ЕВРОПЕЙСКА
КОМИСИЯ

Брюксел, 24.6.2013
COM(2013) 443 final

ДОКЛАД НА КОМИСИЯТА ДО ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И СЪВЕТА

По-добри лекарства за децата — от намерения към реализация

Общ доклад относно опита, натрупан вследствие на прилагането на Регламент (ЕО) № 1901/2006 относно лекарствените продукти за педиатрична употреба

(текст от значение за ЕИП)

ДОКЛАД НА КОМИСИЯТА ДО ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И СЪВЕТА

По-добри лекарства за децата — от намерения към реализация

Общ доклад относно опита, натрупан вследствие на прилагането на Регламент (ЕО) № 1901/2006 относно лекарствените продукти за педиатрична употреба

(текст от значение за ЕИП)

1. ВЪВЕДЕНИЕ

„По-добри лекарства за децата“ е амбициозното заглавие на консултативния документ от февруари 2002 г., в който Европейската комисия представи визията си относно регулаторните действия в сферата на педиатричните лекарствени продукти[1]. Към онзи момент много от продуктите, назначавани при деца, не бяха специално проучвани или разрешени за употреба при деца. Лекарите често използваха продукти, разрешени за възрастни, понякога в различна дозировка, като това беше свързано с рискове от неефективност и/или нежелани лекарствени реакции.

В консултационния документ беше обобщен 5-годишният процес на обсъждания, започнал през 1997 г. със среща на кръгла маса в Европейската агенция по лекарствата (ЕМА), и той бе използван като идеен проект на последващия законодателен акт. В консултативния документ бяха представени много от мерките, които са част от Педиатричния регламент (Регламент (ЕО) № 1901/2006 относно лекарствените продукти за педиатрична употреба[2], по-долу „регламента“).

Регламентът беше приет приблизително пет години след публикуването на консултативния документ — на 12 декември 2006 г. Влизането му в сила стана на 26 януари 2007 г., а основните му разпоредби започнаха да се прилагат от 26 юли 2008 г. (член 7) и от 26 януари 2009 г. (член 8).

Пет години по-късно вече е време да се направи преглед на постиганото развитие и в съответствие с член 50, параграф 2 от регламента да се докладва пред Европейския парламент и Съвета за опита, натрупан вследствие на неговото прилагане. Свидетели ли сме наистина на появата на „по-добри лекарства за децата“?

В настоящия доклад не се дава всеобхватен отговор на този въпрос, тъй като докладът се сблъска с някои ограничения. Поради това той следва да се разглежда като междинен доклад, който представя първите впечатления от натрупания опит. С оглед на цикъла на разработване на лекарствените продукти ще бъдат необходими поне 10 години, за да се постигне пълно разбиране за ефекта от законодателството. Този фактор е вече отчетен в законодателството, съгласно което се изисква през 2017 г. Комисията да представи втори, по-всеобхватен доклад, който в съответствие с член 50, параграф 3 от регламента трябва да съдържа анализ на икономическото въздействие на наградите и стимулите, заедно с анализ на оценените резултати от отражението на регламента върху общественото здраве с оглед предлагане на необходимите изменения. На настоящия етап обаче също може да се предложи известен анализ и да се направят някои междинни заключения.

---

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

2 ОВ L 378, 27.12.2006 г., стр. 1; изменен с Регламент (ЕО) № 1902/2006 на Европейския парламент и на Съвета от 20 декември 2006 г., ОВ L 378, 27.12.2006 г., стр. 20.

Документът е изготвен в консултации с държавите членки, ЕМА и заинтересованите страни. За Комисията особено ценен е представеният ѝ 5-годишен доклад[3], в който са представени становищата на ЕМА и на нейния Комитет по педиатричната употреба, както и отговорите от обществената консултация, която Комисията проведе в края на 2012 г.

2. ПЕДИАТРИЧНИЯТ РЕГЛАМЕНТ

През 2010 г. децата представляват близо 21 % от европейците, или над 100 млн. души. Децата за уязвима група от населението, отличаваща се от възрастните по своите физиологични и психологически разлики и разлики в развитието. Децата не са просто „малки възрастни“. Поради това изследванията, провеждани във връзка с възрастта и развитието, и наличието на подходящи лекарствени продукти са от особено значение.

Изследванията, проведени преди приемането на регламента, показват, че над 50 % от лекарствата, назначавани при децата, не са изпитвани за приложение в тази конкретна възрастова група. Нещо повече — броят на лекарствените продукти, специално разработени за деца, е ограничен. Още преди Педиатричния регламент фармацевтичните компании разполагаха с гама от продукти за редица заболявания, особено в сектори като имунизациите в детска възраст. Наличието на подходящи за деца лекарства обаче беше като цяло незадоволително. Поради това регламентът беше приет като отговор на липсата на достатъчен брой подходящи и разрешени лекарствени продукти със съобразена дозировка и фармацевтична форма за лечение на заболяванията сред децата в Европейския съюз (ЕС).

Причините за липсата на педиатрични лекарства са няколко. Би било твърде опростенческо обаче фармацевтичните компании да се обвиняват заради това, че не са се ангажирали с достатъчна по обем научноизследователска и развойна дейност (НИРД), за да адаптират лекарствените продукти към потребностите на педиатричните пациенти. Нежеланието за предприемане на подобни действия отдавна отразява една принципна обществена и етическа парадигма, според която децата следва да бъдат защитени от провеждането на клинични проучвания. Сегашният консенсус, че децата са по-добре защитени благодарение на клиничните проучвания, е налице едва от последните двадесет години.

Икономическите фактори несъмнено правят НИРД в сферата на педиатричните лекарства по-малко привлекателна по отношение на постигането на адекватна възвращаемост на инвестициите. Децата не са хомогенна подгрупа — тяхната популация започва с новородените и свършва с тийнейджърите, като всяка подпопулация има различни биологически и фармакологически характеристики. Съобразените с възрастта изследвания оскъпяват процеса и усложняват работата на организациите от сектора.

Липсата на специално изпитани продукти често оставя здравните специалисти без алтернатива на използването на продукти „не по предназначение“, което е свързано със сериозни рискове от неефективност или нежелани реакции. Подобно положение противоречеше на общата цел да бъдат предоставени висококачествени лекарствени продукти на цялото население на ЕС.

[3] 5-годишен доклад до Европейската комисия — Общ доклад относно опита, натрупан вследствие на прилагането на Регламент (ЕО) № 1901/2006 относно лекарствените продукти за педиатрична употреба, изготвен от Европейската агенция по лекарствата и нейния Комитет по педиатричната употреба, http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf.

С оглед на разрешаването на проблема регламентът установява система от задължения, награди и стимули, съчетани с хоризонтални мерки, с които да се гарантира, че при лекарствата има редовна научноизследователска, развойна и разрешителна дейност, насочена към удовлетворяването на потребностите на децата. Освен Регламента за лекарствата сираци[4], който е ограничен до предвиждането на различни стимули, пряко отражение върху разходите за НИРД на дружествата има Педиатричният регламент. Въпреки че не подлага на съмнение факта, че разработването на лекарства е процес, воден от самите дружества, регламентът ги задължава да имат предвид потенциалната педиатрична употреба на лекарствените продукти, които разработват.

Основните цели на регламента са:

- да осигури първокласни научни изследвания при разработката на лекарства за деца;
- да гарантира, че с течение на времето повечето лекарства, използвани от деца, са специално разрешени за подобна употреба и имат подходящи форми и формулации;
- да осигури наличието на качествена информация за лекарствата, използвани от деца.

Основните мерки, включени в регламента, са:

- сформиране на експертен комитет в рамките на ЕМА — Педиатричния комитет;
- изискване към дружествата да представят данни относно използването на дадено лекарство при деца в съответствие с предварително договорен план за педиатрично изследване, когато кандидатстват за разрешение за търговия за дадено лекарство и за разширяване на обхвата на разрешенията за търговия за съществуващи защитени с патент лекарства;
- система, предвиждаща освобождаване от горепосоченото изискване за лекарства, за които не е вероятно да бъдат от полза за деца, и система от отсрочки във връзка с момента на изпълнение на изискването с цел да се гарантира, че лекарства се изпитва върху деца само когато това е безвредно, и да се не се допусне изискванията да забавят разрешаването на лекарствата за възрастни;
- награда за изпълнението на изискването под формата на шестмесечно удължаване на сертификата за допълнителна закрила;
- по отношение на лекарствата сираци награда за изпълнението на изискването под формата на допълнителни две години търговска изключителност, които се добавят към съществуващите десет години, предоставяни по силата на Регламента на лекарствата сираци;
- нов вид разрешение за търговия — разрешително за употреба и търгуване на лекарствени продукти, предназначени за педиатрична употреба, с цел да се стимулират нови педиатрични показания за продуктите, незащитени с патенти;
- мерки за максимално увеличаване на въздействието на съществуващите изследвания върху лекарствата за деца;
- списък на равнище ЕС на терапевтичните нужди на децата с оглед ориентиране на научноизследователската дейност, разработването и разрешаването на лекарства;
- мрежа на равнище ЕС от изследователи и центрове за изпитвания за провеждането на необходимата НИРД;
- система за безплатни научни консултации от страна на ЕМА за промишлеността;
- публична база данни на педиатричните проучвания;

[4] Регламент (ЕО) № 141/2000 на Европейския парламент и на Съвета от 16 декември 1999 г. за лекарствата сираци, ОВ L 18, 22.1.2000 г., стр. 1.

- разпоредба относно финансирането от ЕС на научноизследователската дейност с оглед стимулиране на разработването и разрешаването на незащитени с патент лекарства за деца.

Регламентът възлага на ЕМА и на нейния Педиатричен комитет основната отговорност за управлението на плановете за педиатрични изследвания, отсрочките и освобожданията. По този начин агенцията придобива конкретни правомощия за вземане на решения.

Оперативните разходи по Педиатричния регламент се покриват отчасти от принос от бюджета на ЕС (вж. таблица 8), тъй като основните дейности по него не генерират приходи от такси. За периода 2007—12 г. приносът от бюджета на ЕС възлиза на повече от 39 млн. евро. Освен това националните компетентни органи на държавите членки дават принос в натура, особено под формата на служебна ангажираност на служители с оценката на плановете за педиатрични изследвания (вж. таблица 12).

3. ОСНОВНИ ЕТАПИ В ИЗПЪЛНЕНИЕТО НА РЕГЛАМЕНТА

За успешното изпълнение на Педиатричния регламент е необходимо да бъдат приети допълнителните мерки и действия, предвидени в законодателството.

Изпълнението на регламента от страна на агенцията е навременно. Педиатричният комитет беше надлежно сформиран и проведе първото си заседание на 1—2 юли 2007 г., като оттогава провежда ежемесечни заседания. През септември 2008 г.[5] бяха публикувани Насоки на Комисията за формата и съдържанието на заявленията за плановете за педиатрични изследвания (член 10). Агенцията създаде необходимите процедури и база данни за научната оценка на плановете за педиатрични изследвания и за приемането на решения в рамките на регламента.

Беше сформирана Европейската мрежа за педиатрична научноизследователска дейност към ЕМА (Enpr-EMA), след като управителният съвет на ЕМА прие през 2008 г. стратегията за нейното въвеждане. Тя започна дейност през 2009 г. и провежда редовни заседания от 2010 г. (член 44).

През декември 2010 г.[6] бяха публикувани резултатите от проучването на всички съществуващи употреби на лекарствени продукти сред педиатричната популация в ЕС (член 42). Същите бяха използвани като основа за списъка на терапевтичните нужди (член 43).

