

Problemet med barnläkemedel – det finns inte läkemedel för barn för att tillgodose deras medicinska behov – och hur det ska lösas

KALLE HOPPU

När den moderna läkemedelslagstiftningen skapades för femtio år sedan uppkom ett nytt problem med barnläkemedel: utbudet av läkemedel för barn fyller inte deras terapeutiska behov. Läkemedelslagstiftningen förutsätter att ett läkemedels nytta och biverkningar har undersökts och att förhållandet mellan nytta och risk har konstaterats vara bra innan ett läkemedel får försäljningstillstånd. En stor del av läkemedlen på marknaden har inte något försäljningstillstånd för barn. Läkemedelsindustrin bedriver inte forskning och utveckling av läkemedel för barn, eftersom utvecklingen av barnläkemedel sällan uppfyller industrins höga vinstförväntningar. Följden är en omfattande off label-användning av läkemedel för barn och brist på läkemedel för sjukdomar som bara förekommer hos barn eller som är annorlunda hos barn än hos vuxna. För att rätta till situationen har USA och EU infört förordningar om barnläkemedel, vilket har lett till att nya barnläkemedel har kommit ut på marknaden. De ekonomiska resultaten av förordningarna är positiva sett ur socioekonomisk synvinkel, och de visar att en sådan direkt investering är ägnad att förbättra tillgången till barnläkemedel. Lösningen är en kombination av förpliktelser och belöningar, som täcker företagets utgifter för läkemedelsforskning och läkemedelsutveckling genom att patentskyddet förlängs med sex månader. De positiva resultaten fördelar sig dock inte jämt mellan alla indikationer, utan de koncentreras på vissa områden och har ofta samband med forskningsprioriteringar som mera gäller läkemedel för vuxna än för barn. På terapiområden där vuxna patienters och barnpatienters behov inte möts behövs det nya fungerande incitament. Också för läkemedel som inte längre har patentskydd och läkemedel mot sjukdomar eller sjukdomsformer som bara förekommer hos barn (exempelvis barncancer) behövs det nya, fungerande incitament för att trygga forskningen och finansieringen av läkemedelsutvecklingen.

Utbudet av läkemedel för barn fyller inte barnens terapeutiska behov lika bra som utbudet för vuxna fyller vuxnas behov, varken

SKRIBENTEN

Kalle Hoppu, MD, professor, är barnläkare och klinisk farmakolog samt docent i pediatrik klinisk farmakologi vid Helsingfors universitet och forskare vid HUS Nya barnsjukhuset. Han är före detta överläkare vid HUS Giftinformationscentralen. Kalle Hoppu är intresserad av kliniska läkemedelsstudier hos barn. Han har lång erfarenhet som expert i barnläkemedelsfrågor för finska och europeiska läkemedelsmyndigheter samt WHO.

i Finland eller i andra länder. Detta har omfattande följder. Om det för samma eller en liknande sjukdom finns ett vuxenläkemedel men det saknas tillräcklig dokumentation om effekt, säkerhet och rätt dosering för barn, ökar risken för underbehandling eller biverkningar. Det är inte ovanligt att det för ett läkemedel med försäljningstillstånd för vuxna finns tillräcklig forskningsbaserad kunskap om effekt och säkerhet också för barn, men försäljningstillståndet omfattar inte barn eller det är godkänt att användas bara för en del av barnpopulationen. I brist på bättre alternativ blir man då tvungen att ta till användning utanför godkänd indikation, så kallad off label-användning (1, 2). Det finns små möjligheter att behandla sjukdomar som bara förekommer hos barn eller är

annorlunda hos dem, om det inte finns läkemedel avsedda för barn. I extrema fall måste man ta till experimentell behandling, som inte har godkänts som en del av sedvanlig praxis bland annat för att forskningsevidens saknas.

