EUROPEISKA
KOMMISSIONEN

Bryssel den 24.6.2013
COM(2013) 443 final

RAPPORT FRÅN KOMMISSIONEN TILL EUROPAPARLAMENTET OCH RÅDET

Bättre läkemedel för barn – från skiss till verklighet

Allmän rapport om de erfarenheter som gjorts vid tillämpningen av förordning (EG) nr 1901/2006 om läkemedel för pediatrisk användning

(Text av betydelse för EES)

RAPPORT FRÅN KOMMISSIONEN TILL EUROPAPARLAMENTET OCH RÅDET

Bättre läkemedel för barn – från skiss till verklighet

Allmän rapport om de erfarenheter som gjorts vid tillämpningen av förordning (EG) nr 1901/2006 om läkemedel för pediatrisk användning

(Text av betydelse för EES)

1. INLEDNING

”Better Medicines for Children” var den ambitiösa titeln på ett samrådsdokument från februari 2002 där Europeiska kommissionen lade fram sin syn på lagstiftningsåtgärder avseende pediatriska läkemedel[1]. Vid den tiden hade många läkemedel som användes för att behandla barn varken testats eller godkänts för sådan användning. I stället använde läkarna ofta produkter som var godkända för vuxna, ibland med en annan dosering, med risk för utebliven effekt och/eller biverkningar.

Samrådsdokumentet baserades på en femårig diskussionsprocess som inletts 1997 med ett rundabordsmöte på Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och utgjorde underlaget för rättsakten. Där beskrevs flera av de åtgärder som numera finns i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 om läkemedel för pediatrisk användning[2] (nedan kallad *förordningen*).

Förordningen antogs den 12 december 2006, ca fem år efter samrådsdokumentet. Den trädde i kraft den 26 januari 2007 och dess centrala bestämmelser blev tillämpliga den 26 juli 2008 (artikel 7) och 26 januari 2009 (artikel 8).

Nu är det dags att utvärdera vad som hänt sedan dess och lägga fram en rapport för Europaparlamentet och rådet om de erfarenheter som gjorts till följd av förordningen, i enlighet med artikel 50.2 i den. Har förordningen lett till att barn börjat få tillgång till bättre läkemedel?

Föreliggande rapport är underkastad vissa begränsningar och ger därför inte ett heltäckande svar. Den bör därför ses som en interimsrapport med de första intrycken av erfarenheterna. Med tanke på läkemedels utvecklingscykel kommer det att dröja minst 10 år innan man helt vet vilka konsekvenser lagstiftningen fått. Den omständigheten har beaktats i lagstiftningen som innehåller krav på att kommissionen ska lägga fram en andra, mer omfattande rapport 2017 som, i enlighet med artikel 50.3 i förordningen, ska innehålla en analys av den ekonomiska effekten av belöningar och incitament och dessutom en analys av förordningens konsekvenser för folkhälsan, så att eventuella nödvändiga ändringar kan föreslås. Men redan nu går det att göra en del analyser och dra preliminära slutsatser.

Föreliggande text har utarbetats i samråd med medlemsstaterna, EMA och berörda parter. Kommissionen värdesätter särskilt femårsrapporten till Europeiska kommissionen med

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

[2] EUT L 378, 27.12.2006, s. 1. Ändrad genom Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1902/2006 av den 20 december 2006 (EUT L 378, 27.12.2006, s. 2).

synpunkter från EMA och dess pediatriska kommitté[3] samt svaren på det offentliga samråd som kommissionen genomförde i slutet av 2012[4].

2. FÖRORDNINGEN OM LÄKEMEDEL FÖR PEDIATRISK ANVÄNDNING

2010 fanns det över 100 miljoner barn i Europa, och de utgjorde omkring 21 % av befolkningen. Barn är en sårbar befolkningsgrupp som utvecklingsmässigt, fysiologiskt och psykologiskt skiljer sig från vuxna. De är inte ”små vuxna”. Det är därför viktigt att bedriva forskning om läkemedel med särskild inriktning på ålders- och utvecklingsaspekterna.

Studier som genomförts innan förordningen antogs visade att över 50 % av de läkemedel som användes vid behandling av barn inte hade testats för användning i denna särskilda åldersgrupp. Dessutom hade endast ett litet antal läkemedel utvecklats med barn i åtanke. Företagen hade redan utvecklat ett visst antal produkter mot ett antal sjukdomar före förordningen om läkemedel för pediatrisk användning, särskilt på områden som immunisering av barn genom vaccinering. Tillgången på läkemedel som är lämpliga för barn var dock i allmänhet otillräcklig. Följaktligen betraktades förordningen som en reaktion på bristen på lämpliga godkända läkemedel, med lämplig dosering och läkemedelsform, för behandling av sjukdomstillstånd hos barn i Europeiska unionen (EU).

Det finns flera skäl till bristen på läkemedel för barn. Det vore alltför enkelt att anklaga läkemedelsföretagen för att inte i tillräcklig utsträckning satsa på forskning och utveckling (FoU) för att anpassa läkemedel till barnpopulationens behov. Denna bristande benägenhet har under lång tid återspeglat en samhällsetisk uppfattning att barn inte bör delta i kliniska prövningar. Det är först de senaste 20 åren som man har kommit fram till att kliniska prövningar behövs för att barn ska få ett bättre skydd.

Ekonomiska faktorer har säkerligen också gjort pediatrisk FoU mindre attraktiv, eftersom det kan vara svårt att få tillräcklig avkastning på investeringen. Barn utgör ingen homogen grupp utan består av olika undergrupper från nyfödda till tonåringar, med olika biologiska karakteristika och läkemedelsbehov. Åldersanpassad forskning fördyrar och komplicerar processen för de organisationer som är verksamma på området.

Eftersom det saknats särskilt testade produkter har hälso- och sjukvårdspersonal ofta inte haft något annat val än att använda läkemedel *off-label*, med risk för utebliven effekt eller biverkningar. Detta stred mot det allmänna målet att tillhandahålla läkemedel av hög kvalitet till hela befolkningen i EU.

För att lösa problemet föreskriver förordningen ett system med skyldigheter, belöningar och incitament, tillsammans med övergripande åtgärder för att säkerställa kontinuerlig forskning om och utveckling och godkännande av läkemedel i syfte att tillgodose barns terapeutiska behov. Till skillnad från förordningen om särläkemedel[5], som endast föreskriver olika incitament, har förordningen om läkemedel för pediatrisk användning direkta konsekvenser för företagens FoU-kostnader. Förordningen ifrågasätter inte att läkemedelsutvecklingen styrs av företagen, men den ålägger företagen att ta hänsyn till potentiell pediatrisk användning av de läkemedel som de utvecklar.

---

3 *5-year report to the European Commission — General report on experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation*, utarbetad av Europeiska läkemedelsmyndigheten och dess pediatriska kommitté, 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 Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 141/2000 av den 16 december 1999 om särläkemedel (EGT L 18, 22.1.2000, s. 1).

De främsta syftena med förordningen är att

- garantera att det bedrivs högkvalitativ forskning för att utveckla läkemedel för barn,
- över tid garantera att de flesta läkemedel som används av barn är speciellt godkända för denna användning med lämpliga läkemedelsformer och formuleringar,
- se till att information av god kvalitet finns tillgänglig om de läkemedel som används av barn.

De viktigaste åtgärderna i förordningen är

- inrättande av en expertkommitté inom EMA: pediatriska kommittén,
- krav på företagen att lämna information om användning av ett läkemedel på barn i enlighet med ett godkänt pediatriskt prövningsprogram, när de ansöker om godkännande för försäljning av läkemedel och utvidgat godkännande för befintliga patentskyddade läkemedel,
- ett system med undantag från kravet när det gäller läkemedel som sannolikt inte kan vara till nytta för barn och ett system med uppskov med tidsfristen för att uppfylla kravet, för att säkerställa att läkemedel endast testas på barn om det är säkert att göra det och för att kraven inte ska leda till att godkännandet av läkemedel för vuxna fördröjs,
- en belöning för att kravet uppfyllts i form av sex månaders förlängning av tilläggsskyddet,
- en belöning för att kravet uppfyllts när det gäller särläkemedel, i form av att den tioåriga ensamrätt på marknaden som beviljats i enlighet med förordningen om särläkemedel förlängs med två år,
- en ny typ av godkännande för försäljning, nämligen godkännande för försäljning för pediatrisk användning (PUMA), för att få fram nya pediatriska indikationer för läkemedel som inte är patentskyddade,
- åtgärder för att de befintliga studiernas inverkan på läkemedel för barn,
- en EU-förteckning över barns terapeutiska behov för att underlätta forskning, utveckling och godkännande av läkemedel,
- ett EU-nätverk bestående av forskare och prövningsställen som kan bedriva erforderlig forskning och utveckling,
- ett system där EMA lämnar kostnadsfri vetenskaplig rådgivning till industrin,
- en offentlig databas över pediatriska studier,
- en bestämmelse om EU-finansiering av forskning för att stimulera utveckling och godkännande av icke patentskyddade läkemedel för barn.

Förordningen ger EMA och dess pediatriska kommitté huvudansvaret för att hantera pediatriska prövningsprogram, uppskov och undantag. Det innebär att EMA får befogenhet att fatta beslut.

De operativa kostnaderna för förordningen om läkemedel för pediatrisk användning täcks delvis av ett bidrag från EU:s budget (se tabell 8), eftersom huvudverksamheten inte inbringar några avgifter. För perioden 2007–2012 uppgick bidraget från EU:s budget till över 39 miljoner euro. Dessutom bidrar medlemsstaternas behöriga myndigheter med resurser in natura, särskilt arbetstid för bedömning av pediatriska prövningsprogram (se tabell 12).

3. VIKTIGA ETAPPER I TILLÄMPNINGEN AV FÖRORDNINGEN

För att förordningen ska kunna tillämpas framgångsrikt var det nödvändigt att anta kompletterande bestämmelser och vidta tilläggsåtgärder, i enlighet med lagstiftningen.

EMA genomförde förordningen i tid. Pediatriska kommittén inrättades och sammanträdde första gången den 1–2 juli 2007. Därefter har möten hållits varje månad. Kommissionens

riktlinjer om format och innehåll för ansökningar om ett pediatriskt prövningsprogram (artikel 10) offentliggjordes i september 2008[6]. EMA inrättade förfaranden och en databas för vetenskaplig utvärdering av pediatriska prövningsprogram och för antagande av beslut i enlighet med förordningen.

Det europeiska nätverket för pediatrisk forskning vid EMA (Enpr-EMA) upprättades efter att EMA:s styrelse hade antagit sin genomförandestrategi 2008, startades 2009 och har haft regelbundna möten sedan 2010 (artikel 44).

Resultaten av en undersökning om den rådande användningen av läkemedel i EU:s barnpopulation offentliggjordes i december 2010[7] (artikel 42) och användes som grund för en förteckning över terapeutiska behov (artikel 43).

I mars 2011 ändrades EU:s databas för kliniska prövningar (EudraCT) och gjordes allmänt tillgänglig via webbplatsen ”clinicaltrialregister.eu”, för protokollrelaterade uppgifter om de pediatriska prövningar som ingår i pediatriska prövningsprogram eller har lagts fram i enlighet med artikel 46. Information om resultaten bör vara tillgänglig senast i slutet av 2013. Under 2009 offentliggjorde kommissionen riktlinjer för den information om pediatriska kliniska prövningar som ska införas i EudraCT och för den information som ska offentliggöras av EMA[8]. Under 2012 och 2013 kom ytterligare specifikationer om inlämning och offentliggörande av uppgifter om resultaten[9] och datafältens format[10] (artikel 41). Under förutsättning att EMA lämnar en bekräftelse ska sponsorer av kliniska prövningar utan dröjsmål lämna alla resultat från pediatriska prövningar till EMA, oberoende av om prövningarna har utförts inom eller utanför EU, så att de kan offentliggöras i ”clinicaltrialregister.eu”[11].