През март 2011 г. бяха въведени промени в базата данни на Европейския съюз за клинични изпитвания (EudraCT) и широката общественост получи достъп до нея чрез уебсайта clinicaltrialregister.eu, където са публикувани данни за протоколите при педиатричните изпитвания, включени в плановете за педиатрични изследвания или за които е информирано съгласно член 46. Информацията относно резултатите следва да бъде на разположение до края на 2013 г. За тази цел през 2009 г. Комисията публикува указания във връзка с информацията относно педиатричните клинични изпитвания, която трябва да бъде вписвана в EudraCT, и информацията, която трябва да бъде публично оповестена от ЕМА[7]. През 2012 и 2013 г. бяха публикувани още спецификации — във връзка с въвеждането в базата данни и оповестяването на

[5] Съобщение на Комисията — Насоки за формата и съдържанието на заявленията за приемане или изменение на план за педиатрично изследване и искания за освобождавания или отсрочки , ОВ C 243, 24.9.2008 г., стр. 1.

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

[7] ОВ C 28, 4.2.2009 г., стр. 1.

свързана с резултатите информация[8] и във връзка с формáта на полетата за данни[9] (член 41). След като получат потвърждение от агенцията, спонсорите на клинични изпитвания трябва да представят незабавно на ЕМА всички резултати от педиатричните си изпитвания, независимо дали са проведени във или извън ЕС, с оглед на тяхното публикуване на уебсайта clinicaltrialregister.eu[10].

Регламент (ЕО) № 658/2007[11] беше изменен през 2012 г.[12] (член 49) с цел Комисията да може да налага финансови санкции за нарушаване на Педиатричния регламент.

По отношение на етикетирането на лекарствените продукти с педиатрични показания със специален символ (член 32) Педиатричният комитет препоръча на Комисията да не използва такъв символ, тъй като точното му значение може да бъде неправилно изтълкувано от родителите и другите лица, полагащи грижи за деца. Поради това Комисията информира през 2008 г. заинтересованите лица, че не може да избере такъв символ.

Когато съществуващ лекарствен продукт се разрешава за ново педиатрично показание в съответствие с изискванията на регламента, притежателят на разрешението за търговия трябва да пусне продукта на пазара с новото педиатрично показание в срок от две години. За целта през 2013 г. агенцията създаде регистър[13] на приложимите срокове (член 33).

За съжаление обаче Педиатричният регламент още не е включен в Споразумението за Европейското икономическо пространство, тъй като ЕС и трите държави от ЕИП/ЕАСТ — Исландия, Лихтенщайн и Норвегия, не успяха да се договорят за конкретните условия на адаптацията, особено по отношение на член 49, параграф 3 от регламента.

4. ОСНОВНИ ПОСТИЖЕНИЯ

4.1. По-добри и по-безопасни изследвания

До влизането на Педиатричния регламент в сила много фармацевтични дружества считаха популацията на възрастните за свой основен пазар. Изследването на потенциалната употреба на продукт за възрастни при педиатричната популация често беше оставяно на заден план или изобщо не се обмисляше. Задълженията, въведени с регламента, съгласно които дружествата са длъжни да проучват всеки нов продукт (за възрастни) за потенциалната му педиатрична употреба, преобърнаха ситуацията. Отзивите от страна на дружествата потвърждават, че е настъпила фундаментална промяна в тяхното отношение: понастоящем предприятията считат разработката на педиатричния продукт за неделима част от общата разработка на продукта.

Изискването за разработване на план за педиатрично изследване и последващото му обсъждане с Педиатричния комитет, като планът в общия случай следва да бъде

---

8 Насоки на Комисията — Насоки за въвеждане в базата данни и оповестяване на свързана с резултатите информация за клинични изпитвания във връзка с изпълнението на член 57, параграф 2 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и член 41, параграф 2 от Регламент (ЕО) № 1901/2006, ОВ C 302, 6.10.2012 г., стр. 7.

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

10 https://www.clinicaltrialsregister.eu.

11 Регламент (ЕО) № 658/2007 на Комисията от 14 юни 2007 г. относно размера на финансовите санкции при нарушения на някои задължения във връзка с разрешения за пускане на пазара, издадени съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета, ОВ L 155, 15.6.2007 г., стр. 10.

12 Регламент (ЕС) № 488/2012 на Комисията от 8 юни 2012 г., ОВ L 150, 9.6.2012 г., стр. 68.

13 Регистър на сроковете за пускане на продукт на пазара (EMA/137292/2013).

представен не по-късно от завършването на фармакокинетичните проучвания при възрастните, задължава дружествата отрано да отчитат педиатричната употреба, за да могат да избегнат евентуални закъснения при общата разработка на продукта. От плана следва научноизследователска и развойна програма, чиято цел е да гарантира, че се генерират данните, необходими за разрешаването на педиатричните показания.

Към края на 2012 г. агенцията е одобрила 600 плана за педиатрични изследвания (вж. таблица 1). От тях 453 са за лекарства, които още не се разрешени в ЕС (член 7), а останалите — за нови показания на защитени с патент продукти (член 8) или за разрешения за търговия за педиатрични показания (член 30).

Плановете обхващат широка гама от терапевтични области. Най-добре представени са областите ендокринология—гинекология—фертилитет—метаболизъм (11%), инфекциозни болести (11%) и онкология (11%), като няма превес на нито една конкретна област (вж. таблица 3).

За да бъде отчетена при разработването на дадено лекарство новата информация, одобреният план за педиатрично изследване трябва да бъде изменен. От статистиката става ясно, че за всеки одобрен план се подават по няколко искания за изменение (вж. таблица 2). Към днешна дата Комисията е приела повече становища по изменения, отколкото по първоначални одобрения на планове за изследване.

Към края на 2012 г. са приключени общо 33 от всички одобрени планове за педиатрични изследвания (вж. таблица 4), в резултат на които се е стигнало до одобрението на нови лекарства със специфични педиатрични показания.

4.1.1. Финансиране от ЕС в подкрепа на научноизследователската дейност

ЕС оказва подкрепа на научноизследователската дейност в сферата на педиатричните лекарствени продукти чрез многогодишната си рамкова програма за научни изследвания и технологично развитие. В съответствие с член 40 от регламента Съюзът има конкретното задължение да финансира научноизследователската работа по незащитени с патент лекарствени продукти. Подкрепа се оказва на проекти, които успешно са преминали партньорски преглед от страна на независими експерти в отговор на покани за отправяне на предложения, обявявани редовно от Комисията. За да гарантира, че средствата се насочват към научноизследователска работа по лекарствените продукти, за които съществува най-голяма потребност, Педиатричният комитет е приел списък на приоритетите при незащитените с патент активни вещества[14], за които са необходими проучвания.

Към днешна дата финансиране от ЕС са получили 16 проекта, обхващащи поне 20 незащитени с патент активни вещества, като общата подкрепа от ЕС възлиза на 80 млн. евро (вж. приложение III).

4.1.2. Научни консултации

Кандидатите могат да поискат научни консултации от ЕМА и/или от националните компетентни органи по фармацевтични, клинични и неклинични въпроси във връзка с разработката на лекарства. Научните консултации са добре позната и успешно прилагана процедура за получаване на отговор на конкретни въпроси на всеки един етап от научноизследователския и развойния процес. От влизането в сила на Педиатричния регламент консултациите в педиатрично отношение и протоколната помощ от Научно-консултативната работна група, които се предоставят безплатно, нараснаха значително (вж. таблица 5) въпреки факта, че въпросите на

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

фармацевтичната, клиничната и неклиничната разработка са част и от обсъждането на плана за педиатрично изследване. С цел улесняване на сътрудничеството с Педиатричния комитет в ЕМА са създадени съвместни процедури.

4.1.3. Клинични изпитвания при деца

Лекарствата, предназначени за прилагане при деца, трябва да се изпитват в подходящи формулации върху педиатричната популация, за да се гарантира тяхната безопасна и ефикасна употреба. Поради това като цяло се приема, че Педиатричният регламент ще доведе до повече клинични изпитвания при децата. Цифрите в базата данни EudraCT за момента не показват увеличение в педиатричните изпитвания. Броят им остава сравнително постоянен между 2006 и 2012 г., като средната му годишна стойност е приблизително 350 изпитвания (вж. таблица 6). Следва да се посочи обаче, че въпреки че броят на педиатричните изпитвания остава сравнително постоянен, броят на клиничните изпитвания при всички популации е спаднал между 2007 и 2011 г.

Освен това доскоро EudraCT беше ограничена само до педиатричните изпитвания, започнали в ЕС. Данните за педиатричните изпитвания, които са част от план за педиатрично изследване, но се провеждат извън ЕС, са обществено достъпни едва от пролетта на 2011 г.

Следва да се отбележи също така, че започването на значителен процент от клиничните изпитвания, включени в планове за педиатрично изследване, беше отложено с цел да се избегнат забавянията при разрешаването на съответния продукт за възрастни. Поради това отражението на Педиатричния регламент върху педиатричните изпитвания ще проличи по-ясно в EudraCT през идните години. Налице е обаче видимо увеличение в броя на участниците в педиатрични проучвания, по-специално при тези от възрастовата група 0—23 месеца, които по принцип не се включваха в изпитвания до 2008 г. (вж. таблица 7). Възможността новородените и кърмачетата също да извличат ползи от научноизследователската дейност е положителен знак, тъй като те са групата, на която досега се обръщаше най-малко внимание.

4.1.4. Оптимизирана рамка и координация

Педиатричният регламент стимулира създаването на всеобхватна експертна мрежа по педиатричните въпроси в ЕС. Ролята му в това отношение е ключова, тъй като той е средоточие на високо равнище на експертни познания и компетентности.

Комитетът даде своя принос за научните насоки, публикувани от ЕМА, и дотук е свиквал 22 експертни работни семинара за разработването на лекарства за деца.

Освен това през 2009 г. беше създадена Европейската мрежа за педиатрична научноизследователска дейност към ЕМА (Enpr-EMA). Въпреки че и преди въвеждането на регламента съществуваше добре разгърната мрежа от експерти в медицински сфери като педиатричната онкология, Enpr-EMA притежава добавената стойност на холистичния подход, защото обединява национални и европейски мрежи, изследователи и центрове със специализирани експертни познания в разработването и провеждането на висококачествени проучвания при децата.

Остава обаче въпросът дали наличието на такива експертни познания повишава възможността за провеждане на изпитвания в ЕС при специализирана среда за проучване. Добре разгърнати научноизследователски мрежи, които са в състояние да улеснят нужните научни изследвания с оглед изпълняване на ангажиментите от плановете за педиатрични изследвания, вече съществуват в някои държави членки, но не във всички.

4.1.5. Международно сътрудничество

На международно равнище ЕМА е изградила връзки с агенциите по лекарствата на САЩ, Канада и Япония. От особен интерес е сътрудничеството с Администрацията по храни и лекарства на САЩ, като се има предвид, че още в края на 90-те години САЩ приеха закони, които поощряват разработването на лекарствени продукти за педиатрична употреба чрез съчетание от стимули и задължения. Това сътрудничество е от голям интерес и за заинтересованите страни, тъй като то може да се превърне във възможност за дружествата да изпълнят с едни и същи проучвания законовите изисквания и в двата региона.

Освен това ЕМА участва активно в Регулаторната мрежа за педиатричните лекарства[15], която беше създадена през 2010 г. като част от инициативата на СЗО „По-добри лекарства за децата“.

