

Mindre off-label-brug efter EU-krav om kliniske studier med børn?

I 2017 er det ti år siden, at Det Europæiske Lægemiddelagentur indførte den pædiatriske forordning [1]. Formålet var at fremme antallet af godkendte lægemidler til børn og dermed nedbringe forbruget af *off-label*-medicinering, stimulere til etisk forskning af høj kvalitet i medicin til børn og øge informationen om brug af medicin til børn. For lægemidler, der ikke længere er beskyttet af et patent eller et supplerende beskyttelsescertifikat, og som ikke har en pædiatrisk indikation, kan der ansøges om en *paediatric use marketing authorization* (PUMA) på baggrund af nye eller ældre studier, f.eks. Hemangirol (propranolol) [1].

Generelt er kun ca. 30% af de markedsførte lægemidler i EU godkendt til børn, og til spædbørn er andelen helt nede på 10% [2]. Sammenholdt med nedenstående opsummering over de seneste ti år er det derfor ikke overraskende, at der fortsat er et stort *off-label*-forbrug i psykiatrien, hvilket påpeges i en statusartikel af Pagsberg & Thomsen [3]. I litteraturen er det påvist, at *off-label*-brug øger risikoen for bivirkninger hos børn med en relativ risiko på 3,44 (konfidensinterval: 1,26-9,38).

Af ti års høringsrapporten fremgår det, at der i alt er tilkommet 89 nye centralt godkendte lægemidler med pædiatrisk indikation, det svarer til 26% af alle godkendelser og 39 nye lægemiddelformuleringer [4]. Endvidere er der fortaget 141 opdateringer i de eksisterende produktresuméer, som er gennemgået af Den Europæiske Pædiatriske Komité. Andelen af studier, hvor børn er inkluderet, er dog steget beskedent fra 9,3% i 2006 til 11,5% i 2015. Størst effekt er set på inklusion af antallet af neonatale, der er steget med en faktor 25, mens det samlede antal børn, der inkluderes i nye forsøg pr. år, er stort set uændret på ca. 200.000 [4].

Den europæiske børneforordning har således været med til at sætte fokus på forskning i medicin til børn, men det er stadig indikationerne til voksne, der driver markedsføringen af nye lægemidler [4]. Det ses tydeligt ved gennemgang af de nuværende godkendte pædiatriske undersøgelsesplaner (Paediatric Investigation Plan (PIP)), hvor lægemidler inden for onkologi og endokrinologi udgør ca. 20%, mens der ikke er PIP'er inden for psykiatriske lægemidler og kun en i neonatologien. Der er en ubalance mellem de lægemidler, der udvikles, og de reelle behov. F.eks. er sygdomsbyrden i *disability-adjusted life year* estimeret til at være 20% for psykiatriske lidelser, 14% for neo-

natale tilstande, 5% for maligne tilstande og kun 1% for diabetes [4]. Ligeledes har indførelsen af PUMA ikke været en ubetinget succes. Kun få lægemidler er blevet markedsført, og prisen efter markedsgodkendelse har været omkostningstunge for afdelingerne. Andre uløste problemer er: Tab af data pga. studier, som enten er præmaturlt afsluttet eller forsinket uden årsag, disse estimeres at udgøre op mod 40% af PIP'erne – dette synes ikke at være etisk forsvarligt [5] og skyldes delvist rekrutteringsproblemer især i studier med neonatale [2]. Dernæst bør udstedelse af *waivers* (undtagelse fra at foretage studier) være en dynamisk proces, så man i igangværende PIP'er kan medtage nye aldersgrupper, hvis andre PIP'er inden for samme område har vist sig at være inkonklusive. Endelig er det ikke et krav, at man skal markedsføre alle formuleringer, f.eks. har man i Danmark ikke markedsført oral opløsning af losartan, selvom der er gennemført en PIP på denne formulering for at afhjælpe behandlingsbehovet hos små børn [4].

Undersøgelse og vurdering af medicin til børn er yderst ressourcetrækvende og besværliggøres i mange tilfælde af små patientgrupper, da det er vanskeligt at finde tilstrækkeligt mange forsøgsdeltagere. Det opfordrer til både nationalt og internationalt samarbejde, hvis børneforskning skal løftes op på samme evidensbaseret niveau som forskning for voksne. Nationalt har vi en stor opgave at løfte især vedr. de »gamle« lægemidler, som der er et stort forbrug af, og de mange magistrelle lægemidler som f.eks. melatonin. Her forligger der ingen kontrollerede studier for dosiseffekt og bivirkninger. Optimalt skulle ressourcerne og ekspertisen samles i et nationalt center for forskning i medicin til børn, som det er gjort i f.eks. Norge og Finland.

LITTERATUR

1. Paediatric Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council on Medicinal Products for Paediatric Use. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf (8. sep 2017).
2. Turner MA, Catapano M, Hirschfeld S et al. Paediatric drug development: the impact of evolving regulations. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;73:2-13.
3. Pagsberg AK, Thomsen P. Off-label brug af psykofarmaka til børn og unge. *Ugeskr Læger* 2017;179:V05170355.
4. 10-year Report to the European Commission. General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. EMA, 2015.
5. Report to the European Commission on companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the Paediatric Regulation 1 and on the companies that have failed to comply with any of the obligations in this regulation. EMA, 2015. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2015_annual_report.pdf (6. sep 2017).

LEDER

Helle Holst

Ugeskr Læger
2017;179:V69379

KORRESPONDANCE:

Helle Holst, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital. E-mail: Helle.Holst.01@regionh.dk

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med lederen på Ugeskriftet.dk