Kommissionens förordning (EG) nr 658/2007[12] ändrades 2012[13] (artikel 49) så att kommissionen får besluta om ekonomiska sanktioner för överträdelse av förordningen om läkemedel för pediatrisk användning.

När det gäller kravet på att märka läkemedel som godkänts för en pediatrisk indikation med en symbol (artikel 32) avrådde pediatriska kommittén kommissionen från detta, eftersom symbolens exakta betydelse kan missförstås av föräldrarna eller den som tar hand om ett barn. Därför meddelade kommissionen 2008 berörda parter att den inte kan välja symbol.

I de fall befintliga läkemedel godkänns för en ny pediatrisk indikation i enlighet med kraven i förordningen måste innehavaren av godkännandet släppa ut produkten med denna nya pediatriska indikation på marknaden inom två år. Därför inrättade EMA 2013 ett register[14] över de tillämpliga tidsfristerna (artikel 33).

---

6 *Meddelande från kommissionen – Riktlinjer för format och innehåll för ansökningar om godkännande eller ändring av ett pediatriskt prövningsprogram, begäran om undantag eller uppskov* (EUT C 243, 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, 4.2.2009, s. 1.

9 *Kommissionens riktlinjer – för inlämning och offentliggörande av uppgifter om resultaten av kliniska prövningar vad gäller tillämpningen av artikel 57.2 i förordning (EG) nr 726/2004 och artikel 41.2 i förordning (EG) nr 1901/2006* (EUT C 302, 6.10.2012, p. 7).

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

11 https://www.clinicaltrialsregister.eu.

12 Kommissionens förordning (EG) nr 658/2007 av den 14 juni 2007 om ekonomiska sanktioner vid åsidosättande av vissa åligganden som fastställts i samband med godkännanden för försäljning som beviljats i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 155, 15.6.2007, s. 10).

13 Kommissionens förordning (EU) nr 488/2012 av den 8 juni 2012 (EUT L 150, 9.6.2012, s. 68).

14 Register över tidsfristerna för att släppa ut en produkt på marknaden (EMA/137292/2013).

Förordningen om läkemedel för pediatrisk användning har tyvärr inte införlivats i Avtalet om Europeiska ekonomiska samarbetsområdet ännu, eftersom EU och de tre EES–EFTA-staterna Island, Liechtenstein och Norge inte har kunnat enas om hur anpassningen ska ske, särskilt i relation till artikel 49.3 i förordningen.

4. VIKTIGA FRAMSTEG

4.1. Bättre och säkrare forskning

Innan förordningen trädde i kraft betraktade många läkemedelsföretag vuxenpopulationen som sin huvudsakliga målgrupp. Forskning om potentiell användning av en produkt för vuxna i barnpopulationen var ofta åsidosatt eller inte alls aktuell. I och med de skyldigheter som införts genom förordningen har läget ändrats, eftersom företagen nu måste göra en screening av alla nya produkter (för vuxna) med avseende på potentiell pediatrisk användning. Reaktionerna från företagen visar på en genomgripande attitydändring: numera betraktar företagen pediatrisk utveckling som en självklar del av den övergripande utvecklingen av en produkt.

Kravet på att tillsammans med pediatriska kommittén utarbeta och diskutera ett pediatriskt prövningsprogram, som vanligtvis bör lämnas in senast efter slutförandet av de farmakokinetiska humanstudierna på vuxna, tvingar företagen att beakta pediatrisk användning på ett tidigt stadium för att undvika förseningar i den allmänna produktutvecklingen. Programmet är ett forsknings- och utvecklingsprogram som syftar till att säkerställa att man får fram de uppgifter som krävs för godkännande av pediatriska indikationer.

I slutet av 2012 hade EMA godkänt 600 pediatriska prövningsprogram (se tabell 1). Av dem rörde 453 läkemedel som ännu inte godkänts i EU (artikel 7), medan resten gällde nya indikationer för patentskyddade produkter (artikel 8) eller godkännande för försäljning för pediatrisk användning (artikel 30).

Dessa program täcker ett brett spektrum av terapiområden. I främsta ledet finns endokrinologi-gynekologi-fertilitet-metabolism (11 %), infektionssjukdomar (11 %) och onkologi (11 %), men inget speciellt område dominerar (se tabell 3).

Godkända pediatriska prövningsprogram måste ändras för att ta hänsyn till ny information som framkommit under läkemedelsutvecklingen. Enligt statistiken har det lämnats in flera ansökningar om ändringar för varje godkänt program (se tabell 2). Hittills har kommittén redan antagit fler yttranden om ändringar än om de ursprungliga godkännandena av prövningsprogrammen.

I slutet av 2012 hade 33 av samtliga godkända pediatriska prövningsprogram slutförts (se tabell 4), vilket har lett till godkännande av nya läkemedel med specifika pediatriska indikationer.

4.1.1. Finansiering från Europeiska unionen för att stödja forskning

EU stöder forskning om pediatriska läkemedel genom sitt fleråriga ramprogram för forskning och teknisk utveckling. Enligt artikel 40 i förordningen har unionen särskild skyldighet att finansiera forskning om läkemedel som inte är patentskyddade. Det beviljas stöd till projekt som granskats och valts ut av oberoende experter i samband med kommissionens regelbundet återkommande inbjudningar att lämna projektförslag. För att garantera att medlen går till forskning om sådana läkemedel för vilka behovet är störst har pediatriska kommittén antagit

en prioritetslista över aktiva substanser som inte är patentskyddade[15] och för vilka det krävs studier.

Hittills har 16 projekt omfattande minst 20 icke patentskyddade aktiva substanser fått EU-finansiering med sammanlagt 80 miljoner euro (se bilaga III).

4.1.2. Vetenskaplig rådgivning

De ansökande kan begära vetenskaplig rådgivning av EMA och/eller nationella behöriga myndigheter om farmaceutiska, icke-kliniska eller kliniska frågor som rör läkemedelsutveckling. Vetenskaplig rådgivning är ett välkänt och framgångsrikt förfarande för att besvara specifika frågor i alla stadier av forskningen och utvecklingen. Sedan förordningen trädde i kraft har pediatrisk rådgivning och protokollhjälp från arbetsgruppen för vetenskaplig rådgivning ökat väsentligt (se tabell 5), trots att frågor om den farmaceutiska, icke-kliniska och kliniska utvecklingen också diskuteras i de pediatriska prövningsprogrammen. För att underlätta samarbetet med pediatriska kommittén har det upprättats gemensamma förfaranden inom EMA.

4.1.3. Kliniska prövningar på barn

Läkemedel för behandling av barn måste testas med lämpliga formuleringar i barnpopulationen för att man ska kunna garantera att de är säkra och effektiva. Därför godtas det allmänt att förordningen kommer att leda till fler kliniska prövningar på barn. Siffrorna i EudraCT har hittills inte visat på någon ökning av antalet pediatriska prövningar. Antalet var stabilt mellan 2006 och 2012, med i genomsnitt 350 prövningar per år med vissa fluktuationer (se tabell 6). Även om antalet pediatriska prövningar är stabilt minskade antalet kliniska prövningar i alla populationer sammantagna mellan 2007 och 2011.

Dessutom var EudraCT till helt nyligen begränsat till pediatriska prövningar som inletts i EU. Uppgifter om pediatriska prövningar som ingår i ett pediatriskt prövningsprogram och utförs utanför EU blev inte allmänt tillgängliga förrän våren 2011.

Påpekas bör att man i en betydande andel fall har beviljats uppskov med att inleda kliniska prövningar som ingår i ett pediatriskt prövningsprogram för att inte godkännandet av motsvarande produkt för vuxna ska fördröjas. Därför kommer förordningens konsekvenser för de pediatriska prövningarna att märkas mer i EudraCT i framtiden. Det har dock skett en tydlig ökning av antalet deltagare i pediatriska studier, särskilt i åldersgruppen 0–23 månader som före 2008 normalt sett inte deltog i prövningar (se tabell 7). Att även nyfödda och små barn kan dra nytta av forskning är ett positivt tecken, eftersom de tidigare var de mest försummade grupperna.

4.1.4. Bästa möjliga ramar och samordning

Förordningen gynnar ett omfattande nätverk av pediatriska experter i EU. I det sammanhanget har pediatriska kommittén en central roll som samlingsplats för expertis och kompetens.

Kommittén har bidragit till de vetenskapliga riktlinjer som EMA offentliggjort och har hittills haft 22 expertseminarier om utveckling av läkemedel för barn.

2009 bildades dessutom det europeiska nätverket för pediatrisk forskning vid EMA (Enpr-EMA). Det fanns visserligen ett nätverk av experter redan före förordningen t.ex. på området för pediatrisk onkologi, men Enpr-EMA tillför ett holistiskt synsätt genom att sammanföra nationella och europeiska nätverk, forskare och centrum med specifik sakkunskap i att utforma och utföra studier av god kvalitet på barn.

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

Frågan kvarstår dock om man trots denna sakkunskap har tillräcklig kapacitet i EU att genomföra prövningar inom specialiserade förhållanden**.** Välutvecklade forskningsnätverk som kan underlätta den forskning som behövs för att fullgöra åtagandena i de pediatriska prövningsprogrammen finns visserligen i några medlemsstater, men inte i alla.

4.1.5. Internationellt samarbete

På internationell nivå har EMA kontakter med läkemedelsmyndigheter i USA, Kanada och Japan. Samarbetet med den amerikanska livsmedels- och läkemedelsmyndigheten (*US Food and Drug Administration*) är särskilt intressant, eftersom USA redan i slutet av 1990-talet införde lagstiftning som genom en kombination av incitament och skyldigheter skulle stimulera utveckling av läkemedel för pediatrisk användning. Detta samarbete är också av stort intresse för berörda parter, eftersom det kan ge företagen möjlighet att uppfylla kraven i lagstiftningen i bägge regionerna med samma studier.

Dessutom deltar EMA aktivt i *Paediatric medicines regulatory network*[16] som bildades 2010 som en del av WHO:s initiativ för bättre läkemedel för barn.

4.2. Fler läkemedel för barn

Under en tolvårsperiod (1995–2006) omfattade 108 av totalt 317 indikationer för 262 centralt godkända läkemedel även barnpopulationen. Sedan förordningen trädde i kraft har 31 av 152 nya läkemedel godkänts för pediatrisk användning. Tio av dem uppfyllde villkoren i artikel 7. Det är bara ett exempel på förordningens inverkan eftersom antalet sannolikt kommer att öka i och med att ett stort antal nya, redan godkända läkemedel omfattas av ett prövningsprogram vars slutförande har beviljats uppskov för att godkännandet av produkter för vuxna inte ska fördröjas. Följaktligen väntas många fler än dessa 152 nya läkemedel godkännas för pediatrisk användning under de kommande åren.

Årliga rapporter om uppskov med pediatriska studier avseende godkända läkemedel tyder på att flertalet pediatriska prövningsprogram följer tidsplanen. Pediatrisk forskning pågår i samma omfattning inom olika terapiområden som onkologi, vaccination och immunologi-reumatologi-transplantation.

I slutet av 2011 hade 72 nya pediatriska indikationer godkänts för redan godkända läkemedel, däribland 30 indikationer (18 centraliserade) till följd av artikel 8. Dessutom godkändes 26 nya läkemedelsformer för pediatrisk användning, inklusive 18 anpassade former för centralt godkända läkemedel.