4.2. Повече лекарства на разположение на децата

За период от 12 години (от 1995 до 2006 г.) педиатричната популация е била включена в 108 от общо 317 показания на 262 лекарства с разрешителни, издадени съгласно централизираната процедура. От влизането в сила на Педиатричния регламент разрешени за педиатрична употреба са 31 от 152 нови лекарства; 10 от тях изпълняват изискванията на член 7. Това е само една „моментална снимка“ на въздействието на регламента, тъй като в бъдеще цифрите вероятно ще нараснат, понеже значителен брой нови, вече разрешени лекарства са обект на планове за изследване, чието изпълнение е било отложено с цел да не са допусне забавяне при разрешаването на продукта за възрастни. Следователно се очаква през идните години много повече от тези 152 нови лекарства да бъдат разрешени за педиатрична употреба.

Годишните доклади относно отложените педиатрични проучвания на разрешени лекарства сочат, че по-голямата част от плановете за педиатрични изследвания се изпълняват съгласно графика. Педиатричните изследвания се придвижват с едно и също темпо в терапевтични области като онкология, ваксини и имунология—ревматология—трансплантация.

Освен това към края на 2011 г. са одобрени 72 нови педиатрични показания за лекарства, които са вече разрешени, в т.ч. 30 показания (18 централизирани), произтичащи от задължението съгласно член 8. В допълнение за педиатрична употреба са разрешени 26 нови фармацевтични форми, включително 18, адаптирани за лекарства с разрешително по централизираната процедура.

Що се отнася до разрешителните за употреба и търгуване на лекарствени продукти, предназначени за педиатрична употреба, към днешна дата е издадено само едно такова разрешително. Това е под първоначалните очаквания.

В приложение II е даден подробен списък на продуктите, разрешени по централизираната процедура.

– Награди и стимули

Дружествата, изпълнили задълженията си съгласно регламента, могат да се възползват от „награда“ след разрешаването на продукта или изменянето на информацията за него. Наградата е под формата на 6-месечно удължаване на срока на сертификата за

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

допълнителна закрила (SPC), предвиден в Регламент (ЕО) № 469/2009[16] , или при лекарствен продукт сирак, удължаване на десетгодишния период на търговска изключителност за лекарствения продукт сирак.

Досега няма награди за лекарства сираци. В това отношение се наблюдава оттегляне от страна на някои дружества на обозначението на продукта като лекарствен продукт сирак с цел изпълнение на изискванията за наградата за SPC вместо тази за лекарствения продукт сирак, тъй като първата изглежда по-привлекателна в икономическо отношение. Що се отнася до удължаването на срока на SPC, към края на 2011 г. националните патентни ведомства на 16 държави членки бяха предоставили 6-месечно удължаване на срока на 11 лекарствени продукта, което доведе до общо над 100 национални SPC.

Следва да се изтъкне, че постановеното от Съда на Европейския съюз решение увеличи още повече стойността на педиатричната награда, тъй като благодарение на него се изясни, че първоначалният сертификат може да бъде с отрицателна или нулева продължителност, която впоследствие, след получаване на педиатричното удължаване на срока, да стане положителна[17].

4.3. Повече информация за лекарствата, използвани при деца

С цел да се предостави по-качествена информация за употребата на лекарствените продукти при децата, в член 45 от Педиатричния регламент се изисква дружествата, притежаващи данни относно безопасността или ефикасността на разрешени продукти в педиатричната популация, да представят съответните проучвания на компетентните органи. По този начин данните могат да бъдат оценени и, където е уместно, информацията за разрешения продукт да бъде изменена. Член 46 от регламента изисква от дружествата също така да представят новополучените от тях педиатрични данни.

От 2008 г. са представени над 18 000 доклада от проучвания на около 2200 лекарствени продукта, което е показателно за големия обем съществуваща педиатрична информация на фирмено равнище.

Докладите от проучванията са и продължават да бъдат оценявани от компетентните органи благодарение на мащабен проект за подялба на работата (вж. таблици 10 и 11). При продуктите, разрешени в съответствие с национална процедура, това доведе до публикуването на доклади за оценка, обхващащи над 140 активни вещества, а в много от случаите — и до препоръки за промени в обобщенията на характеристиките на продукта за разрешени продукти, равняващи се общо на 65 реални промени. При продуктите, разрешени в съответствие с централизираната процедура, до 2011 г. агенцията беше приключила с оценката на всички данни, представени в съответствие с член 45, като в случая са обхванати 55 активни вещества, съдържащи се в 61

---

[16] Регламент (ЕО) № 469/2009 на Европейския парламент и на Съвета от 6 май 2009 г. относно сертификата за допълнителна закрила на лекарствените продукти, ОВ L 152, 16.6.2009 г., стр. 1. Регламентът е кодифицирана версия на Регламент (ЕИО) № 1768/92 на Съвета.

[17] Дело C-125/10, *Merck Sharp & Dohme срещу Deutsches Patent- und Markenamt*, все още непубликувано в Сборника съдебна практика, параграф 37: „ако заявлението за SPC е трябвало да получи отказ, тъй като в резултат на предвиденото в член 13, параграф 1 от Регламент № 1768/92 изчисление се получава отрицателна или нулева продължителност, притежателят на основен патент не е могъл да получи удължаване на срока на защитата, осигурявана от този патент, дори ако е провел всички проучвания в съответствие с одобрения план за педиатрично изследване съгласно член 36 от Регламент № 1901/2006. Подобен отказ несъмнено би се отразил неблагоприятно на полезния ефект от Регламент № 1901/2006 и би могъл да застраши целите на посочения регламент, а именно да бъдат компенсирани усилията, положени за оценка на педиатричното въздействие на въпросния лекарствен продукт.“

лекарствени продукта, разрешени съгласно централизираната процедура. След оценката бяха променени обобщенията на характеристиките на продукта за 12 лекарствени продукта.

5. Изводи

5.1. По-добър достъп до лечение

Една от изричните цели на Педиатричния регламент е да увеличи броя на продуктите, обект на научни изследвания, разработка и разрешаване, с оглед на използването им при деца, и да намали употребата на продукти „не по предназначение“ сред педиатричната популация.

Основният инструмент за постигането на тази цел е задължаването на дружествата да въвеждат планове за педиатрични изследвания за всеки новоразработен продукт или за разширяването на обхвата на разрешенията за търговия на вече разрешени продукти, които все още са под патентна защита. Предназначението на плана е да гарантира — при надзор от страна на Педиатричния комитет — че се генерират необходимите данни с цел да бъдат определени условията, при които даден лекарствен продукт може да бъде разрешен за лечение на деца. От 2008 г. насам са одобрени над 600 плана за педиатрични изследвания. Само една малка част от тях обаче са приключени към днешна дата. Огромното мнозинство все още се изпълняват. Това се дължи на дългите цикли на разработка на лекарствените продукти, които често продължават повече от десет години, и на почти системното искане на отсрочки за педиатричните проучвания. Големият брой на отсрочките може и да не е бил очакван първоначално, но в момента е факт, тъй като за повечето лекарствени продукти, разрешени дотук, програмата за НИРД е започнала преди влизането в сила на регламента. Поради това не беше възможно педиатричните изисквания да бъдат отчетени от началото на разработката на продуктите.

Въпреки че доведе до някои нови разрешителни, които включват педиатрични показания, Педиатричният регламент е регулаторен инструмент, който е все още нов и вероятно ще бъдат необходими поне десет години, преди да може да се даде оценка за постиженията му. По отношение на фармакологичните форми обаче вече е налице видим положителен ефект.

В това отношение има отправени критики, че регламентът няма да успее да гарантира постигането на пробив в сфери, особено необходими за педиатрията, като педиатричната онкология. Това се аргументира с факта, че повечето планове за педиатрични изследвания тръгват от текуща програма за НИРД, отнасяща се до лекарствен продукт за възрастни. Неизбежното следствие от този подход е, че посочените продукти са основно насочени към заболявания при възрастните. Те се разработват в сфери, в които има потребност (или пазар) сред популацията на възрастните. Потребностите на по-възрастното население не отговарят непременно на тези на педиатричната популация.

Освен това в регламента са предвидени освобождавания от съответните задължения, когато заболяването, за което е предназначен лекарственият продукт, се наблюдава само в популацията на възрастните. Този законодателен подход създава противоречие, когато става въпрос за заболявания, които са специфични за децата и се срещат само при тях. Той ограничава също така правомощията и възможностите на Педиатричния комитет при разглеждането и одобряването на плана за педиатрично изследване, що се

отнася до обхвата на проучванията, които могат да бъдат изискани от кандидатите въз основа на обективната и научно обоснована оценка на съответното съединение[18].

Тези ограничения следва да се отчитат, когато се оценява вероятното въздействие на регламента. Освен това трябва да се отчита въздействието на инструменти като Регламента за лекарствата сираци, като се има предвид например, че всички педиатрични онкологични заболявания и редки болести попадат в рамката на политиката на ЕС за редките заболявания.

Като цяло от постиженията, откроени в част 4 от настоящия доклад, и от броя на продуктите с нови педиатрични показания става ясно, че след първия петгодишен период са налице някои окуражителни сигнали.

5.2. Концепцията PUMA: източник на разочарования

С Педиатричния регламент се въведе нов тип разрешение за търговия — разрешителното за употреба и търгуване на лекарствени продукти, предназначени за педиатрична употреба (PUMA). Като стимул за провеждане на научноизследователска дейност относно потенциалната педиатрична употреба на незащитени с патент лекарствени продукти, разрешени за възрастни, това разрешително предлага 8 години изключителност по отношение на данните и 10 години търговска изключителност за всеки незащитен с патент лекарствен продукт, разработен единствено за употреба при педиатричната популация. Оттук става ясно, че основната цел на концепцията PUMA е да стимулира научноизследователската работа по съществуващи продукти. Схемата се ползва от финансовата подкрепа на ЕС чрез неговите рамкови програми за научни изследвания и технологично развитие.

Към днешна дата обаче е издадено само едно разрешително PUMA, като в процес на придвижване са още няколко проекта.

Нито промишлеността, нито академичните мрежи се възползваха от тази възможност така интензивно, както се очакваше при приемането на регламента. Изглежда стимулът за търговска изключителност и изключителност по отношение на данните не работи при тези продукти или най-малкото пазарните възможности в този сектор в момента се преценяват като недостатъчно добри, за да компенсират неизменните икономически рискове при разработката на фармацевтични продукти. Научните работници не участват в изследвания на лекарства, които от години са на пазара. Вероятно дружествата се боят, че търговската изключителност няма да попречи на лекарите да продължат да използват конкурентни продукти със същата активна непатентна съставка, но предлагани на по-ниска цена, или че замяната с по-евтини форми за възрастни ще става на нивото на аптеката, от която се набавя лекарството. Освен това националните разпоредби относно цените и възстановяването на разходите за лекарства в държавите членки често не дават възможност допълнителната научноизследователска дейност, необходима за получаването на разрешително PUMA, да бъде компенсирана чрез преговори по отношение на цената[19].

При тези условия концепцията PUMA засега не успява да отговори на първоначалните очаквания.

Занапред ЕМА ще приема планове за педиатрични изследвания с оглед получаване на разрешителни PUMA само когато те обхващат определени възрастови групи, а не

---

[18] Дело T-52/09 *Nycomed срещу ЕМА*, все още непубликувано.

[19] Вж. резултатите от обществената консултация, проведена от Комисията в хода на подготовката на настоящи доклад.

цялата педиатрична популация. Така биха могли да бъдат преодолени някои от резервите, които понастоящем пречат на реализацията на концепцията.

5.3. Без въздействие върху разработката за възрастни

Според проучванията, проведени преди приемането на регламента, има теоретичен риск изискванията за изследване при децата да удължат цялостния процес на разработка на лекарства[20]. Регламентът разреши кардинално въпроса с този риск. За да бъдат избегнати закъсненията при разрешаването на лекарствата за други популации, той допуска да бъдат давани отсрочки за започването или завършването на някои или на всички мерки, съдържащи се в плана за педиатрично изследване.

