen "kun til børn" eller "blandet" (både til voksne og børn)? |
|---|---|---|---|---|
| Retapamulin | Altargo | 2007 | Nej | Blandet |
| Nelarabin | Atriance | 2007 | Nej | Blandet |
| Human papillomavirus-vaccine [type 16, 18] | Cervarix | 2007 | Nej | Blandet |
| Hydroxocobalamin | Cyanokit | 2007 | Nej | Blandet |
| Idursulfase | Elaprase | 2007 | Nej | Blandet |
| Gadoversetamid | Optimark | 2007 | Nej | Blandet |
| Betain, vandfri | Cystadane | 2007 | Nej | Blandet |
| Stiripentol | Diacomit | 2007 | Nej | Kun til børn |
| Mecasermin | Increlex | 2007 | Nej | Kun til børn |
| Rufinamid | Inovelon | 2007 | Nej | Blandet |
| Hydroxycarbamid | Siklos | 2007 | Nej | Blandet |
| Humant normalt immunglobulin (IVIg) | Flebogamma DIF | 2007 | Nej | Blandet |
| Fluticasonfuroat | Avamys | 2008 | Nej | Blandet |
| Human normalt immunglobulin | Privigen | 2008 | Nej | Blandet |
| Lacosamid | Vimpat | 2008 | Nej | Blandet |
| Micafungin | Mycamine | 2008 | Nej | Blandet |
| Sapropterin | Kuvan | 2008 | Nej | Blandet |

| Virksomt stof/virksomme stoffer | Handelsnavn | Godkendelsesår | Krav om overholdelse af pædiatriforordningen ved første godkendelse? | Er indikationen "kun til børn" eller "blandet" (både til voksne og børn)? |
|---|---|---|---|---|
| Sugammadex | Bridion | 2008 | Nej | Blandet |
| Tocofersolan d-alfa-tocopherol-polyethylenglycol-succinat | Vedrop | 2009 | Nej | Kun til børn |
| Mifamurtid | Mepact | 2009 | Nej | Blandet |
| Rilonacept | Rilonacept Regeneron | 2009 | Nej | Blandet |
| Tacrolimus | Modigraf | 2009 | Nej | Blandet |
| Konjugeret polysaccharid pneumokokvaccine (adsorberet) | Synflorix | 2009 | Nej | Kun til børn |
| Canakinumab | Ilaris (PIP endnu ikke gennemført) | 2009 | Ja | Blandet |
| Konjugeret polysaccharid pneumokokvaccine (13-valent, adsorberet) | Prevenar 13 (PIP endnu ikke gennemført) | 2009 | Ja | Kun til børn |
| Meningokokgruppe A, C, W135 og Y konjugeret vaccine | Menveo | 2010 | Ja | Blandet |
| Velaglucerase alfa | Vpriv (PIP endnu ikke gennemført) | 2010 | Ja | Blandet |
| Influenzavaccine (levende svækket, nasal) | Fluenz (dispensation) | 2011 | Ja | Kun til børn |
| C1-hæmmer, human | Cinryze (PIP endnu ikke gennemført) | 2011 | Ja | Blandet |
| Dihydroartemisinin/piperaquintetrafosfat | Eurartesim (PIP endnu ikke gennemført) | 2011 | Ja | Blandet |
| Midazolam | Buccolam | 2011 | Ja (PUMA) | Kun til børn |
| Everolimus | Votubia (PIP endnu ikke gennemført) | 2011 | Ja | Blandet |
| Tobramycin | Tobi Podhaler (PIP endnu ikke gennemført) | 2011 | Ja | Blandet |
| Nomegestrol / estradiol | Ioa, Zoely | 2011 | Ja | Blandet |
| Colistimethatnatrium | Colobreathe | 2012 | Ja | Blandet |
| Mercaptopurin | Xaluprine | 2012 | Nej | Blandet |
| Catridecacog | NovoThirteen | 2012 | Ja | Blandet |
| Efavirenz | Efavirenz Teva | 2012 | Nej | Blandet |
| Ivacaftor | Kalydeco | 2012 | Ja | Blandet |
| Desloratadin | Desloratadine ratiopharm | 2012 | Nej | Blandet |
| Desloratadin | Desloratadine Actavis | 2012 | Nej | Blandet |
| Perampanel | Fycompa | 2012 | Ja | Blandet |