När det gäller godkännande för försäljning för pediatrisk användning har hittills endast ett godkännande beviljats. Det är mindre än väntat.

En utförlig förteckning över centralt godkända produkter finns i bilaga II.

– Belöningar och incitament

Företag som har fullgjort skyldigheterna i förordningen kan få en belöning när den berörda produkten har blivit godkänd eller produktinformationen har ändrats. Belöningen ges i form av sex månaders förlängning av det tilläggsskydd som föreskrivs i förordning (EG) nr 469/2009[17] eller, om det gäller ett särläkemedel, en förlängning av ensamrätten på marknaden från tio till tolv år.

---

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

17 Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 469/2009 av den 6 maj 2009 om tilläggsskydd för läkemedel (EUT L 152, 16.6.2009, s. 1). Förordningen är en kodifiering av rådets förordning (EEG) nr 1768/92.

Hittills har inte några belöningar delats ut avseende särläkemedel. Vissa företag har dragit tillbaka klassificeringen som särläkemedel för en produkt för att i stället kunna få tilläggsskydd, som tycks vara ekonomiskt fördelaktigare. I slutet av 2011 hade patentbyråer i 16 medlemsstater beviljat 6 månaders förlängning av tilläggsskyddet för 11 läkemedel, vilket sammanlagt resulterade i mer än 100 nationella tilläggsskydd.

Påpekas bör att ett beslut från EU-domstolen ytterligare har ökat värdet av belöningen avseende pediatriska läkemedel, eftersom det klargjorde att det ursprungliga tilläggsskyddet kunde ha en negativ giltighetstid eller vara utan giltighetstid, som sedan kunde bli en positiv giltighetstid när en förlängning av giltighetstiden till följd av pediatriska studier väl hade beviljats[18].

4.3. Ökad information om läkemedel som används på barn

För att informationen om användningen av läkemedel vid behandling av barn ska bli bättre ställs det i artikel 45 i förordningen krav på att företag som har uppgifter om godkända läkemedels säkerhet och effekt vid användning i barnpopulationen ska lämna dessa studier till behöriga myndigheter. Därigenom kan uppgifterna bedömas, och i förekommande fall kan den godkända produktinformationen ändras. I artikel 46 ställs det också krav på att företagen ska lämna nya pediatriska uppgifter.

Sedan 2008 har över 18 000 rapporter om studier med ca 2 200 läkemedel lämnats in, vilket visar att företagen förfogar över omfattande pediatrisk information.

Dessa studierapporter har bedömts och fortsätter att bedömas av de behöriga myndigheterna tack vare omfattande arbetsdelning (se tabell 10 och 11). När det gäller nationellt godkända produkter har detta lett till offentliggörande av bedömningsrapporter omfattande mer än 140 aktiva substanser och i ett stort antal fall till rekommendationer om ändringar av produktresuméerna för godkända produkter, vilket resulterat i 65 faktiska ändringar. När det gäller centralt godkända produkter hade EMA 2011 slutfört bedömningen av alla uppgifter som lämnats in i enlighet med artikel 45 och som omfattade 55 aktiva substanser i 61 centralt godkända läkemedel. Till följd av bedömningen ändrades produktresuméerna för tolv läkemedel.

5. ERFARENHETER

5.1. Bättre tillgång till behandling

Ett av de uttryckliga målen med förordningen är att öka antalet produkter som det bedrivs forskning om och som utvecklas och godkänns för användning till barn, och att minska *off-label*-användningen av läkemedel i barnpopulationen.

Det främsta sättet att uppnå detta är att ålägga företagen att sammanställa ett pediatriskt prövningsprogram för utveckling av nya produkter eller för utvidgning av befintliga godkännanden av läkemedel som fortfarande är patentskyddade. Syftet med programmet är att under pediatriska kommitténs överinseende säkerställa att nödvändiga uppgifter fås fram för att fastställa villkoren för att ett läkemedel ska få godkännas för behandling av barn. Sedan

[18] Mål C-125/10, Merck Sharp & Dohme mot Deutsches Patent- und Markenamt, ännu inte offentliggjord i rättsfallssamlingen, punkt 37: ”if the SPC application had to be refused because the calculation provided for in Article 13(1) of Regulation No 1768/92 results in a negative or zero duration, the holder of the basic patent could not obtain an extension of protection conferred by such a patent, even if it conducted all the studies according to the approved paediatric investigation plan, under Article 36 of Regulation No 1901/2006. Such a refusal would be liable to adversely impact on the useful effect of Regulation No 1901/2006 and might jeopardise the objectives of that regulation, namely the compensation of effort made to evaluate the paediatric effects of the medicinal product at issue.”.

2008 har över 600 pediatriska prövningsprogram godkänts. De allra flesta av dem pågår dock fortfarande och endast en liten del har avslutats. Anledningen till detta är att utveckling av läkemedel tar lång tid, ofta mer än tio år, och att pediatriska studier nästan systematiskt beviljas uppskov. Det stora antalet uppskov var kanske inte planerat från början men har blivit ett faktum, eftersom FoU-programmet för de flesta läkemedel som hittills har godkänts inleddes innan förordningen trädde i kraft. Följaktligen kunde kraven i förordningen inte beaktas från början av produktutvecklingen.

Förordningen har visserligen lett till några nya godkännanden som innehåller pediatriska indikationer, men det kommer förmodligen att dröja minst tio år innan man kan bedöma vad den har fått för resultat. När det gäller läkemedelsformer har den dock redan fått märkbara positiva konsekvenser.

Enligt kritiska röster kommer förordningen inte att leda till något genombrott på områden med särskilda pediatriska behov, t.ex. pediatrisk onkologi. Argumenteringen stöder sig på att de flesta pediatriska prövningsprogram utgår från ett pågående FoU-program för ett läkemedel för vuxna. En naturlig följd av detta är att produkterna i första hand ska användas för behandling av tillstånd hos vuxna. De utvecklas inom områden där det finns ett behov (eller en marknad) i vuxenpopulationen. Detta behov hos vuxna motsvarar inte nödvändigtvis barnpopulationens behov.

Dessutom medger förordningen undantag från skyldigheterna när en sjukdom eller ett tillstånd för vilket det enskilda läkemedlet är avsett uppträder endast i vuxenpopulationer. Detta skapar problem vid sjukdomar som uteslutande drabbar barn. Det begränsar också pediatriska kommitténs befogenheter och möjligheter vid granskning och godkännande av pediatriska prövningsprogram när det gäller omfattningen av de studier som kommittén kan kräva av sökanden efter en objektiv vetenskaplig bedömning av den berörda sammansättningen[19].

Dessa inskränkningar och begränsningar måste beaktas när man bedömer vilka konsekvenser förordningen sannolikt kommer att få. Dessutom måste man ta hänsyn till den inverkan som instrument som förordningen om särläkemedel har, eftersom t.ex. alla barncancersjukdomar är sällsynta och omfattas av EU:s ramverk om sällsynta sjukdomar.

De framsteg som beskrivs i avsnitt 4 och antalet produkter med nya pediatriska indikationer visar att det finns uppmuntrande tecken efter den första femårsperioden. Det är dock för tidigt att bilda sig en närmare uppfattning.

5.2. PUMA har inte infriat förväntningarna

Genom förordningen infördes en ny typ av godkännande för försäljning: godkännande för försäljning för pediatrisk användning (PUMA). Som ett incitament för att bedriva forskning om potentiell pediatrisk användning av läkemedel utan patentskydd som har godkänts för vuxna ger detta godkännande för försäljning 8 års dokumentationsskydd och 10 års ensamrätt på marknaden för varje ny icke patentskyddad produkt som uteslutande utvecklas för användning i barnpopulationen. Det främsta syftet med PUMA är alltså att stimulera till forskning om befintliga produkter. Det har fått bidrag från EU:s ramprogram för forskning och teknisk utveckling.

Hittills har dock endast ett PUMA beviljats, och ett fåtal projekt är på gång.

Varken branschen eller forskarnätverk har nappat på möjligheten i den utsträckning som avsågs i förordningen. Incitamentet med dokumentationsskydd och ensamrätt på marknaden verkar inte fungera för dessa produkter, eller så anses marknadsmöjligheterna inte vara tillräckligt bra för att uppväga de ekonomiska riskerna med farmaceutisk utveckling.

[19] Mål T-52, Nycomed mot EMA, ännu inte offentliggjort.

Forskarna är inte intresserade av prövningar med läkemedel som har funnits på marknaden i åratal. Företagen verkar frukta att ensamrätt på marknaden inte kommer att hindra läkarna från att fortsätta med *off-label*-användning av konkurrerande produkter med samma aktiva ingrediens, som kostar mindre, eller att apoteken kommer att byta ut läkemedlen mot billigare produkter för vuxna. Nationella regler för prissättning och ersättning i medlemsstaterna leder dessutom ofta till att det inte ges någon kompensation för den ytterligare forskning som krävs för att erhålla PUMA när priserna ska förhandlas[20].

Med anledning av detta har PUMA hittills inte levt upp till förväntningarna.

I framtiden kommer EMA att godkänna pediatriska prövningsprogram för ett PUMA som endast omfattar vissa åldergrupper och inte hela barnpopulationen. Det kanske kan ta udden av några av de förbehåll som för närvarande hämmar uppslutningen kring PUMA.

5.3. Ingen inverkan på utvecklingen av läkemedel för vuxna

Enligt studier som utfördes innan förordningen antogs finns det en teoretisk risk för att kraven på forskning om barn kan förlänga hela processen för att utveckla läkemedel[21]. Man har försökt avhjälpa denna risk i förordningen. För att undvika fördröjningar av godkännanden för läkemedel för andra populationer ger förordningen möjlighet att få uppskov med inledandet eller slutförandet av en del av eller alla de åtgärder som ingår i ett pediatriskt prövningsprogram.

Det har visat sig att möjligheten till uppskov används flitigt, vilket tyder på att risken är mycket liten för att behandlingen av ansökningar för vuxenläkemedel ska bli fördröjd. Det har förekommit en del övergångsproblem i de fall när programmet för vuxna redan var fastställt när förordningen trädde i kraft, med de tycks ha fått en lösning.

Ett problem som togs upp inledningsvis var att några företag inte gärna skulle utveckla nya indikationer, läkemedelsformer och nya administreringsvägar på små marknader och för produkter med låga försäljningssiffror, för att inte vara bundna av kraven i artikel 8 i förordningen. Det saknas dock bevis för att det förhåller sig så. Vidare kan man göra gällande att incitamentet med en potentiell förlängning med sex månader av tilläggsskyddet var en motvikt till detta, eftersom det kan ha fått företagen att mer ingående undersöka fördelarna med en utvidgning av befintliga godkännanden, med tanke på det ekonomiska värdet av en belöning avseende pediatriska läkemedel.

Branschaktörer hävdar dock att utvecklingen av nya läkemedel i några få fall har försenats eller helt avstannat i avvaktan på eller som en följd av ytterligare kostnader och krav i samband med pediatrisk utveckling. Det saknas dock bevis för att förordningen har fått stora negativa konsekvenser för andra populationer.

Det finns snarare viss oro för att kraven i förordningen kan leda till att godkännanden för produkter med enbart pediatriska indikationer blir försenade, eftersom dessa krav försvårar FoU och reglering avseende produkter som redan riktar sig till barn. Mervärdet av att lämna in ett pediatriskt prövningsprogram i dessa fall kommer att bedömas ytterligare i 2017 års rapport.

