EUROOPA
KOMISJON

Brüssel, 24.6.2013
COM(2013) 443 final

KOMISJONI ARUANNE EUROOPA PARLAMENDILE JA NÕUKOGULE

Paremad ravimid lastele – ideest tegelikkuseks

Üldaruanne määruse (EÜ) nr 1901/2006 (pediaatrias kasutatavate ravimite kohta) kohaldamisel saadud kogemustest

(EMPs kohaldatav tekst)

KOMISJONI ARUANNE EUROOPA PARLAMENDILE JA NÕUKOGULE

Paremad ravimid lastele – ideest tegelikkuseks

Üldaruanne määruse (EÜ) nr 1901/2006 (pediaatrias kasutatavate ravimite kohta) kohaldamisel saadud kogemustest

(EMPs kohaldatav tekst)

1. SISSEJUHATUS

„Paremad ravimid lastele" oli 2002. aasta veebruaris valminud nõuandva dokumendi[1] ambitsioonikas pealkiri. Selles esitas Euroopa Komisjon oma nägemuse pediaatriliste ravimitega seotud vajalikest regulatiivmeetmetest. Sel ajal kasutati lastel paljusid ravimeid, mille kasutamist lastel ei olnud eraldi uuritud ning millel puudus vastav luba. Selle asemel kasutasid arstid tihti täiskasvanutel kasutamiseks lubatud ravimeid, muutes mõnikord lihtsalt annust. Sellega kaasnes risk, et ravimil puudub toime ja/või tekivad kõrvalnähud.

Nõuandva dokumendi aluseks oli viis aastat kestnud arutelu, mis algas 1997. aastal Euroopa Ravimiameti (EMA) ruumides toimunud ümarlauakohtumisel ning mille põhjal koostati hilisem õigusakt. Dokumendis kirjeldati mitmeid meetmeid, mis peaksid leidma koha pediaatriamääruses (Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EÜ) nr 1901/2006 pediaatrias kasutatavate ravimite kohta,[2] edaspidi „määrus").

Määrus võeti vastu ligikaudu viis aastat pärast nõuandva dokumendi valmimist – 12. detsembril 2006. aastal. See jõustus 26. jaanuaril 2007. aastal ning selle põhisätteid kohaldatakse alates 26. juulist 2008 (artikkel 7) ja 26. jaanuarist 2009 (artikkel 8).

Nüüd, viis aastat hiljem, on aeg toimunud arenguid hinnata ning esitada Euroopa Parlamendile ja nõukogule aruanne määruse kohaldamisel saadud kogemustest vastavalt artikli 50 lõikele 2. Kas on juba märke „parematest ravimitest lastele"?

Käesolevas aruandes ei anta mõnede piirangute tõttu veel ammendavat vastust. Seega tuleks seda käsitada vahearuandena, milles esitatakse esmamuljed saadud kogemustest. Ravimite väljatöötamise tsüklit arvestades kulub vähemalt 10 aastat, et saada täielik ettekujutus õigusakti tegelikust mõjust. Nimetatud asjaoluga on õigusaktis juba arvestatud, kuna selles nõutakse, et komisjon esitaks 2017. aastal teise põhjalikuma aruande, mis vastavalt artikli 50 lõikele 3 peab sisaldama soodustuste ja stiimulite majandusliku mõju analüüsi koos määruse kohaldamisest rahvatervisele tuleneva mõju analüüsiga, eesmärgiga esitada vajalikke muudatusettepanekuid. Siiski on võimalik ka praegusel etapil teha teatavaid analüüse ja vahekokkuvõtteid.

Käesoleva dokumendi koostamisel on konsulteeritud liikmesriikide, Euroopa Ravimiameti ja huvitatud isikutega. Komisjon hindab eriti kõrgelt viie aasta aruannet Euroopa Komisjonile,[3]

---

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

2 ELT L 378, 27.12.2006, lk 1; muudetud Euroopa Parlamendi ja nõukogu 20. detsembri 2006. aasta määrusega (EÜ) nr 1902/2006, ELT L 378, 27.12.2006, lk 20.

3 Viie aasta aruanne Euroopa Komisjonile – üldaruanne pediaatriamääruse kohaldamisel saadud kogemuste kohta, koostanud Euroopa Ravimiamet ja selle pediaatriakomitee, http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf.

milles esitatakse Euroopa Ravimiameti ja selle pediaatriakomitee seisukohad, ning 2012. aasta lõpus komisjoni korraldatud avaliku konsultatsiooni[4] käigus saadud vastuseid.

2. PEDIAATRIAMÄÄRUS

2010. aastal moodustasid lapsed ligikaudu 21 % Euroopa elanikest, kokku rohkem kui 100 miljonit inimest. Erinedes täiskasvanutest arenguliselt, füsioloogiliselt ja psüühiliselt, moodustavad lapsed kergesti haavatava elanikkonnarühma. Nad ei ole lihtsalt väikesed täiskasvanud. Seetõttu on eriti olulised vanuse ja arenguga seotud uuringud ning sobivate ravimite kättesaadavus.

Enne määruse vastuvõtmist läbiviidud uuringud näitasid, et üle 50 % lastel kasutatavatest ravimitest ei olnud selles vanuserühmas kasutamiseks eraldi uuritud. Lisaks on vaid väike osa ravimitest välja töötatud spetsiaalselt lastele. Enne pediaatriamääruse vastuvõtmist olid ettevõtjad küll välja töötanud mitmeid ravimeid eri haigustele, eriti näiteks laste immuniseerimiseks kasutatavate vaktsiinide valdkonnas. Sellegipoolest ei olnud lastele sobivate ravimite kättesaadavus üldiselt rahuldaval tasemel. Määrusega taheti seega lahendada olukorda, kus Euroopa Liidus (EL) ei olnud piisavalt lastehaiguste ravimiseks sobivaid müügiloaga ravimeid, millel on määratud sobilik annus ja ravimvorm.

Pediaatriliste ravimite vähesusel on mitmeid põhjuseid. Samas oleks liigne lihtsustamine süüdistada vaid ravimifirmasid ebapiisavas teadus- ja arendustegevuses, et kohandada ravimeid laste vajadustele. Selline vastumeelsus on pikka aega tulenenud üldisest sotsiaalsest ja eetilisest arusaamast, et lapsi tuleb kliiniliste uuringute eest kaitsta. Alles viimase kahe aastakümne jooksul on toimunud nihe praeguse konsensuse suunas, et kliiniliste uuringute abil saab lapsi paremini kaitsta.

Kahtlemata ei ole lastehaiguste alal tehtav teadus- ja arendustegevus olnud investeeringu tasuvuse mõttes majanduslikult kuigi ahvatlev. Lapsed ei ole ühtne rahvastikurühm – see hõlmab erinevate bioloogiliste ja farmakoloogiliste omadustega alarühmi alates vastsündinutest kuni teismelisteni. Vanusepõhised uuringud muudavad protsessi selles valdkonnas tegutsevate organisatsioonide jaoks kallimaks ja keerukamaks.

Lastel eraldi uuritud ravimite puudumise tõttu ei jäänud tervishoiutöötajatele aga sageli muud võimalust kui kasutada ravimeid ettenähtust erinevalt, kuigi sellega kaasneb arvestatav risk, et ravimid ei toimi või tekitavad kõrvaltoimeid. Selline olukord oli vastuolus üldise eesmärgiga pakkuda kvaliteetseid ravimeid kogu ELi elanikkonnale.

Probleemi lahendamiseks kehtestatakse määrusega kohustuste, soodustuste ja stiimulite süsteem koos horisontaalsete meetmetega, mis peavad tagama, et ravimeid regulaarselt uuritakse ja arendatakse ning neile väljastatakse lubasid spetsiaalselt laste ravivajadusi arvestades. Erinevalt harva kasutatavate ravimite määrusest, [5] milles piirdutakse mitmesuguste soodustuste pakkumisega, avaldab pediaatriamäärus otsest mõju ettevõtjate teadus- ja arendustegevuse kuludele. Kuigi määruses ei vaidlustata, et ettevõtjad on meditsiini arengu edasiviiv jõud, kohustatakse neid ravimite väljatöötamise käigus kaaluma ka nimetatud ravimite lastel kasutamise võimalust.

Määruse põhieesmärgid:

- tagada kvaliteetsed teadusuuringud lastel kasutatavate ravimite väljatöötamiseks;

[4] http://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines/developments/2013_paediatric_pc_en.htm.

[5] Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EÜ) nr 141/2000, 16. detsember 1999, harva kasutatavate ravimite kohta, EÜT L 18, 22.1.2000, lk 1.

- tagada aja jooksul, et suurem osa lastel kasutatavatest ravimitest on saanud selliseks kasutuseks eraldi loa koos sobivate ravimvormide ja koostisainete määramisega;
- tagada lastel kasutatavaid ravimeid käsitleva kvaliteetse teabe kättesaadavus.

Määrusega on ette nähtud järgmised põhimeetmed:

- eksperdikomitee loomine Euroopa Ravimiameti juures: pediaatriakomitee;
- nõue, et ettevõtjad esitaksid ravimi müügiloa või olemasolevate patendiga kaitstud ravimite puhul tootevaliku laiendamise loa taotlemise käigus andmeid ravimi lastel kasutamise kohta vastavalt kooskõlastatud pediaatrilise uuringu programmile;
- süsteem nõude suhtes erandite tegemiseks selliste ravimite puhul, millest lastele tõenäoliselt kasu ei ole, süsteem nõude täitmise ajatamiseks, millega tagatakse, et ravimeid uuritakse lastel üksnes siis, kui see on ohutu ja nõuded ei takista loa andmist täiskasvanutel kasutatavatele ravimitele;
- nõuete täitmise eest antav soodustus, millega pikendatakse täiendava kaitse tunnistust kuue kuu võrra;
- harva kasutatavate ravimitega seotud nõuete täitmise eest antav soodustus, millega lisatakse ELi harva kasutatavate ravimite määruse alusel antud kümneaastasele turustamise ainuõigusele veel kaks aastat;
- uus müügiloa liik, pediaatrias kasutatava ravimi müügiluba (PUMA), et lisada patentimata ravimitele uusi pediaatrilisi näidustusi;
- meetmed lastel kasutatavate ravimite olemasolevate uuringute mõju suurendamiseks;
- ELi laste ravivajaduste nimekiri, millega suunatakse teadus- ja arendustegevust ning ravimite lubade väljastamist;
- uurijate ja uuringukeskuste ELi võrgustik vajaliku teadus- ja arendustegevuse teostamiseks;
- valdkonna ettevõtjatele tasuta Euroopa Ravimiameti teadusalase nõu andmise süsteem;
- pediaatriliste uuringute avalik andmebaas;
- ELi raha eraldamine uuringuteks, et motiveerida lastel kasutatavate patentimata ravimite väljatöötamist ja müügile lubamist.

Määrusega pannakse põhivastutus pediaatriliste uuringute programmide, tähtajapikenduste ja eranditega tegelemise eest Euroopa Ravimiametile ja selle pediaatriakomiteele. Sellega antakse ametile konkreetne otsustusõigus.

Pediaatriamääruse rakendamisega seotud kulud kaetakse osaliselt ELi eelarvest (vt joonis 8), kuna selle põhimeetmetega ei kaasne mingeid tasusid. Ajavahemikul 2007–2012 eraldati ELi eelarvest kokku rohkem kui 39 miljonit eurot. Lisaks eraldavad liikmesriikide pädevad asutused tegevusse mitterahalisi vahendeid, eelkõige pediaatriliste uuringute programmide hindamiseks kuluvat tööaega (vt joonis 12).

3. MÄÄRUSE RAKENDAMISE OLULISIMAD ETAPID

Pediaatriamääruse edukaks rakendamiseks oli vaja võtta täiendavaid meetmeid ning viia ellu õigusaktidega ettenähtud lisategevusi.

Amet rakendas määruse õigeaegselt. Loodi nõuetele vastav pediaatriakomitee, mille esimene koosolek toimus 1.–2. juulil 2007. aastal ning mis pärast seda on kohtunud kord kuus. Komisjoni suunis pediaatriliste uuringute programmi (artikkel 10) taotluste vormi ja sisu

kohta[6] avaldati 2008. aasta septembris. Amet koostas vajalikud töökorrad ja lõi andmebaasi pediaatriliste uuringute programmide teaduslikuks hindamiseks ja määruse alusel otsuste vastuvõtmiseks.

Euroopa pediaatriliste teadusuuringute võrgustik Euroopa Ravimiameti juures (Enpr-EMA) loodi pärast seda, kui Euroopa Ravimiameti haldusnõukogu oli 2008. aastal vastu võtnud selle rakendusstrateegia. Võrgustik käivitus 2009. aastal ning on kohtunud regulaarselt alates 2010. aastast (artikkel 44).

2010. aasta detsembris avaldati uuringutulemused ravimite kõigi seniste kasutusalade kohta ELi pediaatrilises populatsioonis[7] (artikkel 42) ning seda kasutati ravivajaduste nimekirja koostamise alusena (artikkel 43).