Опитът показва, че отсрочката е широко използван инструмент — следователно рискът от забавяне на обработката на заявления за продукти за възрастни е минимален. Съществуваха някои преходни проблеми в случаи, когато програмата за продукти за възрастни вече е била установена към момента на влизането на регламента в сила, но те изглеждат преодолени.

Едно от споделените първоначално притеснения беше, че някои дружества ще се разколебаят в намеренията си да разработват нови показания, фармацевтични форми и нови пътища на прилагане на малките пазари и за продукти с ограничени продажби, за да избегнат обвързване с педиатричните задължения по член 8 от регламента. Доказателства за наличието на подобно въздействие обаче липсват. Освен това може да се твърди, че стимулът, който произтича от потенциалното шестмесечно удължаване на SPC, компенсира подобно въздействие, тъй като евентуално може да е станал причина дружествата да анализират по-задълбочено ползите от разширяване на обхвата на разрешенията за търговия, като отчитат икономическата стойност на педиатричната награда.

Въпреки това заинтересованите страни от промишлеността твърдят, че в някои редки случаи разработването на нови лекарствени продукти е било забавено или прекратено вследствие на допълнителните разходи и изисквания, свързани с педиатричната разработка, или очаквани поради нея. Като цяло обаче няма доказателства, че регламентът има значително отрицателно въздействие върху продуктите за останалите популации.

Налице са обаче опасения, че изискванията в съответствие с регламента могат да доведат до забавяне при разрешаването на продукти, които са само с педиатрични показания, тъй като поради тях регулаторният процес и процесът на НИРД се усложняват допълнително, когато става въпрос за продукти, пряко насочени към децата. Добавената стойност от представянето в такива случаи на план за педиатрично изследване ще бъде допълнително оценена в доклада от 2017 г.

5.4. Усвояване на ползите от съществуващата информация

Преди приемането на Педиатричния регламент се спореше бурно какъв брой проучвания ще бъдат представени от фармацевтичните дружества в съответствие с членове 45 и 46. Фактът, че компетентните органи получиха над 18 000 проучвания, разкрива значителното количество педиатрична информация, която съществува на фирмено равнище.

---

[20] Вж. работен документ на службите на Комисията — Предложение за регламент на Европейския парламент и на Съвета относно лекарствените продукти за педиатрична употреба и за изменение на Регламент (ЕИО) № 1786/92 на Съвета, Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004. Разширена оценка на въздействието (COM/2004/599/F).

Разбира се, не всичката подадена информация отговаряше на съвременните изисквания за научни данни и клинични изследвания, а същевременно процесът на подялба на работата по оценката на информацията е твърде дълъг и изисква много ресурси.

Въпреки това тази схема се доказа като по-успешна от концепцията PUMA по отношение на резултатите, както и по отношение на дадените и изпълнените препоръки за промени в обобщението на характеристиките на вече разрешени продукти. В своята обществена консултация Комисията нарече членове 45 и 46 „тайното богатство“ на регламента.

Един от недостатъците, които продължават да съществуват, е нежеланието на притежателите на разрешения за търговия да актуализират доброволно обобщението с характеристиките на продукта. Регламентът обаче съдържа механизми за преодоляването на този проблем, тъй като дава на компетентните органи правомощия за пряка актуализация на обобщението и за съответно изменение на разрешението за търговия. Освен това в съответствие с член 23 от Директива 2001/83/ЕО[21] и член 16 от Регламент (ЕО) № 726/2004[22] притежателите на разрешения за търговия са длъжни да гарантират, че информацията за продукта се актуализира спрямо нивото на актуалните научни познания. Въпреки че следва да се отдава предпочитание на подходите на сътрудничеството, може да се наложи да бъдат използвани инструментите на правоприлагането, ако дружествата не преодолеят резервите си.

Като цяло изискванията на членове 45 и 46 осигуряват ефективен и подходящ инструмент за събиране и оценка на съществуващите педиатрични проучвания.

5.5. Клинични изпитвания при деца

По принцип се приема, че Педиатричният регламент ще доведе до повече клинични изпитвания при деца, но целта му следва да бъде постигната без ненужно подлагане на деца на клинични изпитвания.

Най-малките по възраст педиатрични подгрупи, в т.ч. новородените, са особено чувствителни. Намирането на баланс между терапевтичните нужди на тези възрастови групи и тяхната специфична уязвимост ще остане постоянно предизвикателство, когато се обсъжда и решава доколко уместни са конкретни клинични изпитвания или каква да бъде конкретната организация на проучванията в тази възрастова подгрупа. Поради това се полагат постоянни усилия за проучване на алтернативни начини, например използване на екстраполации, техники на моделиране и симулиране, за да се ограничи възможно най-много броят на участниците в проучванията. Педиатричният комитет активно допринася за улесняването на разработката и използването на подобни средства, включително неконвенционално планиране на изпитванията.

Друго предизвикателство е намирането на начин да се избегне дублирането на проучвания за различни планове за педиатрични изследвания на различни кандидати. От дружествата, които започват разработка на продукти в сходни области, може да се изисква — в съответствие с одобрения план за педиатрично изследване — да провеждат проучвания при подобни параметри. Въпреки че подходът на сътрудничество между дружествата е особено препоръчителен и в някои изолирани

[21] Директива 2001/83/ЕО на Европейския Парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 г. за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба, ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67.

[22] Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 г. за установяване на процедури на Общността за разрешаване и контрол на лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и за създаване на Европейска агенция по лекарствата, ОВ L 136, 30.4.2004 г., стр. 1.

случаи е бил използван, често пъти той противоречи на разбираемото нежелание на дружествата да споделят данни с конкурентите си в ранните етапи на разработката на продукта и да участват в преки сравнения. Това положение може да доведе до конкуренция сред дружествата при търсенето на изследователи и участници в изследванията, както и до дублиране на изпитвания, което е нежелателно от научна и етична гледна точка.

Педиатричният комитет може да отмени изискванията за педиатрично изпитване, когато конкретният лекарствен продукт не носи значителни терапевтични предимства за педиатричните пациенти в сравнение със съществуващо лечение, включително след разрешаването на продукта (член 11). Този вариант обаче не предвижда възможност за освобождаване в ранните етапи на разработване на продукта, когато комитетът трябва да гарантира равно третиране и недискриминационен подход.

Ключът към избягването на подобни ненужни проучвания е прозрачността по отношение на текущите и приключилите проучвания. Комитетът продължава да следи ситуацията в това отношение.

На последно място, в интерес на ЕС е педиатричните проучвания, произтичащи от планове за педиатрични изследвания, да се провеждат на негова територия. Причината за това е в по-малка степен свързана със стандартите, при които се провежда проучването (проучванията, провеждани извън ЕС, трябва да отговарят на етичните и научните изисквания съгласно разпоредбите на ЕС за клиничните изпитвания[23]), отколкото с факта, че проучванията в ЕС могат да осигурят на пациентите в ЕС ранен достъп до иновативни лекарства. Към днешна дата данните относно съотношението между педиатричните изпитвания, проведени в ЕС и извън него, са недостатъчни. С оглед на подобрените функции на базата данни EudraCT обаче се очаква, че през 2017 г. — за изготвянето на втория доклад — ще бъдат на разположение повече данни.

5.6. Предоставяне на нова информация на пациентите и здравните работници

За да постигне регламентът успех, е необходимо не само да се събират данни относно употребата на конкретен продукт сред педиатричната популация, но впоследствие тези данни да се съобщават по подходящ начин на педиатрите и да се използват от тях в ежедневната им практика в полза на пациентите.

Някои изследвания, публикувани в медицинските издания, показват в това отношение неуспех от страна на специалистите да си дадат сметка за реалния обем на предписанията „не по предназначение“ сред децата. Твърди се освен това, че практиката на специалистите в предписването на лекарства често е силно повлияна от личния им опит, а не от почиващи на доказателства данни от педиатричната медицина[24].

Със своите обобщения тези проучвания не отчитат факта, че здравните специалните са хетерогенна група, чиято степен на възприемчивост зависи от условията на работа и от конкретната област на специализация. Същевременно подобни наблюдения може да бъдат и знак за значителни пречки пред постигането на целта на Педиатричния регламент.

---

[23] Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 4 април 2001 г. относно сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите-членки относно прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба, ОВ L 121, 1.5.2001 г., стр. 34.

[24] 5-годишен доклад до Европейската комисия (вж. бележка под линия 3), стр. 41.

Националните компетентни органи, както и организациите на здравните специалисти, са субектите, които са особено добре подготвени да обмислят подходящи начини за гарантиране на адекватно предаване на информацията. В някои държави членки вече са въведени редица инструменти за ефективна и ефикасна комуникация със здравните специалисти, например чрез редовни срещи, уеб базирани системи за разпространение на информация или чрез националните фармакопеи.

5.7. Повече тежест, отколкото предимства?

Несъмнено със своите изисквания за изследване на продуктите за приложение при децата Педиатричният регламент представлява допълнителна тежест за фармацевтичните дружества. Този подход обаче беше възприет, защото сами по себе си пазарните сили се оказаха недостатъчни, за да стимулират адекватно равнище на научни изследвания.

В регламента се предвижда изискване към дружествата да представят планове за педиатрични изследвания още на ранен етап от разработването на продукта. Изследователската работа по определени активни вещества обаче може да бъде прекъсната на някой от по-късните етапи, ако по-задълбочените проучвания не показват потенциал по отношение на безопасността и ефикасността на продукта. Зад всеки успешно разрешен лекарствен продукт стоят много продукти, недостигнали до финалната права.

Поради това не всички одобрени планове за педиатрични изследвания се изпълняват докрай, тъй като дружествата могат да вземат решение за преустановяване на разработката на съответния продукт за възрастни. Все още е твърде рано, за да получим надеждни статистически данни, които показват съотношението между приключените и неприключените планове за педиатрично изследване, но в сегашния контекст не всички одобрени планове ще доведат до одобрено лекарство с педиатрично показание.

Като обем това предполага известно количество ненужни усилия за съставянето и проследяването на плановете за педиатрични изследвания. До каква степен те се компенсират от ползите от ранното представяне на плановете, което осигурява безпроблемното включване на педиатричната разработка в общата разработка на продукта, е въпрос, който трябва да бъде проследяван още известно време.

Друг въпрос, който предизвиква загриженост, е големият брой изменения в плановете за педиатрични изследвания. Цифрите показват, че се налага почти всички планове да бъдат изменяни поне веднъж. Това не е изненада с оглед на цялостната концепция, тъй като плановете за педиатрични изследвания се представят рано, педиатричната разработка и тази за възрастни продължава дълго и се предоставят значителни отсрочки. Плановете за НИДР често трябва да бъдат адаптирани или изменяни, за да бъдат отчетени първите получени резултати. Проблеми с наемането на специалисти или необходими промени в разработката на проучванията също могат да доведат до изменения. Въпреки че се признава, че значителните изменения или промени в плана трябва да бъдат обсъдени с Педиатричния комитет, това не е напълно ясно по отношение на по-незначителните модификации. При тези условия степента на подробност, изисквана от ЕМА, е обект на многократни критики. През последните пет години ЕМА и нейният Педиатричен комитет положиха усилия да предвидят известна гъвкавост в плановете, за да дадат възможност за отчитане на несигурността по отношение на някои параметри на дадено изпитване.

Във всеки случай Комисията възнамерява да преразгледа съобщението си относно форма́та и съдържанието на заявленията за одобрение или изменение на план за

педиатрично изследване, за да отчете натрупания опит, включително значителния брой искания за изменение.