---

20 Se resultaten av det offentliga samråd som kommissionen genomfört inför denna rapport.

21 Se *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 (COM(2004)599 final)* (ej översatt till svenska).

5.4. Dra nytta av befintlig information

Innan förordningen antogs spekulerades det friskt om hur många studier som läkemedelsföretagen skulle lägga fram i enlighet med artiklarna 45 och 46. De behöriga myndigheterna mottog över 18 000 studier, vilket visar hur omfattande den pediatriska information var på företagsnivå.

Visserligen uppfyllde inte all information aktuella krav för vetenskapliga uppgifter och klinisk forskning, och utvärderingen av informationen, som ska ske genom arbetsdelning, kräver både tid och resurser.

Men det har fungerat bättre än PUMA i termer av resultat och rekommenderade och genomförda ändringar av produktresuméer för godkända produkter. I sitt samråd kallade kommissionen artiklarna 45 och 46 för förordningens ”dolda skatter”.

En nackdel som kvarstår är att innehavarna av godkännande för försäljning inte gärna uppdaterar produktresumén frivilligt. Förordningen innehåller dock mekanismer för att komma till rätta med detta, eftersom den ger de behöriga myndigheterna befogenhet att direkt uppdatera produktresumén och ändra godkännandet för försäljning i enlighet med detta. Dessutom måste innehavare av godkännande för försäljning, i enlighet med artikel 23 i direktiv 2001/83/EG[22] och artikel 16 i förordning (EG) nr 726/2004[23], se till att produktinformationen är vetenskapligt uppdaterad. Även om man i första hand bör använda samarbetsmetoder kan det bli nödvändigt att vidta tvångsåtgärder om företagen inte övervinner sina förbehåll.

Sammantaget har kraven i artiklarna 45 och 46 fungerat som ett effektivt och lämpligt instrument för att samla in och utvärdera befintliga pediatriska studier.

5.5. Kliniska prövningar på barn

Det är allmänt accepterat att förordningen kommer att leda till fler kliniska prövningar på barn, men att målen med förordningen bör nås utan att det i onödan görs kliniska prövningar.

De yngsta ålderssegmenten, bl.a. nyfödda, i barnpopulationen är särskilt känsliga. Man måste hela tiden väga dessa åldersgruppers terapeutiska behov mot deras specifika utsatthet när man överväger och beslutar vilka specifika kliniska prövningar eller vilka specifika studieupplägg som är lämpade för olika ålderssegment. Det bedrivs därför ett kontinuerligt arbete med att utforska alternativa metoder, t.ex. extrapolering, modeller och simulering, för att i möjligaste mån minska antalet försökspersoner. Pediatriska kommittén bidrar aktivt till att underlätta utveckling och användning av sådana metoder, bl.a. okonventionell prövningsdesign.

Ett annat problem är hur man ska undvika överlappande kliniska prövningar i olika pediatriska prövningsprogram från olika sökande. Företag som börjar utveckla produkter inom liknande områden kan genom det godkända prövningsprogrammet vara tvungna att utföra studier med liknande upplägg. Det är förvisso mycket önskvärt att företagen samarbetar, vilket har hänt i enstaka fall, men ett sådant samarbete strider ofta mot företagens förståeliga motvilja att dela information med konkurrenter i ett tidigt skede av produktutvecklingen och att delta i direkta jämförelser. Denna situation skulle kunna leda till att företagen tävlar om att hitta prövare och studiedeltagare och till att prövningar som inte är vetenskapligt och etiskt motiverade utförs flera gånger.

---

[22] Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EGT L 311, 28.11.2001, s. 67).

[23] Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet (EUT L 136, 30.4.2004, s. 1).

Pediatriska kommittén kan medge undantag från kraven på pediatrisk prövning om det enskilda läkemedlet inte medför en betydande terapeutisk fördel jämfört med befintliga behandlingar för barn, inklusive när produkten är godkänd (artikel 11). Denna möjlighet kan dock inte utnyttjas i de tidiga skedena av produktutvecklingen, när kommittén måste säkerställa att alla behandlas lika och att det inte förekommer någon diskriminering.

En förutsättning för att undvika sådana onödiga prövningar är öppenhet när det gäller pågående och avslutade prövningar. Situationen fortsätter att övervakas.

Det ligger också i EU:s intresse att pediatriska prövningar till följd av pediatriska prövningsprogram genomförs i EU. Detta har inte så mycket att göra med villkoren för prövningar, eftersom de kliniska prövningar som genomförs utanför EU måste uppfylla de etiska och vetenskapliga kraven i EU:s bestämmelser om kliniska prövningar[24], utan mer med den omständigheten att studier som genomförs i EU kan ge patienter i EU snabb tillgång till innovativa läkemedel. Än så länge finns det inte tillräckligt med uppgifter om förhållandet mellan pediatriska prövningar inom och utanför EU. Med tanke på uppgraderingen av databasen EudraCT förväntas dock mer uppgifter vara tillgängliga 2017 för den andra rapporten.

5.6. Sprida ny information till patienter och hälso- och sjukvårdspersonal

Om förordningen ska ge önskat resultat måste man samla in uppgifter om användningen av en särskild produkt i barnpopulationen, men uppgifterna måste sedan också spridas på lämpligt sätt och användas av barnläkare i det dagliga arbetet så att patienterna drar nytta av dem.

Vissa studier som har publicerats i medicinsk litteratur tyder på att läkarna inte riktigt vet hur många läkemedel de förskriver *off-label* till barn. Dessutom hävdas det att läkarnas förskrivningsvanor oftare grundas på personlig erfarenhet än evidensbaserad information om läkemedel för barn[25].

Dessa studier är generella och tar inte alltid hänsyn till att hälso- och sjukvårsspersonal är en heterogen grupp, med stora variationer i mottaglighet beroende på arbetsmiljö och specialisering. Samtidigt kanske dessa observationer visar var hindren finns för att uppnå målen med förordningen.

Nationella behöriga myndigheter och organisationer för hälso- och sjukvårdpersonal förefaller vara särskilt lämpade att ta ställning till hur man ska garantera att informationen sprids i tillräcklig utsträckning. Vissa medlemsstater har redan inrättat verktyg för effektiv och ändamålsenlig informationsspridning till hälso- och sjukvården, t.ex. genom regelbundna möten, webbaserade system för informationsspridning eller nationella läkemedelsregister.

5.7. Kostar det mer än det smakar?

Läkemedelsföretagen åläggs otvivelaktigt en tung börda med kraven på forskning om produkter för behandling av barn. Detta tillvägagångssätt valdes därför att enbart marknadskrafterna visat sig otillräckliga när det gäller att stimulera ändamålsenlig forskning.

Enligt förordningen ska företagen lämna in pediatriska prövningsprogram i ett tidigt skede av produktutvecklingen. Det kan dock hända att forskningen om vissa aktiva substanser avbryts i ett senare skede om det inte framgår av ytterligare studier att produkten är säker och effektiv. För varje godkänt läkemedel finns det många produkter som inte når mållinjen.

---

[24] Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel (EGT L 121, 1.5.2001, s. 34).

[25] Femårsrapport till Europeiska kommissionen (se fotnot 3), s. 41.

Följaktligen slutförs inte alla godkända pediatriska prövningsprogram, eftersom företagen kan besluta att upphöra med utvecklingen av motsvarande produkt för vuxna. Det är för tidigt för att få tillförlitlig statistik som visar förhållandet mellan slutförda och avbrutna pediatriska prövningsprogram, men inte alla godkända program leder i slutändan till ett godkänt läkemedel med en pediatrisk indikation.

Det innebär onödigt arbete med att sammanställa och göra en screening av pediatriska prövningsprogram. Det är fortfarande oklart i vilken utsträckning detta uppvägs av nyttan med tidig inlämning, som säkrar att den pediatriska utvecklingen på ett naturligt sätt ingår i den övergripande produktutvecklingen. Detta behöver övervakas ytterligare.

Ett annat problem är det höga antalet ändringar av pediatriska prövningsprogram. Siffrorna tyder på att nästan alla program ändras åtminstone en gång. Det är ingen överraskning med tanke på att de pediatriska prövningsprogrammen lämnas in tidigt, att utvecklingen av läkemedel för vuxna och barn tar lång tid och att det beviljas många uppskov. En FoU-plan måste ofta antas eller ändras med hänsyn till de första resultaten. Rekryteringsproblem eller nödvändiga förändringar av prövningarnas utformning kan också leda till ändringar. Det är allmänt vedertaget att väsentliga ändringar av programmet måste diskuteras med pediatriska kommittén, men vid mindre ändringar är det inte lika självklart. I detta sammanhang har den detaljnivå som EMA kräver upprepade gånger kritiserats. Under de senaste fem åren har EMA och dess pediatriska kommitté försökt ge utrymme för viss flexibilitet i programmet, så att det lämnas manöverutrymme för osäkerhetsfaktorer med avseende på vissa prövningsparametrar.

Kommissionen har för avsikt att se över sitt meddelande om format och innehåll för ansökningar om godkännande eller ändring av ett pediatriskt prövningsprogram för att ta hänsyn till de erfarenheter som gjorts, inklusive det stora antalet ändringsansökningar.

Det är positivt att företagen ansöker om sådana belöningar som föreskrivs i förordningen, främst sexmånadersförlängningen av tilläggsskyddet som infördes som kompensation för den börda som tillkommit. Belöningens ekonomiska värde är avhängigt av den berörda produktens omsättning. För storsäljare kan värdet vara stort, medan det är litet för nischprodukter.

En djuplodande utvärdering av de ekonomiska konsekvenserna kommer att ingå í 2017 års rapport för att det ska gå att dra slutsatser om jämvikten mellan börda och belöning och om fördelarna för folkhälsan.

6. SLUTET GOTT ALLTING GOTT?

Titeln på föreliggande rapport är ”Bättre läkemedel för barn – från skiss till verklighet”. Man kan kanske tycka att det mot bakgrund av vad som sagts skulle vara bättre att avsluta med ett frågetecken. Det är uppenbart att det ännu är för tidigt att säga något bestämt. Trots mer än fem års erfarenhet av förordningen kommer dess verkliga konsekvenser på barns hälsa att märkas först längre fram när man har erfarenhet i ett längre perspektiv.

Det finns i alla fall uppmuntrande tecken. Pediatrisk utveckling har blivit mer integrerad i den övergripande utvecklingen av läkemedel i EU. Flera nya produkter med pediatriska indikationer och åldersanpassade läkemedelsformer har godkänts och blivit tillgängliga för patienterna. Ett stort antal godkända pediatriska prövningsprogram visar att ytterligare produkter är på gång.