2011. aasta märtsis muudeti Euroopa Liidu kliiniliste uuringute andmebaasi (EudraCT) ning tehti see avalikult kättesaadavaks veebisaidil clinicaltrialregister.eu eesmärgiga kajastada pediaatriliste uuringute protokollidega seotud teavet, mis esitatakse pediaatriliste uuringute programmides või artikli 46 kohaselt. Andmed tulemuste kohta peaksid olema kättesaadavad 2013. aasta lõpuks. Selleks avaldas komisjon 2009. aastal juhendi[8] selle kohta, milline pediaatriliste kliiniliste uuringute teave tuleb sisestada andmebaasi EudraCT ja millise teabe avaldab Euroopa Ravimiamet. Aastatel 2012 ja 2013 järgnesid lisatäpsustused tulemustega seotud teabe esitamise ja avaldamise[9] ning andmeväljade vormingu kohta[10] (artikkel 41). Vastavalt ameti kinnitavale teadaandele peavad kliiniliste uuringute sponsorid esitama kõik pediaatriliste uuringute tulemused viivitamatult Euroopa Ravimiametile avaldamiseks aadressil clinicaltrialregister.eu,[11] sõltumata sellest, kas uuringud viidi läbi ELis või väljaspool ELi.

2012. aastal[12] muudeti komisjoni määrust (EÜ) nr 658/2007[13] (artikkel 49), et komisjon saaks kehtestada pediaatriamääruse rikkumiste eest rahatrahvid.

Pediaatrilise näidustusega ravimite spetsiaalse sümboliga märgistamisega seoses (artikkel 32) soovitas pediaatriakomitee komisjonil sellist sümbolit mitte kasutusele võtta, kuna vanemad või hooldajad võivad selle täpsest tähendusest valesti aru saada. Sel põhjusel teatas komisjon 2008. aastal sidusrühmadele, et tal ei ole võimalik sümbolit valida.

Kui kooskõlas määruse nõuetega antakse luba kasutada olemasolevaid ravimeid uute pediaatriliste näidustuste korral, peab müügiloa hoidja uue pediaatrilise näidustusega ravimi turule laskma kahe aasta jooksul. Selleks lõi amet 2013. aastal kohaldatavate tähtaegade registri[14] (artikkel 33).

Kahjuks ei ole pediaatriamäärust veel lisatud Euroopa Majanduspiirkonna lepingusse, sest EL ja kolm Euroopa Majanduspiirkonna ja Euroopa Vabakaubanduse Assotsiatsiooni liikmesriiki

---

6 Komisjoni teatis – Suunis pediaatrilise uuringu programmi heakskiitmise või muutmise taotluste ja uuringust loobumise või uuringu edasilükkamise taotluste sisu ja vormi kohta, ELT C 243, 24.9.2008, lk 1.

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

8 ELT C 28, 4.2.2009, lk 1.

9 Komisjoni suunis – Kliiniliste uuringute tulemustega seotud teabe esitamist ja avalikustamist käsitlev suunis määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 57 lõike 2 ja määruse (EÜ) nr 1901/2006 artikli 41 lõike 2 rakendamise kohta, ELT C 302, 6.10.2012, lk 7.

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

11 https://www.clinicaltrialsregister.eu.

12 Komisjoni määrus (EL) nr 488/2012, 8. juuni 2012,, ELT L 150, 9.6.2012, lk 68.

13 Komisjoni määrus (EÜ) nr 658/2007, 14. juuni 2007, mis käsitleb rahatrahve teatavate kohustuste rikkumise eest seoses Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 726/2004 alusel antud müügilubadega, ELT L 155, 15.6.2007, lk 10.

14 Ravimite turule viimise tähtaegade register (EMA/137292/2013).

– Island, Liechtenstein ja Norra – ei ole jõudnud kokkuleppele sobivate kohandamistingimuste osas, eriti seoses määruse artikli 49 lõikega 3.

4. PEAMISED SAAVUTUSED

4.1. Paremad ja ohutumad uuringud

Enne pediaatriamääruse jõustumist pidasid paljud ravimitootjad oma peamiseks sihtrühmaks täiskasvanud elanikkonda. Uuringud täiskasvanutel kasutatavate ravimite võimaliku lastel kasutamise kohta jäeti sageli kõrvale või neid isegi ei kaalutud. Olukord on muutunud tänu määrusega kehtestatud kohustustele, millega sunnitakse ettevõtjaid uurima iga uue (täiskasvanutel kasutatava) ravimi lastel kasutamise võimalust. Ettevõtjatelt saadud tagasiside kinnitab mõtteviisis toimunud põhimõttelist muutust: ettevõtjad peavad pediaatrilist arendustööd nüüd üldise ravimiarenduse lahutamatuks osaks.

Nõue töötada pediaatriakomiteega välja ja arutada temaga läbi pediaatriliste uuringute programm, mis tuleks üldjuhul esitada hiljemalt pärast farmakokineetiliste uuringute lõpetamist täiskasvanutel, kohustab ettevõtjaid mõtlema juba varakult ravimite lastel kasutamisele, et vältida viivitusi üldises tootearenduses. Kavaga kaasneb teadus- ja arendustegevuse programm, mille eesmärk on tagada, et ravimi pediaatriliste näidustuste korral kogutakse vajalikud andmed kasutusele lubamiseks.

2012. aasta lõpuks oli amet kooskõlastanud 600 pediaatriliste uuringute programmi (vt joonis 1). Neist 453 olid seotud ravimitega, millel puudus veel ELis müügiluba (artikkel 7), ning ülejäänud olid seotud patenditud ravimite uute näidustustega (artikkel 8) või pediaatrias kasutatava ravimi müügilubadega (artikkel 30).

Nimetatud programmid hõlmavad paljusid eri ravivaldkondi. Esirinnas on endokrinoloogia, günekoloogia, viljakus ja ainevahetus (11 %), nakkushaigused (11 %) ja onkoloogia (11 %), aga ükski valdkond pole selges ülekaalus (vt joonis 3).

Ravimi väljatöötamise käigus saadud uue teabe arvessevõtmiseks tuleb kooskõlastatud pediaatriliste uuringute programme muuta. Statistikast ilmneb, et iga kooskõlastatud programmi kohta esitatakse mitu muutmistaotlust (vt joonis 2). Nüüdseks on muudatuste kohta võetud komitee seisukohtade arv juba ületanud uuringute programmide algsete kooskõlastuste arvu.

2012. aasta lõpuks oli täidetud 33 kõigist kooskõlastatud pediaatriliste uuringute programmidest (vt joonis 4), mis on võimaldanud heaks kiita uusi spetsiifiliste pediaatriliste näidustustega ravimeid.

4.1.1. Euroopa Liidu rahalised vahendid uuringute toetuseks

EL toetab pediaatriliste ravimite uuringuid oma teadusuuringute ja tehnoloogiaarenduse mitmeaastase raamprogrammi kaudu. Vastavalt määruse artiklile 40 on liidul konkreetne kohustus rahastada patendiga hõlmamata ravimite uuringuid. Toetust antakse projektidele, mis esitatakse komisjoni poolt regulaarselt korraldatavate projektikonkursside raames ning mis saavad sõltumatutelt ekspertidelt positiivse hinnangu. Et suunata vahendeid kõige suurema vajadusega ravimite uurimisse on pediaatriakomitee vastu võtnud uuringuid vajavate patendiga hõlmamata toimeainete eelisjärjekorra nimekirja[15].

Praeguseks on EL rahastanud 16 projekti, mis hõlmavad vähemalt 20 patentimata toimeainet. Toetuste kogusumma ulatub 80 miljoni euroni (vt III lisa).

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

4.1.2. Teaduslik nõuanne

Kandidaadid võivad taotleda Euroopa Ravimiametilt ja/või liikmesriikide pädevatelt asutustelt teaduslikku nõuannet ravimite väljatöötamisega seotud farmatseutilistes, mittekliinilistes või kliinilistes küsimustes. Teaduslik nõuanne on hästi tuntud ja edukas vahend, mille abil saab teadus- ja arendustegevuse kõigil etappidel vastata konkreetsetele küsimustele. Alates pediaatriamääruse jõustumisest on teaduslike nõuannete töörühma pakutava pediaatrilise nõustamise ja menetlusega seotud tasuta abi maht oluliselt kasvanud (vt joonis 5), vaatamata asjaolule, et farmatseutilise, mittekliinilise ja kliinilise arenduse küsimused kuuluvad ka pediaatriliste uuringute programmi arutelude juurde. Pediaatriakomiteega koostöö soodustamiseks on Euroopa Ravimiametis välja töötatud ühised menetlused.

4.1.3. Kliinilised uuringud lastel

Lastel kasutatavaid ravimeid tuleb katsetada pediaatrilises populatsioonis sobivate koostisainetega, et tagada nende kasutamise ohutus ja tõhusus. Seega on üldtunnustatud, et pediaatriamäärus toob kaasa rohkem kliinilisi uuringuid lastel. Andmebaasis EudraCT olevatest arvudest ei ole veel ilmnenud pediaatriliste uuringute sagenemist. Uuringute keskmine arv püsis aastatel 2006–2012 teatavate kõikumistega stabiilselt 350 uuringu piires aastas (vt tabel 6). Tuleb siiski märkida, et samal ajal kui pediaatriliste uuringute arv on jäänud samaks, on kõigi populatsioonide kliiniliste uuringute arv ajavahemikul 2007–2011 vähenenud.

Lisaks piirdusid andmebaasis EudraCT olevad andmed kuni viimase ajani üksnes ELis alustatud pediaatriliste uuringutega. Pediaatriliste uuringute programmi kuuluvate ja väljaspool ELi korraldatud pediaatriliste uuringute andmed muutusid avalikult kättesaadavaks alles alates 2011. aasta kevadest.

Samuti tuleb märkida, et märkimisväärse osa pediaatriliste uuringute programmides sisalduvate kliiniliste uuringute algatamine on edasi lükatud vältimaks viivitusi vastava ravimi täiskasvanutel kasutamiseks lubamisel. Seega avaldub pediaatriamääruse mõju pediaatrilistele uuringutele andmebaasis EudraCT alles eelolevatel aastatel. Siiski on märgatavalt tõusnud pediaatrilistes uuringutes osalejate arv, eelkõige vanuserühmas 0–23 kuud, keda enne 2008. aastat tavaliselt uuringutesse ei kaasatud (vt tabel 7). Uuringutest saadava kasu laiendamine vastsündinutele ja väikelastele on positiivne märk, sest need on seni olnud kõige vähem tähelepanu saanud rühmad.

4.1.4. Optimeeritud raamistik ja koordinatsioon

Pediaatriamäärusega soodustatakse ELis pediaatriliste eriteadmiste laiaulatusliku võrgustiku kujunemist. Selles kontekstis on otsustav pediaatriakomitee roll, kuna see koondab kõrgel tasemel eriteadmisi ja pädevust.

Komitee on aidanud koostada Euroopa Ravimiameti avaldatud teaduslikke suuniseid ning on seni korraldanud 22 ekspertide õpikoda lastel kasutatavate ravimite väljatöötamise teemadel.

Lisaks loodi 2009. aastal Euroopa Ravimiameti juures Euroopa pediaatriliste teadusuuringute võrgustik (Enpr-EMA). Kuigi mõnes meditsiinivaldkonnas, näiteks pediaatrilises onkoloogias oli tihedat koostööd tegev ekspertide võrgustik olemas juba enne määruse vastuvõtmist, võimaldab Euroopa pediaatriliste teadusuuringute võrgustik tekitada terviklikust lähenemisviisist tulenevat lisaväärtust, tuues kokku konkreetseid eriteadmisi valdavad riiklikud ja Euroopa võrgustikud, uurijad ja uurimiskeskused, kes on pädevad lastega seotud kvaliteetsete uuringute kavandamisel ja läbiviimisel.

Siiski on veel küsitav, kas selliste eriteadmistega kaasneb ka ELis piisav võimekus viia läbi uuringuid spetsiaalses uurimiskeskkonnas. Hästi arenenud teadusuuringute võrgustikud, mis suudavad toetada pediaatriliste uuringute programmides võetud kohustuste täitmiseks vajalike uuringute läbiviimist, on olemas üksnes mõnes liikmesriigis.

4.1.5. Rahvusvaheline koostöö

Rahvusvahelisel tasandil on Euroopa Ravimiamet loonud sidemeid Ameerika Ühendriikide, Kanada ja Jaapani ravimiametitega. Eriti huvitav on koostöö Ameerika Ühendriikide toidu- ja ravimiametiga, kuna Ameerika Ühendriikides võeti juba 1990. aastate lõpul vastu õigusaktid, milles sätestatud stiimulid ja kohustused soodustasid pediaatrias kasutatavate ravimite väljatöötamist. Kõnealune koostöö pakub suurt huvi ka sidusrühmadele, kuna see võib anda ettevõtjatele võimaluse täita mõlema piirkonna õigusaktide nõuded samade uuringutega.

Lisaks osaleb Euroopa Ravimiamet aktiivselt pediaatriliste ravimite regulatiivvõrgustiku[16] töös. See võrgustik loodi 2010. aastal ühe osana Maailma Terviseorganisatsiooni algatusest lastele paremate ravimite väljatöötamiseks.