Hur och varför problemet har uppstått

För hundra år sedan fick vem som helst framställa och sälja nästan vad som helst som läkemedel. "Läkemedlets" sammansättning behövde inte anges, säkerheten eller effekten behövde inte påvisas och vid marknadsföringen fick man påstå vad som helst. I USA avslöjades 1937 att det nya flytande antibakteriella läkemedlet sulfanilamid innehöll giftigt dietylglykol och hade orsakat flera dödsfall. Lagstiftningen gav då inte möjlighet att förbjuda försäljningen av läkemedlet med hänvisning till skadeverkningarna, så lagen ändrades. En ny lag 1938 gav för första gången läkemedelsmyndigheterna rätt att kräva att ett läkemedels alla verksamma substanser anges och att säkerheten är påvisad innan läkemedlet kommer ut på marknaden. Som följd av talidomidtragedin trädde en lag i kraft i USA 1962 som förutsatte att också effekten av ett läkemedel är påvisad innan det får säljas. På så sätt uppstod grunden för den moderna internationella läkemedelslagstiftningen, som kräver att ett läkemedels nytta och biverkningar är dokumenterade, och att läkemedelsmyndigheten utgående från evidens har bedömt att förhållandet mellan risk och nytta kan godkännas för den avsedda indikationen och med den avsedda dosen innan läkemedlet får försäljningstillstånd.

Den nya lagstiftningen förde med sig ett nytt problem, som den berömda experten på pediatrik läkemedelsbehandling Harry Shirkey varnade för redan 1963: många läkemedel som hade kommit ut på marknaden efter 1962 hade varningen "får inte användas för barn" eller "rekommenderas inte för barn". Shirkey förutsåg att varningen, som inte grundade sig på forskningsevidens utan på avsaknaden av forskning gjord på barnpopulationer, skulle göra barnen "terapeutiskt övergivna" ("therapeutic orphans"), eftersom största delen av nya läkemedel som kommer ut på marknaden inte skulle undersökas på barn och inte vara godkända för dem (3). Shirkeys spådom uppfylldes, och det nya problemet har under tidens lopp inte försvunnit av sig själv. Situationen är inte alls bättre i Finland (Tabell I).

Tabell I. Läkemedel som saknar doseringsanvisning för barn* i ledande läkemedelshandböcker

Land	År	Läkemedelshandbok	% av läkemedlen	Referens
USA	1973	PDR	78	(22)
USA	1991	PDR	81	(23)
Finland	1995	Pharmaca Fennica	72	(24)

PDR = Physicians' Desk Reference

* Ingen doseringsanvisning eller varning för användning hos barn som inte grundar sig på forskningsevidens

Tabell II. Utmaningar med forskning om barnläkemedel

Prövningarna måste göras särskilt i alla åldersgrupper där läkemedlet behövs
Etiska problem (till exempel att informerat samtycke ges av någon annan än försökspersonen, förpliktelsen att skydda barn)
Rekrytering av barnpatienter är svårt (till exempel att största delen av barnens sjukdomar är sällsynta, barnets deltagande i prövningen kräver ofta arrangemang för hela familjen)
Problem att genomföra prövningen på grund av forskningsmetoderna (till exempel små provvolym, behovet av effektskalor som är validerade i åldersgrupperna, tillförlitlig uppskattning av subjektiva symtom)
Bristande erfarenhet av att planera och genomföra kliniska läkemedelsprövningar hos barn
Dålig infrastruktur för pediatrik läkemedelsforskning

Vanligen är det inte så att läkemedel som är godkända för vuxna är olämpliga för användning hos barn, utan deras effekt och säkerhet har inte dokumenterats tillräckligt hos barn. För att täcka hela barnpopulationen måste undersökningar göras i alla åldersgrupper så att tillväxt och utveckling beaktas. Läkemedelsprövningar hos barn är också förknippade med särskilda utmaningar (Tabell II) och det gör att barnläkemedel i vanliga fall har stora utvecklings- och forskningskostnader. När de pediatrika läkemedlen på samma gång har en relativt liten marknadsandel, uppfyller utveckling av dem sällan läkemedelsindustrins höga avkastningsförväntningar.

Barnläkemedelsproblemet i praktiken

Barnläkemedelsproblemet syns på många sätt (Tabell III).

Försäljningstillstånd beviljat av en myndighet är ett "kvalitetscertifikat" som visar att det anses finnas tillräcklig pålitlig forskningsbaserad dokumentation om effekt och säkerhet samt att läkemedlet har en forskningsbaserad doseringsrekommendation och en åldersanpassad farmaceutisk beredningsform. Om ett läkemedel inte är godkänt för pediatrik användning finns det vanligen inte heller en beredningsform som lämpar sig för barn. Det är svårt att ge ett barn rätt dos enligt vikt genom att dela en tablett avsedd för vuxna i små delar, och det är kanske inte ens möjligt. Flera beredningsformer avsedda för vuxna är också sådana att barn har svårt att ta dem (4). Myndigheten kontrollerar kvaliteten på de läkemedelsformer som finns på marknaden som en del av tillståndsprocessen, men om man måste manipulera ett vuxenpreparat för att ge det till barn kan det inverka skadligt på läkemedelskvaliteten, till exempel hållbarheten, också om manipulationen görs av yrkeskunnig apotekspersonal.