**Tabel 14**: Liste over centralt godkendte lægemidler, hvor den terapeutiske indikation blev udvidet til eller ændret for den pædiatriske befolkningsgruppe

| Virksomt stof/virksomme stoffer | Handels-navn | Dato | Genstand for udvidelsen |
|---|---|---|---|
| Levetiracetam | Keppra | 2007/ 2009 | Udvidelse af indikationen til at omfatte tillægsbehandling af primære generaliserede tonisk-kloniske anfald hos voksne og unge fra 12-års alderen med idiopatisk generaliseret epilepsi.<br>Udvidelse af indikationen til at omfatte tillægsbehandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos børn i alderen mellem 1 måned og 4 år. |
| Konjugeret saccharid pneumokokvaccine, adsorberet | Prevenar | 2007 | Udvidelse af indikationen til at omfatte ny information om effekten over for sygdomme i mellemøret forårsaget af Streptococcus pneumoniae serotype 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F.<br>Udvidelse af indikationen fra aktiv immunisering mod bakteriæmisk pneumoni til aktiv immunisering mod pneumoni. |
| Infliximab | Remicade | 2007 | Udvidelse af indikationen til at omfatte behandling af svær, aktiv Crohns sygdom hos børn og unge mellem 6 og 17. |
| Darbepoetin alfa | Aranesp | 2007 | Udvidelse af indikationen for patienter med kronisk nyresvigt, hvilket begrænsede brugen af Nespo til børn ≥ 11 år. |
| Fosamprenavir | Telzir | 2007 | Udvidelse af indikationen for Telzir i kombination med ritonavir til behandling af voksne ramt af human immundefektvirus type 1 (hiv-1) i kombination med andre antiretrovirale lægemidler til at omfatte pædiatriske grupper. |
| Lamivudin / zidovudin | Combivir | 2007 | Udvidelse af indikationen til at omfatte pædiatriske patienter og erstatning af filmovertrukne tabletter med filmovertrukne tabletter med delkærv. |
| Desloratadin | Aerius | 2007 | Udvidelse af indikationen fra "kronisk idiopatisk urticaria" til "urticaria". |
| Insulin glulisin | Apidra | 2007 | Udvidelse af indikationen til at omfatte børn på 6 år og opefter baseret på resultater af to pædiatriske undersøgelser. |
| Human papillomavirus-vaccine [type 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorberet) | Gardasil | 2008 | Udvidelse af indikationen til at omfatte forebyggelse af high-grade vaginal intraepitelial neoplasi (VaIN 2/3). |
| Adalimumab | Humira | 2008/ 2011 | Udvidelse af indikationen til at omfatte behandling af aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis hos unge fra 13 til 17 år.<br>Udvidelse af indikationen til at omfatte behandling af aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis hos børn fra 4 til 12 år. |
| Caspofungin | Cancidas | 2008 | Udvidelse af indikationen til at omfatte den pædiatriske population. |
| Etanercept | Enbrel | 2008/ 2011 | Udvidelse af indikationen til at omfatte behandling af kronisk svær plaque psoriasis hos børn og unge i alderen fra 6 år, som er utilstrækkeligt behandlede med eller intolerante over for andre systemiske behandlinger eller lysbehandlinger.<br>Udvidelse af indikationen til at omfatte en lavere aldersgrænse for polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis: "alderen fra 2 år" i stedet for "alderen fra 4 år". |

| Virksomt stof/virksomme stoffer | Handels-navn | Dato | Genstand for udvidelsen |
|---|---|---|---|
| Miglustat | Zavesca | 2009 | Udvidelse af indikationen til at omfatte behandling af progressive neurologiske manifestationer hos voksne patienter og pædiatriske patienter med Niemann-Picks sygdom, type C. |
| Tacrolimus | Protopic | 2009 | Udvidelse af indikationen til at omfatte "vedligeholdelsesbehandling" i forlængelse af en undersøgelse af voksne patienter og en undersøgelse af pædiatriske patienter. |
| Tipranavir | Aptivus | 2009 | Udvidelse af indikationen til at omfatte behandling af hiv-1-infektion hos tidligere behandlede unge fra 12-års alderen, der er smittede med virus, som er resistent over for flere proteasehæmmere. |
| Omalizumab | Xolair | 2009 | Udvidelse af indikationen til at omfatte børn fra 6 til <12 år som tillægsterapi for at forbedre kontrollen med allergisk astma. |
| Aripiprazol | Abilify | 2009 | Udvidelse af indikationen til at omfatte behandling af skizofreni hos unge i alderen 15 år og ældre. |
| Peginterferon alfa-2b | PegIntron | 2009 | Udvidelse af indikationen for kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b og ribavirin til at omfatte behandling af den pædiatriske population. |
| Ribavirin | Rebetol | 2009 | Udvidelse af indikationen for kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b og ribavirin til at omfatte behandling af den pædiatriske population. |
| Abatacept | Orencia | 2010 | Udvidelse af indikationen til at omfatte behandling af moderat til svær, aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk arthritisis hos pædiatriske patienter fra 6 år, som har haft utilstrækkelig respons på andre DMARD'er inklusive mindst én TNF-hæmmer. |
| Atazanavir (som sulfat) | Reyataz | 2010 | Udvidelse af indikationen for Reyataz-kapsler til at omfatte behandling af hiv-inficerede børn fra 6 år og unge i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. |
| Mæslinge-, parotitis- og rubellavaccine (levende) | M-M-RVAXPRO | 2010 | Udvidelse af indikationen til at omfatte indgivelse til raske børn fra 9-måneders alderen. |
| Nitrogenoxid | Inomax | 2011 | Udvidelse af indikationen til at omfatte behandling af peri- og postoperativ pulmonal hypertension hos børn i forbindelse med hjertekirurgi. |
| Tenofovirdisoproxil (som fumarat) | Viread | 2011 | Ændring af indikation baseret på resultaterne af en undersøgelse af sikkerhed og effekt hos behandlingserfarne unge i alderen fra 12 til 18 år. |
| Paliperidon | Invega | 2011 | Udvidelse af indikationen til at omfatte behandling af psykotiske eller maniske symptomer i skizo-affektiv psykose. |
| Sildenafil | Revatio | 2011 | Udvidelse af indikationen til at omfatte pædiatriske patienter i alderen 1-17 år med pulmonal arteriel hypertension. |
| Humant normalt immunglobulin (IVIg) | Kiovig | 2011 | Udvidelse af indikationen til at omfatte behandling af voksne og børn for multifokal motorisk neuropati og hypogammaglobulinæmi hos patienter efter allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation. |
| Tocilizumab | Roactemra | 2011 | Udvidelse af indikationen til at omfatte behandling af aktiv systemisk juvenil idiopatisk arthritis hos patienter, som er 2 år og derover, og som har haft utilstrækkelig respons på tidligere behandling med NSAID'er og systemiske kortikosteroider. |
| Konjugeret pneumokokpolysaccharid-vaccine (adsorberet) | Synflorix | 2011 | Udvidelse af indikationen for at hæve den øvre aldersgrænse for spædbørn og børn fra 2 år til 5 år. |