4.2. Rohkem lastele sobivaid ravimeid

Eelnenud 12 aasta jooksul (1995–2006) tsentraalses korras müügiloa saanud 262 ravimi 317 näidustusest 108 hõlmas ka pediaatrilist populatsiooni. Pärast pediaatriamääruse jõustumist on 152 uuest ravimist 31 saanud loa ka pediaatrias kasutamiseks. Neist 10 vastasid artikli 7 tingimustele. See on üksnes määruse mõju hetkepilt, sest kõnealune arv tulevikus tõenäoliselt kasvab, kuna märkimisväärne arv uusi juba müügiloa saanud ravimeid on lisatud uuringute programmi, mille lõpetamine lükati edasi selleks, et vältida viivitusi ravimi täiskasvanutel kasutamiseks lubamisel. Sellest järeldub, et lähiaastatel antakse paljudele neist 152 uuest ravimist luba ka pediaatrias kasutamiseks.

Edasilükatud pediaatriliste uuringutega müügiloaga ravimite aastaaruannetest nähtub, et suurema osa pediaatriliste uuringute programmide täitmine kulgeb vastavalt ajagraafikule. Pediaatrilised uuringud toimuvad samas tempos eri ravivaldkondades, näiteks onkoloogia, vaktsiinid, immunoloogia, reumatoloogia ja siirdamine.

Lisaks oli 2011. aasta lõpuks heaks kiidetud 72 uut pediaatrilist näidustust juba loa saanud ravimitele, sealhulgas 30 näidustust (18 tsentraalset), mis tulenevad artiklis 8 sätestatud kohustusest. Peale selle anti luba pediaatrias kasutamiseks 26 uuele ravimvormile, sealhulgas tsentraalses korras müügiloa saanud ravimite 18 kohandatud vormile.

Pediaatrias kasutatava ravimi müügilubasid on seni antud vaid üks. Seda on vähem, kui algselt eeldati.

Tsentraalses korras müügiloa saanud ravimite üksikasjalik loetelu on esitatud II lisas.

– Soodustused ja stiimulid

Määrusest tulenevaid kohustusi täitnud ettevõtjatele võidakse teha soodustusi pärast seda, kui asjaomane toode on saanud müügiloa või ravimiteavet on muudetud. Soodustus antakse määruse (EÜ) nr 469/2009[17] kohase täiendava kaitse tunnistuse kuuekuulise pikendusena või harva kasutatava ravimi korral selle kümneaastase turustamise ainuõiguse pikendamisena kaheteistkümne aastani.

---

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

17 Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EÜ) nr 469/2009, 6. mai 2009, ravimite täiendava kaitse tunnistuse kohta, ELT L 152, 16.6.2009, lk 1. Selle määrusega kodifitseeriti nõukogu määrus (EMÜ) 1768/92.

Seni ei ole ühtegi harva kasutatava ravimi soodustust veel antud. Sellega seoses on täheldatud, et mõned ettevõtjad võtsid tagasi ravimi määratluse harva kasutatava ravimina, et saada täiendava kaitse tunnistusega seotud soodustust, mis näib olevat majanduslikult kasulikum. Täiendava kaitse tunnistusi olid 2011. aasta lõpuks kuue kuu võrra pikendanud 16 liikmesriigi patendiametid seoses 11 ravimiga ning pikendatud riiklike täiendava kaitse tunnistuste koguarv oli üle 100.

Tuleb märkida, et Euroopa Kohtu otsusega suurendati veelgi pediaatrilise soodustuse väärtust, kuna selle selgituse kohaselt võib algse tunnistuse kestus olla negatiivne või null ning võib muutuda positiivseks pärast pediaatrilise pikenduse andmist[18].

4.3. Rohkem teavet lastel kasutatavate ravimite kohta

Et anda paremat teavet ravimite lastel kasutamise kohta, nõutakse pediaatriamääruse artiklis 45, et ettevõtjad, kellel on andmeid müügiloaga ravimite ohutuse või tõhususe kohta lastel kasutamise korral, esitaksid vastavad uuringud pädevatele asutustele. See võimaldab andmeid hinnata ja vajadusel muuta müügiloaga ravimi teavet. Määruse artiklis 46 nõutakse, et ettevõtjad esitaksid ka uute pediaatriliste uuringute andmed.

Alates 2008. aastast on esitatud rohkem kui 18 000 uuringuaruannet ligikaudu 2 200 ravimi kohta, mis näitab, et ettevõtjate tasandil on olemas suur hulk pediaatrilist teavet.

Pädevad asutused on kõnealuseid uuringuaruandeid hinnanud ja teevad seda jätkuvalt tänu muljetavaldavale tööjaotusprojektile (vt joonised 10 ja 11). Riikliku müügiloaga ravimite puhul on selle põhjal avaldatud enam kui 140 toimeainet hõlmavad hindamisaruanded ning paljudel juhtudel on tehtud soovitusi müügiloaga ravimite omaduste kokkuvõtete muutmiseks, mille tulemusena on reaalselt tehtud 65 muudatust. Tsentraalses korras müügiloa saanud ravimite puhul oli amet 2011. aastaks lõpetanud kõigi artikli 45 kohaselt esitatud andmete hindamise. Need hõlmasid 61 tsentraalses korras müügiloa saanud ravimi 55 toimeainet. Pärast hindamist muudeti 12 ravimi omaduste kokkuvõtet.

5. SAADUD KOGEMUSED

5.1. Parem juurdepääs ravile

Üks pediaatriamääruse otseseid eesmärke on suurendada selliste ravimite arvu, mida on uuritud, arendatud ja millele on luba antud lastel kasutamist silmas pidades, ning vähendada ravimite ettenähtust erinevat kasutamist lastel.

Peamine vahend selle eesmärgi saavutamiseks on kohustada ettevõtjaid koostama pediaatriliste uuringute programme iga uue ravimi või juba loa saanud ja veel patendiga kaitstud ravimi tooterühma edasiarenduse kohta. Programmi eesmärk on – pediaatriakomitee järelevalve all – tagada vajalike andmete kogumine, et määrata kindlaks, millistel tingimustel võib lubada ravimi kasutamist laste raviks. Alates 2008. aastast on heaks kiidetud rohkem kui 600 pediaatriliste uuringute programmi. Tänaseks on neist täidetud siiski vaid väike osa, enamik on veel töös. Selle põhjuseks on ravimite pikk arendustsükkel, mis sageli kestab üle kümne aasta, ning pediaatriliste uuringute peaaegu süstemaatiline edasilükkamine. Kuigi

[18] Kohtuasi C-125/10: *Merck Sharp & Dohme vs. Deutsches Patent- und Markenamt*, EKLis seni avaldamata, punkt 37: „kui täiendava kaitse tunnistuse taotlus tuli tagasi lükata põhjusel, et määruse nr 1768/92 artikli 13 lõikes 1 esitatud arvutus annab kestuseks negatiivse või nullväärtuse, ei olnud põhipatendi valdajal võimalik sellise patendiga tagatud kaitset määruse nr 1901/2006 artikli 36 kohaselt pikendada isegi juhul, kui ta viis läbi kõik kooskõlastatud pediaatriliste uuringute programmis ette nähtud uuringud. Selline keeldumine võib vähendada määruse nr 1901/2006 kasulikku mõju ning ohustada määruse eesmärkide saavutamist, milleks on hüvitada kõnealuse ravimi pediaatrilise toime hindamiseks tehtud jõupingutusi”.

edasilükkamiste suurt arvu ei osatud algselt ette näha, on see praegune reaalsus, sest enamiku seni loa saanud ravimite puhul alustati teadus- ja arendustegevuse programmi enne määruse jõustumist. Seega ei olnud ravimi väljatöötamise algusjärgus võimalik pediaatrilisi nõudeid arvesse võtta.

Kuigi pediaatriamääruse tulemusena on välja antud mõned uued load, mis sisaldavad ka pediaatrilisi näidustusi, on see veel uus regulatiivinstrument ning selle viljakust ei ole tõenäoliselt võimalik hinnata enne vähemalt kümne aasta möödumist. Seoses ravimvormidega on siiski juba näha positiivset mõju.

Selles kontekstis ei ole kinnitust leidnud kriitika, et määrusega ei tagata läbimurret eriti tungiva pediaatrilise vajadusega valdkondades, näiteks pediaatrilises onkoloogias. Kõnealune väide on seotud asjaoluga, et enamiku pediaatriliste uuringute programmide lähtekohaks on täiskasvanutel kasutatavate ravimite teadus- ja arendustegevuse programm. Sellest tuleneb paratamatult, et kõnealused ravimid on eelkõige ette nähtud täiskasvanutel esinevate haiguste raviks. Neid töötatakse välja täiskasvanutele vajalikes (või turunõudlusega) valdkondades. Sellised vanema elanikkonna vajadused ei pruugi tingimata vastata pediaatrilise populatsiooni vajadustele.

Lisaks võimaldab määrus teha kohustuste suhtes erandeid juhul, kui konkreetse ravimiga ravitav haigus või haigusseisund esineb ainult täiskasvanutel. Selline seadusandlik lähenemisviis tekitab raskusi selliste haiguste puhul, mis esinevad ainult lastel. Samuti piirab see pediaatriakomitee volitusi ja võimalusi pediaatriliste uuringute programmide läbivaatamisel ja kooskõlastamisel selles osas, millise ulatusega uuringuid võib komitee taotlejatelt nõuda pärast asjaomase ühendi objektiivset ja teaduspõhist hindamist[19].

Kõnealuseid piiranguid ja piire tuleb määruse tõenäolise mõju hindamisel arvesse võtta. Lisaks tuleb kaaluda ka muude vahendite, näiteks harva kasutatavate ravimite määruse mõju, arvestades, et näiteks kõik pediaatrilised vähiliigid on haruldased haigused ning nende suhtes laieneb haruldasi haigusi käsitlev ELi poliitiline raamistik.

Kokkuvõtteks näitavad käesoleva aruande neljandas peatükis välja toodud saavutused ja uute pediaatriliste näidustustega ravimite arv, et esimese viieaastase perioodi järel on mõningaid julgustavaid märke, aga põhjalikke vastuseid anda on siiski veel liiga vara.

5.2. Pediaatrias kasutatava ravimi müügiloa (PUMA) kontseptsioon: pettumus

Pediaatriamäärusega nähti ette uus müügiloa liik, pediaatrias kasutatava ravimi müügiluba (PUMA). Et stimuleerida täiskasvanutel kasutamiseks lubatud patentimata ravimite pediaatrilise kasutamise võimaluste uurimist, antakse selle müügiloaga kaheksa-aastane kaitse andmetele ja kümneaastane turustamise ainuõigus kõigile uutele patentimata ravimitele, mis on välja töötatud üksnes lastel kasutamiseks. Pediaatrias kasutatava ravimi müügiloa kontseptsiooni põhieesmärk on seega motiveerida olemasolevate ravimite uuringuid. EL on seda kava toetanud oma teadusuuringute ja tehnoloogiarenduse raamprogrammide kaudu.

Kuid siiani on välja antud vaid üks pediaatrias kasutatava ravimi müügiluba ning töös on veel mõned üksikud projektid.

Ei tööstuse ega akadeemilised võrgustikud ei ole seda võimalust sellisel määral ära kasutanud, nagu taheti määrusega saavutada. Näib, et andmete kaitse ja turustamise ainuõiguse stiimul kõnealuste ravimite puhul ei toimi või vähemalt peetakse selles sektoris turustamise võimalusi praegu ebapiisavaks, et kaaluda üles ravimite väljatöötamisega seotud majanduslikke riske. Teadlased ei teosta uuringuid ravimitega, mis on juba aastaid turul olnud. Ettevõtjad näivad kartvat, et turustamise ainuõigus ei takista arstidel jätkata konkurentide sama toimeainet

[19] Kohtuasi T-52/09: *Nycomed vs. EMA*, seni avaldamata.

sisaldavate, soodsama hinnaga ravimite ettenähtust erinevat kasutamist või ravimi asendamist apteekides odavamate täiskasvanutel kasutatavate variantidega. Lisaks ei võimalda liikmesriikide hinnakujunduse ja hüvitamise reeglid sageli saada hinnaläbirääkimiste tulemusena kompensatsiooni pediaatrias kasutatava ravimi müügiloa saamiseks vajalike lisauuringute eest[20].

Seda tausta arvestades ei ole pediaatrias kasutatava ravimi müügiloa kontseptsioon esialgseid ootusi täitnud.

Tulevikus võtab Euroopa Ravimiamet vastu pediaatrias kasutatava ravimi müügiloaga seotud pediaatriliste uuringute programme, mis hõlmavad ainult kindlaid vanuserühmi, mitte tervet pediaatrilist populatsiooni. See võib kõrvaldada mõned kõhklused, mis praegu takistavad pediaatrias kasutatava ravimi müügiloa kontseptsiooni paremat omaksvõttu.

5.3. Puuduv mõju täiskasvanute ravimite väljatöötamisele

Määruse vastuvõtmisele eelnenud uuringutes viidati teoreetilisele ohule, et lastel uuringute korraldamise nõuded võivad pidurdada üldist ravimite väljatöötamise protsessi[21]. Määruses on püütud seda ohtu selgelt välistada. Et vältida viivitusi ravimite teistes populatsioonides kasutamiseks lubamisel, võimaldab määrus mõnede või kõikide pediaatriliste uuringute programmis sisalduvate meetmete algatamist või lõpuleviimist edasi lükata.