Om det inte finns ett pediatrikt läkemedel med försäljningstillstånd måste den behandlande läkaren oftast välja off label-användning, eventuellt ett mindre bra men godkänt behandlingsalternativ eller, om inga alternativ finns, lämna barnet utan läkemedelsbehandling. Läkaren har rätt att förskriva läkemedel utanför godkänd indikation, men det måste grunda sig på etablerad praxis (5), vilket i praktiken innebär att det måste finnas kunskap om dos, effekt och säkerhet. Att hitta sådan kunskap är inte lätt, eftersom det inte finns information om off label-användning i vanliga läkemedelshandböcker. För att det finns få läkemedel med försäljningstillstånd som täcker barnpopulationens behov är off label-användning för barn vanlig (Tabell IV).

En grov uppskattning är att cirka hälften av barnen får minst ett off label-läkemedel när de behöver medicinering. I åldersgruppen nyfödda och prematurer är användning utanför godkänd indikation vanligare och i öppenvården mer sällsynt. För sjukdomar som är vanliga hos barn, såsom luftvägsinfektioner, behövs färre off label-läkemedel än vid allvarliga sjukdomar, såsom cancer (2).

Att ett läkemedel inte är godkänt för barn behöver inte betyda att det inte finns tillräcklig forskningsbaserad dokumentation om effekt, säkerhet, dosering och kvalitet. Informationen kan finnas i akademiska undersökningar ini-

Tabell III. Barnläkemedelsproblemet manifesteringar

Bristande forskningsbaserad kunskap om effekt och säkerhet

Ingen åldersanpassad beredningsform

Inget myndighetsgodkännande (försäljningstillstånd) för användning av läkemedlet för barn, trots att läkemedlet har försäljningstillstånd för vuxenbefolkningen – leder till användning utanför godkänd indikation hos barn

Inga läkemedel för sjukdomar och sjukdomsformer som bara förekommer hos barn

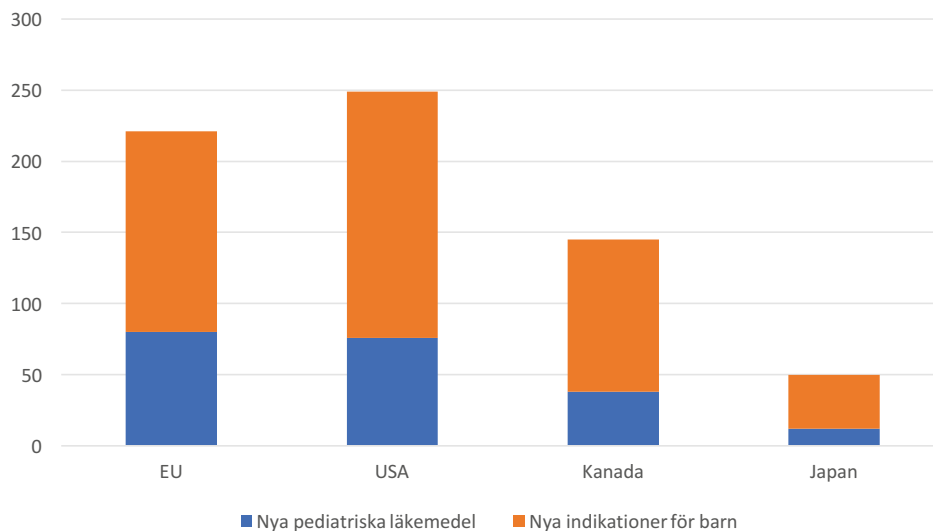
Barn drar inte nytta av modern läkemedelsutveckling eller nyttan kommer först senare

tierade av forskarna som vanligen publiceras i vetenskapliga tidskrifter. En omfattande forskningsbaserad bedömning av förhållandet mellan risk och nytta görs dock sällan av någon annan än läkemedelsmyndigheten. De akademiska undersökningarna kan rentav vara gjorda enligt myndighetens kvalitetskrav så att försäljningstillstånd för barn kunde i princip beviljas utgående från dem (6, 7). Den ansökan som behövs för försäljningstillstånd kan dock lämnas in till myndighetsbedömning enbart av ett läkemedelsföretag som också kan introducera läkemedlet på marknaden. I princip kunde läkemedelsindustrin nog med framgång använda forskarbaserade studier av barnläkemedel för ansökan om försäljningstillstånd om undersökningarna är av hög kvalitet och följer myndighetsstandarder (7), men så sker sällan.