В положителен аспект може да се отбележи, че дружествата кандидатстват за наградите, предвидени в регламента, предимно за 6-месечното удължение на срока на сертификата за допълнителна закрила, което беше въведено, за да компенсира допълнителната тежест за тях. Икономическата стойност на наградата зависи от оборота на съответния продукт. При особено широко употребявани продукти сумата може да бъде значителна, докато при продукти за специфични ниши ефектът е малък.

В доклада за 2017 г. ще бъде включена задълбочена оценка на икономическото въздействие, за да бъдат формулирани изводи относно баланса между тежестта и наградите и ползите за общественото здраве.

6. ПРОГНОЗА ЗА ЩАСТЛИВА РАЗВРЪЗКА?

Заглавието на настоящия доклад е „По-добри лекарства за децата — от намерения към реализация“. Читателите биха могли да добавят, че въз основа на оценката, за която стана дума по-горе, би било уместно да се добави и въпросителен знак. Несъмнено все още е твърде рано за категорични изявления. Въпреки петгодишния опит истинското въздействие на регламента върху здравето на децата ще проличи единствено с течение на времето и натрупването на опит в по-дългосрочен план.

Налице са обаче окуражителни знаци. Педиатричната разработка вече е в по-голяма степен неделима част от общата разработка на лекарствени продукти в ЕС. Разрешени са и са на разположение на пациентите някои нови продукти с педиатрични показания и подходящи за различни възрасти фармацевтични форми. Големият брой на одобрените планове за педиатрични изследвания сочи, че в процес на разработка са и още продукти.

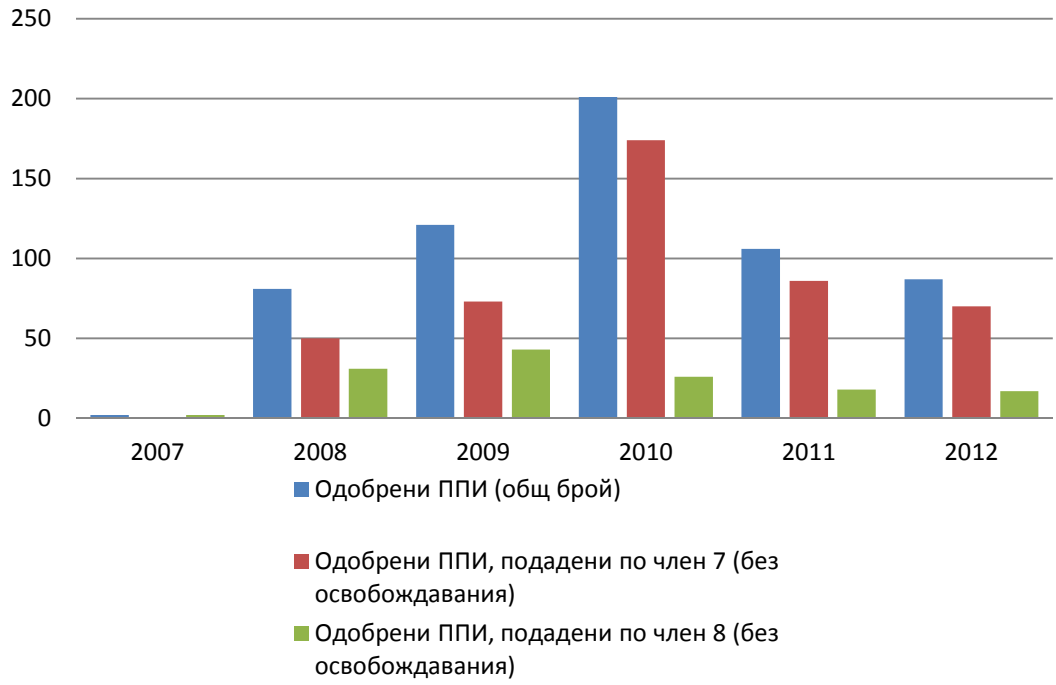
Трябва да се посочи обаче, че би било погрешно да очакваме регламентът да успее да разреши всички проблеми. Ролята му е по-скоро на мощен катализатор, с чиято помощ да се подобри положението на малките пациенти.

На последно място трябва да посочим, че през изминалите пет години проличаха и някои слабости и недостатъци. Тяхното въздействие върху общия ефект от регламента трябва да бъде следено отблизо. Въз основа на действията, представени по-горе, Комисията възнамерява да прецизира настоящото прилагане на регламента съвместно с ЕМА.

Дори по-добрите лекарства за децата да не се все още реалност, целта на всички заинтересовани страни следва да бъде този законодателен акт да бъде в полза на всички деца, така че докладът за 2017 г. да се съсредоточи не върху това дали трябва да се добави въпросителен знак към заглавието, а дали не е редно то да завърши с удивителен!

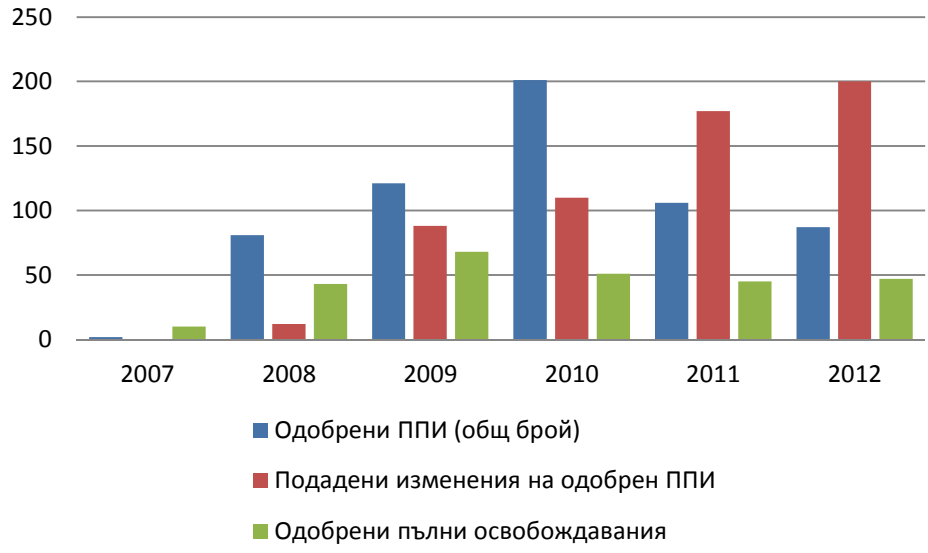
ПРИЛОЖЕНИЕ I — Цифри и таблици

Таблица 1: Одобрени планове за педиатрични изследвания (ППИ) 2007—2012 г.



Източник: Педиатрична база данни на ЕМА. Броят на одобрените ППИ съответства на броя на решенията на ЕМА.

Таблица 2: Одобрени планове за педиатрични изследвания (ППИ) спрямо пълни освобождавания и изменения 2007—2012 г.



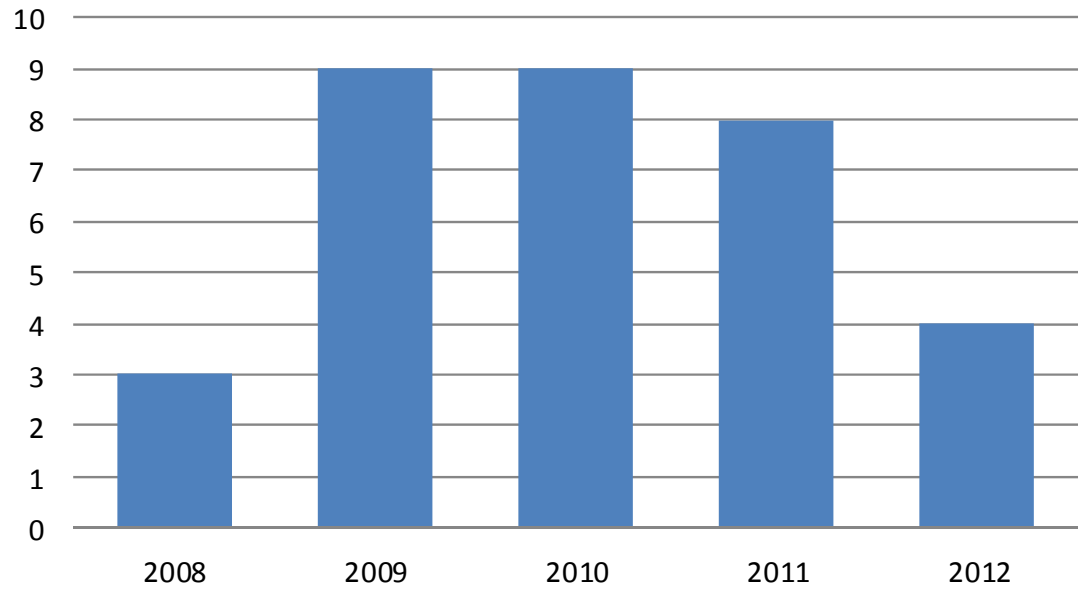
Източник: Педиатрична база данни на ЕМА. Броят на одобрените ППИ и освобождавания съответства на броя на решенията на ЕМА.

Таблица 3: Терапевтични области, обхванати в плановете за педиатрични изследвания (2007—2011 г.)



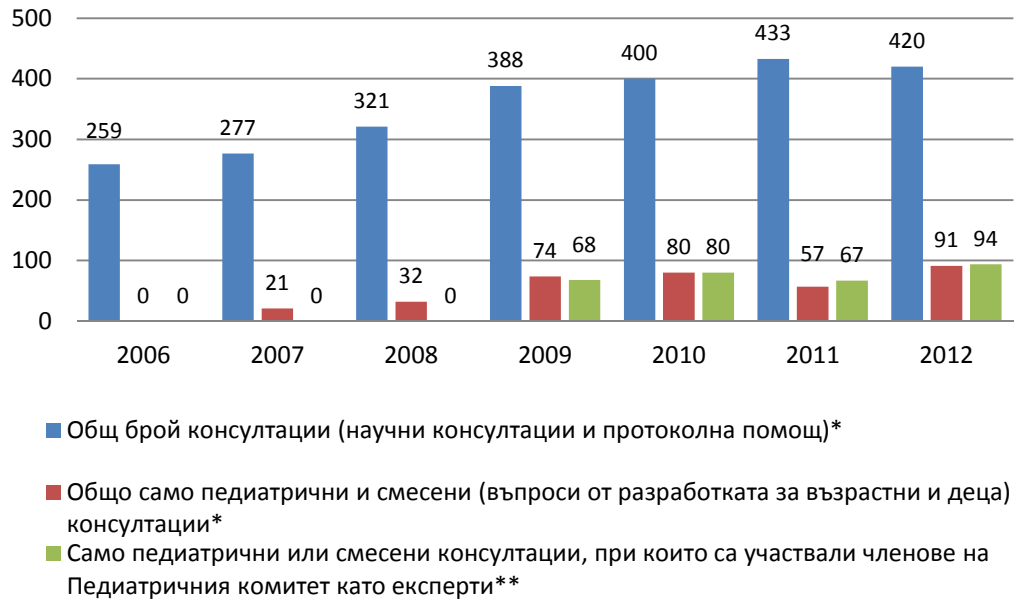
Източник: Педиатрична база данни на ЕМА. * Без алергенни продукти. ** Заявления, при които изрично става въпрос за употреба при новородени.

Таблица 4: Брой на становищата за съответствие, приети от Педиатричния комитет на годишна база



Източник: Педиатрична база данни на ЕМА.