Kogemused näitavad, et edasilükkamise võimalust kasutatakse laialdaselt, mis näitab, et täiskasvanutega seotud taotluste menetlemise viivituse oht on minimaalne. On olnud mõned ajutised probleemid, kui täiskasvanute uuringute programm oli määruse jõustumise ajaks juba vastu võetud, kuid need küsimused on lahenenud.

Algselt avaldati kartust, et mõnel ettevõtjal võib tekkida soovimatus välja töötada uusi näidustusi, ravimvorme ja manustamisviise väikestele turgudele ja vähe müüdavatele ravimitele, et vältida määruse artiklist 8 tulenevat pediaatriliste uuringute kohustust. Sellise mõju kohta ei ole siiski mingeid tõendeid. Lisaks võib ka väita, et täiendava kaitse tunnistuse kehtivusaja kuuekuulise pikendamise võimalus on sellisele mõjule vastukaaluks, kuna ettevõtjad võisid tänu sellele tooterühma edasiarenduse eeliseid põhjalikumalt uurida, võttes arvesse pediaatrilise soodustuse majanduslikku väärtust.

Siiski väidavad valdkonna sidusrühmad, et üksikutel juhtudel on uute ravimite väljatöötamine viibinud või sellest on loobutud pediaatriliste ravimite väljatöötamisega seotud eeldatavate või tekkinud lisakulude ja nõuete tõttu. Üldiselt ei ole siiski tõendeid, et määrus oleks avaldanud muudes populatsioonides kasutatavate ravimite väljatöötamisele märkimisväärset negatiivset mõju.

Pigem kardetakse, et määrusest tulenevad nõuded võivad põhjustada viivitusi ainult pediaatriliste näidustustega ravimitele loa andmisel, kuna need muudavad keerukamaks otseselt lastele suunatud ravimitega seotud teadus- ja arendustegevuse ja regulatiivse protsessi. Pediaatriliste uuringute programmi esitamisega kaasnevat lisaväärtust sellistel juhtudel hinnatakse täiendavalt 2017. aasta aruandes.

5.4. Olemasoleva teabe ärakasutamine

Enne pediaatriamääruse vastuvõtmist esitati laialdaselt erinevaid oletusi selle kohta, kui palju uuringuid esitavad ravimifirmad vastavalt artiklitele 45 ja 46. Pädevatele asutustele laekunud

---

[20] Vt komisjoni poolt käesoleva aruande ettevalmistamiseks korraldatud avaliku konsultatsiooni tulemused.

[21] Vrd komisjoni talituste töödokument. Ettepanek: Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus pediaatrias kasutatavate ravimite kohta ning määruse (EMÜ) nr 1786/92, direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta. Laiendatud mõju hindamine (COM/2004/599/F).

enam kui 18 000 uuringut näitavad, et ettevõtjate tasandil oli olemas märkimisväärne hulk pediaatrilist teavet.

Tõsi on, et kogu esitatud teave ei vastanud tänapäevastele teaduslike andmete ja kliiniliste uuringute nõuetele ning teabe hindamiseks kasutatav tööjaotusprotsess on küllaltki pikaajaline ja ressursimahukas.

Siiski on see kava osutunud tulemuslikumaks kui pediaatrias kasutatava ravimi müügiloa kontseptsioon ning selle abil on tehtud ja ellu viidud mitmeid soovitusi muudatuste tegemiseks loa saanud ravimite omaduste kokkuvõtetes. Avalikus konsultatsioonis nimetas komisjon artikleid 45 ja 46 määruse varjatud pärliteks.

Üks püsiv puudus on siiski müügiloa hoidjate tõrksus ravimi omaduste kokkuvõtete vabatahtlikul ajakohastamisel. Sellegipoolest sisaldab määrus mehhanisme taolise tõrksuse ületamiseks, kuna see annab pädevatele asutustele õiguse kokkuvõtteid ise uuendada ja müügiluba vastavalt varieerida. Lisaks on müügiloa hoidja vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ[22] artiklile 23 ja määruse (EÜ) nr 726/2004[23] artiklile 16 kohustatud tagama ravimiteabe ajakohastamise vastavalt uusimatele teaduslikult põhjendatud teadmistele. Kuigi tuleks eelistada koostööpõhiseid lahendusi, võib tekkida vajadus kasutada jõustamise vahendeid juhul, kui ettevõtjate tõrksus püsib.

Artiklite 45 ja 46 nõuded on osutunud üldiselt tõhusaks ja sobivaks vahendiks, mis aitab koguda ja hinnata olemasolevaid pediaatriliste uuringute kliinilisi andmeid.

5.5. Kliinilised uuringud lastel

On üldtunnustatud, et pediaatriamäärus toob kaasa rohkem kliinilisi uuringuid lastel, kuid selle eesmärkide saavutamisega ei tohi kaasneda lastega tarbetute kliiniliste uuringute korraldamist.

Eriti tundlikud on kõige nooremad pediaatrilise vanuserühma liikmed, sealhulgas vastsündinud. Selliste vanuserühmade ravivajaduste ning nende haavatavuse vahel tasakaalu leidmine on pidev väljakutse, kui hinnatakse ja otsustatakse, kas mõni kliiniline uuring või konkreetne uuringukeskkond on selle vanuserühma jaoks sobiv. Seetõttu tehakse pidevalt jõupingutusi, et leida muid vahendeid, nt ekstrapolatsioon, modelleerimine ja simulatsioon, mis aitavad vähendada uuringus osalejate arvu nii palju kui võimalik. Pediaatriakomitee soodustab aktiivselt selliste vahendite, sealhulgas ebatraditsiooniliste uuringukavade väljatöötamist ja kasutamist.

Teine väljakutse seisneb selles, kuidas vältida uuringute kordumist eri taotlejate eri pediaatriliste uuringute programmides. Kooskõlastatud pediaatriliste uuringute programmidega võidakse sarnastes valdkondades ravimeid väljatöötavatele ettevõtjatele panna kohustus viia läbi uuringuid sarnastes tingimustes. Kuigi ettevõtjatevaheline koostöö oleks väga soovitatav ja üksikjuhtudel on seda ette tulnud, on see tihti vastuolus ettevõtja mõistetava vastumeelsusega jagada tootearenduse algstaadiumis andmeid konkurentidega ja osaleda otseste võrdluste tegemises. Selline olukord võib viia ettevõtjatevahelise konkurentsini uurijate ja uuringus osalejate pärast ning samuti teaduslikult ja eetiliselt ebavajalike korduvate uuringute tegemiseni.

---

[22] Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiiv 2001/83/EÜ inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta, EÜT L 311, 28.11.2001, lk 67.

[23] Euroopa Parlamendi ja nõukogu 31. märtsi 2004. aasta määrus (EÜ) nr 726/2004, milles sätestatakse ühenduse kord inim- ja veterinaarravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa Ravimiamet, ELT L 136, 30.4.2004, lk 1.

Pediaatriakomiteel on õigus pediaatrilise uuringu nõudest loobuda, kui konkreetsel ravimil puuduvad mõne pediaatriliste patsientide olemasoleva raviviisiga võrreldes olulised ravieeliseid, kaasa arvatud siis, kui ravimile on juba luba antud (artikkel 11). See võimalus ei ole siiski väljapääsuks tootearenduse varajastel etappidel, kus komitee peab tagama võrdse kohtlemise ja vältima diskrimineerimist.

Selliste tarbetute uuringute vältimisele aitab kõige paremini kaasa läbipaistvus seoses käimasolevate ja lõpetatud uuringutega. Olukorda jälgitakse jätkuvalt.

Lõpuks on ka ELi huvides, et pediaatriliste uuringute programmidest tulenevad pediaatrilised uuringud viidaks läbi ELis. See ei ole niivõrd seotud uuringute suhtes kehtestatud normidega, kuna ka väljaspool ELi läbi viidavad kliinilised uuringud peavad vastama ELi kliiniliste uuringute eetilistele ja teaduslikele nõuetele,[24] vaid pigem asjaoluga, et ELis uuringute korraldamine võib anda siinsetele patsientidele kiirema juurdepääsu uuenduslikele ravimitele. Praegu puuduvad piisavad andmed ELis ja väljaspool seda läbi viidud pediaatriliste uuringute vahekorra kohta. Andmebaasi EudraCT täiustatud funktsioone arvestades võib siiski eeldada, et 2017. aastal on teise aruande jaoks saadaval juba rohkem andmeid.

5.6. Uudiste levitamine – uue teabe viimine patsientide ja tervishoiutöötajateni

Määruse edukaks rakendamiseks ei piisa ainult andmete kogumisest konkreetse ravimi pediaatrias kasutamise kohta, vaid seejärel tuleb need andmed ka nõuetekohaselt edastada lastearstidele, et nad saaksid neid oma igapäevatöös patsientide heaks kasutada.

Sellega seoses osutavad mõned meditsiinikirjanduses avaldatud uuringud, et osa arste ei mõista, kui suures osas ettenähtust erineva kasutusega ravimeid tegelikult lastele välja kirjutatakse. Lisaks väidetakse, et arstide harjumused retseptide kirjutamisel on sageli tugevalt mõjutatud isiklikest kogemustest, mitte tõenduspõhisest teabest pediaatrilise ravimi kohta[25].

On võimalik, et osutatud uuringutes tehtud üldistustes ei ole arvesse võetud tervishoiutöötajate erinevusi, kuna nende valmidus uusi ravimeid kasutada võib suurel määral sõltuda nende töökeskkonnast ja erialavaldkonnast. Samal ajal võivad sellised tähelepanekud osutada olulisele takistusele pediaatriamääruse eesmärgi saavutamisel.

Eelkõige riiklikel pädevatel asutustel ja tervishoiutöötajate kutseorganisatsioonidel peaks olema piisav pädevus selleks, et leida sobivaid võimalusi piisavaks teabevahetuseks. Mõnes liikmesriigis on juba kasutusele võetud eri vahendeid tervishoiutöötajatega tõhusalt teabe vahetamiseks, nt korrapärased kokkusaamised, veebipõhised teabelevi süsteemid või riiklikud teabevormid.

5.7. Kas koormus on suurem kui kasu?

Pole kahtlust, et pediaatriamäärusega kehtestatud kohustused seoses ravimite lastel kasutamise uurimisega asetavad ravimitootjatele märkimisväärse lisakoormuse. Kuid selline lähenemisviis võeti kasutusele, kuna turg üksi ei suutnud nõuetekohaste uuringute korraldamist soodustada.

Määruse kohaselt peavad ettevõtjad esitama pediaatriliste uuringute programmid juba tootearenduse varasel etapil. Samas on võimalik, et mõne toimeaine uurimine teatava aja pärast lõpetatakse, kuna täiendavate uuringute põhjal ei ole see piisavalt ohutu või tõhus. Iga edukalt loa saanud ravimi kohta on arvukalt neid, mis finišijooneni ei jõua.

---

[24] Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2001/20/EÜ liikmesriikide õigus- ja haldusnormide ühtlustamise kohta, mis käsitlevad hea kliinilise tava rakendamist inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes, EÜT L 121, 1.5.2001, lk 34.

[25] Viie aasta aruanne Euroopa Komisjonile (vt joonealune märkus 3), lk 41.

Seega ei viida kõiki kooskõlastatud pediaatriliste uuringute programme lõpule, sest ettevõtjad võivad otsustada peatada vastava täiskasvanute ravimi arendamise. Esialgu puuduvad veel usaldusväärsed statistilised andmed lõpetatud ja lõpetamata pediaatriliste uuringute programmide vahekorra kohta, kuid praeguses olukorras on selge, et kõigi kooskõlastatud programmide tulemusena ei valmi pediaatriliste näidustuste jaoks heakskiidetud ravimeid.

Tulemuste mõttes tähendab see teataval määral tarbetut tööd pediaatriliste uuringute programmide koostamisel ja nende täitmise kontrollimisel. Täiendavat uurimist vajab veel see, millisel määral aitab seda kompenseerida kavade varajane esitamine, mis tagab pediaatrilise tootearenduse kooskõla üldise tootearendusega.

Samuti teeb muret muudatuste suur arv pediaatriliste uuringute programmides. Arvudest ilmneb, et peaaegu kõiki programme tuleb muuta vähemalt üks kord. Põhimõtteliselt ei ole see siiski üllatav, arvestades pediaatriliste uuringute programmide varajast esitamisaega, täiskasvanute ja laste ravimite väljatöötamise perioodi pikkust ning võimaldatud olulisi ajapikendusi. Sageli juhtub, et teadus- ja arendustegevuse kava tuleb esialgsete tulemuste valguses kohandada või muuta. Lisaks võivad muudatusi tingida probleemid osalejate värbamisel või vajadus muuta uuringu ülesehitust. Kuigi on teada, et programmi olulised muudatused või kohandused tuleb pediaatriakomiteega läbi arutada, ei ole see väiksemate muudatuste puhul nii ilmne. Selles kontekstis on korduvalt kritiseeritud Euroopa Ravimiameti poolt nõutavat üksikasjalikkust. Viimasel viiel aastal on Euroopa Ravimiamet ja selle pediaatriakomitee teinud jõupingutusi, et tagada programmide suurem paindlikkus, mis võimaldab arvesse võtta teatud uuringuparameetritega seostuvat ebakindlust.