Problemet med barnläkemedel kom extra tydligt fram på 1980–1990-talen i början av hiv/aids-epidemin. Antalet patienter, också barn, som insjuknade i aids i USA steg snabbt och problemet blev snabbt globalt. Av obehandlade barn som fått intrauterin hiv-smitta dog upp till hälften under de två första levnadsåren. De första läkemedlen mot hiv/aids togs i bruk för vuxna på 1980-talet och kombinationsbehandling med flera läkemedel blev rutin på 1990-talet. Vuxenläkemedel kunde inte ges till hiv-positiva bebisar eftersom man inte hade information om säkerhet, effekt eller rätt dosering och tabletter eller kapslar för vuxna inte kunde ges till så små barn. Kombinationspreparat med fasta mängder läkemedel för vuxna kunde inte ges till barn, eftersom den rätta dosen av de olika beståndsdelarna kunde förändras i olika takt när barnet växte och utvecklades. Man befann

Tabell IV. Off label-användning eller användning utan försäljningstillstånd av läkemedel för barn inom EU

Land	Vårdplats	Off label/inget försäljningstillstånd för barn % av läkemedelsförskrivningar	% av barnen	Referens
UK	Barnsjukhus	25	36	Turner et al. 1998 (25)
UK, S, D, I, NL	Barnsjukhus	46	67	Conroy et al. 2000 (26)
UK	Allmänläkare	11	65	McIntyre et al. 2000 (27)
F	Pediatriker i öppenvården	33	56	Chalumeau et al. 2000 (28)
NL	Barnsjukhus	66	90	't Jong et al. 2001 (29)
IR	Barnavdelning på distriktssjukhus	23	43	Craig et al. 2001 (30)



Figur 1. Nya barnläkemedel och nya indikationer för barn enligt område (2007–2015).

sig i en situation där det inte fanns lämpliga läkemedelspreparat för barn på marknaden, inte fanns behövlig forskningsevidens, off label-användning inte var möjlig och det inte riktigt fanns någon annan behandling heller för en allvarlig sjukdom.

Det börjar hända

Hiv/aids visade på ett dramatiskt sätt på behovet att finna en lösning på barnläkemedelsproblemet och det blev den utlösande faktorn. FDA Modernisation Act (FDAMA) som stiftades i USA 1998 innehöll för första gången incitament för läkemedelsindustrin att forska om läkemedel för barn (8, 9). En förordning om säräkemedel som hade utfärdats tidigare användes som förebild. Det var

frivilligt att forska om barnläkemedel, men incitamenten gjorde att det oftast var lönsamt. Genom att göra de prövningar på barn som myndigheterna bad om fick läkemedelsföretaget patentskyddet eller ensamrätten till marknadsföring förlängt med sex månader. Förlängningen gällde alla indikationer, doseringar och formuleringar för läkemedlet i alla åldersgrupper, också vuxna. Belöningen för forsknings- och utvecklingsarbetet för barnläkemedel kom således av försäljning av läkemedel för vuxna och inte för barn. Förordningen var tidsbegränsad, men den förlängdes 2002 och 2007 eftersom resultaten var lovande, och 2012 stiftades den som en bestående del av den mer omfattande Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) (9).

Uppmuntrade av erfarenheterna från USA började EU vid millennieskiftet utveckla egen lagstiftning för att sporra till forskning om barnläkemedel. EU:s förordning om läkemedel för pediatrik användning (pediatriska förordningen) trädde i kraft 2007 och togs fram med beaktande av erfarenheterna från USA. Enligt förordningen är forskning dock inte helt frivillig, utan det finns ett krav på att göra kliniska prövningar på barn med nya patentskyddade läkemedel, fransett läkemedel utan terapeutiskt behov i barnpopulationen (9, 10). Också i EU är incitamentet en sex månaders förlängning av patentskyddet eller ett så kallat tilläggsskydd. Förlängningen gäller alla indikationer, doseringar och beredningsformer för läkemedlet i alla åldersgrupper, också vuxna.