| Virksomt stof/virksomme stoffer | Handels-navn | Dato | Genstand for udvidelsen |
|---|---|---|---|
| Insulin detemir | Levemir | 2011 | Udvidelse af indikationen til at omfatte tillæg til behandling med liraglutid.<br>Udvidelse af indikationen til at omfatte børn i alderen 2-5 år. |
| Eculizumab | Soliris | 2011 | Udvidelse af indikationen til at omfatte atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom (aHUS). Der er også tilføjet yderligere anbefalinger om vaccination og antibiotisk profylakse i afsnit 4.2 med henblik på behandling af voksne og børn med aHUS. |
| Human papillomavirus-vaccine [type 16, 18] (rekombinant, adjuveret, adsorberet) | Cervarix | 2011 | Udvidelse af indikationen til at omfatte børn fra 9-års alderen. |
| Etanercept | Enbrel | 2012 | Udvidelse af indikationen for juvenil idiopatisk arthritis til at omfatte børn og unge i alderen fra 2 år med udvidet oligoarthritis, unge i alderen fra 12 år med enthesitis-relateret arthritis og unge i alderen fra 12 år med psoriasisarthritis. |
| Levende vaccine mod mæslinger, fåresyge, røde hunde og skoldkopper | Proquad | 2012 | Udvidelse af indikationen til at omfatte børn på 9 måneder og opefter under særlige omstændigheder, f.eks. for at bekæmpe udbrud. |

En mere detaljeret opgørelse med oplysninger om nationalt godkendte lægemidler og nye administrationsveje eller nye lægemiddelformer kan ses i bilag II i EMA's femårsrapport til Europa-Kommissionen.

## BILAG III — Liste over finansierede projekter

Liste over projekter vedrørende ikke-patenterede lægemidler, som Europa-Kommissionen har ydet støtte til gennem EU's rammeprogram for sundhed: område 4.2 resultater, ikke-patenterede lægemidler, forslagsindkaldelse 2, 3, 4 og 5.

- HEALTH.2007-4.2-1 Tilpasning af ikke-patenterede lægemidler til den pædiatriske befolkningsgruppes særlige behov.
- HEALTH.2009-4.2-1 Tilpasning af ikke-patenterede lægemidler til den pædiatriske befolkningsgruppes særlige behov.
- HEALTH.2010.4.2-1 Ikke-patenterede lægemidler til børn. FP7-HEALTH-2010-enkelt trin.
- HEALTH.2010.4.2-2 Internationalt pædiatrisk initiativ. Ekspertisenet.
- HEALTH.2011.4.2-1 Investigatorstyrede kliniske forsøg med ikke-patenterede lægemidler til børn.

