EVROPSKA
KOMISIJA

Bruselj, 24.6.2013
COM(2013) 443 final

POROČILO KOMISIJE EVROPSKEMU PARLAMENTU IN SVETU

Boljša zdravila za otroke – od zamisli do uresničitve

Splošno poročilo o izkušnjah, pridobljenih ob uporabi Uredbe (ES) št. 1901/2006 o zdravilih za pediatrično uporabo

(Besedilo velja za EGP)

POROČILO KOMISIJE EVROPSKEMU PARLAMENTU IN SVETU

Boljša zdravila za otroke – od zamisli do uresničitve

Splošno poročilo o izkušnjah, pridobljenih ob uporabi Uredbe (ES) št. 1901/2006 o zdravilih za pediatrično uporabo

(Besedilo velja za EGP)

1. UVOD

„Boljša zdravila za otroke“ je bil velikopotezni naslov posvetovalnega dokumenta iz februarja 2002, v katerem je Evropska komisija predstavila svojo vizijo ureditvenih ukrepov v zvezi s pediatričnimi zdravili[1]. Takrat veliko zdravil, ki so se uporabljala za otroke, ni bilo posebej preučenih ali odobrenih zanje. Zdravniki so zato pogosto uporabljali zdravila, odobrena za odrasle – včasih v različnih odmerkih –, ter s tem tvegali neučinkovitost in/ali neželene učinke.

Posvetovalni dokument, na podlagi katerega je bil pozneje sprejet zakonodajni akt, temelji na izsledkih petletnih razprav, ki so se začele leta 1997 z okroglo mizo v prostorih Evropske agencije za zdravila (EMA). V njem so bili zasnovani številni ukrepi, ki so bili nato vključeni v pediatrično uredbo (Uredba (ES) št. 1901/2006 Evropskega parlamenta in Sveta o zdravilih za pediatrično uporabo[2]; v nadaljnjem besedilu: Uredba).

Uredba je bila sprejeta 12. decembra 2006 oziroma približno pet let po objavi posvetovalnega dokumenta. Veljati je začela 26. januarja 2007, njeni glavni določbi pa sta se začeli uporabljati 26. julija 2008 (člen 7) oziroma 26. januarja 2009 (člen 8).

Po petih letih je zdaj čas za povzetek dosedanjega razvoja ter poročilo Evropskemu parlamentu in Svetu o izkušnjah, pridobljenih ob uporabi Uredbe, kot je to določeno v členu 50(2). Ali je že mogoče pričakovati „boljša zdravila za otroke“?

To poročilo še ne vključuje celostnega odgovora, saj je z nekaterih vidikov omejeno, zato ga je treba obravnavati kot vmesno poročilo, na podlagi katerega si je mogoče izoblikovati prvi vtis o pridobljenih izkušnjah. Ob upoštevanju razvojnih ciklov za zdravila bo za celostno razumevanje vpliva zadevne zakonodaje potrebnih vsaj deset let. Ta dejavnik je bil v njej že upoštevan, saj bo morala Komisija leta 2017 predložiti drugo, bolj celostno poročilo, ki bo na podlagi člena 50(3) Uredbe vključevalo analizo gospodarskih vplivov nagrad in spodbud, skupaj z analizo predvidenih posledic te uredbe za javno zdravje, da bi se lahko predlagale morebitne potrebne spremembe. Vendar so že v tej fazi mogoče nekatere analize in vmesni sklepi.

Ta dokument je bil pripravljen na podlagi posvetovanj z državami članicami, agencijo EMA in zainteresiranimi stranmi. Po mnenju Komisije so še zlasti koristni petletno poročilo Evropski komisiji, v katerem so predstavljena mnenja agencije EMA in njenega Odbora za

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

[2] UL L 378, 27.12.2006, str. 1, kakor je bila spremenjena z Uredbo (ES) št. 1902/2006 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 20. decembra 2006 (UL L 378, 27.12.2006, str. 20).

pediatrijo[3], in odgovori, ki jih je Komisija prejela v okviru javnega posvetovanja ob koncu leta 2012[4].

2. PEDIATRIČNA UREDBA

Leta 2010 je v Evropi živelo približno 21 % otrok, to je več kot 100 milijonov ljudi. Otroci so ranljiva skupina prebivalcev, ki se z razvojnega, fiziološkega in psihološkega vidika razlikuje od odraslih. To niso le „majhni odrasli“. Zato so raziskave, povezane s starostjo in razvojem, in dostopnost ustreznih zdravil še toliko bolj pomembni.

Študije, izvedene pred sprejetjem Uredbe, so pokazale, da več kot 50 % zdravil, ki so se uporabljala za otroke, ni bilo preizkušenih za uporabo v tej posebni starostni skupini. Še več, le omejeno število zdravil je bilo razvitih posebej za otroke. Nekatere družbe so že pred sprejetjem pediatrične uredbe razvile raznovrstne izdelke proti nekaterim boleznim, zlasti v sektorjih, kot je otroško cepljenje. Vendar razpoložljivost zdravil, primernih za otroke, večinoma ni bila zadovoljiva. Zato je bila Uredba zasnovana kot odgovor na nezadostno količino primernih in odobrenih zdravil v ustreznih odmerkih in farmacevtskih oblikah za zdravljenje otrok v Evropski uniji (EU).

Za pomanjkanje pediatričnih zdravil je več vzrokov. Preveč preprosto bi bilo odgovornost za to prenesti na farmacevtske družbe, češ da svojih raziskovalnih in razvojnih dejavnosti ne usmerjajo dovolj v prilagajanje zdravil potrebam pediatrične populacije. Ta odpor je dolgo odseval splošni družbeni in etični vzorec, po katerem naj bi otroke zaščitili pred kliničnimi raziskavami. Šele v zadnjih dveh desetletjih se je spremenilo dojemanje tega področja, kar je omogočilo sedanje soglasje o izboljšanju zaščite otrok s kliničnimi raziskavami.

Privlačnost raziskav in razvoja na pediatričnem področju se je nedvomno zmanjšala tudi zaradi ekonomskih dejavnikov, to je donosnosti naložb. Otroci niso enotna podskupina, saj podpopulacije zajemajo vse skupine od novorojenčkov do najstnikov, katerih biološke in farmakološke značilnosti se med seboj razlikujejo. Raziskave morajo biti primerne za določeno starost, zato se postopek za organizacije, ki delujejo v tem sektorju, podraži in zaplete.

Ker posebej preizkušena zdravila niso bila na voljo, zdravstvenim delavcem pogosto ni preostalo drugega, kot da uporabijo nenamenska zdravila in tako bolnike izpostavijo nezanemarljivim tveganjem neučinkovitosti ali neželenih učinkov. To je bilo v nasprotju s splošnim ciljem, da se vsem prebivalcem EU zagotovijo visokokakovostna zdravila.

Za odpravo te težave je bil z Uredbo izoblikovan sistem obveznosti, nagrad in spodbud skupaj s horizontalnimi ukrepi za zagotovitev rednih raziskav v zvezi z zdravili ter njihov razvoj in odobritev, da se zadovoljijo terapevtske potrebe otrok. V nasprotju z uredbo o zdravilih sirotah[5], s katero so določene le različne spodbude, pediatrična uredba neposredno vpliva na sredstva, ki jih družbe namenjajo za raziskave in razvoj. Čeprav z njo ni omajano dejstvo, da o razvoju zdravil odločajo družbe, so te na podlagi njenih določb zavezane k preučitvi morebitne pediatrične uporabe zdravil, ki jih razvijajo.

Ključni cilji Uredbe so:

---

3 Petletno poročilo Evropski komisiji – splošno poročilo o izkušnjah, pridobljenih ob uporabi pediatrične uredbe („5-year report to the European Commission – General report on experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation“), ki ga je pripravila Evropska agencija za zdravila skupaj z Odborom za pediatrijo (http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf).

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

5 Uredba (ES) št. 141/2000 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. decembra 1999 o zdravilih sirotah (UL L 18, 22.1.2000, str. 1).

- zagotoviti visokokakovostne raziskave na področju razvoja zdravil za otroke;
- sčasoma zagotoviti, da bo večina zdravil, namenjenih otrokom, posebej odobrena za tako uporabo v ustreznih oblikah in z ustreznimi pripravki;
- zagotoviti, da bodo na voljo visokokakovostne informacije o zdravilih, namenjenih otrokom.

Ključni ukrepi, vključeni v Uredbo, so:

- ustanovitev strokovnega odbora v okviru agencije EMA, t. i. Odbora za pediatrijo;
- zahteva, da morajo družbe ob tem, ko zaprošajo za dovoljenje za promet z zdravili in širitev linije za že patentirana zdravila, predložiti podatke o uporabi zdravil za otroke v skladu z dogovorjenim načrtom pediatričnih raziskav;
- sistem opustitev te zahteve za zdravila, za katera ni verjetno, da se bodo uporabljala za otroke, in sistem odlogov v zvezi s časovnim načrtom zahteve, s čimer se zagotovi preizkušanje pri otrocih le, če je to varno, in se prepreči, da bi postavljene zahteve povzročile zamude pri odobritvi zdravil za odrasle;
- nagrada za skladnost z zahtevo v obliki šestmesečnega podaljšanja dodatnega varstvenega certifikata (DVC);
- kar zadeva zdravila sirote, nagrada za skladnost v obliki dodatnih dveh let tržne ekskluzivnosti, ki se prištejeta desetletnemu obdobju, že določenemu z uredbo EU o zdravilih sirotah;
- nova vrsta dovoljenja za promet, to je dovoljenje za promet za pediatrično uporabo (DPPU), s katerim bi želeli spodbuditi nove pediatrične indikacije za zdravila, ki niso zaščitena s patentom;
- ukrepi za zagotovitev čim večjega učinka že opravljenih študij o zdravilih za otroke;
- seznam terapevtskih potreb otrok, na katere naj se osredotočijo raziskave, razvoj in odobritve zdravil, izdelan na ravni EU;
- mreža EU za izvedbo zahtevanih raziskav in doseganje razvoja, v katero so vključeni raziskovalci in centri za preskušanje;
- sistem brezplačnega znanstvenega svetovanja za industrijo, ki ga zagotavlja EMA;
- javna zbirka podatkov pediatričnih študij;
- določba o financiranju, ki ga EU zagotavlja za raziskave, da bi tako spodbudili razvoj in odobritev zdravil za otroke, ki niso zaščitena s patentom.

Z Uredbo je agenciji EMA in njenemu Odboru za pediatrijo podeljena glavna pristojnost za obravnavo načrtov pediatričnih raziskav, odlogov in opustitev. Tako so tej agenciji podeljene konkretne pristojnosti določanja.

Operativni stroški pediatrične uredbe se delno financirajo s prispevkom iz proračuna EU (glej preglednico 8), saj zaradi glavnih dejavnosti, določenih s to uredbo, ne nastajajo nobeni stroški. Prispevek iz proračuna EU za obdobje 2007–2012 je znašal več kot 39 milijonov EUR. Poleg tega pristojni organi držav članic prispevajo sredstva v naravi, zlasti v obliki časa, ki ga zaposleni porabijo za oceno načrtov pediatričnih raziskav (glej preglednico 12).

3. GLAVNI MEJNIKI PRI IZVAJANJU UREDBE

Za uspešno izvajanje pediatrične uredbe je bilo treba sprejeti dopolnilne ukrepe in izvesti dodatne dejavnosti, kot je to določeno z zadevno zakonodajo.

Agencija je Uredbo izvedla pravočasno. Odbor za pediatrijo je bil ustanovljen v skladu z določbami, njegov prvi sestanek je potekal 1. in 2. julija 2007, odtlej pa se sestaja vsak mesec. Septembra 2008 je Komisija objavila smernico o obliki in vsebini vlog za načrt pediatričnih

raziskav (člen 10).[6] Agencija je opredelila potrebne postopke in izoblikovala zbirko podatkov za znanstveno oceno načrtov pediatričnih raziskav in sprejemanje odločitev na podlagi Uredbe.