Hjälper den pediatrika förordningen mot barnläkemedelsproblemet?

Lagstiftningen om barnläkemedel i USA och EU har visat (11–15) att en förändring är möjlig om samhället erkänner problemet och beslutar göra någonting åt det. En fungerande lösning grundar sig på en kombination av krav och incitament. Finansieringen kommer från den tidsbegränsade (sex månader) förlängningen av patentskyddet. I jämförbara länder (Kanada och Japan, också Australien) där det inte har funnits politisk vilja att skrida till liknande åtgärder har man inte under en tioårig jämförelseperiod fått lika många nya barnläkemedel ut på marknaden som i USA och EU (Figur 1) (14).

Förordningen innehöll också incitament för att undersöka läkemedel som inte längre har patentskydd och att utveckla åldersanpassade beredningsformer för dem. Det finns dock bara evidens för att förändringen har lyckats när det gäller forskning och utveckling av nya vuxenmediciner också för barn. Den pediatrika förordningen fungerar inte för gamla, inte längre patentskyddade läkemedel (14). I sin nuvarande form lockar incitamentet inte läkemedelsföretagen att bedriva barnläkemedelsforskning och utveckla åldersanpassade beredningsformer för gamla läkemedel. I EU:s nuvarande pediatrika förordning är ersättningen för dokumentering av läkemedel som förlorat sitt patentskydd ett tidsbegränsat skydd för den information som lett till försäljningstillstånd för barn. Skyddet gäller inte användning av samma läkemedel för vuxna, och enbart marknaden för barnläkemedel räcker inte till för att täcka forsknings- och

utvecklingskostnaderna. Eftersom läkemedlen redan finns på marknaden som flera generiska synonympreparat, kan man inte kräva forskning om barnläkemedel av ett eller alla läkemedelsföretag på samma sätt som för nya läkemedel.

Ett kvarstående problemområde är sjukdomar eller sjukdomsformer som bara förekommer hos barn (exempelvis barncancer och allvarliga metabola sjukdomar). Utvecklingen av läkemedel för dem har aldrig i tillräcklig mån svarat mot barnens terapeutiska behov. I sin nuvarande form är den pediatrika förordningen inte tillräckligt sporrande för att utveckla sådana läkemedel. Nyttan av det förlängda patentskyddet är inte så stor när marknaden för läkemedlet begränsar sig till enbart barnpopulationen. Dessutom är dessa sjukdomar nästan utan undantag sällsynta. Marknaden för läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar, särlekemedel, är liten och läkemedelsindustrin är inte heller villig att utveckla dessa läkemedel under sedvanliga marknadsförhållanden. För forskning och utveckling av läkemedel mot sällsynta sjukdomar skapades incitament i EU:s förordning om särlekemedel redan före den pediatrika förordningen (16). Det viktigaste av dem är en tidsbegränsad kommersiell ensamrätt som är oberoende av patentskyddet. Ensamrätten förbjuder EU och medlemsländerna att i upp till tio år godkänna en annan ansökan om försäljningstillstånd eller att bevilja försäljningstillstånd för ett motsvarande läkemedel för samma terapeutiska indikation. Förordningen om särlekemedel har klart ökat utveckling av särlekemedel och gjort att nya läkemedel introducerats på marknaden, men den långa kommersiella ensamrätten har lett till opportunistisk prissättning som sätter hälso- och sjukvårdens ekonomiska bärkraft på prov (17).

Det är möjligt att lösa problemen om man förstår vad saken gäller

Off label-användning av läkemedel är en del av barnläkemedelsproblemet, inte orsaken till problemet. Man borde försöka bli av med off label-användning, men inte genom förbud utan genom att göra den onödig. Att förbjuda off label skulle försämra barnens situation. I stället för off label-användning behövs det forskning och utveckling av läkemedel som lämpar sig för barn. Om nya läkemedel som kommer ut på marknaden och som det finns terapeutiskt behov för hos barnpopulationen undersöks tillräckligt tidigt, försvinner

behovet av off label-användning när gamla läkemedel ersätts med nya.

Ett centralt problem är att finansiera och genomföra forskning och utveckling av barnläkemedel. För att det ska lyckas krävs ett omfattande samarbete mellan barnen och deras föräldrar, läkarna, läkemedelsindustrin och läkemedelsmyndigheterna.