Igal juhul kavatseb komisjon läbi vaadata oma pediaatriliste uuringute programmide kooskõlastamis- või muutmistaotluste teatise vormi ja sisu, et võtta arvesse saadud kogemusi, sealhulgas ka muutmistaotluste märkimisväärset hulka.

Positiivse poole pealt võib märkida, et ettevõtjad taotlevad määrusega ettenähtud soodustusi, eelkõige täiendava kaitse tunnistuse pikendamist kuue kuu võrra, mille eesmärk on tekkinud lisakoormuse kompenseerimine. Soodustuse majanduslik väärtus sõltub asjaomase toote käibest. Väga populaarsete toodete puhul võib tegemist olla märkimisväärse summaga, samas kui niširavimite puhul on mõju väike.

2017. aasta aruandes esitatakse põhjalik majandusliku mõju hinnang, et teha järeldusi koormuse ja soodustuste vahekorra ning rahvatervisele tekkiva kasu kohta.

6. VÄLJAVAADE: KAS EES OOTAB ÕNNELIK LÕPP?

Käesoleva aruande pealkiri on „Paremad ravimid lastele – ideest tegelikkuseks”. Aruande lugejad võivad arvata, et ülal esitatud hinnangute põhjal oleks sobivam lisada selle lõppu küsimärk. On selge, et liiga vara on veel esitada kindlaid väiteid. Enam kui viie aasta jooksul saadud kogemustele vaatamata ilmneb määruse tegelik mõju laste tervisele alles aja jooksul koos pikema perioodi vältel saadud kogemustega.

Sellegipoolest on mitmeid julgustavaid märke. Pediaatrilise kasutuse uurimine on muutunud rohkem ELi üldise ravimiarenduse lahutamatuks osaks. Müügiluba on antud ja patsientidele on kättesaadavaks tehtud mitmed pediaatrilise näidustusega ja eakohase ravimvormiga uued ravimid. Kooskõlastatud pediaatriliste uuringute programmide suur arv näitab, et paljud uued ravimid on veel väljatöötamisel.

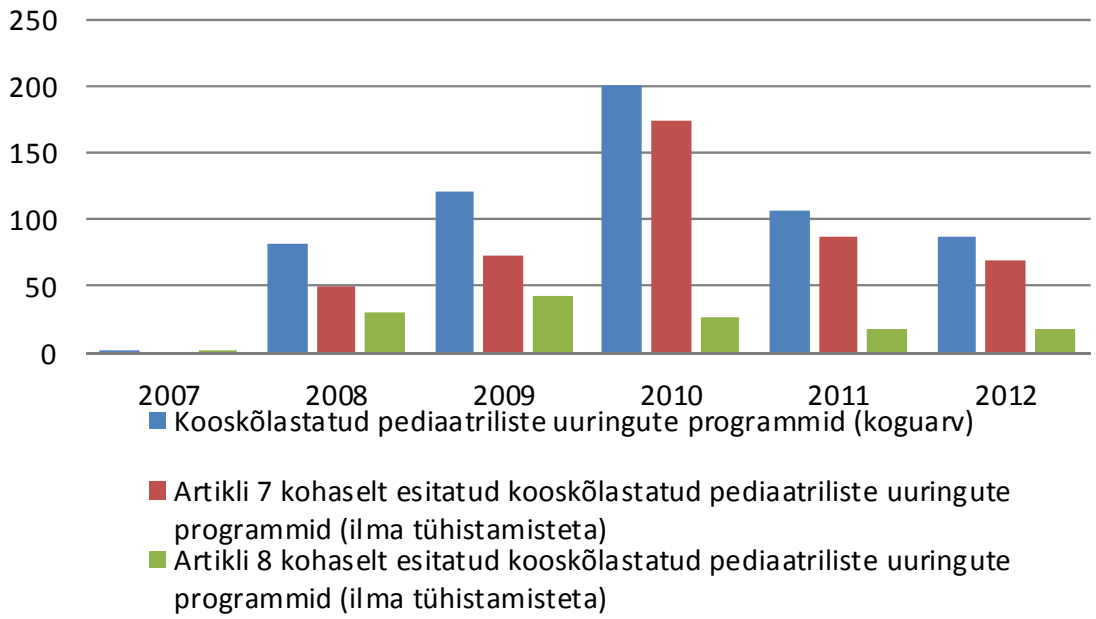
Siiski tuleb märkida, et määruselt ei saa eeldada kõigi probleemide lahendamist. Pigem on see oluline katalüsaator, mis aitab noorte patsientide olukorda parandada.

Lisaks on viimase viie aasta jooksul ilmnenud ka teatavaid kitsaskohti ja puudujääke. Nende mõju määruse üldisele tulemuslikkusele tuleb hoolikalt jälgida. Ülal kirjeldatud meetmetele tuginedes kavatseb komisjon koos Euroopa Ravimiametiga praegust rakenduspraktikat täiustada.

Isegi kui paremad ravimid lastele ei ole veel tegelikkuseks saanud, peaksid kõik valdkonnaga seotud sidusrühmad töötama selle nimel, et käesolev õigusakt tooks lastele suuremat kasu ning 2017. aasta aruandes ei keskendutaks enam sellele, kas lisada aruande pealkirja lõppu küsimärk, vaid pigem kaalutaks, kas seal peaks olema hüüumärk.

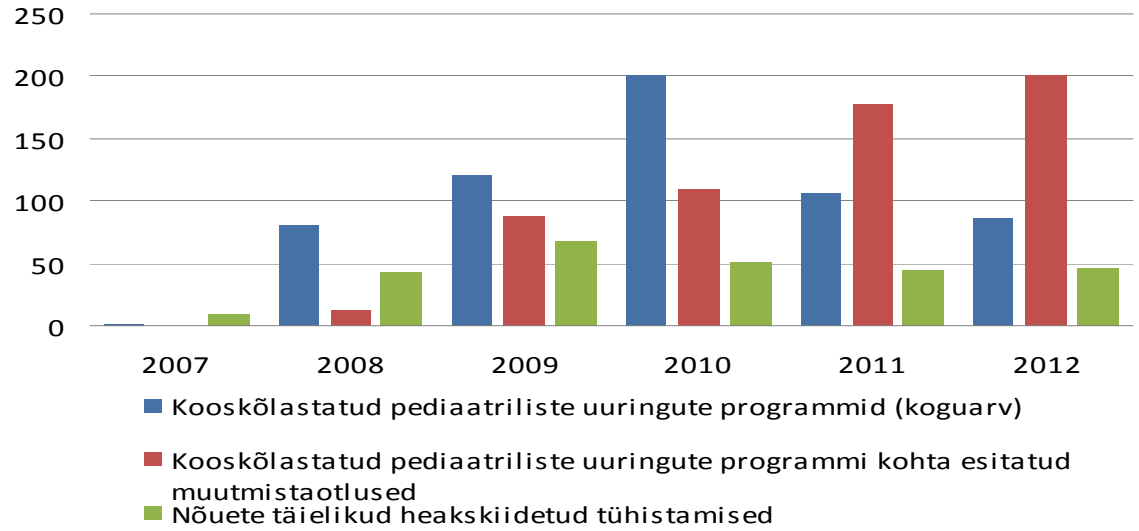
I LISA. Joonised ja tabelid

Joonis 1. Kooskõlastatud pediaatriliste uuringute programmid (PIP), 2007–2012



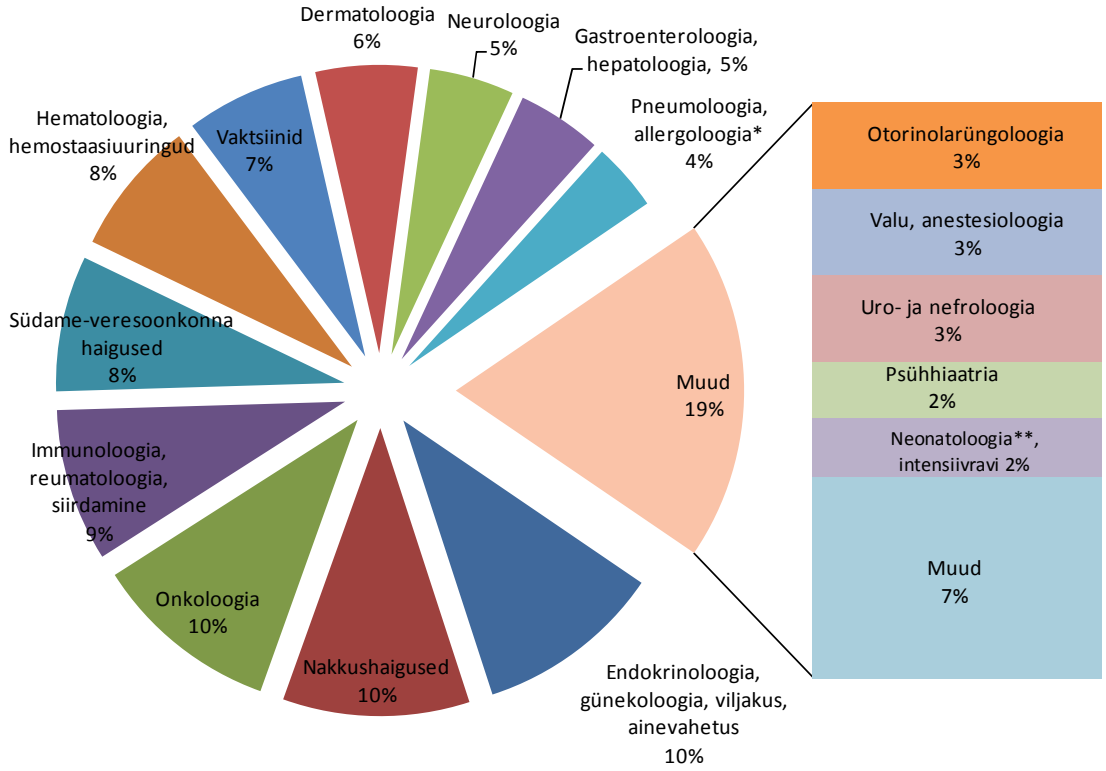
Allikas: Euroopa Ravimiameti pediaatria andmebaas. Kooskõlastatud pediaatriliste uuringute programmide arv vastab Euroopa Ravimiameti otsustele.

Joonis 2. Kooskõlastatud pediaatriliste uuringute programmid (PIP) võrdluses nõuete täieliku tühistamise ja muudatustega, 2007–2012



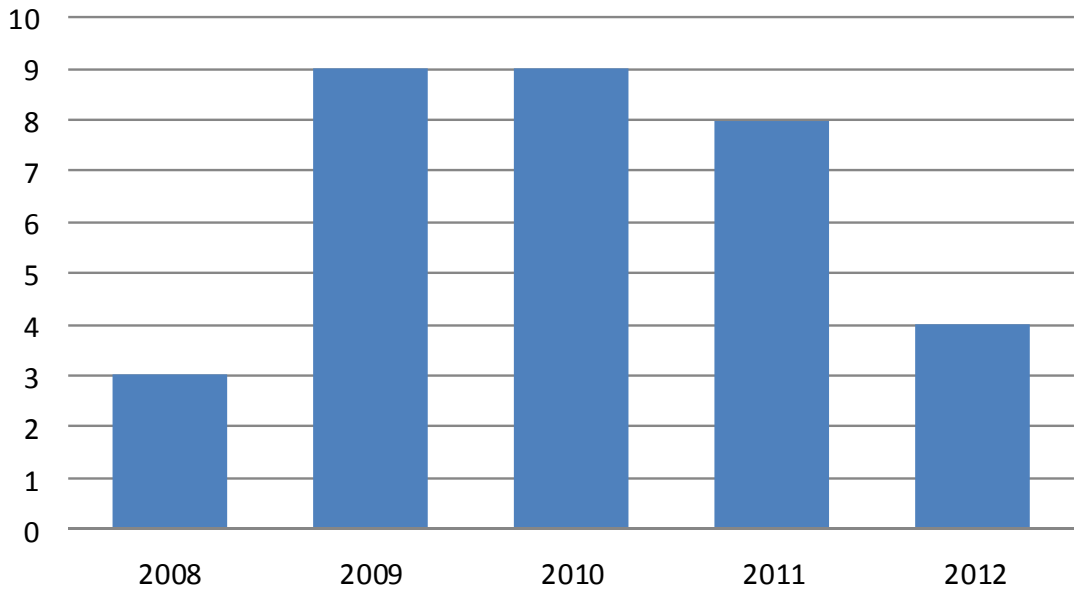
Allikas: Euroopa Ravimiameti pediaatria andmebaas. Kooskõlastatud pediaatriliste uuringute programmide ja nõuete tühistamiste arv vastab Euroopa Ravimiameti otsustele.