V okviru agencije EMA je bila po tem, ko je uprava te agencije leta 2008 sprejela izvedbeno strategijo, izoblikovana evropska mreža za pediatrične raziskave (Enpr-EMA). Zadevna mreža je začela delovati leta 2009 in se redno sestaja od leta 2010 (člen 44).

Decembra 2010 so bili objavljeni izsledki raziskave o vseh obstoječih uporabah zdravil pri pediatrični populaciji v EU[7] (člen 42), na podlagi katerih je bil sestavljen seznam terapevtskih potreb (člen 43).

Marca 2011 je bila spremenjena zbirka podatkov Evropske unije o kliničnih preskušanjih (EudraCT), ki je odtlej na voljo na javno dostopni spletni strani „clinicaltrialregister.eu“. Vključuje informacije, ki se nanašajo na protokol pediatričnih kliničnih preskušanj, vključene v načrte pediatričnih raziskav ali predložene na podlagi člena 46. Informacije v zvezi z izsledki bi morale biti na voljo do konca leta 2013. V ta namen je Komisija leta 2009 objavila navodila glede informacij o pediatričnih kliničnih preskušanjih, ki jih je treba vnesti v EudraCT, in informacij, ki jih mora objaviti EMA.[8] V letih 2012 in 2013 so sledila dodatna pojasnila o vnašanju in objavi informacij o rezultatih[9] ter formatu podatkovnih polj[10] (člen 41). Sponzorji kliničnih preskušanj morajo Agenciji nemudoma predložiti rezultate pediatričnih preskušanj, ki jih mora ta potrditi, in sicer ne glede na to, ali so bili izvedeni v EU ali zunaj nje, da se objavijo na spletni strani „clinicaltrialregister.eu“[11].

Uredba Komisije (ES) št. 658/2007[12] je bila spremenjena leta 2012[13] (člen 49), s čimer je bilo Komisiji omogočeno, da naloži denarne kazni za kršitev pediatrične uredbe.

Kar zadeva označevanje zdravil s pediatrično indikacijo z znakom (člen 32), je Odbor za pediatrijo Komisiji odsvetoval uporabo takega znaka, saj bi lahko starši ali negovalci napačno razumeli njegov natančni pomen. Zato je Komisija leta 2008 zainteresirane strani obvestila, da ne more izbrati znaka.

Če se obstoječe zdravilo v skladu z zahtevami Uredbe odobri za novo pediatrično indikacijo, ga mora imetnik dovoljenja za promet najpozneje v dveh letih dati na trg z zadevno novo pediatrično indikacijo. V ta namen je Agencija leta 2013 vzpostavila register[14], ki vsebuje podatke o upoštevanih rokih (člen 33).

Pediatrična uredba žal še ni bila vključena v Sporazum o Evropskem gospodarskem prostoru, ker se EU s tremi državami povezave EGS-EFTA (Islandijo, Lihtenštajnom in Norveško) še ni dogovorila o ustreznih pogojih prilagoditve, zlasti v zvezi s členom 49(3) Uredbe.

---

6 Sporočilo Komisije – Smernica o obliki in vsebini vlog za soglasje ali spremembo načrta pediatričnih raziskav in prošenj za opustitve ali odloge (UL C 243, 24.9.2008, str. 1).

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

8 UL C 28, 4.2.2009, str. 1.

9 Smernice Komisije – Smernice o vnašanju in objavi informacij o rezultatih kliničnih preskušanj v povezavi z izvajanjem člena 57(2) Uredbe (ES) št. 726/2004 ter člena 41(2) Uredbe (ES) št. 1901/2006 (UL C 302, 6.10.2012, str. 7).

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

11 https://www.clinicaltrialsregister.eu.

12 Uredba Komisije (ES) št. 658/2007 z dne 14. junija 2007 o denarnih kaznih za kršitev nekaterih obveznosti v zvezi z dovoljenji za promet, izdanimi v skladu z Uredbo (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta (UL L 155, 15.6.2007, str. 10).

13 Uredba Komisije (EU) št. 488/2012 z dne 8. junija 2012 (UL L 150, 9.6.2012, str. 68).

14 Register rokov za dajanje zdravil na trg (EMA/137292/2013).

4. GLAVNI DOSEŽKI

4.1. Boljše in varnejše raziskave

Pred začetkom veljavnosti pediatrične uredbe so številne farmacevtke družbe kot svoj ključni trg obravnavale odraslo populacijo. Raziskave v zvezi z morebitno uporabo zdravil za odrasle pri pediatrični populaciji so bile pogosto odrinjene na stranski tir ali se sploh niso obravnavale. Ko so bile z Uredbo družbam naložene obveznosti pregleda vsakega novega zdravila (za odrasle) za morebitno pediatrično uporabo, se je položaj popolnoma spremenil. Povratne informacije, ki so jih predložile družbe, kažejo na temeljito spremembo kulture: podjetja zdaj pediatrični razvoj obravnavajo kot sestavni del celostnega razvoja zdravila.

Ker morajo družbe pripraviti in v sodelovanju z Odborom za pediatrijo obravnavati načrt pediatričnih raziskav, ki ga je treba običajno predložiti najpozneje ob zaključku farmakokinetičnih študij pri odraslih, morajo zadevne družbe že v zgodnji fazi razmisliti o pediatrični uporabi, da se tako izognejo zamudam pri splošnem razvoju zdravila. Ta načrt vključuje raziskovalni in razvojni program, katerega namen je, da se zagotovi zbiranje potrebnih podatkov za odobritev pediatričnih indikacij.

Agencija je do konca leta 2012 dala soglasje za 600 načrtov pediatričnih raziskav (glej preglednico 1). Od tega se jih je 453 nanašalo na zdravila, ki še niso bila dovoljena v EU (člen 7), preostali pa so zadevali nove indikacije za zdravila, zaščitena s patentom (člen 8), ali dovoljenja za promet za pediatrično uporabo (člen 30).

Dogovorjeni načrti zajemajo zelo različne vrste terapevtske uporabe. Prednjačijo endokrinologija, ginekologija, plodnost in metabolizem (11 %), nalezljive bolezni (11 %) in onkologija (11 %), vendar nobeno od področij nima izrazite prednosti (glej preglednico 3).

Da je mogoče upoštevati nove informacije, pridobljene med razvojem zdravila, je treba dogovorjene načrte pediatričnih raziskav spreminjati. Iz statističnih podatkov je razvidno, da je za vsak dogovorjeni načrt predloženih več zahtev za spremembe (glej preglednico 2). Doslej je Odbor sprejel že več mnenj o spremembah kot o prvotnem soglasju glede načrtov raziskav.

Do konca leta 2012 je bilo izvedenih 33 od vseh dogovorjenih načrtov pediatričnih raziskav (glej preglednico 4), s čimer so bila odobrena nova zdravila s posebnimi pediatričnimi indikacijami.

4.1.1. Financiranje Evropske unije v podporo raziskavam

EU podpira raziskave v zvezi s pediatričnimi zdravili v okviru svojega večletnega okvirnega programa za raziskave in tehnološki razvoj. S členom 40 Uredbe je Uniji naložena posebna obveznost financiranja raziskav v zvezi z zdravili, ki niso zaščitena s patentom. Podpora se podeli uspešnim projektom, izbranim z medsebojnim pregledom, ki ga izvedejo neodvisni strokovnjaki na podlagi razpisov za zbiranje predlogov, ki jih redno objavlja Komisija. Da se zagotovi usmeritev sredstev v raziskave najpotrebnejših zdravil, je Odbor za pediatrijo sprejel prednostni seznam zdravilnih učinkovin, ki niso zaščitene s patentom[15], za katere so potrebne študije.

Doslej je 16 projektov, v katere je vključenih vsaj 20 zdravilnih učinkovin, ki niso zaščitene s patentom, prejelo sredstva EU, pri čemer je skupni znesek podpore znašal 80 milijonov EUR (glej Prilogo III).

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

4.1.2. Znanstveno svetovanje

Vložniki lahko agencijo EMA in/ali pristojne nacionalne organe zaprosijo za znanstveno svetovanje glede farmacevtskih, nekliničnih ali kliničnih vprašanj v zvezi z razvojem zdravil. Znanstveno svetovanje je dobro uveljavljen in uspešen postopek odgovarjanja na posebna vprašanja v kateri koli fazi raziskovalnega in razvojnega postopka. Čeprav se vprašanja v zvezi s farmacevtskim, nekliničnim in kliničnim razvojem obravnavajo že v okviru načrta pediatričnih raziskav, sta se od začetka veljavnosti pediatrične uredbe svetovanje v zvezi s pediatričnimi zadevami in pomoč pri pripravi protokola, ki ju brezplačno zagotavlja delovna skupina za znanstveno svetovanje, precej povečala (glej preglednico 5). Za poenostavitev sodelovanja z Odborom za pediatrijo so bili v agenciji EMA izoblikovani skupni postopki.

4.1.3. Klinična preskušanja pri otrocih

Zdravila za uporabo pri otrocih je treba preizkusiti v obliki primernih pripravkov za pediatrično populacijo, da se tako zagotovi varna in učinkovita uporaba. Na splošno se sprejema dejstvo, da se bo na podlagi pediatrične uredbe izvajalo več kliničnih preskušanj pri otrocih. Podatki v podatkovni zbirki EudraCT za zdaj še ne kažejo povečanega števila pediatričnih preskušanj. Njihovo število med letoma 2006 in 2012 je ostalo stabilno, to je povprečno 350 preskušanj na leto z nekaj odstopanji (glej preglednico 6). Vendar je treba poudariti, da je število pediatričnih preskušanj sicer ostalo stabilno, se pa je med letoma 2007 in 2011 zmanjšalo število kliničnih preskušanj pri vseh populacijah.

Poleg tega je bila zbirka EudraCT do nedavnega omejena na pediatrična preskušanja, ki so se začela v EU. Podatki o pediatričnih preskušanjih, vključenih v načrt pediatričnih raziskav, ki se izvajajo zunaj EU, so postali javno dostopni šele spomladi 2011.

Treba je še dodati, da je bil začetek precejšnjega deleža kliničnih preskušanj, vključenih v načrt pediatričnih raziskav, odložen, da bi tako preprečili zamude pri odobritvi zadevnega zdravila za odrasle. Torej bo lahko zbirka EudraCT šele v prihodnjih letih ponudila jasnejši vpogled v učinek pediatrične uredbe na pediatrična preskušanja. Kljub temu lahko opazimo očitno rast števila udeležencev v pediatričnih študijah, zlasti v starostni skupini od 0 do 23 mesecev, ki pred letom 2008 običajno niso bili vključeni v preskušanja (glej preglednico 7). Dejstvo, da so raziskave zasnovane tako, da lahko koristijo novorojenčkom in dojenčkom, je pozitiven znak, saj sta bili to doslej najbolj zapostavljeni skupini.

4.1.4. Izboljšave okvira in usklajevanja

S pediatrično uredbo se spodbuja izoblikovanje celostne mreže strokovnega znanja na pediatričnem področju v EU. V tem okviru je ključnega pomena Odbor za pediatrijo, ki združuje visoko stopnjo strokovnega znanja in sposobnosti.

Zadevni odbor je prispeval k izoblikovanju znanstvenih smernic, ki jih je objavila EMA, in je doslej sklical 22 strokovnih delavnic na temo razvoja zdravil za otroke.