**Tabel 15**: Finansierede projekter vedrørende ikke-patenterede lægemidler (fra begyndelsen og indtil den 1. januar 2012) og eventuelle godkendte pædiatriske undersøgelsesplaner (PIP).

| Nr. | Akronym | Startår | Formål | Godkendt PIP |
|---|---|---|---|---|
| 1 | KIEKIDS | 2011 | At udvikle en innovativ, alderstilpasset, fleksibel og sikker pædiatrisk formulering af **ethosuximid** til behandling af absencer og myoklon epilepsi hos børn. | IO |
| 2 | NEO-CIRC | 2011 | At tilvejebringe data om sikkerhed og effekt for **dobutamin**, udføre prækliniske studier, udvikle en eller flere biomarkører for hypotension og udvikle en særlig formulering til nyfødte. | EMEA-001262-PIP01-12 |
| 3 | TAIN | 2011 | At udvikle en formulering af **hydrocortison** til nyfødte til behandling af medfødt og erhvervet binyreinsufficiens og til onkologisk brug (hjernetumorer og leukæmi) | EMEA-001283-PIP01-12 |
| 4 | GRIP | 2011 | At implementere en infrastrukturmatrix med henblik på at stimulere og fremme udvikling og sikker anvendelse af lægemidler til børn. | IO |
| 5 | DEEP | 2011 | At vurdere farmakokinetikken (PK) & farmakodynamikken (PD) for **deferipron** hos børn i alderen 2-10 år med henblik på at opstille en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan, der kan anvendes til reguleringsformål. | EMEA-001126-PIP01-10 |
| 6 | TINN2 | 2011 | At vurdere PK & PD for **azithromycin** mod ureaplasma-infektioner og bronchopulmonær dysplasi hos nyfødte. | EMEA-001298-PIP01-12 |
| 7 | HIP Trial | 2010 | At vurdere effekt, sikkerhed, PK og PD for **adrenalin** og **dopamin** til kontrol af neonatal hypotension hos for tidligt fødte børn og at udvikle en særlig formulering af begge stoffer, som er egnet til nyfødte, med henblik på at ansøge om en markedsføringstilladelse til pædiatrisk brug. | IO / EMEA-001105-PIP01-10 |
| 8 | PERS | 2010 | Fokuserer på to indikationer, brug af **risperidon** til børn og unge med adfærdsvanskeligheder, der ikke er | EMEA-001034- |

| Nr. | Akronym | Startår | Formål | Godkendt PIP |
|---|---|---|---|---|
| | | | mentalt retarderede, og brug af risperidon til unge med skizofreni. | PIP01-10 |
| 9 | NeoMero | 2010 | Europæisk multicenter-netværk til vurdering af farmakokinetik, sikkerhed og effekt for **meropenem** til behandling af neonatal sepsis og meningitis. | EMEA-000898-PIP01-10 |
| 10 | NEMO | 2009 | At vurdere effekt, sikkerhed, PK, PD og virkningsmekanismer for **bumetanid** til behandling af neonatale kramper, herunder effekten på den neurologiske udvikling, og at udvikle en særlig bumetanidformulering, der er egnet til nyfødte, med henblik på at ansøge om en markedsføringstilladelse til pædiatrisk brug. | IO |
| 11 | NEUROSIS | 2009 | Effekten af **budesonid** til reduktion af bronchopulmonær dysplasi. | EMEA-001120-PIP01-10 |
| 12 | EPOC | 2009 | At vurdere farmakokinetikken og farmakodynamikken for **doxorubicin**. | IO |
| 13 | LOULLA & PHILLA | 2008 | Udvikling af flydende orale formuleringer af **methotrexat** og 6-**mercaptopurin** til behandling af børn med akut lymphoblastisk leukæmi. | IO / IO |
| 14 | NeoOpioid | 2008 | At sammenligne **morfin** og **fentanyl** til smertelindring hos for tidligt fødte børn. | EMEA-000712-PIP01-09 |
| 15 | O3K | 2008 | Flydende orale formuleringer af **cyclophosphamid** og **temozolomid**. | EMEA-000530-PIP02-11 / IO |
| 16 | TINN | 2008 | Formålet er at vurdere PK & PD for **ciprofloxacin** og **fluconazol** til nyfødte. | IO |

IO = ikke oplyst eller ikke relevant.

- HEALTH.2011.2.3.1-1 Investigatorstyrede kliniske forsøg med ikke-patenterede antibiotika

**Tabel 16**: Investigatorstyrede kliniske forsøg med ikke-patenterede antibiotika

| Nr. | Akronym | Startår | Formål | Godkendt PIP |
|---|---|---|---|---|
| 1 | MAGICBULLET | 2012 | Optimering af behandlingen af respiratorfremkaldt pneumoni ved hjælp af ikke-patenterede antimikrobielle stoffer. | IO |
| 2 | AIDA | 2011 | Vurdering af den kliniske effekt af en farmakokinetisk/farmakodynamisk tilgang til at optimere effekten og mindske modstanden mod ikke-patenterede antibiotika. | IO |

IO = ikke oplyst.