Joonis 3. Pediaatriliste uuringute programmides käsitletud ravivaldkonnad (2007–2011)



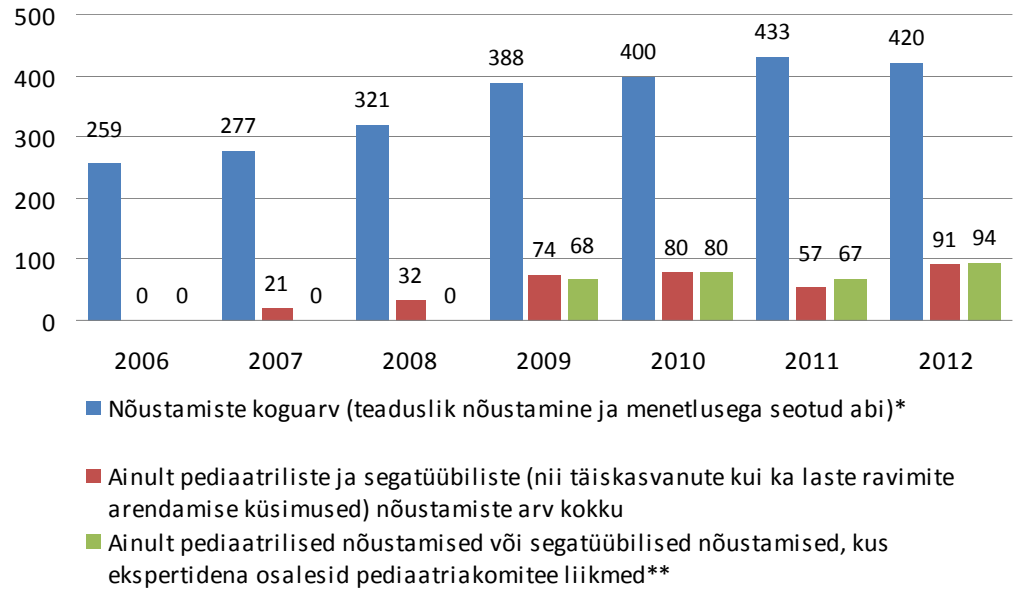
Allikas: Euroopa Ravimiameti pediaatria andmebaas. * Välja arvatud allergeenpreparaadid. ** Vaid vastsündinutel kasutamise kohta esitatud taotlused.

Joonis 4. Pediaatriakomitees vastu võetud nõuetele vastavust käsitlevate arvamuste arv aastas



Allikas: Euroopa Ravimiameti pediaatria andmebaas.

Joonis 5. Teaduslik nõustamine ja menetlusega seotud abi koos järelkontrolliga (osutab Euroopa Ravimiameti teadusliku nõustamise töörühm ja inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee, aastas)



Allikas: Euroopa Ravimiameti andmebaasid. * Nõustamiskirja aasta. ** Menetluse alustamise aasta.

Tabel 6. Pediaatrilised kliinilised uuringud loa andmise aasta järgi

	2005	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**
Pediaatrilised uuringud (arv)	254	316	355	342	404	379	334	332
Kooskõlastatud pediaatriliste uuringute programmi* kuuluvad pediaatrilised uuringud	2	1	2	6	16	30	76	76
Kooskõlastatud pediaatriliste uuringute programmi* kuuluvate pediaatriliste uuringute osakaal kõigist pediaatrilistest uuringutest	1 %	0 %	1 %	2 %	4 %	8 %	23 %	23 %
Uuringute koguarv (täiskasvanud ja/või lapsed)	3 350	3 979	4 749	4 512	4 445	4 026	3 809	3 698
Pediaatriliste uuringute osakaal	8 %	8 %	7 %	8 %	9 %	10 %	9 %	9 %

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
kõigist uuringutest								

Allikas: andmebaasis EudraCT 6. märtsil 2013. aastal tehtud eelmääratletud päring, milles rohkem kui ühe liikmesriigi korral on arvesse võetud ainult esimene loa saanud uuring.

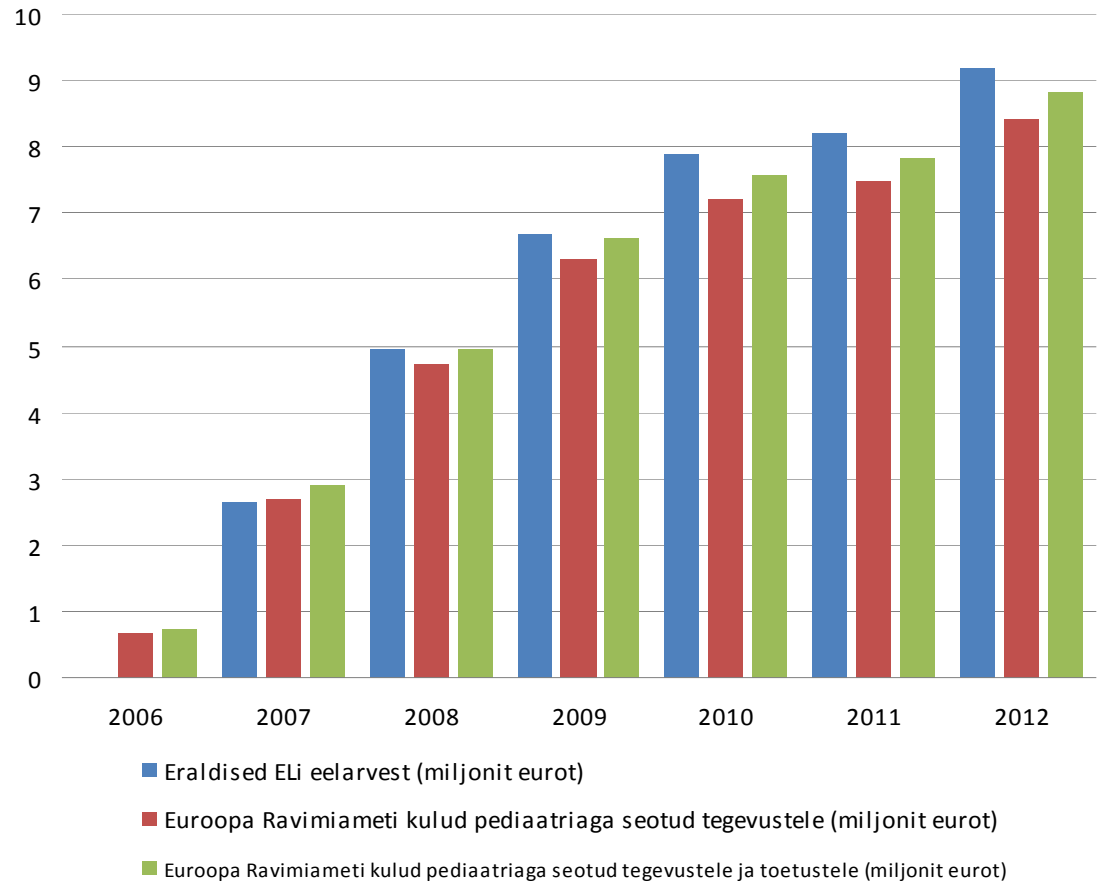
* See osaline teave eeldab, et sponsorid kasutaksid alles 2009. aasta novembrist kasutusele võetud kliinilise uuringu taotlusvormi, mida kasutatakse EudraCT 8. versiooniga (kasutusel alates 2011. aastast).

Tabel 7. Kliinilistesse uuringutesse kaasatud laste arv

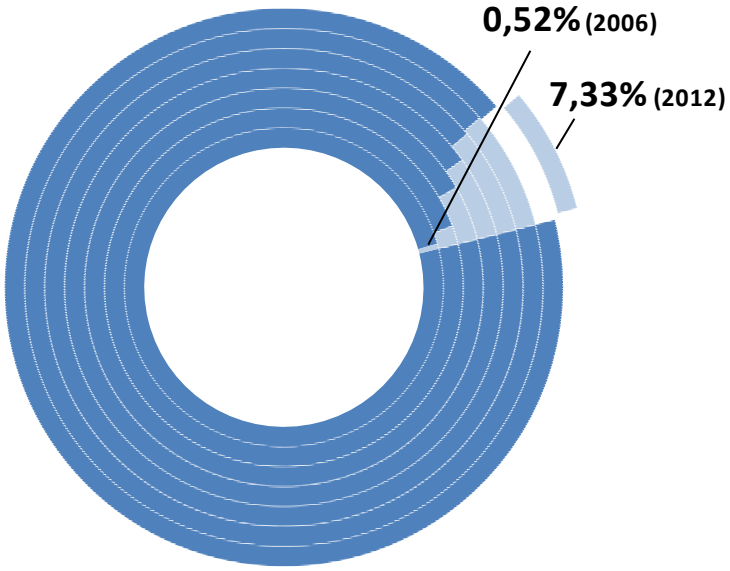
Osalejate arv	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Enneaegsed vastsündinud	0	0	0	207	82	2 281	1 712
Vastsündinud	0	0	5	64	169	1 105	1 172
Imikud ja väikelapsed	330	21	20	59	351	2 788	3 141
Lapsed	2 142	181	200	2 230	2 055	10 325	20 677
Noorukid	368	111	205	1 577	2 861	9 054	13 193
Kokku	**2 840**	**313**	**430**	**4 137**	**5 517**	**25 553**	**39 895**
Võrdluseks: pediaatriliste uuringute arv	316	355	342	404	379	334	332

Allikas: andmebaasis EudraCT 6. märtsil 2013. aastal tehtud eelmääratletud päring, millest on välja jäetud immunoloogiliste ravimite uuringud.

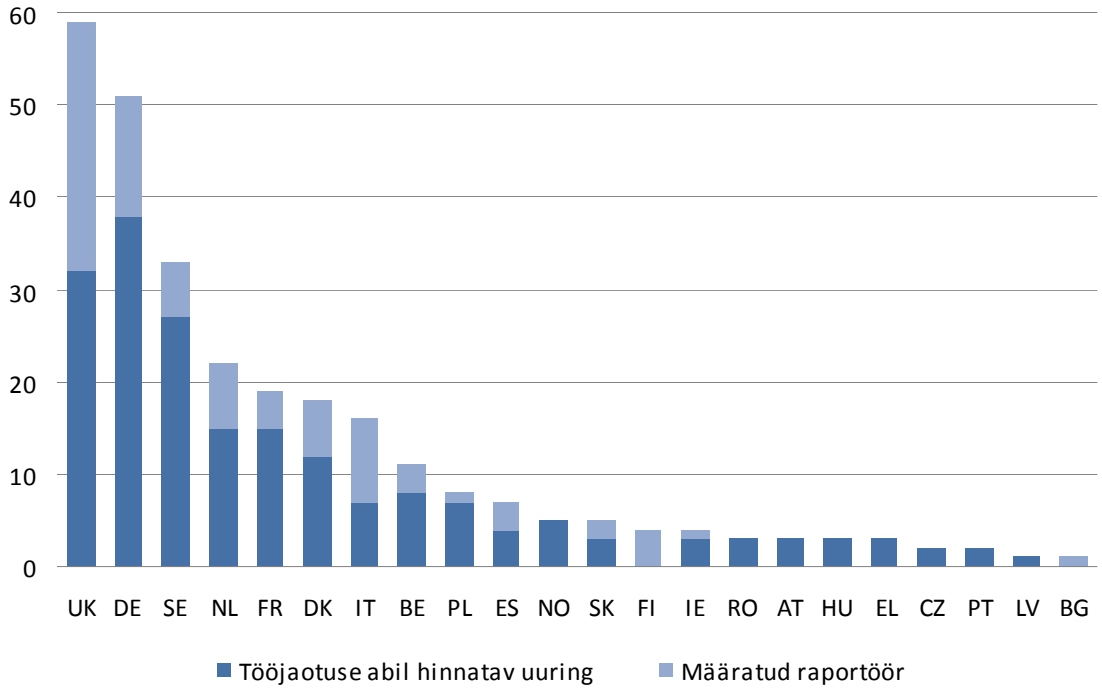
Joonis 8. ELi eelarvest tehtud eraldised pediaatriamääruse rakendamise ja Euroopa Ravimiameti kulude katmiseks