Poleg tega je bila v okviru agencije EMA leta 2009 izoblikovana evropska mreža za pediatrične raziskave (Enpr-EMA). Čeprav je tesno povezana mreža strokovnjakov na področjih bolezni, kot je pediatrična onkologija, obstajala že pred začetkom uporabe Uredbe, Enpr-EMA zagotavlja dodano vrednost s celostnim pristopom, saj združuje nacionalne in evropske mreže, raziskovalce in centre s posebnim strokovnim znanjem za oblikovanje in izvedbo visokokakovostnih študij v zvezi z otroki.

Vendar še vedno ostaja odprto vprašanje, ali to strokovno znanje zagotavlja zadostne zmogljivosti za izvajanje preskušanj s specializiranimi raziskovalnimi parametri v EU. Dobro razvite raziskovalne mreže, ki lahko poenostavijo raziskave, potrebne za izpolnitev zahtev iz načrtov pediatričnih raziskav, delujejo v nekaterih, ne pa v vseh državah članicah.

4.1.5. Mednarodno sodelovanje

Na mednarodni ravni je EMA razvila mednarodne povezave z agencijami za zdravila v Združenih državah Amerike, Kanadi in na Japonskem. Posebej pomembno je sodelovanje z ameriško upravo za hrano in zdravila (US Food and Drug Administration), saj je bila v ZDA že proti koncu 90. let prejšnjega stoletja sprejeta zakonodaja, s katero se je s kombinacijo spodbud in obveznosti spodbujal razvoj zdravil za pediatrično uporabo. To sodelovanje je zelo zanimivo tudi za zainteresirane strani, saj družbam ponuja možnost, da z istimi študijami izpolnijo zakonske zahteve v obeh regijah.

Poleg tega EMA dejavno sodeluje v ureditveni mreži za pediatrična zdravila (Paediatric medicines regulatory network)[16], ki je bila ustanovljena leta 2010 v okviru pobude Svetovne zdravstvene organizacije za boljša zdravila za otroke.

4.2. Več razpoložljivih zdravil za otroke

V 12-letnem obdobju (med letoma 1995 in 2006) je 108 od skupaj 317 indikacij za 262 zdravil, za katera je bilo izdano dovoljenje za promet po centraliziranem postopku, vključevalo pediatrično populacijo. Od začetka veljavnosti pediatrične uredbe je bilo za pediatrično uporabo odobrenih 31 od 152 novih zdravil, od katerih jih je 10 izpolnjevalo pogoje iz člena 7. To je le prvi vtis o učinkih Uredbe, saj se bo to število v prihodnje verjetno povečalo, ker je za precej novih, že odobrenih zdravil izdelan načrt raziskav, katerega izvedba pa je bila odložena, da bi tako preprečili zamude pri odobritvi zdravila za odrasle. Torej bo po pričakovanjih v prihodnjih letih za pediatrično uporabo odobrenih še veliko več od zadevnih 152 novih zdravil.

Letna poročila v zvezi z odloženimi pediatričnimi študijami za odobrena zdravila kažejo, da se načrti pediatričnih raziskav večinoma izvajajo po razporedu. Pediatrične raziskave potekajo enako intenzivno na terapevtskih področjih, kot so onkologija, cepljenje ter imunologija, revmatologija in presajanje.

Poleg tega je bilo do konca leta 2011 odobrenih 72 novih pediatričnih indikacij za že odobrena zdravila, vključno s 30 indikacijami (18 z izdanim dovoljenjem za promet po centraliziranem postopku) na podlagi obveznosti iz člena 8. Hkrati je bilo za pediatrično uporabo odobrenih 26 novih farmacevtskih oblik, vključno z 18 prilagojenimi oblikami za zdravila, za katera je bilo izdano dovoljenje za promet po centraliziranem postopku.

Doslej je bilo podeljeno le eno dovoljenje za promet za pediatrično uporabo. To je manj od prvotnih pričakovanj.

Podroben pregled zdravil, za katera je bilo izdano dovoljenje za promet po centraliziranem postopku, je na voljo v Prilogi II.

– Nagrade in spodbude

Družbe, ki izpolnijo obveznosti, določene z Uredbo, lahko izkoristijo nagrado, ko je zadevno zdravilo odobreno ali so spremenjene informacije o njem. Nagrada je lahko šestmesečno podaljšanje dodatnega varstvenega certifikata (DVC), določenega z Uredbo (ES) št. 469/2009[17], ali – v primeru zdravil sirot – podaljšanje desetletne tržne ekskluzivnosti za zadevno zdravilo na dvanajst let.

---

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

17 Uredba (ES) št. 469/2009 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. maja 2009 o dodatnem varstvenem certifikatu za zdravila (UL L 152, 16.6.2009, str. 1). S to uredbo je bila kodificirana Uredba Sveta (EGS) št. 1768/92.

Doslej ni bila podeljena še nobena nagrada za zdravila sirote. V zvezi s tem je bilo ugotovljeno, da so nekatere družbe umaknile opredelitev zdravila za zdravilo siroto, da so lahko namesto nagrade za zdravila sirote uveljavljale nagrado v zvezi z DVC, ki se zdi ekonomsko privlačnejša. Kar zadeva podaljšanja DVC, so nacionalni patentni uradi v 16 državah članicah do konca leta 2011 podelili šestmesečna podaljšanja za 11 zdravil, s čimer je bilo skupaj podeljenih več kot 100 nacionalnih DVC.

Treba je poudariti, da je bila vrednost nagrade, določene s pediatrično uredbo, dodatno povečana s sodbo Sodišča Evropske unije, ki je jasno navedlo, da ima lahko prvotni certifikat negativno trajanje ali trajanje nič, ki se lahko s podelitvijo podaljšanja na podlagi pediatrične uredbe spremeni v pozitivno.[18]

4.3. Več informacij o zdravilih, ki se uporabljajo za otroke

Da bi izboljšali informacije o uporabi zdravil pri otrocih, člen 45 pediatrične uredbe določa, da morajo družbe, ki imajo podatke o varnosti ali učinkovitosti odobrenih zdravil za pediatrično populacijo, te študije predložiti pristojnim organom. Tako je mogoče zadevne podatke oceniti in po potrebi spremeniti podatke o odobrenem zdravilu. Člen 46 Uredbe še določa, da morajo družbe predložiti tudi na novo pridobljene pediatrične podatke.

Od leta 2008 je bilo predloženih več kot 18 000 poročil o študijah v zvezi s približno 2 200 zdravili, kar kaže na to, da je na ravni družb na voljo veliko pediatričnih informacij.

Poročila o študijah so ocenjevali – in jih še ocenjujejo – pristojni organi v okviru izjemnega projekta delitve dela (glej preglednici 10 in 11). Na podlagi tega so bila za zdravila z nacionalno odobritvijo objavljena poročila o oceni, ki so vključevala več kot 140 zdravilnih učinkovin, v precej primerih pa so bila izdana tudi priporočila za spremembe povzetkov glavnih značilnosti odobrenih zdravil, na podlagi katerih je bilo sprejetih 65 dejanskih sprememb. Do leta 2011 je EMA za zdravila, za katera je bilo izdano dovoljenje za promet po centraliziranem postopku, ocenila vse podatke, predložene na podlagi člena 45, ki so se nanašali na 55 zdravilnih učinkovin, uporabljenih v 61 zdravilih, za katera je bilo izdano tako dovoljenje. Na podlagi ocene so bili spremenjeni povzetki glavnih značilnosti 12 zdravil.

5. PRIDOBLJENE IZKUŠNJE

5.1. Boljši dostop do zdravljenja

Eden izmed izrecnih ciljev pediatrične uredbe je povečati število zdravil, ki se raziskujejo, razvijajo in odobrijo za uporabo pri otrocih, ter zmanjšati nenamensko uporabo zdravil pri pediatrični populaciji.

Glavno orodje za doseganje tega cilja je obveznost, da morajo družbe za vsako na novo razvito zdravilo ali za širitev linije že odobrenega zdravila, ki je še zaščiteno s patentom, izdelati načrt pediatričnih raziskav. Namen načrta je pod nadzorom Odbora za pediatrijo zagotoviti, da se pridobijo potrebni podatki, na podlagi katerih je mogoče določiti pogoje za odobritev zdravila za zdravljenje otrok. Od leta 2008 je bilo odobrenih več kot 600 načrtov pediatričnih raziskav. Vendar je bil doslej izveden le manjši del, saj se jih velika večina še

[18] Sodba z dne 8. decembra 2011 v zadevi Merck Sharp & Dohme proti Deutsches Patent- und Markenamt (C-125/10, še neobjavljena v ZOdl., točka 37): „[Č]e bi se prijava za DVC zavrnila zaradi tega, ker je rezultat izračuna, določenega v členu 13(1) […] [U]redbe[…] [št. 1768/92,] negativno trajanje ali trajanje nič, imetnik osnovnega patenta ne bi mogel pridobiti podaljšanja varstva, ki mu ga daje tak patent, tudi če je izvedel vse študije v skladu z dogovorjenim načrtom pediatričnih raziskav v smislu člena 36 Uredbe št. 1901/2006. Taka zavrnitev bi lahko vplivala na polni učinek Uredbe št. 1901/2006 in bi zato lahko ogrozila cilje, ki jim sledi ta uredba, to je poplačati vloženi trud za oceno pediatričnih učinkov zadevnega zdravila.“

izvaja. Razlog za to so dolgi razvojni cikli za zdravila, ki pogosto trajajo več kot deset let, ob čemer se pediatrične študije skoraj sistematično odlagajo. Tako veliko število odlogov morda sprva ni bilo predvideno, vendar je to zdaj dejansko stanje, saj se je raziskovalni in razvojni program za večino doslej odobrenih zdravil začel pred začetkom veljavnosti Uredbe. Zato pediatričnih zahtev ni bilo mogoče upoštevati od začetka razvoja zdravila.

Čeprav je bilo na podlagi pediatrične uredbe na novo odobrenih nekaj zdravil s pediatričnimi indikacijami, je bil zadevni ureditveni instrument sprejet šele pred kratkim, zato bo za oceno njegovega učinka verjetno potrebno vsaj desetletje. Vendar je z vidika farmacevtskih oblik že mogoče ugotoviti pozitivni učinek.

V zvezi s tem je bilo slišati kritike, da z Uredbo ne bo zagotovljen preboj na področjih posebnih pediatričnih potreb, kot je pediatrična onkologija. Ta trditev se navezuje na dejstvo, da je izhodišče večine načrtov pediatričnih raziskav že obstoječi raziskovalni in razvojni program za zdravilo za odrasle. Tak pristop nujno pomeni, da so zadevna zdravila prednostno usmerjena k stanjem odrasle populacije. Razvijajo se na področjih, na katerih obstaja potreba (ali trg) za odraslo populacijo. Ni nujno, da se potreba odrasle populacije ujema s potrebo pediatrične populacije.

Poleg tega je mogoče na podlagi Uredbe odobriti opustitve, če se bolezen ali stanje, za katero je posebno zdravilo namenjeno, pojavlja le v odrasli populaciji. Tak zakonodajni pristop povzroča trenja v primeru bolezni, ki so posebej značilne za otroke in se pojavljajo samo pri njih. S tem so omejene tudi pristojnosti in možnosti Odbora za pediatrijo pri pregledu načrta pediatričnih raziskav in izdaji soglasja zanj, kar zadeva obseg študij, ki jih Odbor lahko zahteva od vložnikov na podlagi objektivne in znanstveno utemeljene ocene zadevne sestavine.[19]

Te omejitve je treba upoštevati pri presoji učinka, ki bi ga lahko imela Uredba. Poleg tega je treba upoštevati tudi učinek instrumentov, kot je uredba o zdravilih sirotah, saj so na primer vse vrste otroškega raka redke bolezni in torej spadajo na področje uporabe političnega okvira EU za redke bolezni.

Če povzamemo: dosežki, poudarjeni v poglavju 4 tega poročila, in število zdravil z novimi pediatričnimi indikacijami kažejo na nekaj spodbudnih znakov po prvem petletnem obdobju, vendar je za celostne odgovore še prezgodaj.

