

Mange legemidler som brukes hos barn, er kun utprøvd hos voksne.
EU tar initiativ til bedring – med konsekvenser også for Norge

Medisin for de store – og for de små?

Halvparten av all legemiddelbehandling av barn i sykehus skjer uten at legemidlene har vært testet eller godkjent til bruk hos barn. To tredeler av innlagte barn vil få ett eller flere legemidler som ikke er godkjent til slik bruk, såkalt «off-label»-bruk. Problemet er spesielt stort i pediatrik intensivbehandling (1). I primærhelsetjenesten er opptil 35 % av legemidlene som forskrives til barn, uten formell godkjenning (2). Hovedårsaken til at så mange legemidler til barn ikke har vært testet på barn, er at dette vanligvis er lite lønnsomt for farmasøytisk industri.

Før legemidler får markedsføringstillatelse, kreves betydelig dokumentasjon med henblikk på effekt og sikkerhet. Men utprøving på barn kreves vanligvis ikke såfremt man har dokumentert bruk hos voksne. Dette betyr at legemidler til barn brukes utenom godkjent indikasjon, i en annen dose, med annen dosehyppighet eller administrert på en annen måte enn det medikamentet er godkjent for. Resultatet kan bli underbehandling så vel som uønskede legemiddelreaksjoner. Moderne farmakoterapi er blitt tiltakende kompleks, og dette har økt bekymringen for ikke-dokumentert legemiddelbruk hos barn. Samtidig har nyere kunnskaper om farmakodynamikk og farmakokinetikk vist at ekstrapolering fra voksne til barn har begrenset verdi.

Europeiske legemiddelmyndigheter har hittil hatt liten mulighet til å pålegge industrien å utføre studier på barn. Imidlertid sitter industrien på pediatrike studiedata for sine etablerte produkter som ikke er gjort kjent for myndighetene. For å nyttiggjøre seg denne informasjonen har man i år oppfordret flere legemiddelfirmaer til å sende inn full dokumentasjon over pediatrike data for visse legemidler med tanke på å få dem evaluert i en felles europeisk duggnad. Hovedsakelig gjelder dette amerikanske studier. USA har nemlig vært et foregangsland og iverksatte i 1997 incentiver og krav til legemiddelutprøving på barn. Det amerikanske regelverket gir seks måneders ekstra markedsbeskyttelse etter gjennomføring av avtalte barnestudier; og for nye og viktige legemidler kan særskilte barnestudier pålegges industrien.

De amerikanske tiltakene viste seg å være svært vellykket, men de fikk små ringvirkninger for EØS, hvor Norge er integrert innenfor EUs legemiddelordning. I 2000 vedtok derfor EU-rådet en resolusjon der EU-kommisjonen ble bedt om å utrede tiltak for å bedre legemiddelsituasjonen for barn. Et høringsdokument fra kommisjonen i 2002 (Better medicines for children) omtalte behovet for egen lovgivning med visse likheter med den amerikanske ordningen. Høsten 2004 forelå forslag til en særskilt forordning om legemidler til barn (3). Dette forslaget skal nå behandles i Europaparlamentet og rådet før endelig vedtak ventes på slutten av 2006, og vil deretter få rettsvirkning i hele EØS-området. Det omfattende forarbeidet tilsier at det neppe vil skje betydelige endringer av det foreliggende forslaget under den videre lovbehandlingen.

Et sentralt punkt i den foreslåtte lovgivningen er innføring av forlenget patenttid på seks måneder for allerede patentbeskyttede legemidler etter gjennomføring av pålagte utprøvinger hos barn, altså en blanding av tvang og incitament. Uansett om utprøvingene viser terapeutisk nytte hos barn eller ikke, vil legemidlet få forlenget markedsbeskyttelse for alle indikasjoner og formuleringer av den aktive substansen. Dette vil favorisere legemidler med et stort voksenmarked, og samfunnet vil betale en pris for forsinket innføring av billigere generika.

For legemidler hvor patenttiden er utgått, foreslås ti års markedsbeskyttelse hvis en produsent kan dokumentere klinisk effekt og sikkerhet for en barneindikasjon og samtidig utvikle en egnet legemiddelformulering for barn. Dette vil være et viktig incentiv hvis pasientgruppen er stor nok. Ved spesielt små pasientgrupper gir forordningen utvidet markedsbeskyttelse fra ti år til 12 år for smale legemidler (orphan drugs).

I tillegg innfører forordningen en pediatrik komité med vide oppgaver og fullmakter. Alle legemiddelstudier på barn som leder til markedsfordeler, skal godkjennes av komiteen, som også skal vurdere om studiene er tilfredsstillende utført. Andre tiltak i lovforslaget er blant annet etablering av en database over legemiddelstudier hos barn, bidrag til nettverksbygging mellom forskningscentre og avgiftsfrihet. Imidlertid var fagmiljøene svært skuffet over at et tidligere avsnitt om oppretting av et særskilt forskningsfond var endret i det endelige lovforslaget. Formuleringen på dette punkt fremstår nå som en fremtidig intensjon. Derimot vektlegges de enkelte lands ansvar. Innen ett år etter iverksettelsen av forordningen skal hvert land gi kommisjonen «detailed information concerning any measures they have enacted to support research into, and the development and availability of, medicinal products for paediatric use.» Denne informasjonen skal jevnlig oppdateres og publiseres på kommisjonens nettside.

I kommisjonens forklaring til forordningen nevnes tiltak som nasjonale øremerkede forskningsmidler og incentiver, opplæringstiltak, utvikling av forsøkscentre og informasjonsstøtte til ny dokumentert legemiddelbehandling hos barn. Norske myndigheter bør således planlegge konkrete tiltak som kan iverksettes i løpet av et par år.

Barn har samme rett til kunnskapsbasert behandling som mer «lønnsomme» pasientgrupper. Siden problemet med ikke-dokumentert legemiddelbehandling er størst hos de yngste barna, kan det være rimelig å prioritere farmakoterapi studier hos nyfødte og spedbarn, selv om dette er et vanskelig og ressurskrevende forskningsfelt. Norske myndigheter bør nå benytte forventningene fra EU til å utvikle nyfødte- og barnemedisinsk farmakoterapi som et kompetanseområde i Norge.

Betty Kalikstad

betty.kalikstad@medisin.uio.no

Lars Gramstad

lars.gramstad@noma.no

Betty Kalikstad (f. 1965) er spesialist i pediatri og universitetslektor ved Universitetet i Oslo med arbeidssted Barneklubben, Rikshospitalet. Hun er medlem av Eudipharm, komiteen for videre- og etterutdanning i Europa innen legemiddelbehandling av barn.

Lars Gramstad (f. 1947) er dr.med., spesialist i anesthesiologi og avdelingsoverlege ved Avdeling for legemiddelgodkjenning ved Statens legemiddelverk. Han er medlem av EUs vitenskapelige komité for legemidler til sjeldne sykdommer (COMP).

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Conroy S, Choonora I, Impicciatore P et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 320: 79–82.
2. McIntyre J, Conroy S, Avery A et al. Unlicensed and off label drug use in general practice. *Arch Dis Child* 2000; 83: 498–501.
3. European Commission, DG Enterprise, Pharmaceuticals Unit. <http://pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/index.htm> (28.4.2005).