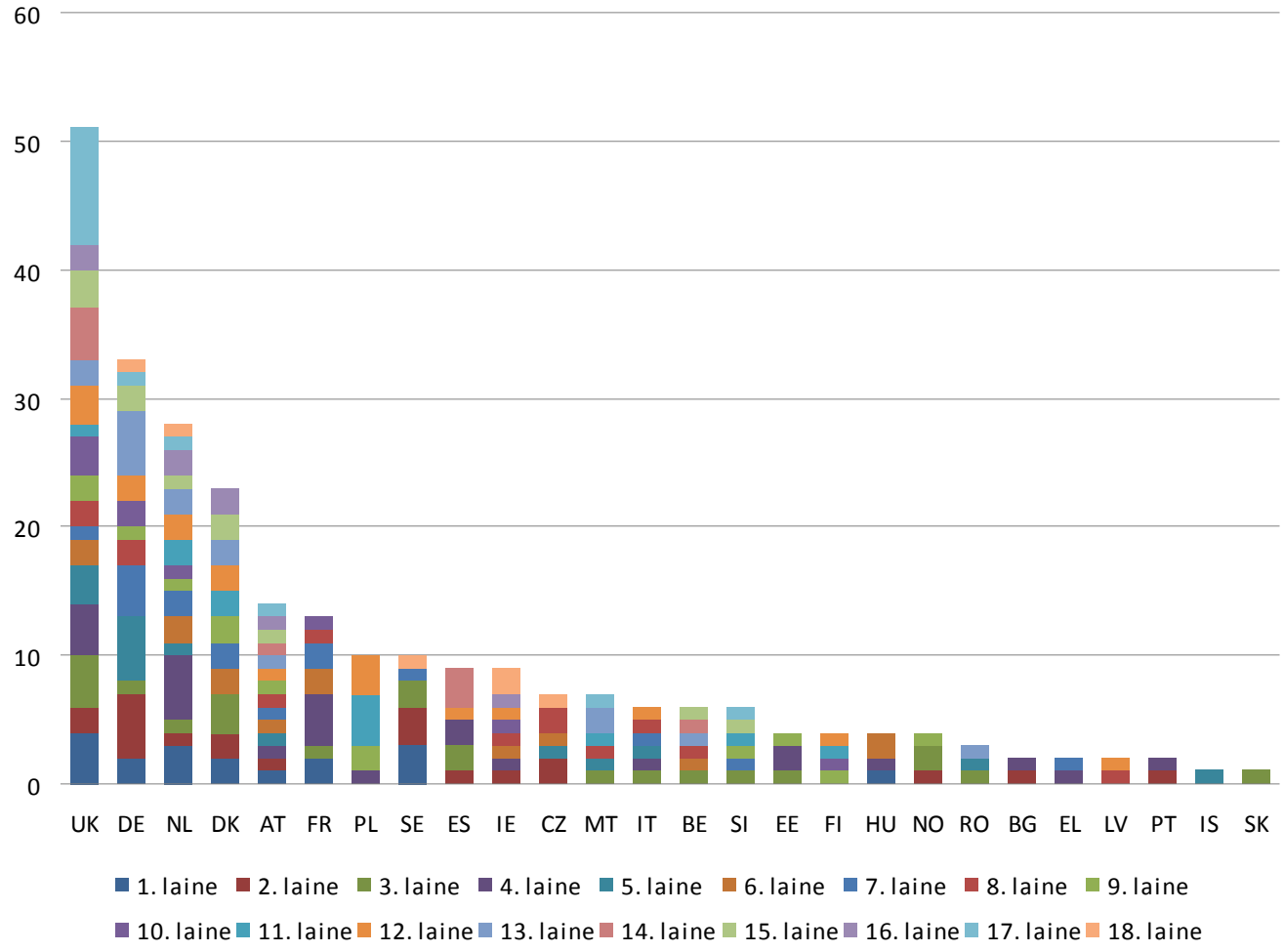
Joonis 9. Pediaatriavaldkonnaga tegelevate Euroopa Ravimiameti töötajate osakaal aastatel 2006 (sisemine ring) kuni 2012 (välimine ring)



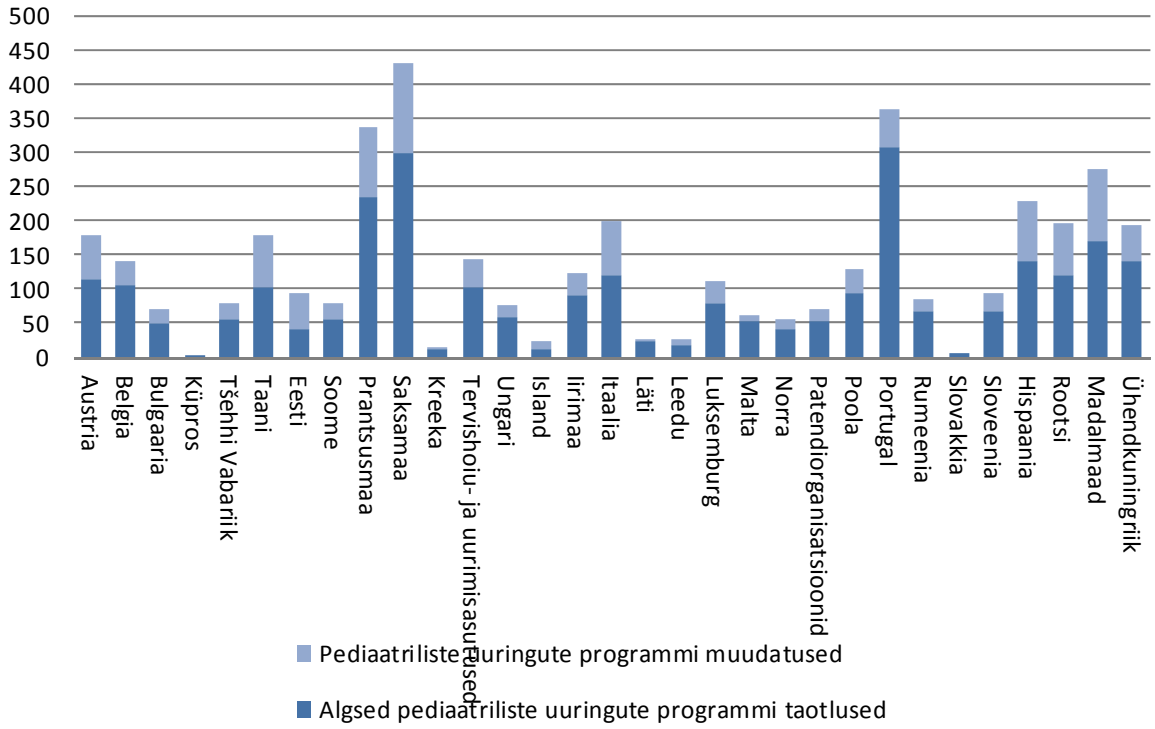
Joonis 10. Artikli 46 kohaselt esitatud uuringute hindamisel raportööridena tegutsevad liikmesriigid (pediaatriaalase tööjaotuse kord)



Joonis 11. Artikli 45 kohaselt esitatud uuringute hindamisel raportööridena tegutsevad liikmesriigid (pediaatriaalase tööjaotuse kord)



Joonis 12. Euroopa Ravimiameti menetlustes (pediaatriliste uuringute programmi algne kooskõlastamine/kooskõlastatud kava tühistamine või muutmine) raportööridena/hindamisekspertidena tegutsevad liikmesriigid



II LISA. Alates pediaatriamääruse jõustumisest pediaatriliseks kasutamiseks tsentraalses korras müügiloa saanud ravimite üksikasjalik nimekiri

Tabel 13. Alates 2007. aastast tsentraalses korras loa saanud ning pediaatrilisi näidustusi hõlmavad ravimid

Toimeaine(d)	Kaubanduslik nimetus	Loa andmise aasta	Pediaatriamääruse nõuete täitmise kohustus esmase loa saamisel	Ainult pediaatrilised või segatüüpi (täiskasvanute ja laste) näidustused
Retapamuliin	Altargo	2007	ei	segatüüpi
Nelarabiin	Atriance	2007	ei	segatüüpi
Inimese papilloomviiruse vaktsiin [tüübid 16, 18]	Cervarix	2007	ei	segatüüpi
Hüdroksokobalamiin	Cyanotik	2007	ei	segatüüpi
Idursulfaas	Elaprase	2007	ei	segatüüpi
Gadoversetamiid	Optimark	2007	ei	segatüüpi
Veevaba betaiin	Cystadane	2007	ei	segatüüpi
Stiripentool	Diacomit	2007	ei	ainult pediaatrilised
Mekasermiin	Increlex	2007	ei	ainult pediaatrilised
Rufinamiid	Inovelon	2007	ei	segatüüpi
Hüdroksükarbamiid	Siklos	2007	ei	segatüüpi
Inimese normaalne immunoglobuliin (IVIg)	Flebogamma DIF	2007	ei	segatüüpi
Flutikasoonfuroaat	Avamys	2008	ei	segatüüpi
Inimese normaalne immunoglobuliin	Privigen	2008	ei	segatüüpi
Lakosamiid	Vimpat	2008	ei	segatüüpi
Mikafungiin	Mycamine	2008	ei	segatüüpi
Sapropteriin	Kuvan	2008	ei	segatüüpi
Sugammadeks	Bridion	2008	ei	segatüüpi
Tokofersonaal d-alfa	Vedrop	2009	ei	ainult

Toimeaine(d)	Kaubanduslik nimetus	Loa andmise aasta	Pediaatriamääruse nõuete täitmise kohustus esmase loa saamisel	Ainult pediaatrilised või segatüüpi (täiskasvanute ja laste) näidustused
tokoferüülpolüetüleenglükool suktsinaat				pediaatrilised
Mifamurtiid	Mepact	2009	ei	segatüüpi
Rilonatsept	Rilonacept Regeneron	2009	ei	segatüüpi
Takroliimus	Modigraf	2009	ei	segatüüpi
Pneumokoki konjugeeritud polüsahhariidvaktsiin (adsorbeeritud)	Synflorix	2009	ei	ainult pediaatrilised
Kanakinumab	Ilaris (pediaatriliste uuringute programm veel lõpule viimata)	2009	jah	segatüüpi
Pneumokoki konjugeeritud polüsahhariidvaktsiin (13-valentne, adsorbeeritud)	Prevenar 13 (pediaatriliste uuringute programm veel lõpule viimata)	2009	jah	ainult pediaatrilised
Meningokoki gruppide A, C, W135 ja Y konjugeeritud vaktsiin	Menveo	2010	jah	segatüüpi
Alfa-velaglütseraas	Vpriv (pediaatriliste uuringute programm veel lõpule viimata)	2010	jah	segatüüpi
Gripivaktsiin (nõrgestatud elusvaktsiin, nasaalne)	Fluenz (nõuded tühistatud)	2011	jah	ainult pediaatrilised
Inimese C1 inhibiitor	Cinryze (pediaatriliste uuringute programm veel lõpule viimata)	2011	jah	segatüüpi
Dihüdroartemisiniin / piperakiinfosfaat	Eurartesim (pediaatriliste uuringute programm veel lõpule viimata)	2011	jah	segatüüpi
Midasolaam	Buccolam	2011	jah (pediaatrias kasutatava ravimi luba)	ainult pediaatrilised
Everoliimus	Votubia (pediaatriliste uuringute programm veel lõpule viimata)	2011	jah	segatüüpi
Tobramütsiin	Tobi Podhaler (pediaatriliste uuringute	2011	jah	segatüüpi

Toimeaine(d)	Kaubanduslik nimetus	Loa andmise aasta	Pediaatriamääruse nõuete täitmise kohustus esmase loa saamisel	Ainult pediaatrilised või segatüüpi (täiskasvanute ja laste) näidustused
	programm veel lõpule viimata)			
Nomegestrool / östradiool	Ioa, Zoely	2011	jah	segatüüpi
Kolistimetaatnaatrium	Colobreathe	2012	jah	segatüüpi
Merkaptopuriin	Xaluprine	2012	ei	segatüüpi
Katridekakog	NovoThirteen	2012	jah	segatüüpi
Efavirens	Efavirenz Teva	2012	ei	segatüüpi
Ivakaftoor	Kalydeco	2012	jah	segatüüpi
Desloratadiin	Desloratadine ratiopharm	2012	ei	segatüüpi
Desloratadiin	Desloratadine Actavis	2012	ei	segatüüpi
Perampaneel	Fycompa	2012	jah	segatüüpi

Tabel 14. Tsentraalses korras müügiloa saanud ning pediaatrilisele populatsioonile laiendatud või vastavalt muudetud näidustusega ravimite nimekiri

Toimeaine(d)	Kaubanduslik nimetus	Aasta	Laienduse sisu
Levetiratsetaam	Keppra	2007/ 2009	Laiendatud näidustus hõlmab primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampide toetavat ravi idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga täiskasvanutel ja noorukitel alates 12. eluaastast. Laiendatud näidustus hõlmab sekundaarse generaliseerumisega või ilma selleta partsiaalsete hoogude toetavat ravi 1 kuu kuni <4 aasta vanustel lastel.
Konjugeeritud pneumokokk-sahhariidvaktsiin, adsorbeeritud	Prevenar	2007	Laiendatud näidustus hõlmab uut teavet ravimi toime kohta *Streptococcus pneumoniae* serotüüpide 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ja 23F põhjustatud haiguse ravimisel keskkõrvapõletiku korral. Näidustus laiendatud aktiivselt immuniseerimiselt baktereemilise kopsupõletiku vastu aktiivsele immuniseerimisele kopsupõletiku vastu.
Infliksimab	Remicade	2007	Laiendatud näidustus hõlmab raskekujulise aktiivse Crohni tõve ravi 6–17 aasta vanustel lastel
Darbepoetiin alfa	Aranesp	2007	Näidustuse laiendamine kroonilise neerupuudulikkusega patsientidele, millega piirati Nespo kasutamist pediaatrilistel patsientidel vanusega ≥ 11 aastat
Fosamprenaviir	Telzir	2007	Nakatunud täiskasvanutel inimese immuunpuudulikkuse viiruse 1. tüübi (HIV-1) raviks koos ritonaviiri ja teiste retroviirusvastaste ravimitega kasutatava Telziri näidustuse laiendamine pediaatrilistele populatsioonidele
Lamivudiin / zidovudiin	Combivir	2007	Laiendatud näidustus hõlmab pediaatrilisi patsiente ning õhukese polümeerikattega tabletid on asendatud poolitusjoonega õhukese polümeerikattega tablettidega
Desloratadiin	Aerius	2007	Näidustuse laiendamine krooniliselt idiopaatiliselt urtikaarialt urtikaariale
Glulisiininsuliin	Apidra	2007	Näidustuse laiendamine 6-aastastele ja vanematele lastele kahe pediaatrilise uuringu tulemuste põhjal