5.2. Koncept dovoljenja za promet za pediatrično uporabo (DPPU): razočaranje

S pediatrično uredbo je bila uvedena nova vrsta dovoljenja za promet: dovoljenje za promet za pediatrično uporabo (DPPU). Kot spodbuda za izvajanje raziskav v zvezi z morebitno pediatrično uporabo zdravil, ki niso zaščitena s patentom in so bila odobrena za odrasle, se s tem dovoljenjem za promet ponuja osem let ekskluzivnosti podatkov in deset let tržne ekskluzivnosti za katero koli novo zdravilo, ki ni zaščiteno s patentom in je razvito izključno za uporabo pri pediatrični populaciji. Torej je glavni namen koncepta DPPU spodbuditi raziskave v zvezi z obstoječimi zdravili. Ta shema je bila podprta s sredstvi EU prek okvirnega programa EU za raziskave in tehnološki razvoj.

Vendar je bilo doslej podeljeno le eno DPPU, v postopku pa je še nekaj projektov.

Niti panoga niti akademske mreže niso pokazale tolikšnega zanimanja za to možnost, kot je bilo predvideno z Uredbo. Zdi se, da spodbuda v obliki ekskluzivnosti podatkov in tržne ekskluzivnosti za ta zdravila ne učinkuje ali da se tržne niše v tem sektorju trenutno ne štejejo za zadostne, da bi lahko odtehtale ekonomska tveganja, neločljivo povezana s farmacevtskim razvojem. Raziskovalci ne začnejo preskušanj z zdravili, ki so na trgu že več let. Zdi se, da se

[19] Sodba z dne 14. decembra 2011 v zadevi Nycomed proti EMA (T-52/09, še neobjavljena v ZOdl.).

družbe bojijo, da s tržno ekskluzivnostjo ne bo mogoče preprečiti, da bi zdravniki še naprej uporabljali nenamenska cenejša konkurenčna zdravila z isto zdravilno učinkovino ali da bi bila zamenjava za cenejše oblike, ki se uporabljajo za odrasle, izvedena v lekarnah. Poleg tega nacionalna pravila o določanju cen in povračilih v državah članicah pogosto ne omogočajo, da bi bile v pogajanjih o ceni ustrezno upoštevane dodatne raziskave, potrebne za pridobitev DPPU.[20]

V takih okoliščinah koncept DPPU za zdaj ni izpolnil prvotnih pričakovanj.

EMA bo v prihodnje sprejemala načrte pediatričnih raziskav za DPPU, ki bodo vključevali le določene starostne skupine, in ne celotne pediatrične populacije. S tem bo morda mogoče odpraviti nekatere pridržke, ki trenutno ovirajo boljšo uveljavitev koncepta DPPU.

5.3. Ničen vpliv na razvoj za odrasle

Študije pred sprejetjem Uredbe so nakazale teoretično tveganje, da bi se lahko zaradi zahtev v zvezi z raziskavami za otroke na splošno podaljšal proces razvoja zdravil.[21] Uredba se je tega tveganja lotila neposredno. Da bi preprečili morebitne zamude v postopku odobritve zdravil za druge populacije, se z njo dopuščajo odlogi začetka ali dokončanja nekaterih ali vseh ukrepov iz načrta pediatričnih raziskav.

Izkušnje kažejo, da je odlog instrument, ki se široko uporablja, kar pomeni, da je tveganje zamud pri obravnavi vlog za odrasle minimalno. Pojavilo se je nekaj prehodnih težav v primerih, ko so bili ob začetku veljavnosti Uredbe programi za odrasle že izoblikovani, vendar se zdi, da so bile te težave odpravljene.

Sprva je bila izražena zaskrbljenost, da bi se lahko nekatere družbe začele izogibati razvoju novih indikacij, farmacevtskih oblik in poti uporabe zdravila na majhnih trgih in za zdravila z majhno prodajo, da jim tako ne bi bilo treba upoštevati pediatričnih obveznosti na podlagi člena 8 Uredbe. Vendar ni nobenega dokaza za tak učinek. Poleg tega je mogoče še trditi, da je bil tak učinek uravnotežen z morebitnim šestmesečnim podaljšanjem DVC, saj so morda družbe zaradi tega natančneje preučile koristi širitve linije in pri tem upoštevale ekonomsko vrednost pediatrične nagrade.

Kljub temu zainteresirane strani, ki delujejo v panogi, v redkih primerih trdijo, da je bil razvoj novega zdravila odložen ali opuščen zaradi pričakovanih dodatnih stroškov in zahtev, povezanih s pediatričnim razvojem, ali kot posledica takih dodatnih stroškov. Vendar na splošno ni dokazano, da bi Uredba pomembno negativno vplivala na zdravila za druge populacije.

Bolj kot to nekatere skrbi, da bi lahko zahteve iz Uredbe povzročile zamude v postopkih odobritve zdravil samo s pediatričnimi indikacijami, saj je postal zaradi teh zahtev raziskovalni, razvojni in ureditveni postopek za zdravila, ki so že neposredno namenjena otrokom, bolj zapleten. Dodana vrednost predložitve načrta pediatričnih raziskav v teh primerih bo dodatno ocenjena v poročilu leta 2017.

5.4. Izkoriščanje prednosti že obstoječih informacij

Pred sprejetjem pediatrične uredbe se je veliko razpravljalo o tem, koliko študij bodo farmacevtske družbe predložile na podlagi členov 45 in 46. Dejstvo, da so pristojni organi prejeli več kot 18 000 študij, kaže na to, da so družbe že imele veliko pediatričnih informacij.

---

[20] Glej izsledke javnega posvetovanja, ki ga je opravila Komisija pri pripravi tega poročila.

[21] Glej delovni dokument služb Komisije. Predlog uredbe Evropskega parlamenta in Sveta o zdravilih za pediatrično uporabo in spremembah Uredbe (EGS) št. 1768/92, Direktive 2001/83/ES in Uredbe (ES) št. 726/2004. Razširjena ocena učinka (COM(2004) 599 final).

Seveda vse predložene informacije ne izpolnjujejo sodobnih zahtev v zvezi z znanstvenimi podatki in kliničnimi raziskavami, postopek delitve dela pri ocenjevanju informacij pa je precej dolg in zahteva veliko sredstev.

Vendar se je v primerjavi s konceptom DPPU ta shema izkazala za uspešnejšo, kar zadeva učinkovitost, priporočila v zvezi s spremembami povzetkov splošnih značilnosti odobrenih zdravil in izvajanje zadevnih sprememb. Komisija je člena 45 in 46 med javnimi posvetovanji poimenovala „skrita bisera“ Uredbe.

Ena izmed pomanjkljivosti, ki še ni bila odpravljena, je odpor imetnikov dovoljenj za promet do prostovoljne posodobitve povzetka glavnih značilnosti zdravila. Vendar Uredba vključuje mehanizme za premagovanje takega odpora, saj je z njo pristojnim organom omogočeno, da neposredno posodobijo povzetek in na podlagi tega spremenijo dovoljenje za promet. Poleg tega je imetnikom dovoljenja za promet s členom 23 Direktive 2001/83/ES[22] in členom 16 Uredbe (ES) št. 726/2004[23] naloženo, da morajo informacije o zdravilu posodabljati v skladu z najnovejšimi znanstvenimi spoznanji. Čeprav bi morali imeti prednost pristopi na podlagi sodelovanja, bo mogoče treba uporabiti tudi izvršilna orodja, če družbe ne bodo presegle svojih zadržkov.

Na splošno je bil z zahtevami iz členov 45 in 46 zagotovljen učinkovit in primeren instrument za zbiranje in ocenjevanje obstoječih pediatričnih študij.

5.5. Klinična preskušanja pri otrocih

Na splošno se sprejema dejstvo, da se bo na podlagi pediatrične uredbe izvajalo več kliničnih preskušanj pri otrocih, vendar je treba njene cilje doseči, ne da bi otroke vključevali v nepotrebna klinična preskušanja.

Še posebej občutljive so najmlajše pediatrične podskupine, ki vključujejo tudi novorojenčke. Nenehni izziv bo uravnoteženje terapevtskih potreb teh starostnih skupin z njihovo posebno ranljivostjo, ko gre za presojo in odločanje o primernosti posebnih kliničnih preskušanj ali posebnih parametrov študij v tej starostni podskupini. Zato ves čas potekajo prizadevanja za preučitev alternativnih sredstev, na primer uporabe ekstrapolacije, modeliranja in simulacijskih tehnik, da bi tako čim bolj zmanjšali število udeležencev v študijah. Odbor za pediatrijo si dejavno prizadeva za poenostavitev razvoja in uporabe takih sredstev, vključno z neobičajno obliko preskušanja.

Še en izziv je, kako se izogniti podvajanju preskušanj za različne načrte pediatričnih raziskav različnih vložnikov. Od družb, ki začenjajo razvoj zdravila na podobnih področjih, se lahko na podlagi dogovorjenega načrta pediatričnih raziskav zahteva izvedba študij s podobnimi parametri. Čeprav bi bilo zelo zaželeno sodelovanje med njimi, ki je bilo v redkih primerih tudi doseženo, tak pristop pogosto trči ob razumljiv odpor družb do tega, da bi v zgodnjih fazah razvoja zdravila podatke delile s konkurenti in sodelovale v neposrednih primerjavah. To bi lahko privedlo do konkurence med družbami pri iskanju raziskovalcev in udeležencev v študiji ter do podvajanj preskušanj, ki so z znanstvenega in etičnega vidika nepotrebna.

Odbor za pediatrijo ima možnost opustitve zahtev v zvezi s pediatričnim preskušanjem, če neko zdravilo v primerjavi z obstoječimi zdravljenji ne prinaša posebne terapevtske koristi za pediatrične bolnike, tudi ko je zdravilo že odobreno (člen 11). Vendar ta možnost ne ponuja

---

22 Direktiva 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini (UL L 311, 28.11.2001, str. 67).

23 Uredba (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o postopkih Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in veterinarsko uporabo ter o ustanovitvi Evropske agencije za zdravila (UL L 136, 30.4.2004, str. 1).

rešitve za zgodnje faze razvoja zdravila, ko mora Odbor zagotavljati enako obravnavanje in nediskriminatorne pristope.

Ključni element za izogibanje takim nepotrebnim preskušanjem je preglednost v zvezi s preskušanji, ki še potekajo ali so že končana. Položaj se še naprej spremlja.

Nazadnje je v interesu EU, da se pediatrična preskušanja, ki se izvajajo na podlagi načrtov pediatričnih raziskav, opravijo v EU. To ni toliko povezano s standardi, ki jih je treba upoštevati pri njihovi izvedbi, saj morajo biti pri kliničnih preskušanjih zunaj EU izpolnjene etične in znanstvene zahteve, postavljene z določbami EU o kliničnih preskušanjih[24], kot pa z dejstvom, da je mogoče s študijami, izvedenimi v EU, bolnikom zagotoviti hiter dostop do inovativnih zdravil. Trenutno ni na voljo dovolj podatkov o razmerju med pediatričnimi preskušanji, izvedenimi v EU in zunaj nje. Vendar se pričakuje, da bo posodobitev funkcij podatkovne zbirke EudraCT pripomogla k povečanju količine razpoložljivih podatkov za drugo poročilo leta 2017.

5.6. Širjenje novic – zagotavljanje novih informacij bolnikom in zdravstvenim delavcem

Za uspeh Uredbe ni dovolj, da se le zberejo podatki o uporabi posebnih zdravil pri pediatrični populaciji, temveč je treba te podatke tudi ustrezno posredovati pediatrom, ki jih nato primerno uporabijo pri vsakodnevnem delu v korist svojih bolnikov.