Också statsmakten spelar en viktig roll, eftersom decenniernas erfarenhet visar att den forskande läkemedelsindustrin, som utvecklar nya patentskyddade märkesläkemedel, i allmänhet inte är beredd att finansiera forskning och utveckling av barnläkemedel och marknadsföra dem, om det inte uppfyller deras vinstförväntningar. Lösningen verkar vara en lämplig kombination av skyldigheter, belöningar och incitament.

EU-kommissionen konstaterade i sin tioårsrapport om EU:s pediatrika förordning att de ekonomiska resultaten av förordningen är positiva sedda ur socioekonomisk synvinkel, och de visar att en sådan direkt investering lämpar sig för att förbättra tillgången till pediatrika läkemedel. Forskningen om barnläkemedel har ökat och nu för tiden framställs allt fler läkemedel som också har indikationer som särskilt gäller barn. Den utvecklingen är lovande och säkerställer att off label-användning av vuxenläkemedel kommer att avta med tiden. De positiva resultaten fördelar sig dock inte jämnt mellan alla indikationer, utan de koncentreras på vissa områden och har ofta samband med forskningsprioriteringar som mera gäller för vuxen- än för barnläkemedel.

Enligt den pediatrika förordningen beviljas undantag från förpliktelsen att undersöka läkemedlet för barn, om den sjukdom eller det tillstånd som läkemedlet är avsett för bara förekommer hos vuxna. Sjukdomen eller tillståndet definieras i förordningen enligt diagnosen (namnet). Det medför problem för cancerläkemedelsdel, eftersom de vanligaste cancererna hos vuxna, såsom bröst-, lung- och prostatacancer, inte förekommer med samma namn hos barn. Man är tvungen att bevilja undantag, trots att läkemedlets verkningsmekanism kunde fungera vid behandling av barncancer. En utredning av Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) visar att av 73 läkemedel som hade fått ett sådant undantag är 50 (63 procent) utgående från sin verkningsmekanism pediatrikt intressanta (potentiellt effektiva). När de läkemedelsföretag som fått undantag ombads att frivilligt föreslå en forskningsplan för barn gick bara ett företag med på det (18). Till exempel kunde

ett läkemedel som inverkar på ALK-kinas och som är avsett för en viss typ av icke-småcellig lungcancer, också fungera med vissa barn-tumörer med ALK-mutationer (exempelvis neuroblastom), men läkemedlet behöver inte utforskas på barn på grund av diagnosen (19).

På terapiområden där vuxna patienters och barnpatienters behov inte möts behövs nya fungerande incitament. För "gamla" läkemedel som inte längre har patentskydd och läkemedel mot sjukdomar eller sjukdomsformer som bara förekommer hos barn (exempelvis barncancer) behövs nya, fungerande incitament för att trygga forskningen och finansieringen av utvecklingen (20). EU-kommissionen håller för närvarande på med att ytterligare utvärdera den pediatrika förordningen och dess interaktion med sär-läkemedelsförordningen. Enligt planerna ska resultaten bli färdiga under 2019, så att den nya kommissionen kan fatta ett välgrundat beslut om eventuella politiska alternativ gällande tillämpningen av den pediatrika förordningen i framtiden (20).

Det behövs större kapacitet för barnläkemedelsforskning

Vi befinner oss bara i början av en lösning på barnläkemedelsproblemet, trots att framstegen åtminstone i USA och Europa har varit större under de senaste tjugo åren än någonsin tidigare. Man har inte lyckats slutföra all den forskning som den pediatrika förordningen kräver (21) och det största problemet har varit att hitta patienter att rekrytera (14). För att lösa problemet krävs det mera högkvalitativ barnläkemedelsforskning och det i sin tur kräver att tillräckligt stor forskningskapacitet byggs upp. Det behövs flera forskningscentrum, flera kunniga forskare, mera kunnig forskningspersonal och gott samarbete mellan läkemedelsindustrin, forskarna och barnen inklusive föräldrarna.