Таблица 5: Научни консултации и протоколна помощ, включително последващи действия (предоставени от Научно-консултативната работна група на ЕМА и Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба на годишна база)



Източник: База данни на ЕМА. * Година на консултативното писмо. ** Година на започване на процедурата.

Таблица 6: Педиатрични клинични изпитвания по години на разрешаване

	2005	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**
Педиатрични изпитвания (брой)	254	316	355	342	404	379	334	332
Педиатрични изпитвания, които са част от одобрен ППИ*	2	1	2	6	16	30	76	76
Дял на педиатричните изпитвания, които са част от одобрен ППИ, от всички педиатрични изпитвания*	1 %	0 %	1 %	2 %	4 %	8 %	23 %	23 %
Общ брой на изпитванията (възрастни и/или деца)	3 350	3 979	4 749	4 512	4 445	4 026	3 809	3 698
Дял на педиатричните изпитвания от всички изпитвания	8 %	8 %	7 %	8 %	9 %	10 %	9 %	9 %

Източник: База данни на EudraCT. Данните са добити с помощта на предварително дефинирано търсене на 6 март 2013 г., като в случаите на повече от една държава членка е броено само първото разрешено изпитване.

* Тази частична информация изисква от организаторите да използват формуляр за заявление за клинични изпитвания, който е на разположение едва от ноември 2009 г. и се използва с версия 8 на EudraCT (на разположение от 2011 г.).

Таблица 7: Брой на децата, включени в педиатрични изпитвания

Брой изследвани	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**
Недоносени	0	0	0	207	82	2281	1712
Новородени	0	0	5	64	169	1105	1172
Кърмачета и прохождащи деца	330	21	20	59	351	2788	3141
Деца	2142	181	200	2230	2055	10325	20677
Юноши	368	111	205	1577	2861	9054	13193
Общо	**2840**	**313**	**430**	**4137**	**5517**	**25553**	**39895**
Справка: брой педиатрични изпитвания	316	355	342	404	379	334	332

Източник: База данни на EudraCT. Данните са добити с помощта на предварително дефинирано търсене на 6 март 2013 г., като са модифицирани с изключването на проучванията за „имунологични лекарствени продукти“.

Таблица 8: Принос от бюджета на ЕС за Педиатричния регламент и разходите на ЕМА

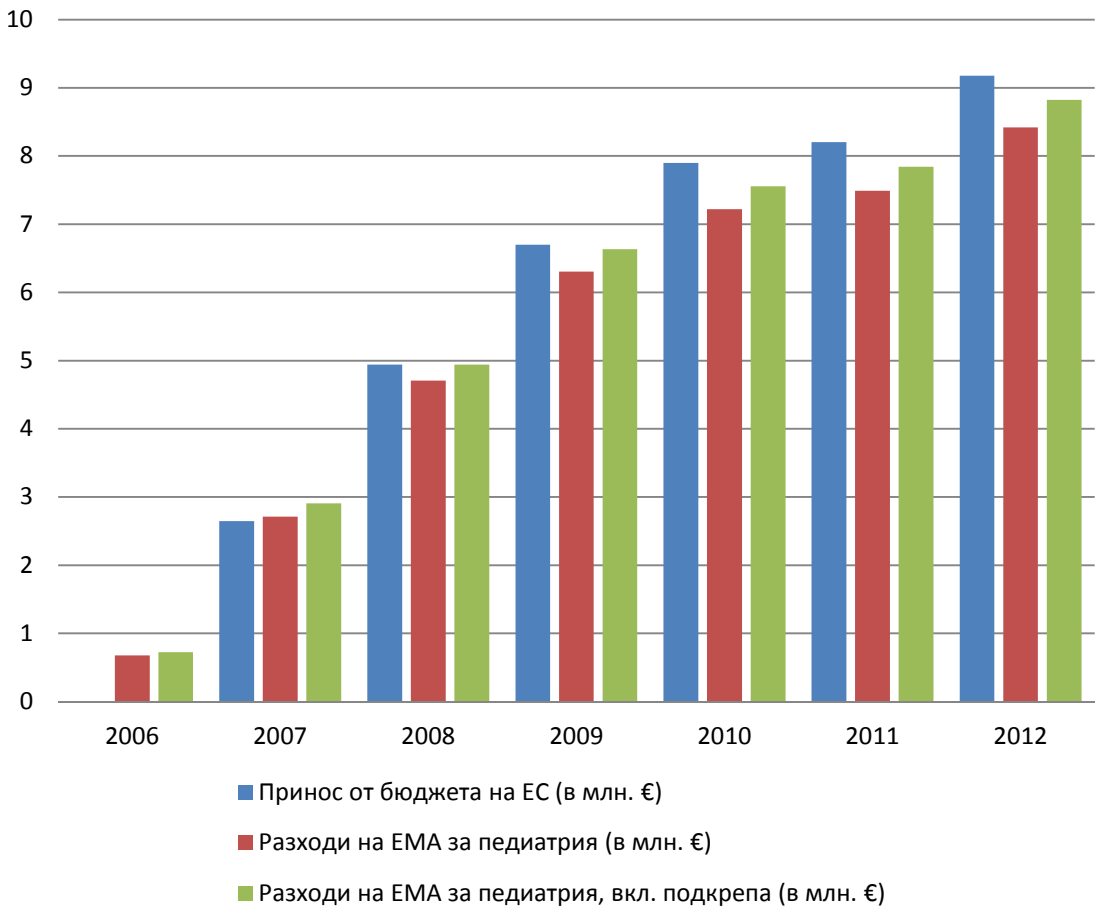


Таблица 9: Процент на човешките ресурси на Европейската агенция по лекарствата, работещи в педиатричната сфера от 2006 г. (най-вътрешен кръг) до 2012 г. (най-външен кръг)

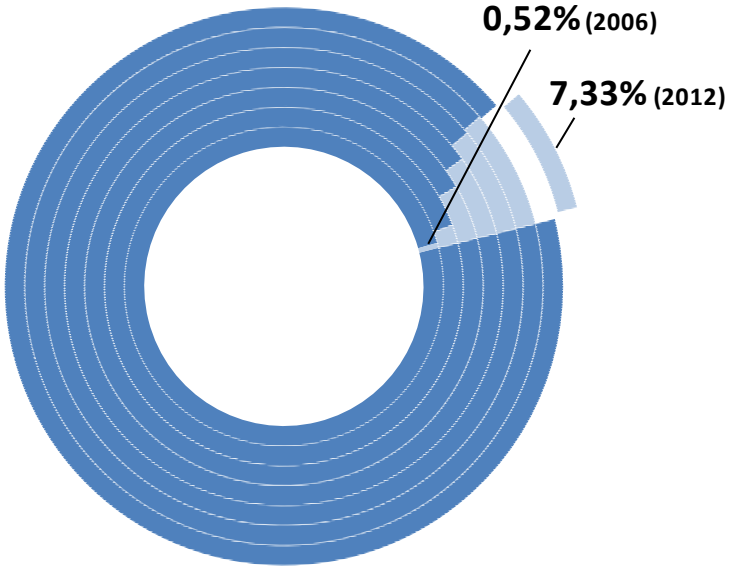


Таблица 10: Държави членки докладчици за оценката на проучванията, подадени в съответствие с член 46 (процедури за подялба на работата в педиатричната сфера)

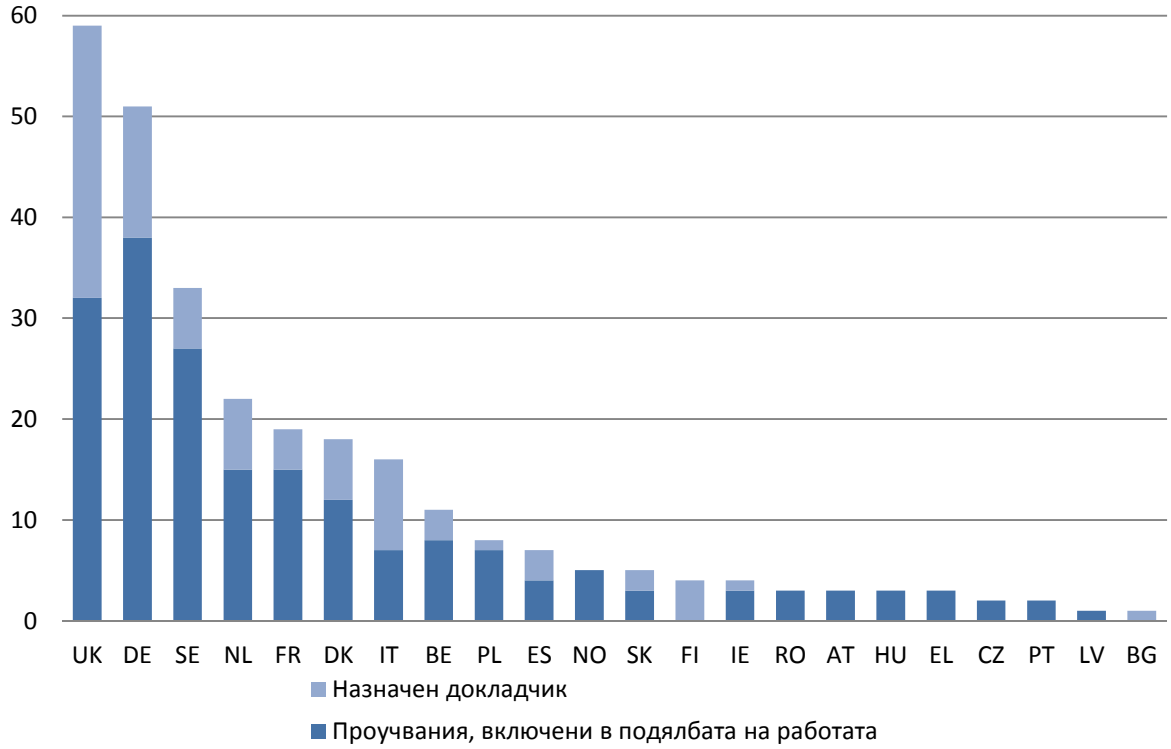


Таблица 11: Държави членки докладчици за оценката на проучванията, подадени в съответствие с член 45 (процедури за подялба на работата в педиатричната сфера)