V zvezi s tem nekatere študije, objavljene v zdravniški literaturi, kažejo na to, da del zdravnikov ne priznava dejanskega obsega nenamenskih zdravil, ki se predpisujejo otrokom. Poleg tega je mogoče na podlagi trditev sklepati, da na navade zdravnikov pogosto močno vplivajo osebne izkušnje, na katere se opirajo bolj kot na dokazane informacije za pediatrično zdravilo.[25]

V teh študijah pri posploševanju morda ni bila upoštevana različnost zdravstvenih delavcev, katerih dovzetnost se močno spreminja glede na njihovo delovno okolje in posebna področja specializacije. Hkrati bi lahko take ugotovitve kazale na pomembno oviro pri uresničevanju cilja pediatrične uredbe.

Zdi se, da so pristojni nacionalni organi in organizacije zdravstvenih delavcev najbolje usposobljeni za razmislek o ustreznih načinih, kako zagotoviti primeren pretok informacij. Nekatere države članice so že vzpostavile nekaj orodij za učinkovito in uspešno komunikacijo z zdravstvenimi delavci, na primer na rednih sestankih, s spletnimi sistemi širjenja informacij ali z nacionalnimi obrazci.

5.7. Ali je breme večje od nagrad?

Pediatrična uredba farmacevtskim družbam z obveznostjo v zvezi z raziskavami o zdravilih za uporabo pri otrocih nedvomno nalaga precejšnje dodatno breme. Vendar je bil tak pristop sprejet zato, ker se je izkazalo, da samo tržne sile ne zadostujejo za spodbuditev ustreznih raziskav.

Z Uredbo je družbam naloženo, da morajo v zgodnji fazi razvoja zdravila predložiti načrte pediatričnih raziskav. Vendar je mogoče raziskave v zvezi z nekaterimi zdravilnimi učinkovinami pozneje opustiti, če nadaljnje študije ne pokažejo možnosti na področju varnosti in učinkovitosti zdravila. Na vsako uspešno odobreno zdravilo jih je veliko takih, za katera se postopki ne dokončajo.

---

[24] Direktiva 2001/20/ES Evropskega parlamenta in Sveta o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z izvajanjem dobre klinične prakse pri kliničnem preskušanju zdravil za ljudi (UL L 121, 1.5.2001, str. 34).

[25] Petletno poročilo Evropski komisiji (glej sprotno opombo 3), stran 41.

Tako vsi dogovorjeni načrti pediatričnih raziskav ne bodo izvedeni, saj se lahko družbe odločijo za ustavitev razvoja teh zdravil za odrasle. Prezgodaj je še za pridobitev zanesljivih statističnih podatkov, na podlagi katerih bi bilo mogoče ugotoviti razmerje med izvedenimi in neizvedenimi načrti pediatričnih raziskav, vendar v trenutnem okviru vsi dogovorjeni načrti ne privedejo do odobrenega zdravila s pediatrično indikacijo.

Z vidika učinkovitosti to pomeni nekaj nepotrebnega truda, vloženega v zbiranje in pregledovanje načrtov pediatričnih raziskav. Dodatno je treba preučiti vprašanje, koliko je mogoče to pomanjkljivost izravnati s koristmi, ki jih prinaša zgodnja predložitev, s katero se zagotovi, da pediatrični razvoj poteka gladko v skladu s celostnim razvojem zdravila.

Dodatno zaskrbljenost vzbujajo številne spremembe načrtov pediatričnih raziskav. Iz podatkov izhaja, da je treba skoraj vse načrte vsaj enkrat spremeniti. Vendar s konceptualnega vidika to ni presenetljivo, če upoštevamo zgodnjo predložitev načrtov pediatričnih raziskav, dolgotrajnost razvoja zdravil za odrasle in otroke ter precejšnje odobrene odloge. Raziskovalni in razvojni načrt je treba pogosto prilagoditi ali spremeniti, da se upoštevajo prvi izsledki. Spremembe so mogoče tudi zaradi težav pri pridobivanju udeležencev ali potrebnih oblikovnih sprememb pri preskušanju. Čeprav se priznava, da je treba poglavitne spremembe ali prilagoditve načrta obravnavati v sodelovanju z Odborom za pediatrijo, to ni tako očitno v zvezi z manjšimi spremembami. V tem okviru je bilo večkrat izraženo nezadovoljstvo glede ravni podrobnosti, ki jo zahteva EMA. V preteklih petih letih sta si EMA in Odbor za pediatrijo prizadevala za zagotovitev delne prilagodljivosti načrtov, da se tako omogoči manevrski prostor za upoštevanje negotovosti v zvezi z nekaterimi parametri preskušanja.

Komisija namerava vsekakor revidirati svoje sporočilo o obliki in vsebini vlog za soglasje ali spremembo načrta pediatričnih raziskav, da bi upoštevala pridobljene izkušnje, vključno s številnimi prošnjami za spremembe.

Kar zadeva pozitivne učinke, je mogoče ugotoviti, da družbe zaprošajo za nagrade, določene z Uredbo za izravnavo dodatnega bremena, zlasti za šestmesečno podaljšanje dodatnega varstvenega certifikata. Ekonomska vrednost nagrade je odvisna od prometa, ustvarjenega z zadevnim zdravilom. Če so zdravila zelo uspešna, je lahko vrednost precejšnja, pri nišnih zdravilih pa je učinek majhen.

Poglobljena ocena ekonomskega vpliva bo vključena v poročilo leta 2017, da bi tako opredelili, kakšno je ravnotežje med bremenom, nagradami in koristmi za javno zdravje.

6. OBETI – SE BO PRAVLJICA KMALU KONČALA?

Naslov tega poročila je „Boljša zdravila za otroke – od zamisli do uresničitve“. Bralci bi lahko sklepali, da bi bilo na podlagi zgornje ocene na konec primerneje dodati vprašaj. Očitno je, da je za dokončne ugotovitve še prezgodaj. Kljub več kot petletnim izkušnjam se bo resnični vpliv Uredbe na zdravje otrok pokazal šele čez čas, saj se izkušnje zbirajo v daljšem časovnem obdobju.

Kljub temu se kaže nekaj spodbudnih znamenj. Pediatrični razvoj je odslej bolje vključen v celostni razvoj zdravil v EU. Odobrenih in danih na voljo bolnikom je bilo kar nekaj novih zdravil s pediatričnimi indikacijami in v farmacevtskih oblikah, primernih za zadevno starost. Veliko dogovorjenih načrtov pediatričnih raziskav kaže na to, da se obravnavajo še druga zdravila.

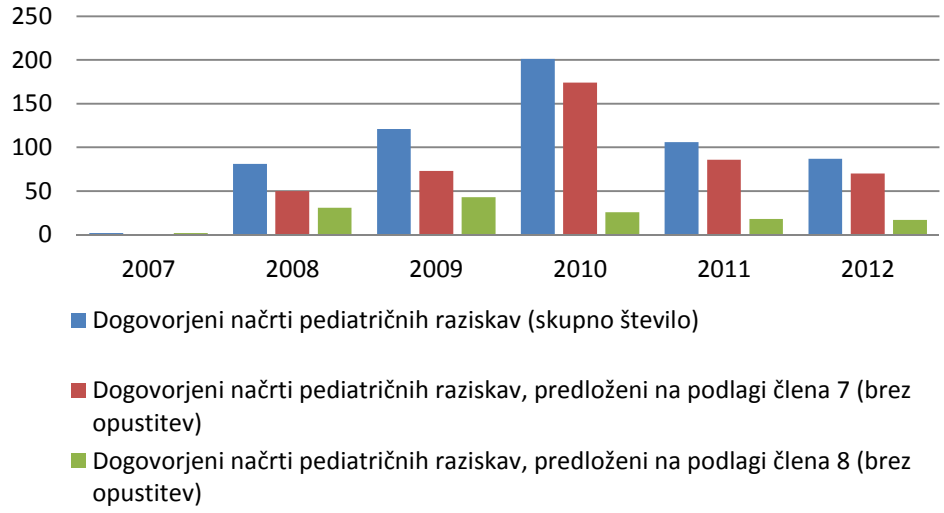
Vendar je treba poudariti, da od Uredbe ni mogoče pričakovati rešitve za vse težave. Je pa zato pomemben dejavnik za spodbuditev izboljšanja položaja mladih bolnikov.

Nazadnje se je v zadnjih petih letih jasno pokazalo tudi nekaj šibkih točk in pomanjkljivosti. Podrobno je treba spremljati njihov vpliv na splošno učinkovitost Uredbe. Komisija namerava na podlagi zgoraj izpostavljenih ukrepov skupaj z agencijo EMA prilagoditi trenutno izvajanje.

Čeprav boljša zdravila za otroke še niso resničnost, bi si morale vse vpletene zainteresirane strani prizadevati za to, da bo ta zakonodajni akt usmerjen v večje dobro otrok. V poročilu leta 2017 se namreč razprava ne bi smela osredotočati na vprašanje, ali je treba naslovu poročila dodati vprašaj, temveč na to, ali bi mu bilo treba namesto tega dodati klicaj!

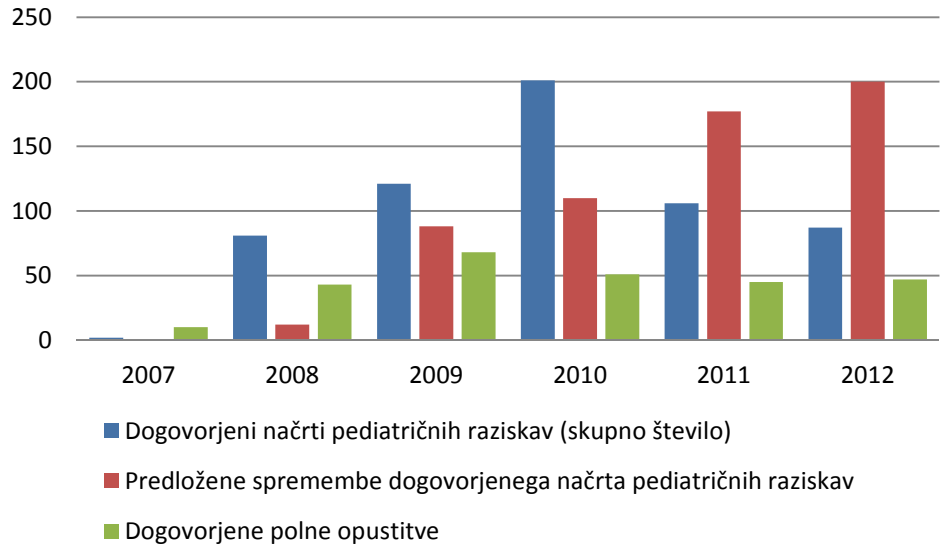
PRILOGA I – Številke in preglednice

Preglednica 1: Dogovorjeni načrti pediatričnih raziskav (2007–2012)



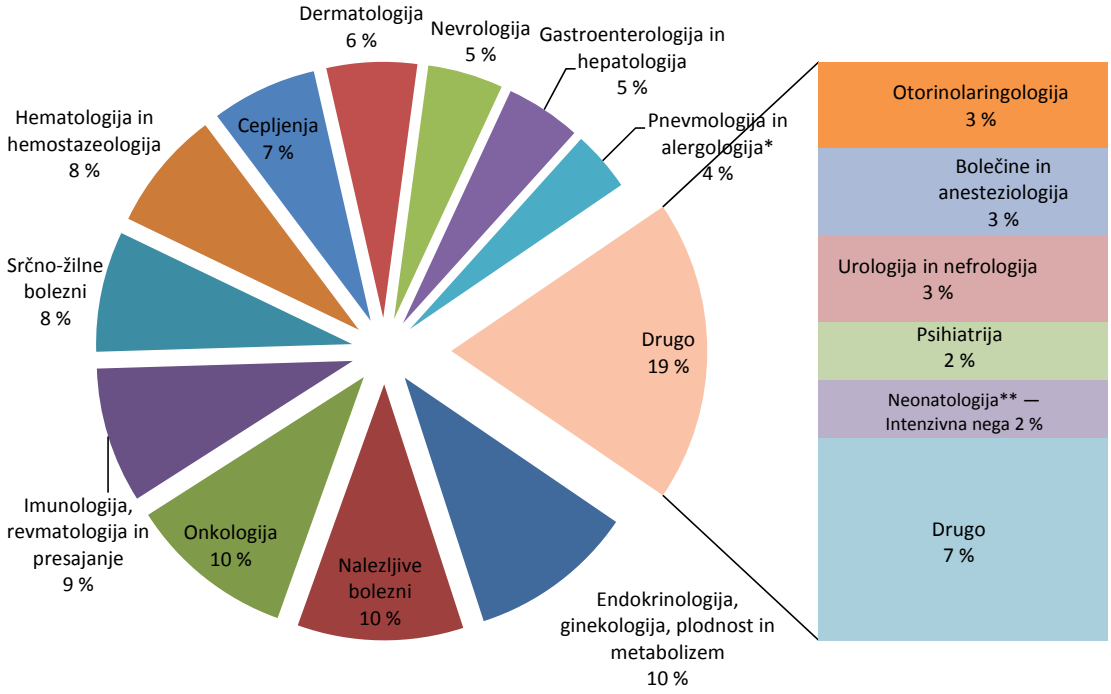
Vir: Pediatrična podatkovna zbirka agencije EMA. Število dogovorjenih načrtov pediatričnih raziskav se ujema z odločitvami te agencije.