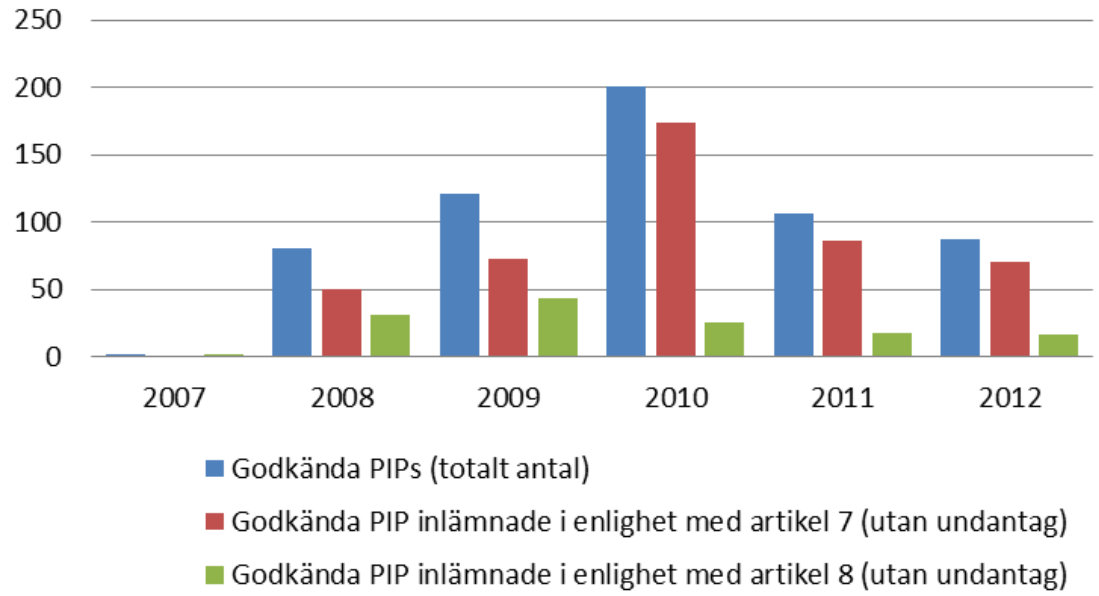
Men det vore ett misstag att tro att förordningen ska lösa alla problem. I stället är den en viktig katalysator för att förbättra situationen för unga patienter.

Vissa svaga punkter och brister har också blivit uppenbara under de senaste fem åren. Deras inverkan på de övergripande effekterna av förordningen måste noga följas upp. På grundval av ovan beskrivna åtgärder har kommissionen för avsikt att tillsammans med EMA finjustera det nuvarande genomförandet.

Även om det ännu inte finns bättre läkemedel för barn bör alla berörda parter sträva efter att förordningen ska vara till nytta för barn, så att man i 2017 års rapport med bestämdhet kan säga att barn har fått tillgång till bättre läkemedel.

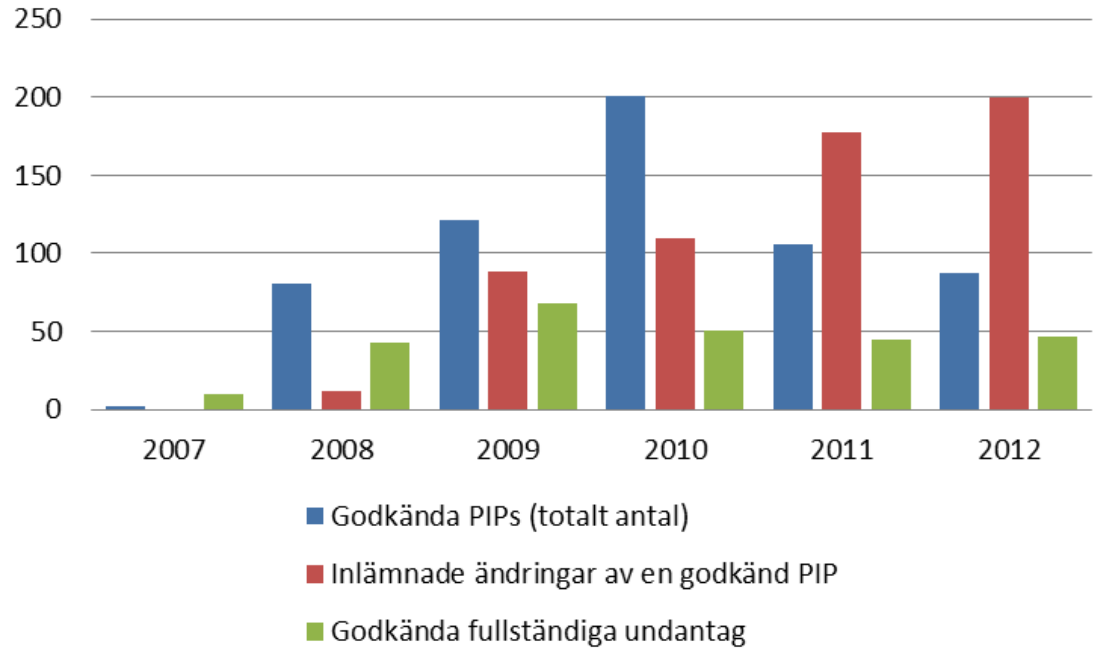
BILAGA I — Diagram och tabeller

Tabell 1: Godkända pediatriska prövningsprogram (PIP) 2007–2012



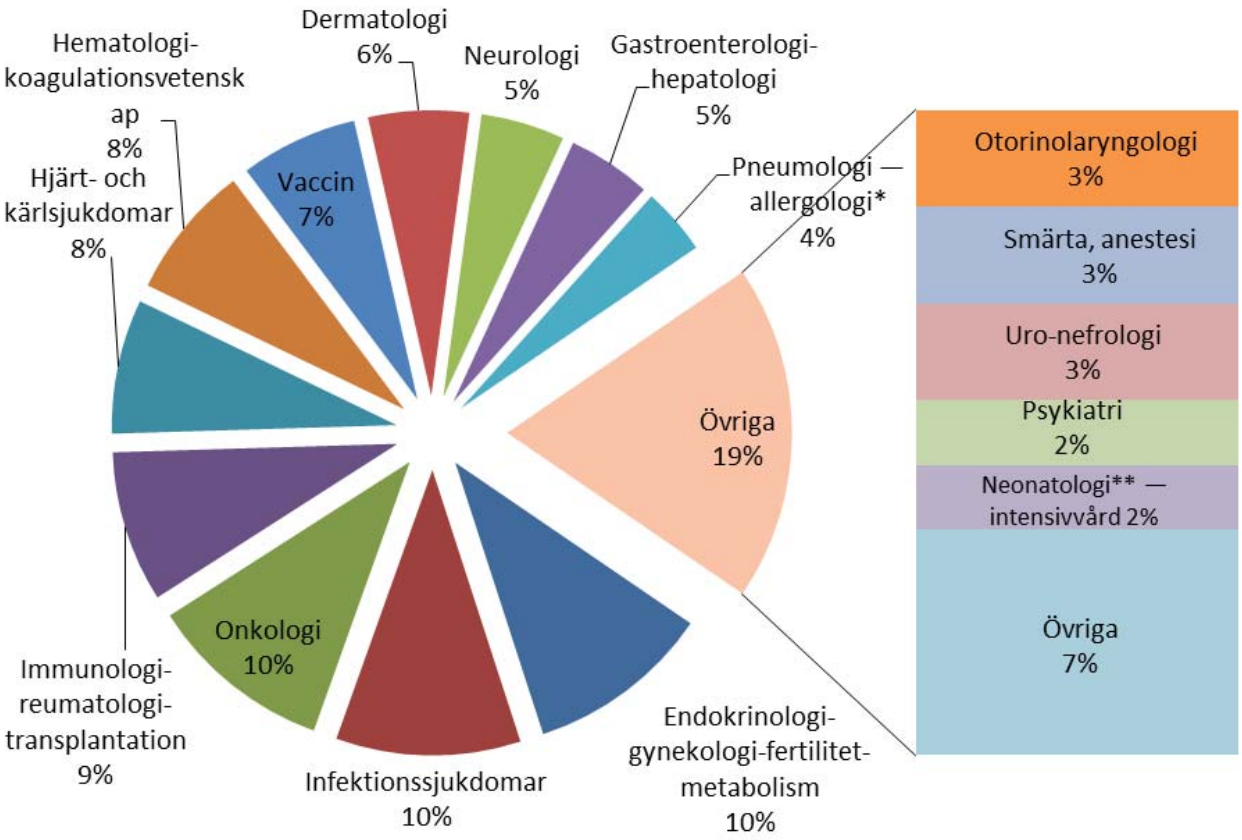
Källa: EMA:s pediatriska databas. Antalet godkända PIP motsvarar beslut från EMA.

Tabell 2: Godkända pediatriska prövningsprogram (PIP) jämförda med fullständiga undantag och ändringar 2007–2012



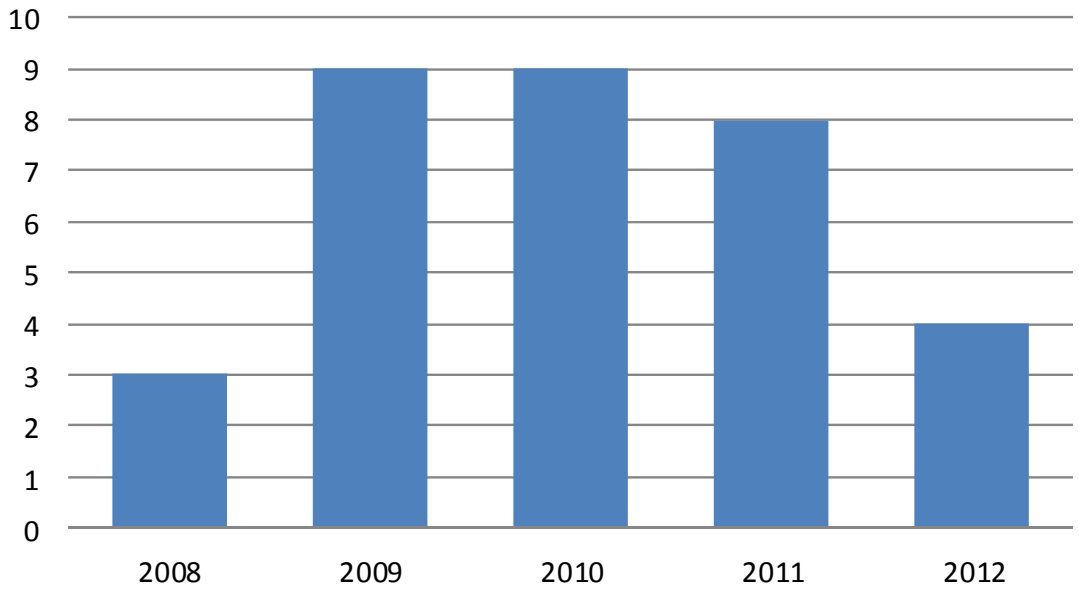
Källa: EMA:s pediatriska databas. Antalet godkända PIP och undantag motsvarar beslut från EMA.

Tabell 3: Terapiområden som omfattas av pediatriska prövningsprogram (2007–2012)



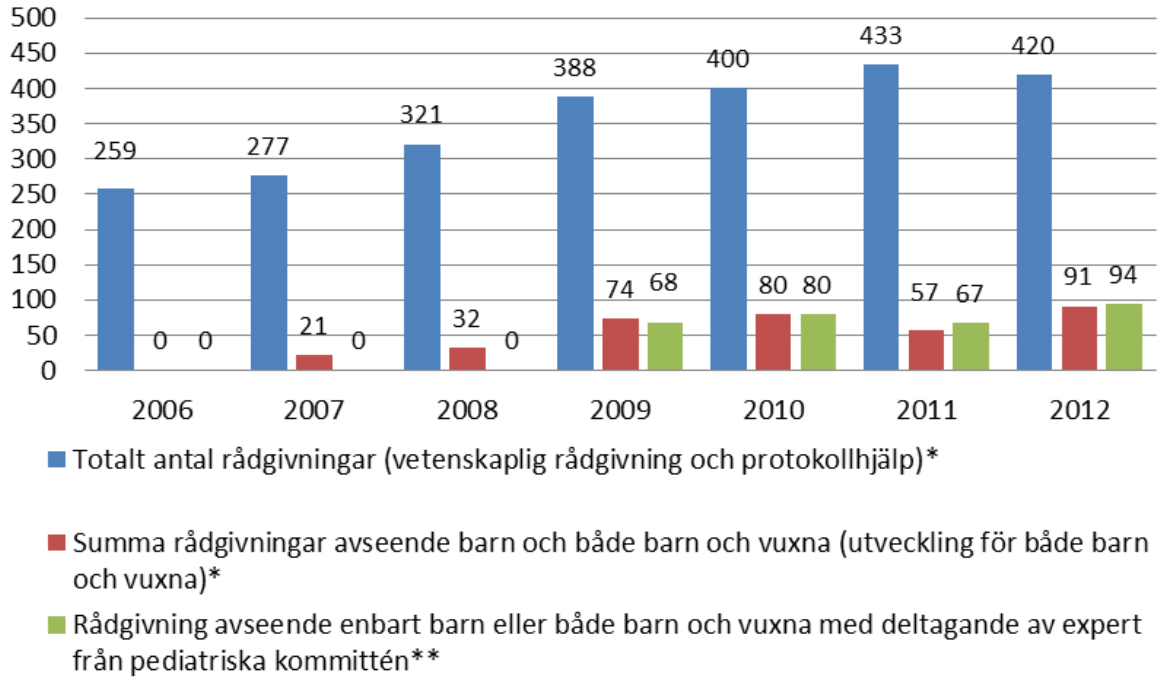
Källa: EMA:s pediatriska databas. * Utom allergener. ** Ansökningar som enbart gäller användning till nyfödda.