För att bygga upp den infrastruktur som behövs i Europa har man sedan 2007 skapat flera nationella och specialitetsinriktade nätverk för barnläkemedelsforskning, bland annat Finlands nationella nätverk för barnläkemedelsforskning FINPEDMED (<http://www.finpedmed.fi>). För närvarande pågår ett sexårigt stort samarbetsprojekt "connect4children" (c4c, <https://connect4children.org>), med halva finansieringen från läkemedelsindustrin och halva från EU (IMI2). Avsikten är att bygga upp och testa ett europeiskt kompetensnätverk och en infrastruktur för klinisk barnläke-

medelsforskning, som betjänar forskning som utgår både från läkemedelsindustrin och från forskarna. Anslagen för det sexåriga projektet som startades i maj 2018 är 140 miljoner euro. Helsingfors Nya Barnsjukhus är med i projektet som partner och som centrum (National Hub) för Finlands nationella nätverk för barnläkemedelsforskning. Också alla de andra universitetsbarnsjukhusen har indikerat att gå med i nätverket. Projektet erbjuder resurser och ger möjligheter att bygga upp en fungerande infrastruktur för barnläkemedelsforskning i Finland och att visa att det går att genomföra barnläkemedelsforskning av hög kvalitet inom ramen för infrastrukturen. Inom projektet genomförs ett antal undersökningar som EU:s pediatrika förordning kräver och som sponsras av läkemedelsindustrin samt akademisk forskning som möjliggörs med finansiering från projektet. Målet är också sörja för att verksamheten kan fortsätta efter projektet.

Naturligtvis har det bedrivits och kommer det att bedrivas också annan barnläkemedelsforskning i Finland. De bäst kända är kanske vaccinforskningscentralen vid Tammerfors universitet och samarbetet inom olika specialiteter, exempelvis inom ramen för nordiska föreningen för barnhematologi och barnonkologi (NOPHO, Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology). Inom onkologin kan det också nämnas att en enhet som koncentrerar sig på tidiga stadier av prövningar av pediatrika cancerläkemedel nyligen har inlett sin verksamhet i Tammerfors.

Sammanfattning

Vi går alltså i rätt riktning, Med beaktande av hur omfattande barnläkemedelsproblemet är och hur lång tid det tar att utveckla ett enskilt läkemedel, måste vi dock ännu länge arbeta på att lösa problemet. Det är särskilt nödvändigt att lyckas, eftersom allt fler av de nuvarande sjukdomarna molekylärgenetiskt indelas i allt fler undertyper som det utvecklas målstyrda behandlingar för. De målstyrda läkemedlen fungerar bara på exakt definierade individer med den riktiga sjukdomstypen. För en sjukdom som nu behandlas med ett läkemedel behövs det alltså talrika målinriktade läkemedel. Liksom andra läkemedel måste de alla undersökas också på barn om samma sjukdom förekommer hos barn. Vidare måste det undersökas om det målinriktade läkemedlets verkningsmekanism kunde passa in på någon sjukdom eller sjukdomsform som

förekommer hos barn. Undersökningarna på barn bör göras utan dröjsmål, eftersom behandlingen har bäst effekt på flera sjukdomar som uppkommer redan i barndomen, om den sätts in så tidigt som möjligt innan bestående organförändringar har uppkommit. Till exempel för cystisk fibros finns det för närvarande på marknaden två målinriktade läkemedel – flera är på väg – som bara verkar på patienter med en viss genförändring, och fler än 1000 genförändringar har hittats. Även om den nuvarande bristen på forskning och utveckling, som ofta leder till användning utanför godkänd indikation, kunde åtgärdas, kommer det sannolikt att behövas allt mer forskning om barnläkemedel i framtiden.