Preglednica 2: Dogovorjeni načrti pediatričnih raziskav v primerjavi s polnimi opustitvami in spremembami (2007–2012)



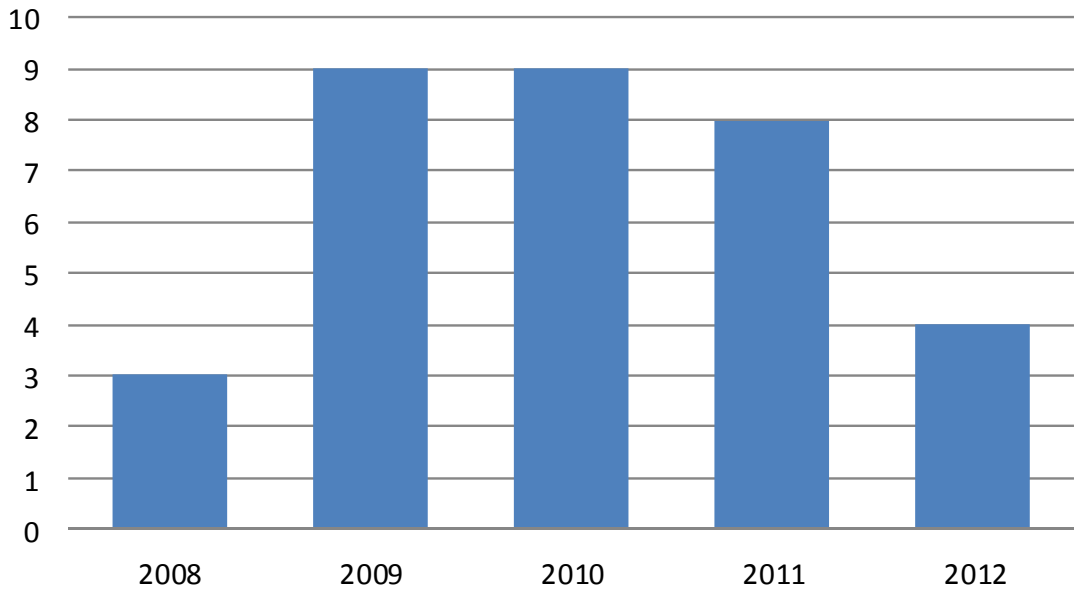
Vir: Pediatrična podatkovna zbirka agencije EMA. Število dogovorjenih načrtov pediatričnih raziskav in opustitev se ujema z odločitvami te agencije.

Preglednica 3: Terapevtska področja, vključena v načrte pediatričnih raziskav (2007–2011)



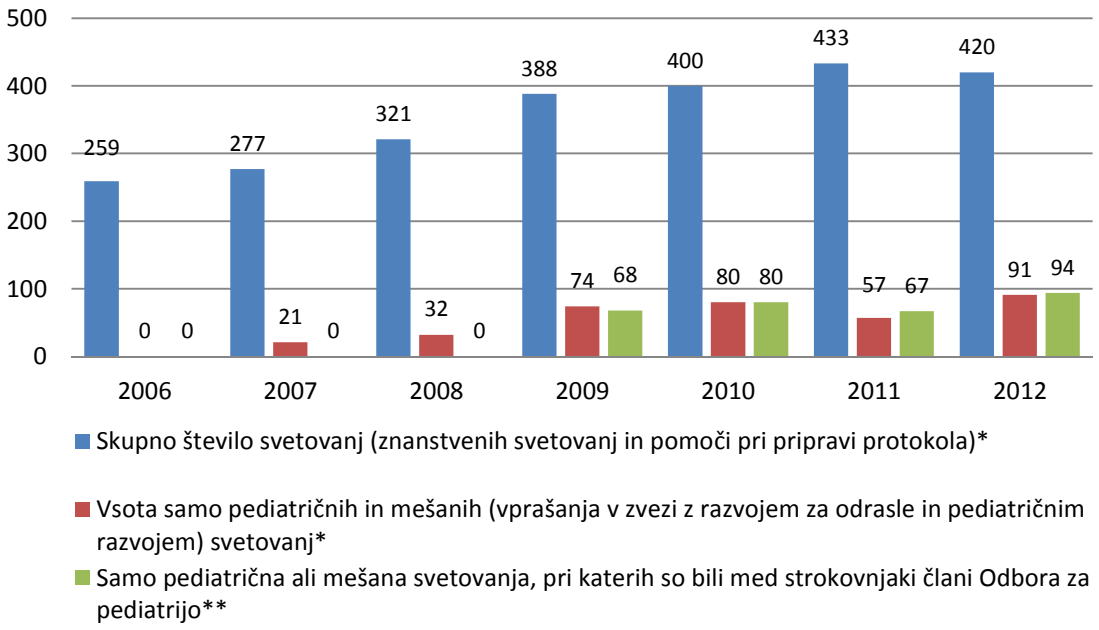
Vir: Pediatrična podatkovna zbirka agencije EMA. * Brez alergenov. ** Vloge, ki zadevajo le uporabo pri novorojenčkih.

Preglednica 4: Število mnenj o skladnosti, ki jih je na leto sprejel Odbor za pediatrijo



Vir: Pediatrična podatkovna zbirka agencije EMA.

Preglednica 5: Znanstveno svetovanje in pomoč pri pripravi protokola, vključno z nadaljnjim spremljanjem (ki ju na leto opravita delovna skupina za znanstveno svetovanje in Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini)



Vir: Podatkovne zbirke agencije EMA. * Leto dopisa o svetovanju. ** Leto začetka postopka.

Preglednica 6: Pediatrična klinična preskušanja po letih odobritve

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Pediatrična preskušanja (število)	254	316	355	342	404	379	334	332
Pediatrična preskušanja, vključena v dogovorjene načrte pediatričnih raziskav*	2	1	2	6	16	30	76	76
Delež pediatričnih preskušanj, vključenih v dogovorjene načrte pediatričnih raziskav, glede na vsa pediatrična preskušanja*	1 %	0 %	1 %	2 %	4 %	8 %	23 %	23 %
Skupno število preskušanj (pri odraslih in/ali otrocih)	3 350	3 979	4 749	4 512	4 445	4 026	3 809	3 698
Delež pediatričnih preskušanj glede na	8 %	8 %	7 %	8 %	9 %	10 %	9 %	9 %

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
vsa preskušanja								

Vir: Skladišče podatkov EudraCT na podlagi predhodno opredeljene poizvedbe z dne 6. marca 2013, ob čemer se v primeru več kot ene države članice šteje le prvo odobreno preskušanje.

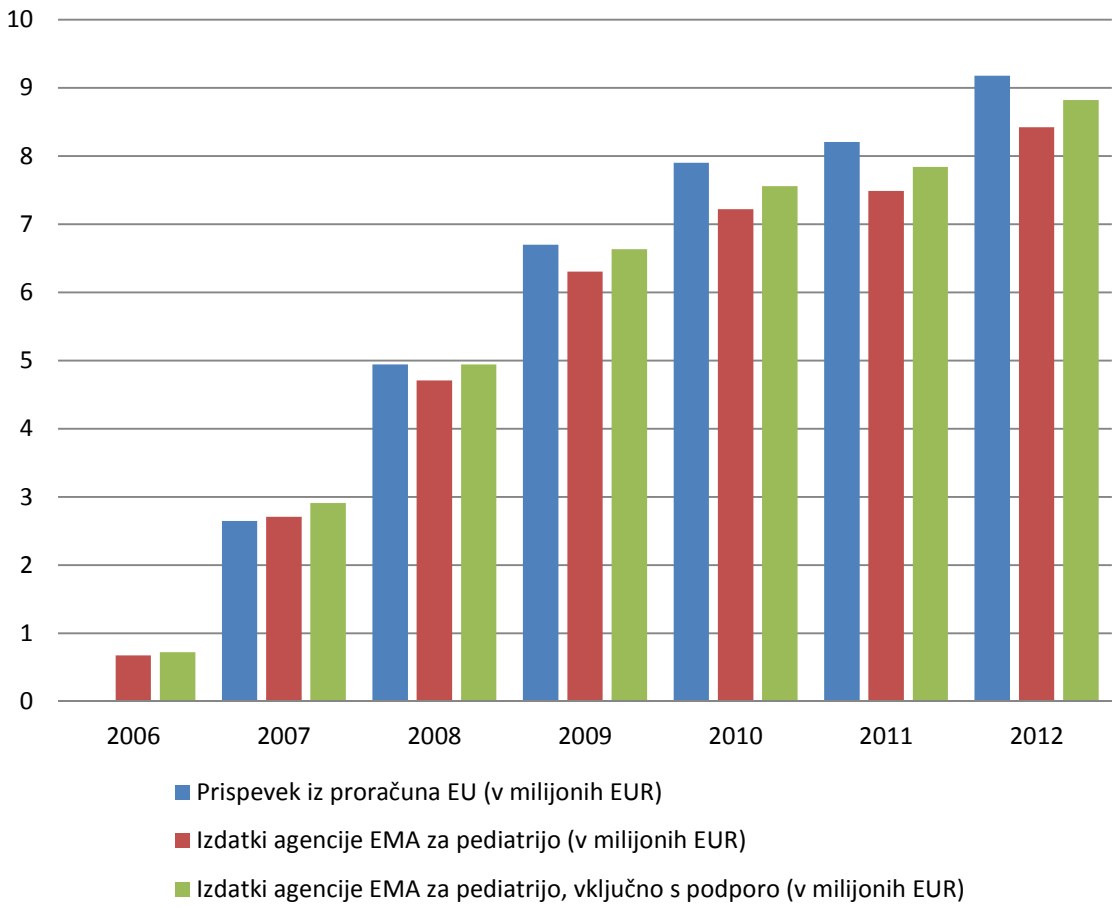
* Za te delne informacije morajo sponzorji uporabiti obrazec za vlogo za klinično preskušanje, ki je na voljo šele od novembra 2009 in se uporablja z različico 8 EudraCT (na voljo od leta 2011).