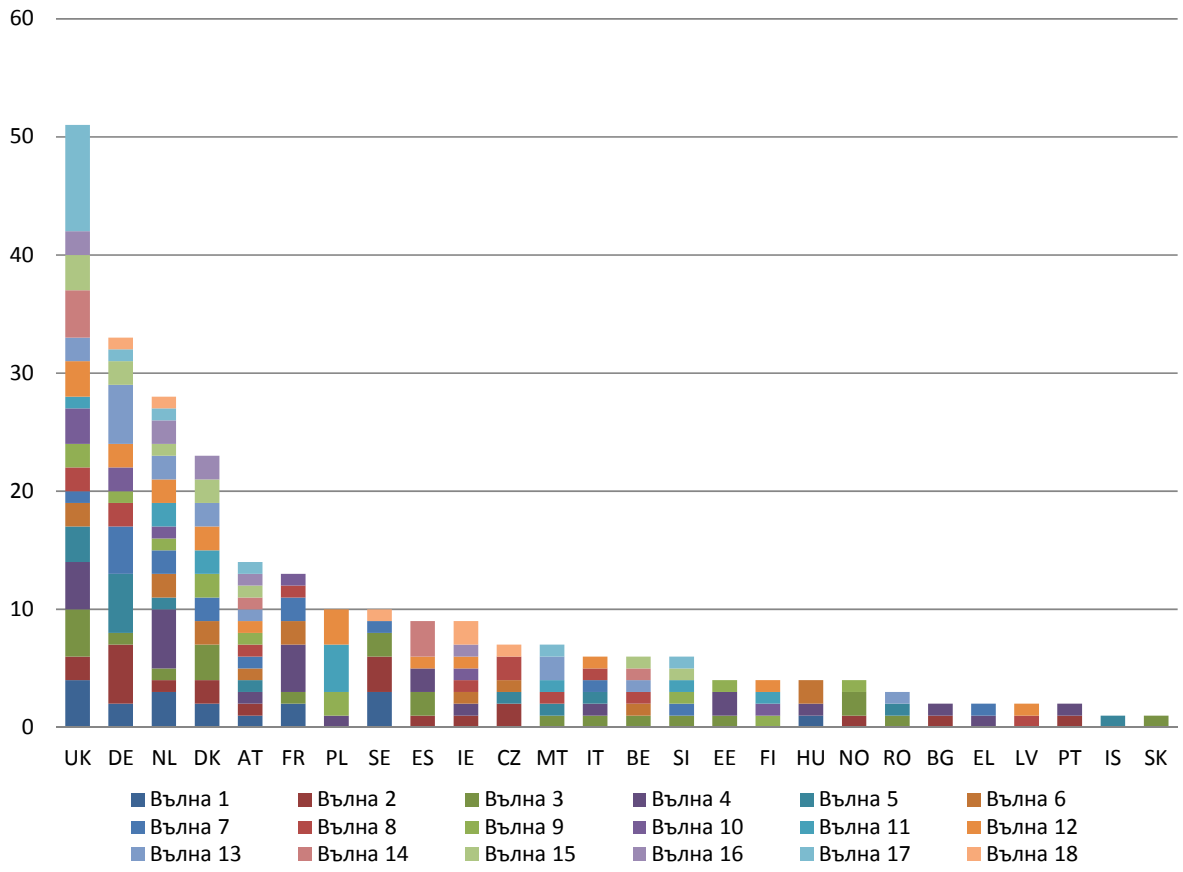
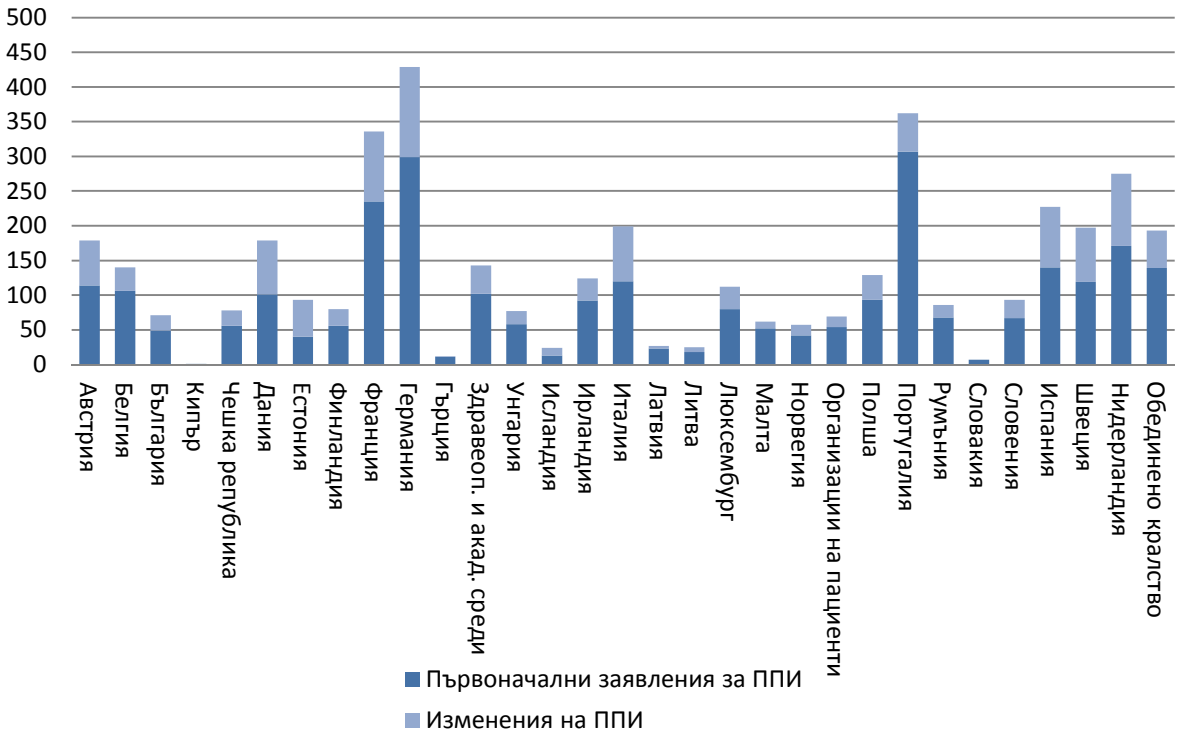


Таблица 12: Държави членки докладчици/изпълнители на партньорския преглед в процедурите на Педиатричния комитет на ЕМА (първоначални ППИ/отмяна или изменение на одобрен ППИ)



ПРИЛОЖЕНИЕ II — Подробен списък на продуктите, разрешени за педиатрична употреба в съответствие с централизираната процедура, от влизането в сила на Педиатричния регламент

Таблица 13: Лекарствени продукти, разрешени в съответствие с централизираната процедура от 2007 г. насам и включващи педиатрично показание

Активно(и) вещество(а)	Търговско наименование	Година на разрешението	Има ли изискване за изпълнение на Педиатричния регламент при първо разрешаване?	Показанието само педиатрично ли е или е смесено (за възрастни и педиатрично)?
Ретапамулин	Altargo	2007	Не	Смесено
Неларабин	Atriance	2007	Не	Смесено
Ваксина срещу човешки папиломен вирус [типове 16 и 18]	Cervarix	2007	Не	Смесено
Хидроксокобаламин	Cyanokit	2007	Не	Смесено
Идурсулфаза	Elaprase	2007	Не	Смесено
Гадоверсетамид	Optimark	2007	Не	Смесено
Бетаин, безводен	Cystadane	2007	Не	Смесено
Стирипентол	Diacomit	2007	Не	Само педиатрично
Меказермин	Increlex	2007	Не	Само педиатрично
Руфинамид	Inovelon	2007	Не	Смесено
Хидроксикарбамид	Siklos	2007	Не	Смесено
Човешки нормален имуноглобулин (ivig)	Flebogamma DIF	2007	Не	Смесено
Флутиказон фуроат	Avamys	2008	Не	Смесено
Човешки нормален	Privigen	2008	Не	Смесено

Активно(и) вещество(а)	Търговско наименование	Година на разрешението	Има ли изискване за изпълнение на Педиатричния регламент при първо разрешаване?	Показанието само педиатрично ли е или е смесено (за възрастни и педиатрично)?
имуноглобулин				
Лакозамид	Vimpat	2008	Не	Смесено
Микафунгин	Mycamine	2008	Не	Смесено
Сапроптерин	Kuvan	2008	Не	Смесено
Сугаммадекс	Bridion	2008	Не	Смесено
Токоферсонал, сукцинат на d-алфа-токоферил полиетилен гликол	Vedrop	2009	Не	Само педиатрично
Мифамуртид	Mepact	2009	Не	Смесено
Рилонацепт	Rilonacept Regeneron	2009	Не	Смесено
Такролимус	Modigraf	2009	Не	Смесено
Пневмококова полизахаридна конюгатна ваксина (адсорбирана)	Synflorix	2009	Не	Само педиатрично
Канакинумаб	Ilaris (ППИ все още не е приключен)	2009	Да	Смесено
Пневмококова полизахаридна конюгатна ваксина (13-валентна, адсорбирана)	Prevenar 13 (ППИ все още не е приключен)	2009	Да	Само педиатрично
Менингококова конюгатна ваксина срещу групи a, c, w135 и y	Menveo	2010	Да	Смесено
Велаглюцераза алфа	Vpriv (ППИ все още не е приключен)	2010	Да	Смесено
Противогрипна ваксина (жива атенюирана, назална)	Fluenz (освобождаване)	2011	Да	Само педиатрично
Инхибитор C1, човешки	Cinryze (ППИ все още не е приключен)	2011	Да	Смесено
Дихидроартемизинин / пипераквин фосфат	Eurartesim (ППИ все още не е приключен)	2011	Да	Смесено
Мидазолам	Buccolam	2011	Да (PUMA)	Само педиатрично
Еверолимус	Votubia (ППИ все още не е приключен)	2011	Да	Смесено
Тобрамицин	Tobi Podhaler (ППИ все още не е приключен)	2011	Да	Смесено
Номегестрол / естрадиол	Ioa, Zoely	2011	Да	Смесено
Натриев колистиметат	Colobreathe	2012	Да	Смесено
Меркаптопурин	Xaluprine	2012	Не	Смесено
Катридекаког	NovoThirteen	2012	Да	Смесено
Ефавиренц	Efavirenz Teva	2012	Не	Смесено

Активно(и) вещество(а)	Търговско наименование	Година на разрешението	Има ли изискване за изпълнение на Педиатричния регламент при първо разрешаване?	Показанието само педиатрично ли е или е смесено (за възрастни и педиатрично)?
Ивакафтор	Kalydeco	2012	Да	Смесено
Дезлоратадин	Desloratadine ratiopharm	2012	Не	Смесено
Дезлоратадин	Desloratadine Actavis	2012	Не	Смесено
Перампанел	Fycompa	2012	Да	Смесено

Таблица 14: Списък на продуктите, разрешени в съответствие с централизираната процедура, за които терапевтичното показание е разширено или изменено с оглед на педиатричната популация

Активно(и) вещество(а)	Търговско наименование	Дата	Предмет на разширението
Леветирацетам	Keppra	2007/ 2009	Разширяване на показанието с цел включване на адювантна терапия при лечението на първични генерализирани тонично-клонични (ПГТК гърчове при възрастни и юноши на възраст над 12 години с идиопатична генерализирана епилепсия; Разширяване на показанието с цел включване на адювантна терапия на частични гърчове със или без вторична генерализация при деца на възраст от 1 месец до <4 години
Пневмококова захаридна конюгирана ваксина, адсорбирана	Prevenar	2007	Разширяване на показанието с цел включване на нова информация относно ефективността срещу заболявания, причинени от Streptococcus pneumoniae, серотипове 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F и 23F при среден отит; Разширяване на показанието от активна имунизация срещу бактериемична пневмония към активна имунизация срещу пневмония
Инфликсимаб	Remicade	2007	Разширяване на показанието с цел включване на лечение на активна болест на Крон в тежка форма при деца на възраст от 6 до 17 години
Дарбепоетин алфа	Aranesp	2007	Разширяване на показанието, което ограничаваше употребата на Nespo до педиатрични пациенти на възраст ≥ 11 години, за пациенти с ХБН
Фосампренавир	Telzir	2007	Разширяване на показанието на Telzir в съчетание с ritonavir за лечение на възрастни, инфектирани с човешки имунодефицитен вирус, тип 1 (HIV-1), в съчетание с други антиретровирусни лекарствени продукти с цел включване на педиатричните популации
Ламивудин / зидовудин	Combivir	2007	Разширяване на показанието с цел включване на педиатрични пациенти и заместване на филмираните таблетки с делими филмирани таблетки
Дезлоратадин	Aerius	2007	Разширяване на показанието от „хронична идиопатична уртикария" на „уртикария"
Инсулин глулизин	Apidra	2007	Разширяване на показанието с цел включване на деца на възраст на/след 6 години въз основа на резултатите от 2 педиатрични проучвания
Ваксина срещу човешки папиломен вирус [типове 6,	Gardasil	2008	Разширяване на показанието с цел включване на превенцията на тежкостепенни вагинални диспластични лезии (VaIN 2/3)