Tabell 4: Antalet yttranden om överensstämmelse per år som antagits av pediatriska kommittén



Källa: EMA:s pediatriska databas.

Tabell 5: Vetenskaplig rådgivning och protokollhjälp, inklusive uppföljningar (som görs av EMA:s arbetsgrupp för vetenskaplig rådgivning och kommittén för humanläkemedel), per år



Källa: EMA:s databaser. * År då rådgivning lämnades. ** År då förfarandet inleddes.

Tabell 6: Pediatriska kliniska prövningar efter godkännandeår

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Pediatriska prövningar (antal)	254	316	355	342	404	379	334	332

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Pediatriska prövningar som ingår i en godkänd PIP*	2	1	2	6	16	30	76	76
Andelen pediatriska prövningar som ingår i en godkänd PIP*	1 %	0 %	1 %	2 %	4 %	8 %	23 %	23 %
Totalt antal prövningar (vuxna och/eller barn)	3 350	3 979	4 749	4 512	4 445	4 026	3 809	3 698
Andelen prövningar som är pediatriska prövningar	8 %	8 %	7 %	8 %	9 %	10 %	9 %	9 %

Källa: EudraCT:s datalager med hjälp av en fördefinierad fråga den 6 mars 2013. Endast den första godkända prövningen har tagits med i de fall flera medlemsstater omfattas.

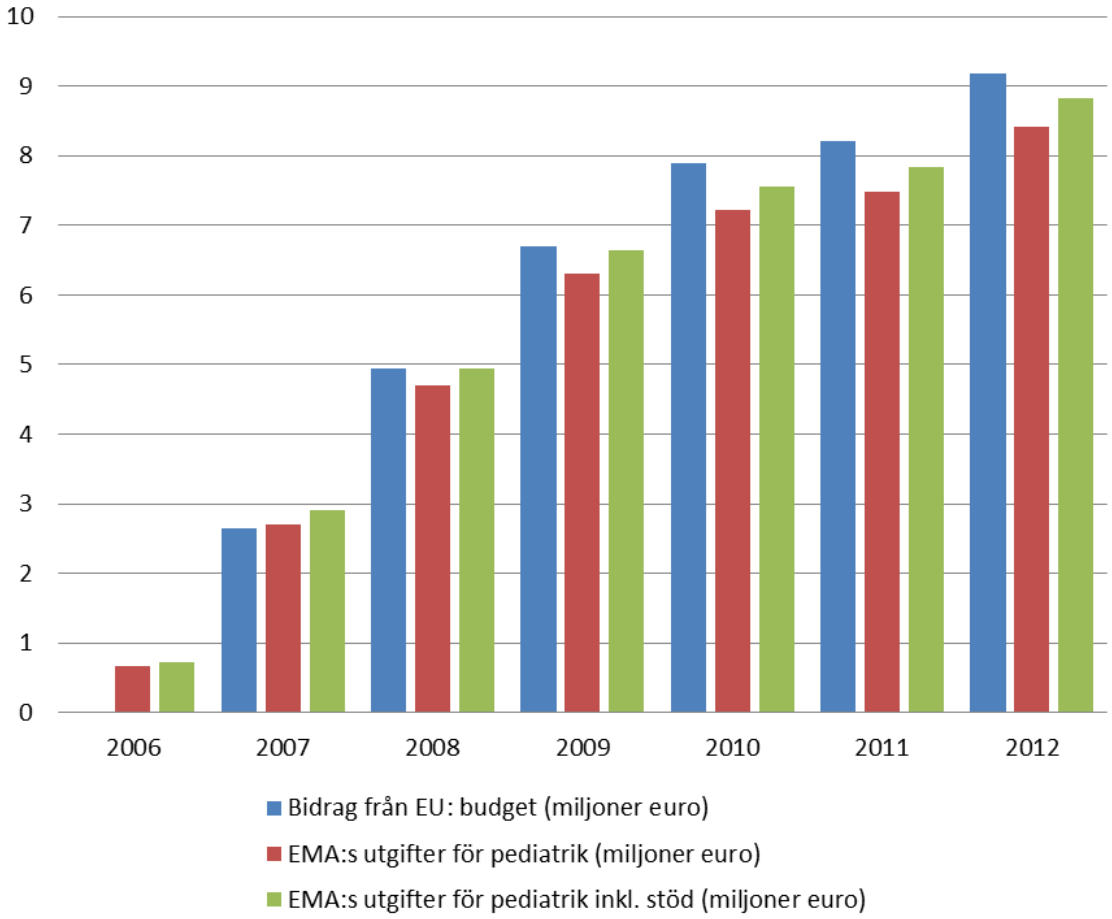
* Denna information omfattar endast de fall där sponsorerna använt en ansökningsblankett för kliniska prövningar som blev tillgänglig först i november 2009, för användning med version 8 av EudraCT (tillgänglig från 2011).

Tabell 7: Antalet barn som deltar i kliniska prövningar

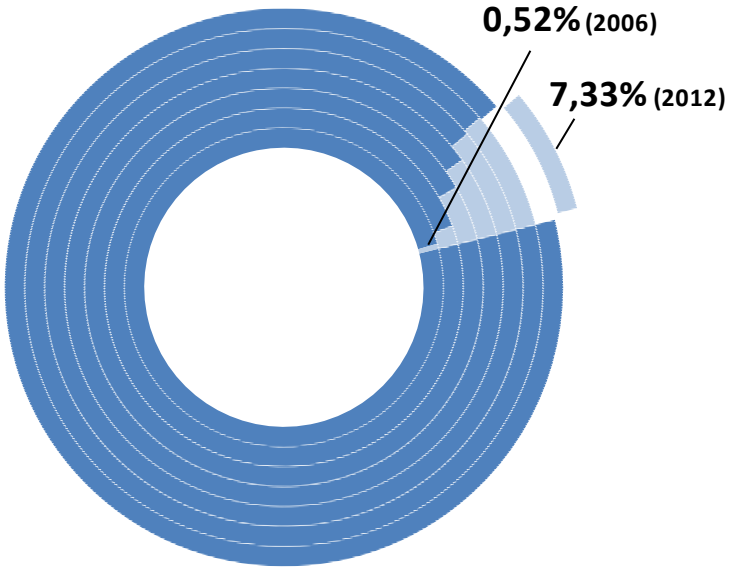
Antalet försökspersoner	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**
Nyfödda prematurbarn	0	0	0	207	82	2 281	1 712
Nyfödda	0	0	5	64	169	1 105	1 172
Spädbarn och småbarn	330	21	20	59	351	2 788	3 141
Barn	2 142	181	200	2 230	2 055	10 325	20 677
Ungdomar	368	111	205	1 577	2 861	9 054	13 193
Totalt	**2 840**	**313**	**430**	**4 137**	**5 517**	**25 553**	**39 895**
Referens: antalet pediatriska prövningar	316	355	342	404	379	334	332

Källa: EudraCT:s datalager med hjälp av en fördefinierad fråga den 6 mars 2013. Ändring genom att utesluta studier om immunologiska läkemedel.

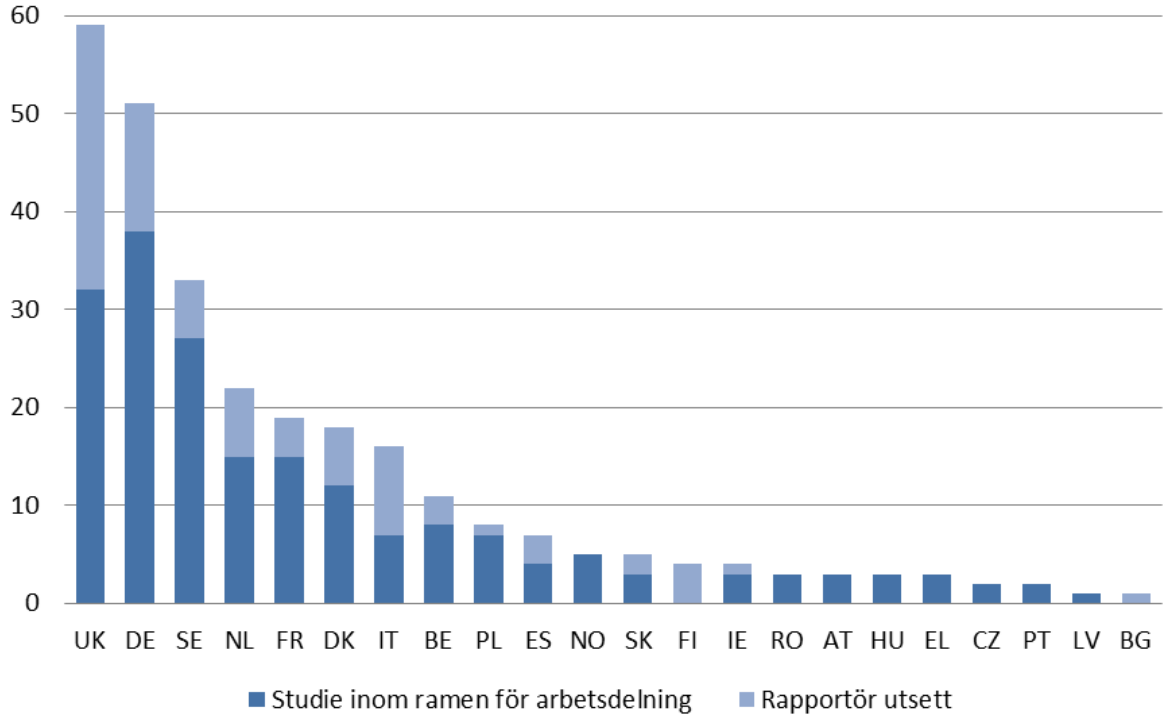
Tabell 8: Bidrag från EU:s budget till förordningen om läkemedel för pediatrisk användning och EMA:s utgifter