Toimeaine(d)	Kaubandus lik nimetus	Aasta	Laienduse sisu
Inimese papilloomviiruse vaktsiin [tüübid 6, 11, 16, 18] (rekombinantne, adsorbeeritud)	Gardasil	2008	Laiendatud näidustus hõlmab raskekujuliste düsplastiliste tupekahjustuste ennetamist (VaIN 2/3)
Adalimumab	Humira	2008/ 2011	Laiendatud näidustus hõlmab aktiivse juveniilse idiopaatilise polüartriidi ravi 13–17 aasta vanustel noorukitel. Laiendatud näidustus hõlmab aktiivse juveniilse idiopaatilise polüartriidi ravi 4–12 aasta vanustel lastel.
Kaspofungiin	Cancidas	2008	Näidustust on laiendatud pediaatrilisele populatsioonile
Etanertsept	Enbrel	2008/ 2011	Laiendatud näidustus hõlmab kroonilise raskekujulise naastulise psoriaasi ravi lastel ja noorukitel alates 6. eluaastast, kui muu süsteemne ravi või fototeraapia ei võimalda haigust piisavalt kontrollida või nende suhtes esineb talumatus. Juveniilse idiopaatilise polüartriidi ravi näidustust on laiendatud nooremale vanuserühmale, nii et 4 aasta vanuste ja vanemate asemel hõlmab see nüüd 2 aasta vanuseid ja vanemaid lapsi
Miglustaat	Zavesca	2009	Laiendatud näidustus hõlmab C-tüüpi Niemann-Picki tõve progresseeruvate neuroloogiliste sümptomite ravi täiskasvanutel ja lastel
Takroliimus	Protopic	2009	Pärast ühte täiskasvanutel ja ühe pediaatrilistel patsientidel tehtud uuringu lõppu on näidustust laiendatud ka jätkuravile
Tipranaviir	Aptivus	2009	Laiendatud näidustus hõlmab HIV-1 nakkuse ravi varasemat tugevat ravi saanud vähemalt 12 aasta vanustel noorukitel, kelle viirus on resistentne erinevate proteaasi inhibiitorite suhtes
Omalisumaab	Xolair	2009	Näidustust on laiendatud 6 kuni <12 aasta vanuste laste toetavale ravile allergilise astma kontrolli parandamiseks
Aripiprasool	Abilify	2009	Laiendatud näidustus hõlmab skisofreenia ravi noorukitel alates 15. eluaastast
Alfa-2b-peginterferoon	PegIntron	2009	Alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini kombineeritud ravi näidustust on laiendatud pediaatrilisele populatsioonile
Ribaviriin	Rebetol	2009	Alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini kombineeritud ravi näidustust on laiendatud pediaatrilisele populatsioonile
Abatatsept	Orencia	2010	Laiendatud näidustus hõlmab mõõduka kuni raskekujulise aktiivse juveniilse idiopaatilise polüartriidi ravi 6-aastastel ja vanematel lastel, kellel puudus piisav ravivastus muudele haigust modifitseerivatele reumatoidartriidi ravimitele, sealhulgas vähemalt ühele tuumori nekroosi faktori inhibiitorile
Atasanaviir sulfaat	Reyataz	2010	Reyatazi kapslite näidustust on laiendatud üle 6 aasta vanustele HIV-infektsiooniga laste ja noorukite ravile kombinatsioonis teiste retroviiruse vastaste ravimitega
Leetrite, mumpsi ja punetiste (elus) vaktsiin	M-M-RVAXPRO	2010	Laiendatud näidustus hõlmab manustamist tervetele lastele alates 9. elukuust
Lämmastikoksiid	Inomax	2011	Laiendatud näidustus hõlmab pulmonaalse hüpertensiooni ravi lastel südameoperatsiooni ajal ja

Toimeaine(d)	Kaubandus lik nimetus	Aasta	Laienduse sisu
			järel
Tenofoviirdisoproksiil fumaraat	Viread	2011	Näidustust muudetud 12–18 aasta vanustel varem ravitud noorukitel läbi viidud ravi ohutuse ja toime uuringu põhjal
Paliperidoon	Invega	2011	Laiendatud näidustus hõlmab skisoafektiivse häire psühhootiliste või maniakaalsete sümptomite ravi
Sildenafiil	Revatio	2011	Näidustuse laiendamine 1–17 aasta vanustele pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga pediaatrilistele patsientidele
Inimese normaalne immunoglobuliin (IVIg)	Kiovig	2011	Laiendatud näidustus hõlmab täiskasvanutel ja lastel pärast hematopoeetiliste tüvirakkude allogeenset siirdamist esineva multifokaalse motoorse neuropaatia ja hüpogammaglobulineemia ravi
Totsilisumaab	Roactemra	2011	Laiendatud näidustus hõlmab aktiivse süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidi ravi 2-aastastel ja vanematel patsientidel, kelle varasem ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite ja süsteemsete kortikosteroididega ei ole andnud piisavaid tulemusi
Pneumokoki konjugeeritud polüsahhariidvaktsiin (adsorbeeritud)	Synflorix	2011	Näidustuse laiendamisega tõsteti imikutel ja lastel kasutamise ülemist vanusepiiri 2 aastalt 5 aastale
Detemiirinsuliin	Levemir	2011	Laiendatud näidustus hõlmab toetavat ravi liraglutiidiga ravi korral. Näidustuse laiendamine 2–5 aasta vanustele lastele
Ekulisumaab	Soliris	2011	Laiendatud näidustus hõlmab atüüpilist hemolüütilis-ureemilist sündroomi (aHUS). Punktile 4.2 on lisatud ka täiendavaid soovitusi vaktsineerimise ja profülaktiliste antibiootikumide kasutamise kohta täiskasvanutel ja lastel aHUS'i raviks
Inimese papilloomviiruse vaktsiin [tüübid 16, 18] (rekombinantne, adjuveeritud, adsorbeeritud)	Cervarix	2011	Näidustuse laiendamine lastele alates 9. eluaastast
Etanertsept	Enbrel	2012	Juveniilse idiopaatilise artriidi ravinäidustuse laiendamine laienenud oligoartikulaarsele juveniilsele idiopaatilisele artriidile alates 2. eluaastast, entesiidiga seotud artriidile lastel ja noorukitel alates 12. eluaastast ning psoriaatilisele artriidile lastel ja noorukitel alates 12. eluaastast
Leetrite, mumpsi, punetiste ja tuulerõugete (elus) vaktsiin	Proquad	2012	Näidustuse vanusevahemiku laiendamine lastele alates 9. elukuust teatavatel tingimustel, nt haiguspuhangu ohjamine

Üksikasjalikum nimekiri, mis sisaldab ka teavet riiklikult loa saanud ravimite ja uute manustamisviiside või uute ravimvormide kohta, on ära toodud Euroopa Ravimiameti poolt Euroopa Komisjonile esitatud viie aasta aruande II lisas.

III LISA. Rahastatud projektide nimekiri

Euroopa Komisjoni poolt ELi tervishoiu raamprogrammi kaudu rahastatud patentimata ravimitega seotud projektide nimekiri: valdkonna 4.2 tulemused, patentimata ravimite projektikonkursid 2, 3, 4, ja 5.

- HEALTH.2007-4.2-1, patentimata ravimite kohandamine pediaatriliste populatsioonide erivajadustele.
- HEALTH.2009-4.2-1, patentimata ravimite kohandamine pediaatriliste populatsioonide erivajadustele.
- HEALTH.2010.4.2-1, patentimata ravimid lastele. FP7-HEALTH-2010-üheetapiline.
- HEALTH.2010.4.2-2, rahvusvaheline pediaatriline algatus. Tippkeskuste võrgustik.
- HEALTH.2011.4.2-1, laste patentimata ravimite uurijate algatatud kliinilised uuringud.

Tabel 15. Patentimata ravimitega seotud projektide (algusega kuni 1. jaanuar 2012) ja kooskõlastatud pediaatriliste uuringute programmide (kui need on olemas) rahastamine

Nr	Lühend	Algusaasta	Eesmärgid	Kooskõlastatud pediaatriliste uuringute programm (PIP)
1	KIEKIDS	2011	Töötada välja **etosuksimiidi** vanusele vastav uuenduslik, paindlik ja ohutu pediaatriline formulatsioon laste müoklooniliste epilepsia raviks	Puudub
2	NEO-CIRC	2011	Koguda andmeid **dobutamiini** ohutuse ja toimivuse kohta, viia läbi eelkliinilised uuringud, arendada hüpotensiooni biomarkereid ning kohandada formulatsioon vastsündinutele	EMEA-001262-PIP01-12
3	TAIN	2011	Töötada välja vastsündinutel kaasasündinud ja omandatud neerupealiste puudulikkuse raviks ja onkoloogias (ajukasvajate ja leukeemia korral) kasutatav **hüdrokortisooni** formulatsioon	EMEA-001283-PIP01-12
4	GRIP	2011	Luua taristumaatriks lastel kasutatavate ravimite väljatöötamise ja ohutu kasutamise motiveerimiseks ja arengu soodustamiseks	Puudub
5	DEEP	2011	Hinnata **deferiprooni** farmakokineetilisi (PK) ja farmakodünaamilisi (PD) omadusi 2–10 aasta vanustel lastel, et koostada regulatiivsetel eesmärkidel kasutamiseks kooskõlastatud pediaatriliste uuringute programm	EMEA-001126-PIP01-10
6	TINN2	2011	Hinnata **asitromütsiini** farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi omadusi vastsündinute ureaplasma ja bronhopulmonaalse düsplaasia ravis	EMEA-001298-PIP01-12
7	HIP Trial	2010	Hinnata **adrenaliini** ja **dopamiini**	Puudub / EMEA-

Nr	Lühend	Algusaasta	Eesmärgid	Kooskõlastatud pediaatriliste uuringute programm (PIP)
			toimivust, ohutust, farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi omadusi enneaegsete laste hüpotensiooni ravis ning kohandada mõlema toimeaine formulatsiooni vastsündinutele sobivaks eesmärgiga taotleda pediaatrias kasutatava ravimi müügiluba	001105-PIP01-10
8	PERS	2010	Keskendutakse kahele näidustusele: **risperidooni** kasutamine käitumishäiretega lastel, kes ei ole vaimselt alaarenenud, ning risperidooni kasutamine skisofreeniat põdevatel noorukitel	EMEA-001034-PIP01-10
9	NeoMero	2010	Mitmekeskuseline Euroopa võrgustik vastsündinute sepsise ja meningiidi raviks kasutatava **meropeneemi** farmakokineetliste omaduste, ohutuse ja toimivuse hindamiseks	EMEA-000898-PIP01-10
10	NEMO	2009	Hinnata vastsündinute krampide raviks kasutatava **bumetaniidi** toimivust, ohutust, farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi omadusi ja toimemehhanismi, kaasa arvatud mõju närvisüsteemi arengule, ning töötada välja vastsündinutele kohandatud bumetaniidi formulatsioon eesmärgiga taotleda pediaatrias kasutatava ravimi müügiluba	Puudub
11	NEUROSIS	2009	**Budesoniidi** toimivus bronhopulmonaalse düsplaasia vähendamisel	EMEA-001120-PIP01-10
12	EPOC	2009	Hinnata **doksorubitsiini** farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi omadusi	Puudub
13	LOULLA & PHILLA	2008	Töötada välja **metotreksaadi** ja 6-**merkaptopuriini** suukaudsed vedelad formulatsioonid laste ägeda lümfoblastse leukeemia raviks	Puudub / puudub
14	NeoOpioid	2008	Võrrelda **morfiini** ja **fentanüüli** valuvaigistavat toimet enneaegsetel lastel	EMEA-000712-PIP01-09
15	O3K	2008	**Tsüklofosfamiidi** ja **temosolomiidi** suukaudsed vedelad formulatsioonid	EMEA-000530-PIP02-11 / puudub
16	TINN	2008	Hinnata **tsiprofloksatsiini** ja **flukonasooli** farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi omadusi vastsündinutel	Puudub

Puudub = pole kättesaadav või ei ole kohaldatav

- HEALTH.2011.2.3.1-1, patentimata antibiootikumide uurijate algatatud kliinilised uuringud.

Tabel 16. Patentimata antibiootikumide uurijate algatatud kliinilised uuringud

Nr	Lühend	Algusaasta	Eesmärgid	Kooskõlastatud pediaatriliste uuringute programm (PIP)
1	MAGICBULLET	2012	Täiustada ventilaatorpneumoonia ravi patentimata antimikroobsete toimeainetega	Puudub
2	AIDA	2011	Hinnata farmakokineetiliselt / farmakodünaamiliselt patentimata antibiootikumide kliinilist toimivust, et parandada nende tõhusust ja vähendada resistentsust	Puudub

Puudub = pole kättesaadav