Preglednica 7: Število otrok, vključenih v klinična preskušanja

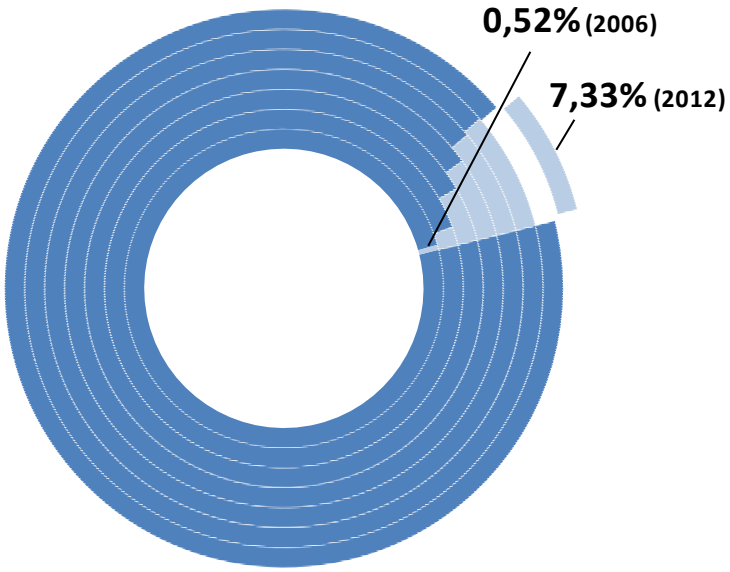
Število udeležencev	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Nedonošenčki	0	0	0	207	82	2 281	1 712
Novorojenčki	0	0	5	64	169	1 105	1 172
Dojenčki in mali otroci	330	21	20	59	351	2 788	3 141
Otroci	2 142	181	200	2 230	2 055	10 325	20 677
Mladostniki	368	111	205	1 577	2 861	9 054	13 193
Skupaj	**2 840**	**313**	**430**	**4 137**	**5 517**	**25 553**	**39 895**
Referenca: število pediatričnih preskušanj	316	355	342	404	379	334	332

Vir: Skladišče podatkov EudraCT na podlagi predhodno opredeljene poizvedbe z dne 6. marca 2013, ki je bila spremenjena tako, da so bila izključena „imunološka zdravila“.

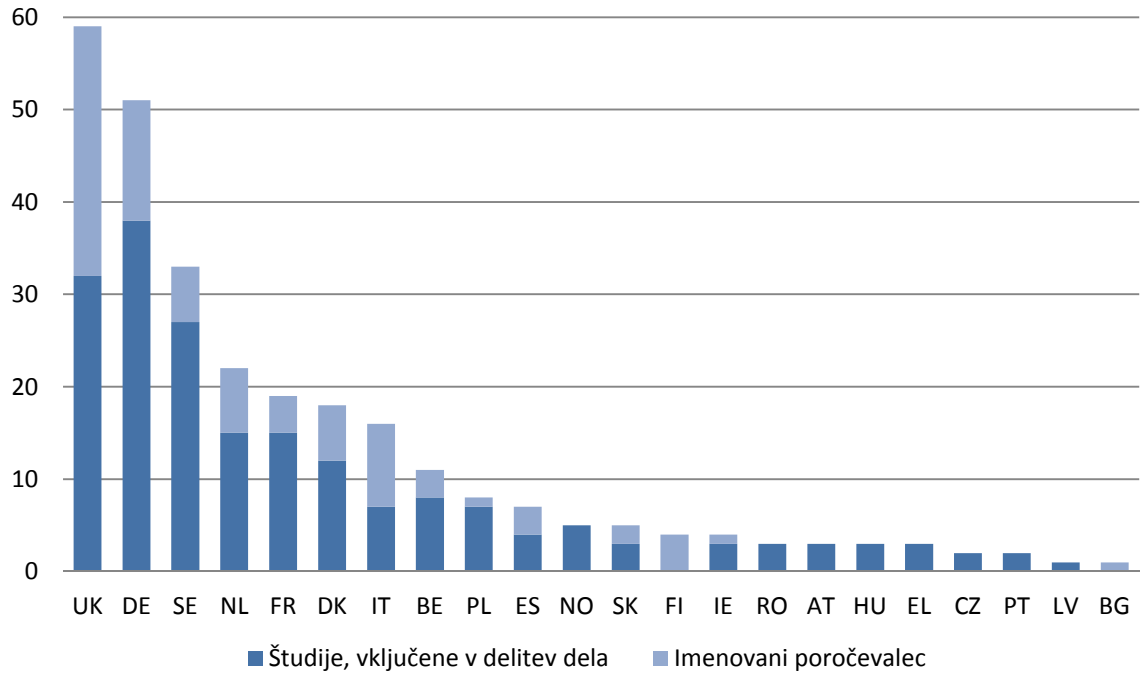
Preglednica 8: Prispevek za pediatrično uredbo iz proračuna EU in izdatki agencije EMA



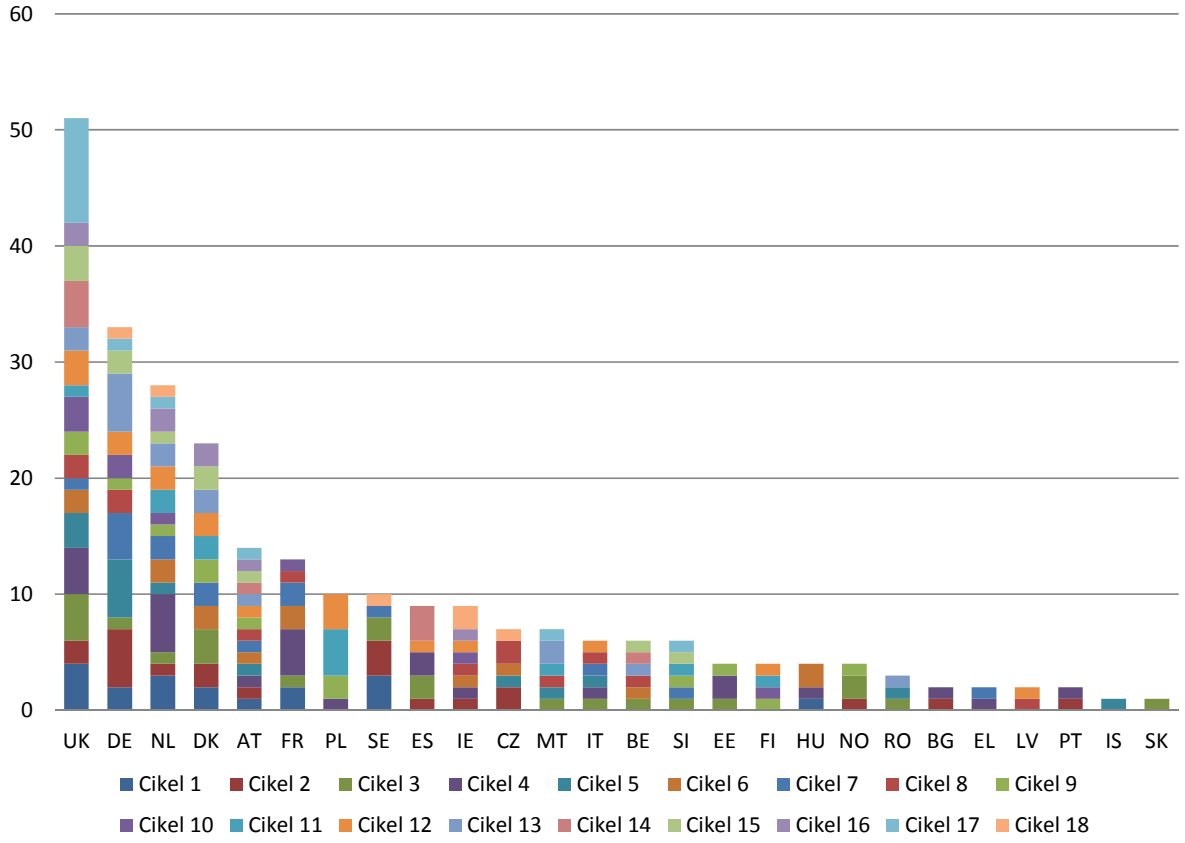
Preglednica 9: Delež človeških virov Evropske agencije za zdravila, ki je delal na pediatričnem področju od leta 2006 (notranji krog) do leta 2012 (zunanji krog)



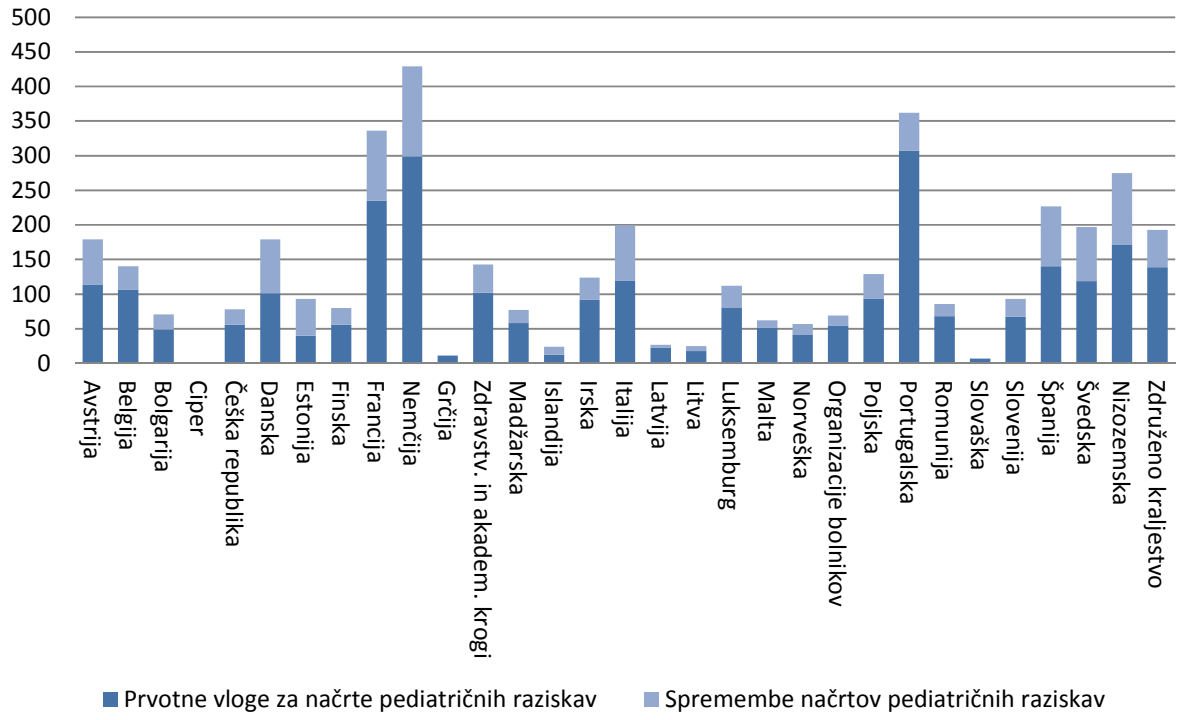
Preglednica 10: Države članice, ki so imele vlogo poročevalk pri oceni študij, predloženih v skladu s členom 46 (postopki delitve pediatričnega dela)



Preglednica 11: Države članice, ki so imele vlogo poročevalk pri oceni študij, predloženih v skladu s členom 45 (postopki delitve pediatričnega dela)



Preglednica 12: Države članice, ki so imele vlogo poročevalk/medsebojnih pregledovalk v postopkih Odbora agencije EMA za pediatrijo (prvotni načrti pediatričnih raziskav/opustitev ali sprememba dogovorjenega načrta pediatričnih raziskav)



PRILOGA II – Podroben pregled zdravil za pediatrično uporabo, za katera je bilo po začetku veljavnosti pediatrične uredbe izdano dovoljenje za promet po centraliziranem postopku

Preglednica 13: Zdravila, za katera je bilo od leta 2007 izdano dovoljenje za promet po centraliziranem postopku in vključujejo pediatrično indikacijo