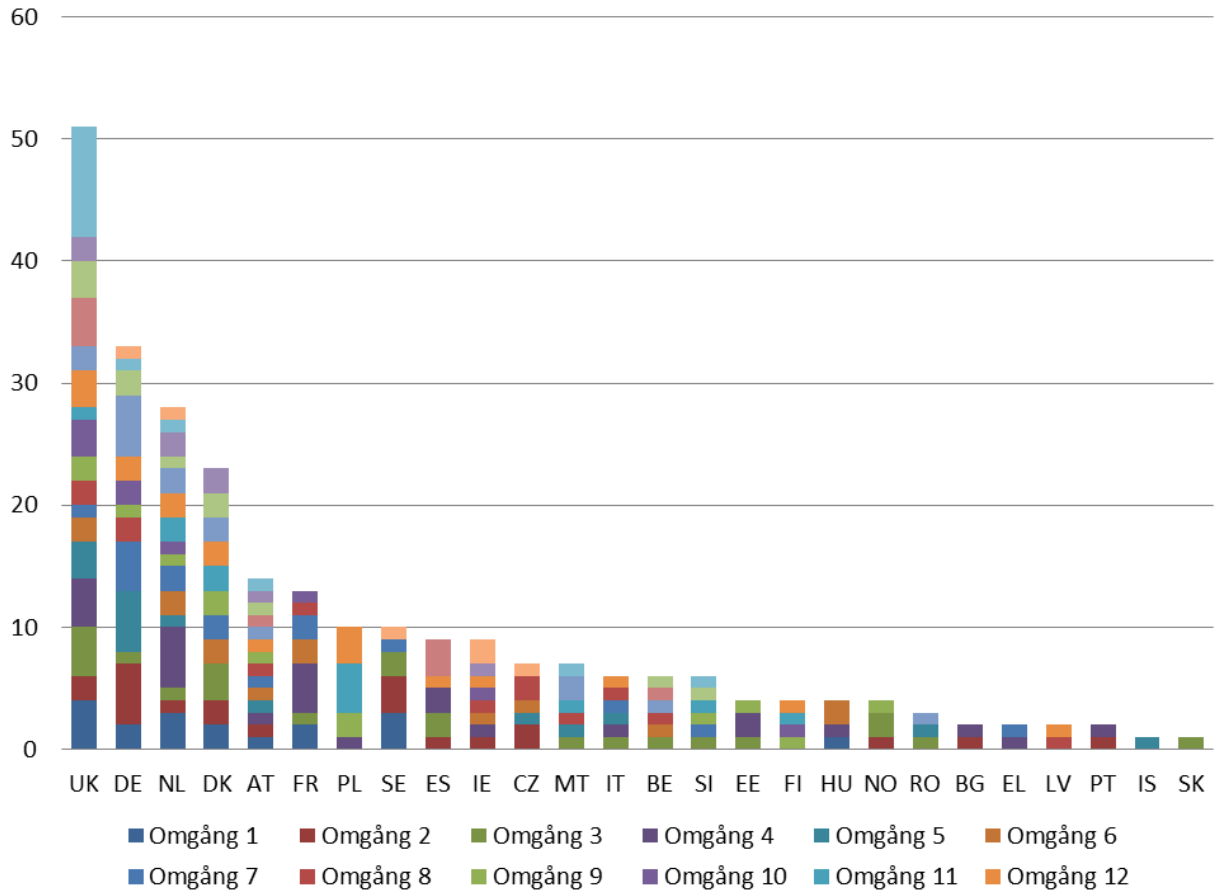
Tabell 9: Andel av EMA:s personal som arbetar inom det pediatriska området, från 2006 (inre cirkel) till 2012 (yttre cirkel)



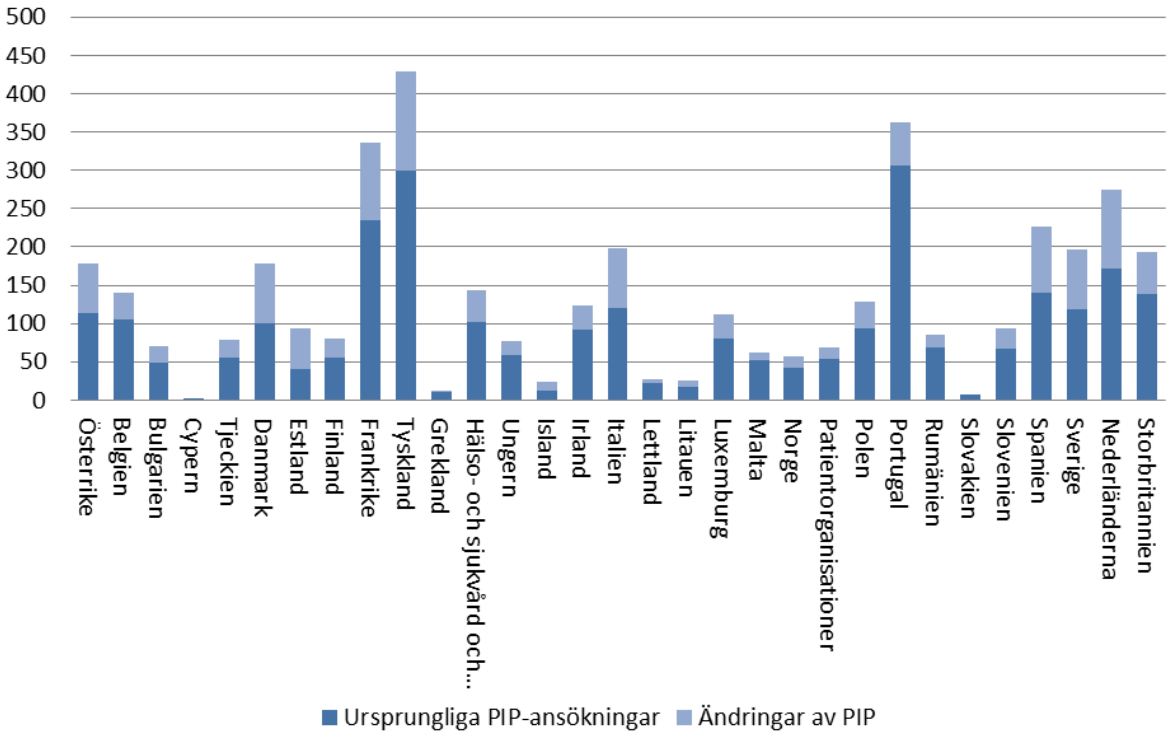
Tabell 10: Medlemsstater som är rapporterande medlemsstat för bedömning av studier som lagts fram i enlighet med artikel 46 (förfaranden för arbetsdelning inom området barnläkemedel)



Tabell 11: Medlemsstater som är rapporterande medlemsstat för bedömning av studier som lagts fram i enlighet med artikel 45 (förfaranden för arbetsdelning inom området barnläkemedel)



Tabell 12: Medlemsstater som är rapporterande medlemsstat/expertgranskare i EMA:s pediatriska kommitté (kommittéförfarande) (ursprunglig PIP/undantag eller ändring av en godkänd PIP)



BILAGA II – utförlig förteckning över centralt godkända läkemedel för pediatrisk användning sedan förordningen om läkemedel för pediatrisk användning trädde i kraft

Tabell 13: Centralt godkända läkemedel som innehåller en pediatrisk indikation, från och med 2007

Aktiv substans	Handelsnamn	Godkännandeår	Krav på att följa förordningen vid det första godkännandet?	Enbart pediatrisk indikation eller både för barn och vuxna?
Retapamulin	Altargo	2007	Nej	Både/och
Nelarabin	Atriance	2007	Nej	Både/och
Vaccin mot humant papillomvirus) [typ 16, 18]	Cervarix	2007	Nej	Både/och
Hydroxokobalamin	Cyanokit	2007	Nej	Både/och
Idursulfas	Elaprase	2007	Nej	Både/och
Gadoversetamid	Optimark	2007	Nej	Både/och
Betain vattenfritt	Cystadane	2007	Nej	Både/och
Stiripentol	Diacomit	2007	Nej	Enbart pediatrisk indikation
Mecasermin	Increlex	2007	Nej	Enbart pediatrisk indikation
Rufinamid	Inovelon	2007	Nej	Både/och
Hydroxikarbamid	Siklos	2007	Nej	Både/och
Humant normalt immunglobulin (IVIg)	Flebogamma DIF	2007	Nej	Både/och
Flutikasonfuroat	Avamys	2008	Nej	Både/och

Aktiv substans	Handelsnamn	Godkännandeår	Krav på att följa förordningen vid det första godkännandet?	Enbart pediatrisk indikation eller både för barn och vuxna?
Humant normalt immunglobulin	Privigen	2008	Nej	Både/och
Lakosamid	Vimpat	2008	Nej	Både/och
Mikafungin	Mycamine	2008	Nej	Både/och
Sapropterin	Kuvan	2008	Nej	Både/och
Sugammadex	Bridion	2008	Nej	Både/och
Tokofersolan d-alfa-tokoferylpolyetylenglykolsuccinat	Vedrop	2009	Nej	Enbart pediatrisk indikation
Mifamurtid	Mepact	2009	Nej	Både/och
Rilonacept	Rilonacept Regeneron	2009	Nej	Både/och
Takrolimus	Modigraf	2009	Nej	Både/och
Polysackaridvaccin mot pneumokockinfektioner, konjugerat, adsorberat	Synflorix	2009	Nej	Enbart pediatrisk indikation
Kanakinumab	Ilaris (PIP ännu inte slutförd)	2009	Ja	Både/och
Polysackaridvaccin mot pneumokockinfektioner, konjugerat, adsorberat, 13-valent	Prevenar 13 (PIP ännu inte slutförd)	2009	Ja	Enbart pediatrisk indikation
Vaccin mot grupp A-, C-, W135- och Y-meningokockinfektion, konjugerat	Menveo	2010	Ja	Både/och
Velaglukeras alfa	Vpriv (PIP ännu inte slutförd)	2010	Ja	Både/och
Vaccin mot influensa (levande försvagat, nasalt)	Fluenz (undantag)	2011	Ja	Enbart pediatrisk indikation
C1-hämmare (human)	Cinryze (PIP ännu inte slutförd)	2011	Ja	Både/och
Dihydroartemisinin / piperaquinfosfat	Eurartesim (PIP ännu inte slutförd)	2011	Ja	Både/och
Midazolam	Buccolam	2011	Ja (PUMA)	Enbart pediatrisk indikation
Everolimus	Votubia (PIP ännu inte slutförd)	2011	Ja	Både/och
Tobramycin	Tobi Podhaler (PIP ännu inte slutförd)	2011	Ja	Både/och
Nomegestrol / estradiol	Ioa, Zoely	2011	Ja	Både/och
Kolistimetatnatrium	Colobreathe	2012	Ja	Både/och
Merkaptopurin	Xaluprine	2012	Nej	Både/och
Catridecacog	NovoThirteen	2012	Ja	Både/och
Efavirenz	Efavirenz Teva	2012	Nej	Både/och
Ivacaftor	Kalydeco	2012	Ja	Både/och
Desloratadin	Desloratadine	2012	Nej	Både/och

Aktiv substans	Handelsnamn	Godkännandeår	Krav på att följa förordningen vid det första godkännandet?	Enbart pediatrisk indikation eller både för barn och vuxna?
	ratiopharm			
Desloratadin	Desloratadine Actavis	2012	Nej	Både/och
Perampanel	Fycompa	2012	Ja	Både/och

Tabell 14: Förteckning över centralt godkända läkemedel för vilka den terapeutiska indikationen har utvidgats till eller ändrats för barnpopulationen