Активно(и) вещество(а)	Търговско наименование	Дата	Предмет на разширението
11, 16, 18] (рекомбинантна, адсорбирана)			
Адалимумаб	Humira	2008/ 2011	Разширяване на показанието с цел включване на лечението на активен полиартикуларен ювенилен идеопатичен артрит при юноши на възраст от 13 до 17 години; Разширяване на показанието с цел включване на лечението на активен полиартикуларен ювенилен идеопатичен артрит в педиатричната популация на възраст от 4 до 12 години
Каспофунгин	Cancidas	2008	Разширяване на показанието с цел включване на педиатричната популация
Етанерцепт	Enbrel	2008/ 2011	Разширяване на показанието с цел включване на лечението на хроничен псориазис на плаки в тежка форма при деца и юноши след 6-годишна възраст, които не могат да бъдат контролирани добре или не понасят други системни терапии или фототерапии; Разширяване на показанието с цел включване на по-ниска възрастова граница за полиартикуларен ювенилен идеопатичен артрит — „от 4-годишна възраст" на „от 2-годишна възраст"
Миглустат	Zavesca	2009	Разширяване на показанието с цел включване на лечението на прогресивни неврологични проявления при възрастни пациенти и педиатрични пациенти, страдащи от болестта на Niemann-Pick от тип C
Такролимус	Protopic	2009	Разширяване на показанието към „поддържащо лечение" след приключване на едно проучване при възрастни пациенти и на едно при педиатрични
Типранавир	Aptivus	2009	Разширяване на показанието с цел включване на лечението на инфекцията с HIV-1 при юноши на/след 12-годишна възраст, които вече са преминали редица терапии, и при които вирусът е резистентен към множество протеазни инхибитори
Омализумаб	Xolair	2009	Разширяване на показанието за деца от 6 до <12 години като допълнителна терапия за подобряване на контрола на алергичната астма
Арипипразол	Abilify	2009	Разширяване на показанието с цел включване на лечението на шизофрения при юноши на/след 15-годишна възраст
Пегинтерферон алфа-2б	PegIntron	2009	Разширяване на показанието на комбинираната терапия с пегинтерферон алфа-2б и рибавирин с цел включване на лечението на педиатричната популация
Рибавирин	Rebetol	2009	Разширяване на показанието на комбинираната терапия с пегинтерферон алфа-2б и рибавирин с цел включване на лечението на педиатричната популация
Абатацепт	Orencia	2010	Разширяване на показанието с цел включване на лечението на умерен до тежък полиартикуларен ювенилен идеопатичен артрит при педиатрични пациенти на/след 6-годишна възраст, които отговарят недостатъчно добре на други болестопроменящи антиревматични лекарства, включително един TNF инхибитор
Атазанавир сулфат	Reyataz	2010	Разширяване на показанието за Reyataz капсули с цел включване на лечението на деца и юноши над

Активно(и) вещество(а)	Търговско наименование	Дата	Предмет на разширението
			6-годишна възраст, инфектирани с HIV, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти
Ваксина срещу морбили, паротит и рубеола (жива)	M-M-RVAXPRO	2010	Разширяване на показанието с цел включване на прилагането при здрави деца след 9-месечна възраст
Азотен оксид	Inomax	2011	Разширяване на показанието с цел включване на лечението на белодробна хипертония в пери- и постоперативния период при сърдечна хирургия при деца
Тенофовир дизопроксил фумарат	Viread	2011	Изменение в показанието въз основа на резултатите от проучване на безопасността и ефикасността при вече третирани юноши на възраст между 12 и 18 години
Палиперидон	Invega	2011	Разширяване на показанието с цел включване на лечението на психотични или маниакални симптоми на шизоафективни разстройства
Силденафил	Revatio	2011	Разширяване на показанието за педиатрични пациенти на възраст от 1 до 17 години с белодробна артериална хипертония
Човешки нормален имуноглобулин (ivig)	Kiovig	2011	Разширяване на показанието с цел включване лечението на мултифокална моторна невропатия и хипогамаглобулинемия при пациенти след трансплантация на алогенни хематопоетични стволови клетки при възрастни и деца
Тоцилизумаб	Roactemra	2011	Разширяване на показанието с цел включване лечението на активен системен ювенилен идеопатичен артрит при пациенти на/след 2-годишна възраст, които не са се повлияли достатъчно добре от предходни терапии с нестероидни противовъзпалителни средства и системни кортикостероиди
Пневмококова полизахаридна конюгатна ваксина (адсорбирана)	Synflorix	2011	Разширяване на показанието с цел увеличаване на горната възрастова граница за кърмачета и деца от 2 на 5 години
Инсулин детемир	Levemir	2011	Разширяване на показанието като допълнителна терапия при терапия с лираглутид; Разширяване на показанието за деца на възраст 2—5 години
Екулизумаб	Soliris	2011	Разширяване на показанието с цел включване на атипичен хемолитично-уремичен синдром (аХУС). В точка 4.2 относно лечението на аХУС при възрастни и деца са добавени допълнителни препоръки за допълнителна ваксинация и антибиотична профилактика
Ваксина срещу човешки папиломен вирус [типове 16, 18] (рекомбинантна, адювантна, адсорбирана)	Cervarix	2011	Разширяване на показанието за деца от 9-годишна възраст
Етанерцепт	Enbrel	2012	Разширяване на показанието за ювенилен идеопатичен артрит (ЮИА) с цел включване на деца и юноши с олигоартикуларен ЮИА от 2-годишна възраст, деца и юноши с артрит с ентезит, от 12-годишна възраст и деца и юноши с псориатичен артрит от 12-годишна възраст
Ваксина срещу	Proquad	2012	Разширяване на възрастовата граница в

Активно(и) вещество(а)	Търговско наименование	Дата	Предмет на разширението
морбили, паротит, рубеола и варицела (жива)			показанието за деца от 9-месечна възраст при специални обстоятелства, например контрол на огнище

За по-подробен списък, включително информация относно продукти, разрешени на национално ниво, или нови начини на администриране или нови фармацевтични форми, вж. приложение II към „5-годишен доклад до Европейската комисия“ на ЕМА.

ПРИЛОЖЕНИЕ III — Списък на финансираните проекти

Списък на проекти за незащитени с патент лекарства, финансирани от Европейската комисия чрез рамковата програма на ЕС за здравеопазване: резултати от област 4.2, покани за представяне на предложения за незащитени с патент лекарства 2, 3, 4 и 5.

- HEALTH.2007-4.2-1 Адаптиране на незащитените с патент лекарства към специфичните потребности на педиатричните популации.
- HEALTH.2009-4.2-1 Адаптиране на незащитените с патент лекарства към специфичните потребности на педиатричните популации.
- HEALTH.2010.4.2-1 Незащитени с патент лекарства за деца. FP7-HEALTH-2010-един етап.
- HEALTH.2010.4.2-2 Международна педиатрична инициатива. Мрежа за високи постижения
- HEALTH.2011.4.2-1 Водени от изследователите клинични изпитвания на незащитени с патент лекарства за деца.

Таблица 15: Финансирани проекти за незащитени с патент лекарства (с начало до 1 януари 2012 г.) и одобрени ППИ, ако има такива

№	Акроним	Година на започване	Цели	Одобрен ППИ
1	KIEKIDS	2011	Разработка на иновативна, възрастово адаптирана, гъвкава и безопасна педиатрична формулация на **етосуксимид** за лечение на абсанс-епилепсия и миоклонична епилепсия при деца	NA
2	NEO-CIRC	2011	Осигуряване на данни за безопасността и ефикасността на **добутамин**, провеждане на предклинични изпитвания, разработка на биомаркер(и) за хипотония и адаптиране на формулация за новородени	EMEA-001262-PIP01-12
3	TAIN	2011	Разработка на неонатологична формулация на **хидрокортизон** за лечението на вродена и придобита надбъбречна недостатъчност и за приложение в онкологията (мозъчни тумори и левкемия)	EMEA-001283-PIP01-12
4	GRIP	2011	Създаване на матрица на инфраструктурата за стимулиране и улесняване на разработката на лекарства за деца и тяхната безопасна употреба	NA
5	DEEP	2011	Оценка на фармакокинетиката и фармакодинамиката на **деферипрон** при деца на възраст между 2 и 10 години с цел изготвяне на одобрен план за педиатрично изследване, който да се използва за цели на законодателната регламентация	EMEA-001126-PIP01-10
6	TINN2	2011	Оценка на фармакокинетиката и фармакодинамиката на **азитромицин** при уреаплазми и при бронхопулмонална дисплазия при новородени	EMEA-001298-PIP01-12
7	HIP Trial	2010	Оценка на ефикасността, безопасността,	NA / EMEA-

№	Акроним	Година на започване	Цели	Одобрен ППИ
			фармакокинетиката и фармакодинамиката на **адреналин** и **допамин** при овладяването на неонаталната хипотония при недоносените и разработка и адаптиране на формулация на двете вещества, подходяща за новородени, с цел подаване на заявление за разрешително за употреба и търгуване на лекарствен продукт, предназначен за педиатрична употреба	001105-PIP01-10
8	PERS	2010	Насочен е към две показания: използването на **рисперидон** при деца и юноши с поведенчески разстройства без умствена изостаналост и използването на рисперидон при юноши с шизофрения	EMEA-001034-PIP01-10
9	NeoMero	2010	Европейска мрежа от множество центрове за оценка на фармакокинетиката, безопасността и ефикасността на **меропенем** при неонателен сепсис и менингит	EMEA-000898-PIP01-10
10	NEMO	2009	Оценка на ефикасността, безопасността, фармакокинетиката и фармакодинамиката и механизма на действие на **буметанид** при неонатални припадъци, включително ефекта върху неврологичното развитие, и разработка и адаптиране на формулация на буметанид, подходяща за новородени, с цел подаване на заявление за разрешително за употреба и търгуване на лекарствен продукт, предназначен за педиатрична употреба	NA
11	NEUROSIS	2009	Ефикасност на **будезонид** при ограничаването на бронхопулмоналната дисплазия	EMEA-001120-PIP01-10
12	EPOC	2009	Оценка на фармакокинетиката и фармакодинамиката на **доксорубицин**	NA
13	LOULLA & PHILLA	2008	Разработка на перорални течни формулации на **метотрексат** и 6-**меркаптопурин** за педиатрична остра лимфобластна левкемия	NA / NA
14	NeoOpioid	2008	Сравнение на **морфин** и **фентанил** при облекчаване на болката при недоносени	EMEA-000712-PIP01-09
15	O3K	2008	Перорални течни формулации на **циклофосфамид** и **темозоламид**	EMEA-000530-PIP02-11 / NA
16	TINN	2008	Оценка на фармакокинетиката и фармакодинамиката на **ципрофлоксацин** и **флуконазол** при новородени	NA

NA = няма данни или не е приложимо

- HEALTH.2011.2.3.1-1 Водени от изследователите клинични изпитвания на незащитени с патент антибиотици

Таблица 16: Водени от изследователите клинични изпитвания на незащитени с патент антибиотици

№	Акроним	Година на започване	Цели	Одобрен ППИ
1	MAGICBULLET	2012	Оптимизиране на лечението на вентилаторната пневмония с незащитени с патент **противомикробни средства**	NA
2	AIDA	2011	Оценка на клиничната ефикасност посредством фармакокинетичен/фармакодинамичен подход с цел оптимизиране на ефикасността и намаляване на резистентността към незащитените с патент **антибиотици**	NA

NA = няма данни