Kalle Hoppu
kalle.hoppu@fimnet.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Budetti PP. Ensuring safe and effective medications for children. *JAMA* 2003;290(7):950–951.
2. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *European Journal of Pediatrics*. 2005;164(9):552–558.
3. Shirkey H, editor Therapeutic Orphans. Conference of professional and scientific societies, Chicago, June 27–28, 1963 (sponsored by the Commission on Drug Safety, Chicago, Ill); 1963.
4. Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations—getting to the heart of the problem. *Int J Pharm*. 2005;300(1–2):56–66.
5. Lehtonen L. Lääkkeiden off label-käyttö. *Finlands läkartidning* 2019;74(1–2):51–5.
6. Lindkvist J, Airaksinen M, Kaukonen AM, Klaukka T et al. Evolution of paediatric off-label use after new significant medicines become available for adults: a study on triptans in Finnish children 1994–2007. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(6):929–935.
7. Ahonen K, Hämäläinen ML, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial. *Neurology*. 2004;62:883–887.
8. Hoppu K, Anabwani G, Garcia-Bournissen F, Gazarian M et al. The status of paediatric medicines initiatives around the world—what has happened and what has not? *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:1–10.
9. Penkov D, Tomasi P, Eichler I, Murphy D et al. Pediatric Medicine Development: An Overview and Comparison of Regulatory Processes in the European Union and United States. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2017;51:360–371.
10. Hoppu K. Parempia lääkkeitä lapsille. *Duodecim*. 2007;123(16):1905–7.
11. Hoppu K. Kymmenen vuotta EU:n lastenlääkeasetusta – mitä on tapahtunut, mitä ei? *Duodecim*. 2017;133:1817–9.
12. Nordenmalm S, Tomasi P, Pallidis C. More medicines for children: impact of the EU paediatric regulation. *Arch Dis Child*. 2018;103:557–564.
13. Wharton GT, Murphy MD, Avant D, Goldsmith JV et al. Impact of pediatric exclusivity on drug labeling and demonstrations of efficacy. *Pediatrics*. 2014;134:e512–518.
14. European Medicines Agency and its Paediatric Committee. 10-year Report to the European Commission. General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation: European Medicines Agency; 2017 [updated 15.8. 2017. Tillgänglig på: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/paediatrics_10_years_ema_technical_report.pdf
15. Rane A. Tio år med EU-lagen om barnläkemedel. *Läkartidningen*. 2017;144:1–2.

16. Regulation (Ec) No 141/2000 Of The European Parliament And Of The Council on orphan medicinal products, 141/2000 (2000).
17. Kiviniemi V, Rannanheimo P, Lukkarinen H. Onko lasten harvinaislääkehoitojen hinnalle ylärajaa? *Finlands läkartidning* 2018;73:2932–3.
18. Tomasi PA, Egger GF, Pallidis C, Saint-Raymond A. Enabling Development of Paediatric Medicines in Europe: 10 Years of the EU Paediatric Regulation. *Paediatric drugs*. 2017;130:285–9.
19. Kanerva J, Lohi O, Vettenranta K. Syöpälääketutkimus lasten lääke- tutkimuksen eturintamassa. *Duodecim*. 2017;133:1829–34.
20. Europeiska kommissionen. Rapport från kommissionen till Europaparlamentet och rådet Lägesrapport om pediatrika läkemedel i EU – tio år efter förordningen om läkemedel för pediatrik användning Bryssel 2017. Tillgänglig på: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/?uri=CELEX%3A52017D0626&from=FI&lang3=choose&lang2=choose&lang1=SV>
21. Hwang TJ, Tomasi PA, Bourgeois FT. Delays in completion and results reporting of clinical trials under the Paediatric Regulation in the European Union: A cohort study. *PLoS medicine*. 2018;15(3):e1002520.
22. Wilson J. Pragmatic assesment of medicines available for young children and pregnant or brest feeding women. In: Morselli P, Garattini S, Sereni F, editors. *Basic and therapeutic aspects of perinatal pharmacology*. New York: Raven Press; 1977. p. 411–421.
23. Gilman JT, Gal P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data collection in children and neonates. *Clin Pharmacokin*. 1992;23:1–9.
24. Hoppu K, Jaakkola R. Lapset, terapeuttiset orvot – vanha mutta edelleen ajankohtainen pulma. *TABU*. 1996;4:6–10.
25. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*. 1998;316(7128):343–345.
26. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*. 2000;320:79–82.
27. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H et al. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child*. 2000;83:498–501.
28. Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, Assathiany R et al. Off label and unlicensed drug use among french office based paediatricians. *Arch Dis Child*. 2000;83:502–505.
29. 't Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJM et al. A survey of the use off-label and unlicensed drugs in a dutch children's hospital. *Pediatrics*. 2001;108:1089–93.
30. Craig J, Henderson C, Magee F. The extent of unlicensed and off-label drug use in the paediatric ward of a district general hospital in Nortern Ireland. *Irish Medical Journal*. 2001;94:237–239.

Summary

The problem with drugs for children and its solution

The lack of availability of medicines labelled for children is a long-standing problem. As a consequence, approximately half of the medicines prescribed for children are off-label or unlicensed. Pioneering legislation on paediatric medicines in the US in 1997, and in the EU in 2007, with a combination of obligations and rewards have succeeded in stimulating development and study of paediatric medicines and providing important new information for improvement of paediatric therapy. However, the positive results do not spread among all therapeutic areas and are often linked to research priorities in adults rather than children.