Aktiv substans	Handelsnamn	Datum	Föremål för utvidgningen
Levetiracetam	Keppra	2007/ 2009	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar tilläggsbehandling vid primärt generaliserade tonisk-kloniska (PGTC) anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi. Utvidgning av indikationen så att den även omfattar tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos barn från en månads ålder upp till 4 år.
Konjugerat pneumokocksackarid vaccin, adsorberat	Prevenar	2007	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar ny information om effektiviteten mot sjukdomar orsakade av *Streptococcus pneumoniae*, serotyperna 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F och 23F (otitis media). Utvidgning av indikationen från aktiv immunisering mot bakteriemisk pneumoni till aktiv immunisering mot pneumoni.
Infliximab	Remicade	2007	Utvidgning av indikationen till att även omfatta behandling av svår, aktiv Crohns sjukdom hos barn och ungdomar mellan 6 och 17 år.
Darbepoetin alfa	Aranesp	2007	Utvidning av indikationen för patienter med kronisk njursvikt, vilket begränsade användningen av Nespo till pediatriska patienter ≥ 11 år.
Fosamprenavir	Telzir	2007	Utvidning av indikationen för Telzir i kombination med ritonavir för behandling av vuxna infekterade med humant immunbristvirus typ 1 (HIV-1) i kombination med andra antiretrovirala läkemedel så att även pediatriska populationer omfattas.
Lamivudin / zidovudin	Combivir	2007	Utvidning av indikationen så att den även omfattar pediatriska patienter samt ersättning av filmdragerade tabletter med filmdragerade tabletter med brytskåra.
Desloratadin	Aerius	2007	Utvidgning av indikationen från kronisk idiopatisk urtikaria till urtikaria.
Insulin glulisin	Apidra	2007	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar barn över sex år på grundval av resultaten från två pediatriska studier.
Vaccin mot humant papillomvirus [typ 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorberat)	Gardasil	2008	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar förebyggande av höggradiga dysplastiska lesioner i vagina (VaIN 2/3)
Adalimumab	Humira	2008/ 2011	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar behandling av aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos ungdomar 13–17 år. Utvidgning av indikationen så att den även omfattar

Aktiv substans	Handelsnamn	Datum	Föremål för utvidgningen
			behandling av aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit hos barn 4–12 år.
Caspofungin	Cancidas	2008	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar barnpopulationen.
Etanercept	Enbrel	2008/ 2011	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar behandling av kronisk svår plaquepsoriasis hos barn och ungdomar från 6 års ålder som har otillräcklig effekt av, eller som är intoleranta mot, andra systemiska behandlingar eller ljusbehandling. Utvidgning av indikationen så att den omfattar lägre åldrar för behandling av aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, från 2 år i stället för från 4 år.
Miglustat	Zavesca	2009	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar behandling av progressiva neurologiska manifestationer hos vuxna och barn med Niemann-Pick typ C.
Takrolimus	Protopic	2009	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar underhållsbehandling på grundval av en studie på vuxna och en studie på barn.
Tipranavir	Aptivus	2009	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar behandling av HIV-1-infektion hos ungdomar 12 år eller äldre med omfattande behandlingserfarenhet och proteashämmar-resistent virus.
Omalizumab	Xolair	2009	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar barn från 6 till <12 års ålder som tilläggsbehandling för bättre kontroll av astma.
Aripiprazol	Abilify	2009	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar behandling av schizofreni hos ungdomar från 15 år och uppåt.
Peginterferon alfa-2b	PegIntron	2009	Utvidgning av indikationen för peginterferon alfa-2b i kombination med ribavirin så att den även omfattar behandling av barn.
Ribavirin	Rebetol	2009	Utvidgning av indikationen för peginterferon alfa-2b i kombination med ribavirin så att den även omfattar behandling av barn.
Abatacept	Orencia	2010	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar behandling av måttlig till svår aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (JIA) hos pediatriska patienter från 6 års ålder och uppåt som svarat otillräckligt på andra DMARDs inklusive åtminstone en TNF-hämmare.
Atazanavir (som sulfat)	Reyataz	2010	Utvidning av indikationen för Reyataz-kapslar så att den även omfattar hiv-1 infekterade barn och ungdomar från 6 år och äldre i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.
Levande vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund	M-M-RVAXPRO	2010	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar adminstrering till barn från 9 månaders ålder.
Kväveoxid	Inomax	2011	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar behandling av peri- och postoperativ pulmonell hypertension hos barn i samband med hjärtkirurgi.
Tenofovirdisoproxilfumarat	Viread	2011	Ändring av indikationen på grundval av resultaten från en studie och säkerhet och effekt hos tidigare behandlade ungdomar i åldern 12 till 18 år.
Paliperidon	Invega	2011	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar behandling av av psykotiska eller maniska symtom vid schizoaffektivt syndrom.
Sildenafil	Revatio	2011	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar barn och ungdomar i åldern 1 till 17 år med pulmonell arteriell hypertension.

Aktiv substans	Handelsnamn	Datum	Föremål för utvidgningen
Humant normalt immunglobulin (IVIg)	Kiovig	2011	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar behandling av multifokal motorisk neuropati och hypogammaglobulinemi hos patienter efter allogen hematopoietisk stamcellstransplantation.
Tocilizumab	Roactemra	2011	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar behandling av aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit hos patienter som är 2 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med NSAIDs och systemiska kortikosteroider.
Polysackaridvaccin mot pneumokockinfektioner, konjugerat, adsorberat	Synflorix	2011	Utvidgning av indikationen genom höjning av den övre åldersgränsen för småbarn och barn från 2 år till 5 år.
Insulin detemir	Levemir	2011	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar användning som tilläggsterapi till liraglutidbehandling. Utvidgning av indikationen så att den även omfattar barn i åldern 2–5 år.
Eculizumab	Soliris	2011	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS). Ytterligare rekommendationer om vaccinering och antibiotika-profylax har också lagts till i punkt 4.2 vid behandling av aHUS hos vuxna och barn.
Vaccin mot humant papillomvirus [typ 16, 18] (rekombinant, med adjuvans, adsorberat)	Cervarix	2011	Utvidgning av indikationen så att den även omfattar barn från 9 års ålder.
Etanercept	Enbrel	2012	Utvidning av indikationen juvenil idiopatisk artrit så att den även omfattar utvidgad oligoartrit hos barn och ungdomar från 2 års ålder, entesitrelaterad artrit hos ungdomar från 12 års ålder samt psoriasisartrit hos ungdomar från 12 års ålder.
Vaccin mot mässling, påssjuka, röda hund och varicella (levande)	Proquad	2012	Utvidgning av åldersspannet i indikationen så att även barn från 9 månaders ålder omfattas under speciella förhållanden, t.ex. för att kontrollera utbrott.

En mer detaljerad förteckning, med information om nationellt godkända produkter och nya administreringsvägar eller nya läkemedelsformer, finns i bilaga II i EMA:s femårsrapport till Europeiska kommissionen.

BILAGA III — Förteckning över finansierade projekt

Förteckning över projekt som avser icke-patentskyddade läkemedel och som finansieras av Europeiska kommissionen genom EU:s ramprogram Hälsa: resultat för område 4.2, inbjudan 2, 3, 4 och 5 för icke-patentskyddade läkemedel

- HEALTH.2007-4.2-1 Adapting off-patent medicines to the specific needs of paediatric populations.
- HEALTH.2009-4.2-1 Adapting off-patent medicines to the specific needs of paediatric populations.
- HEALTH.2010.4.2-1 Off-Patent Medicines for Children. FP7-HEALTH-2010-single-stage.
- HEALTH.2010.4.2-2 International paediatric initiative. Network of Excellence.
- HEALTH.2011.4.2-1 Investigator-driven clinical trials on off-patent medicines for children.

Tabell 15: Finansierade projekt som avser icke-patentskyddade läkemedel (med början fram till 1 januari 2012) och godkända pediatriska prövningsprogram, om sådana finns.

Nr	Förkortning	Startår	Mål	Godkänd PIP
1	KIEKIDS	2011	Att utveckla en innovativ, åldersanpassad, flexibel och säker pediatrisk beredning av **etosuximid** för behandling av absensepilepsi och myoklon epilepsi hos barn.	NA
2	NEO-CIRC	2011	Tillhandahålla data om **dobutamins** säkerhet och effekt, utföra prekliniska studier, utveckla biomarkörer för hypotension och anpassa en formulering till nyfödda.	EMEA-001262-PIP01-12
3	TAIN	2011	Utveckla en formulering för nyfödda av **hydrokortison** för behandling av medfödd och förvärvad adrenal insufficiens och för användning vid onkologiska sjukdomar (hjärntumörer och leukemi).	EMEA-001283-PIP01-12
4	GRIP	2011	Genomföra/tillämpa en infrastrukturmatris för att stimulera och underlätta utveckling och säker användning av läkemedel hos barn.	NA
5	DEEP	2011	Utveckla de farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaperna hos **deferipron** till barn i åldern 2–10 år för att ta fram ett godkänt pediatriskt prövningsprogram som kan användas för regleringsändamål	EMEA-001126-PIP01-10
6	TINN2	2011	Utvärdera de farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaperna för azitromycin mot ureaplasma och vid bronkopulmonell dysplasi (BPD) hos nyfödda.	EMEA-001298-PIP01-12
7	HIP Trial	2010	Utvärdera effekt, säkerhet och farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper hos **adrenalin** och **dopamin** vid neonatal hypotension hos för tidigt födda barn samt utveckla och anpassa en formulering av dem som är lämplig för nyfödda, för att kunna ansöka om ett godkännande för försäljning för	NA / EMEA-001105-PIP01-10

Nr	Förkortning	Startår	Mål	Godkänd PIP
			pediatrisk användning.	
8	PERS	2010	Fokuserar på två indikationer, användning av **risperidon** till barn och ungdomar med beteendestörningar som inte är förståndshandikappade och användning av risperidon till ungdomar med schizofreni.	EMEA-001034-PIP01-10
9	NeoMero	2010	Europeiskt multicenternätverk för att utvärdera farmakokinetiska egenskaper, säkerhet och effekt för **meropenem** vid neonatal sepsis och meningit.	EMEA-000898-PIP01-10
10	NEMO	2009	Utvärdera effekt, säkerhet, farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper samt verkningsmekanismer för **bumetanid** vid anfall hos nyfödda, inklusive effekten på nervsystemets utveckling, och utveckla och anpassa en formulering av bumetanid som är lämplig för nyfödda för att kunna ansöka om ett godkännande för försäljning för pediatrisk användning.	NA
11	NEUROSIS	2009	Effekten av **budesonid** för att minska bronkopulmonell dysplasi.	EMEA-001120-PIP01-10
12	EPOC	2009	Utvärdera de farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaperna för **doxorubicin**.	NA
13	LOULLA & PHILLA	2008	Utveckla flytande beredningar för oral användning av **metotrexat** and 6-**merkaptopurin** vid akut lymfoblastleukemi hos barn och ungdomar.	NA / NA
14	NeoOpioid	2008	Jämföra **morfin** och **fentanyl** vid smärtlindring till för tidigt födda barn.	EMEA-000712-PIP01-09
15	O3K	2008	Flytande beredningar för oral användning av **cyklofosfamid** och **temozolomid**.	EMEA-000530-PIP02-11 / NA
16	TINN	2008	Utvärdera de farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaperna för **ciprofloxacin** och **flukonazol** till nyfödda.	NA

NA = ej tillgängligt eller ej tillämpligt

- HEALTH.2011.2.3.1-1 Investigator-driven clinical trials of off-patent antibiotics

Tabell 16: Forskardrivna kliniska prövningar med icke-patentskyddade antibiotika

Nr	Förkortning	Startår	Mål	Godkänd PIP
1	MAGICBULLET	2012	Optimering av behandling med icke-patentskyddade **antimikrobiella medel** av ventilatorassocierad	NA

Nr	Förkortning	Startår	Mål	Godkänd PIP
			pneumoni.	
2	AIDA	2011	Bedömning av klinisk effekt vid ett farmakokinetiskt/farmakodynamiskt tillvägagångssätt för att optimera effekten av och minska resistensen mot icke-patentskyddade **antibiotika**.	NA

NA = ej tillgängligt