Zdravilne učinkovine	Trgovsko ime	Leto odobritve	Ali so morale biti ob prvi odobritvi izpolnjene določbe pediatrične uredbe?	Ali je indikacija samo pediatrična ali „mešana“ (za odrasle in otroke)?
Retapamulin	Altargo	2007	ne	mešana
Nelarabin	Atriance	2007	ne	mešana
Cepivo proti humanim papiloma virusom (tipov 16 in 18)	Cervarix	2007	ne	mešana
Hidroksokobalamin	Cyanokit	2007	ne	mešana
Idursulfaza	Elaprase	2007	ne	mešana
Gadoversetamid	Optimark	2007	ne	mešana
Brezvodni betain	Cystadane	2007	ne	mešana
Stiripentol	Diacomit	2007	ne	samo pediatrična
Mekasermin	Increlex	2007	ne	samo pediatrična
Rufinamid	Inovelon	2007	ne	mešana
Hidroksikarbamid	Siklos	2007	ne	mešana
Humani normalni imunoglobulin (i.v. Ig)	Flebogamma DIF	2007	ne	mešana
Flutikazonfuroat	Avamys	2008	ne	mešana
Humani normalni imunoglobulin	Privigen	2008	ne	mešana
Lakozamid	Vimpat	2008	ne	mešana
Mikafungin	Mycamine	2008	ne	mešana
Sapropterin	Kuvan	2008	ne	mešana

Zdravilne učinkovine	Trgovsko ime	Leto odobritve	Ali so morale biti ob prvi odobritvi izpolnjene določbe pediatrične uredbe?	Ali je indikacija samo pediatrična ali „mešana" (za odrasle in otroke)?
Sugamadeks	Bridion	2008	ne	mešana
Tokofersolan d-alfa tokoferil polietilen glikol sukcinat	Vedrop	2009	ne	samo pediatrična
Mifamurtid	Mepact	2009	ne	mešana
Rilonacept	Rilonacept Regeneron	2009	ne	mešana
Takrolimus	Modigraf	2009	ne	mešana
Konjugirano cepivo s pnevmokoknimi polisaharidi (adsorbirano)	Synflorix	2009	ne	samo pediatrična
Kanakinumab	Ilaris (načrt pediatričnih raziskav še ni končan)	2009	da	mešana
Konjugirano cepivo s pnevmokoknimi polisaharidi (13-valentno, adsorbirano)	Prevenar 13 (načrt pediatričnih raziskav še ni končan)	2009	da	samo pediatrična
Konjugirano cepivo proti meningokokom skupin a, c, w135 in y	Menveo	2010	da	mešana
Velagluceraza alfa	Vpriv (načrt pediatričnih raziskav še ni končan)	2010	da	mešana
Cepivo proti gripi (z živimi oslabljenimi virusi, nosno)	Fluenz (opustitev)	2011	da	samo pediatrična
Zaviralec C1, humani	Cinryze (načrt pediatričnih raziskav še ni končan)	2011	da	mešana
Dihidroartemisinin in piperakin fosfat	Eurartesim (načrt pediatričnih raziskav še ni končan)	2011	da	mešana
Midazolam	Buccolam	2011	da (DPPU)	samo pediatrična
Everolimus	Votubia (načrt pediatričnih raziskav še ni končan)	2011	da	mešana
Tobramicin	Tobi Podhaler (načrt pediatričnih raziskav še ni končan)	2011	da	mešana
Nomegestrol / estradiol	Ioa, Zoely	2011	da	mešana
Kolistimetat natrij	Colobreathe	2012	da	mešana
Merkaptopurin	Xaluprine	2012	ne	mešana
Catridekakog	NovoThirteen	2012	da	mešana
Efavirenz	Efavirenz Teva	2012	ne	mešana
Ivakaftor	Kalydeco	2012	da	mešana

Zdravilne učinkovine	Trgovsko ime	Leto odobritve	Ali so morale biti ob prvi odobritvi izpolnjene določbe pediatrične uredbe?	Ali je indikacija samo pediatrična ali „mešana" (za odrasle in otroke)?
Desloratadin	Desloratadine ratiopharm	2012	ne	mešana
Desloratadin	Desloratadine Actavis	2012	ne	mešana
Perampanel	Fycompa	2012	da	mešana

Preglednica 14: Seznam zdravil, za katera je bilo izdano dovoljenje za promet po centraliziranem postopku in katerih terapevtska indikacija je bila razširjena ali spremenjena za pediatrično populacijo

Zdravilne učinkovine	Trgovsko ime	Leto	Predmet razširitve
Levetiracetam	Keppra	2007/ 2009	Razširitev indikacije zaradi vključitve dodatne terapije pri zdravljenju primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih, starih najmanj 12 let, z idiopatsko generalizirano epilepsijo; razširitev indikacije zaradi vključitve dodatnega zdravljenja pri napadih parcialnega izvora s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri otrocih, starih od enega meseca do manj kot štiri leta.
Konjugirano pnevmokokno saharidno cepivo, adsorbirano	Prevenar	2007	Razširitev indikacije zaradi vključitve novih informacij o učinkovitosti proti boleznim, ki jih povzročajo serotipi 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F in 23F bakterije *Streptococcus pneumoniae* pri vnetju srednjega ušesa (*otitis media*); razširitev indikacije z aktivne imunizacije proti bakterijski pljučnici na aktivno imunizacijo proti pljučnici.
Infliksimab	Remicade	2007	Razširitev indikacije zaradi vključitve zdravljenja močno izražene Chronove bolezni pri otrocih, starih od šest do 17 let.
Darbepoetin alfa	Aranesp	2007	Razširitev indikacije za bolnike s kronično odpovedjo ledvic, saj je bila pred tem uporaba zdravila Nespo omejena na pediatrične bolnike, stare najmanj 11 let.
Fosamprenavir	Telzir	2007	Razširitev indikacije zdravila Telzir, ki se v kombinaciji z ritonavirjem uporablja za zdravljenje odraslih, okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1), z navedbo, da se uporablja tudi v kombinaciji z drugimi protivirusnimi zdravili, s čimer se vključijo pediatrične populacije.
Lamivudin/zidovudin	Combivir	2007	Razširitev indikacije zaradi vključitve pediatričnih bolnikov in nadomestitev filmsko obloženih tablet s filmsko obloženimi tabletami z zarezo.
Desloratadin	Aerius	2007	Razširitev indikacije, na podlagi katere se navedba „kronična idiopatska urtikarija" spremeni v „urtikarija".
Inzulin glulizin	Apidra	2007	Razširitev indikacije, da se na podlagi rezultatov dveh pediatričnih študij vključijo šestletniki in starejši otroci.
Cepivo proti humanim papiloma virusom (tipov 6, 11, 16 in 18)	Gardasil	2008	Razširitev indikacije zaradi vključitve preprečevanja vaginalnih displastičnih lezij visoke stopnje (VaIN 2/3).

Zdravilne učinkovine	Trgovsko ime	Leto	Predmet razširitve
(rekombinantno, adsorbirano)			
Adalimumab	Humira	2008/ 2011	Razširitev indikacije zaradi vključitve zdravljenja aktivnega poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri mladostnikih, starih od 13 do 17 let; razširitev indikacije zaradi vključitve zdravljenja aktivnega poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri pediatrični populaciji v starosti od 4 do 12 let.
Kaspofungin	Cancidas	2008	Razširitev indikacije zaradi vključitve pediatrične populacije.
Etanercept	Enbrel	2008/ 2011	Razširitev indikacije zaradi vključitve zdravljenja kronične hude psoriaze v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 let, pri katerih ni mogoče zagotoviti ustreznega obvladovanja bolezni ali so preobčutljivi na druge sistemske terapije ali fototerapije; razširitev indikacije zaradi vključitve nižje starostne skupine za poliartikularni juvenilni idiopatski artritis, pri čemer se navedba „starejših od štirih let" nadomesti z navedbo „starejših od dveh let".
Miglustat	Zavesca	2009	Razširitev indikacije zaradi vključitve zdravljenja progresivnih nevroloških manifestacij Niemann-Pickove bolezni tipa C pri odraslih in otrocih.
Takrolimus	Protopic	2009	Razširitev indikacije na „vzdrževalno zdravljenje", v zvezi s čimer sta bili izvedeni po ena študija pri odraslih in pediatričnih bolnikih.
Tipranavir	Aptivus	2009	Razširitev indikacije zaradi vključitve zdravljenja okužbe z virusom HIV-1 pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se že zdravili s številnimi drugimi zaviralci proteaze, na katere pa je bil virus odporen.
Omalizumab	Xolair	2009	Razširitev indikacije na otroke, stare od šest do manj kot 12 let, kot dodatek k terapiji za boljše obvladovanje astme, ki jo povzroča alergija.
Aripiprazol	Abilify	2009	Razširitev indikacije zaradi vključitve zdravljenja shizofrenije pri mladostnikih, starih 15 let in več.
Peginterferon alfa-2b	PegIntron	2009	Razširitev indikacije kombinirane terapije s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom, da se vključi zdravljenje pediatrične populacije.
Ribavirin	Rebetol	2009	Razširitev indikacije kombinirane terapije s peginterferonom alfa-2b in ribavirinom, da se vključi zdravljenje pediatrične populacije.
Abatacept	Orencia	2010	Razširitev indikacije zaradi vključitve zdravljenja zmernega do hudega poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri pediatričnih bolnikih, starih šest let in več, ki se niso zadostno odzvali na druga imunomodulirajoča zdravila (DMARD), med drugim na vsaj en zaviralec faktorja tumorske nekroze.
Atazanavir sulfat	Reyataz	2010	Razširitev indikacije za kapsule zdravila Reyataz zaradi vključitve zdravljenja otrok in mladostnikov, starih več kot šest let, okuženih z virusom HIV, v kombinaciji z drugimi protivirusnimi zdravili.
Cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (živo)	M-M-RVAXPRO	2010	Razširitev indikacije zaradi vključitve dajanja zdravim otrokom, starim najmanj devet mesecev.
Dušikov oksid	Inomax	2011	Razširitev indikacije zaradi vključitve zdravljenja pljučne hipertenzije pri otrocih, pri katerih bo ali je bil opravljen kirurški poseg na srcu.
Tenofovirdizoproksil fumarat	Viread	2011	Sprememba indikacije na podlagi rezultatov študije varnosti in učinkovitosti pri mladostnikih, starih od

Zdravilne učinkovine	Trgovsko ime	Leto	Predmet razširitve
			12 do 18 let, ki so že preizkusili druge vrste zdravljenja.
Paliperidon	Invega	2011	Razširitev indikacije zaradi vključitve zdravljenja psihotičnih ali maničnih simptomov shizoafektivne motnje.
Sildenafil	Revatio	2011	Razširitev indikacije na pediatrične bolnike, stare od enega do 17 let, s pljučno arterijsko hipertenzijo.
Humani normalni imunoglobulin (i.v. Ig)	Kiovig	2011	Razširitev indikacije zaradi vključitve zdravljenja multifokalne motorične nevropatije in hipogamaglobulinemije pri odraslih in otrocih po alogenski presaditvi hematopoetskih matičnih celic.
Tocilizumab	Roactemra	2011	Razširitev indikacije zaradi vključitve zdravljenja aktivnega sistemskega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih, starih 2 leti in več, ki se niso ustrezno odzvali na predhodno zdravljenje z NSAR in sistemskimi kortikosteroidi.
Konjugirano cepivo s pnevmokoknimi polisaharidi (adsorbirano)	Synflorix	2011	Razširitev indikacije zaradi povišanja zgornje starostne meje dojenčkov in otrok z dveh na pet let.
Inzulin detemir	Levemir	2011	Razširitev indikacije z dodatno terapijo pri zdravljenju z liraglutidom; razširitev indikacije na otroke, stare od dveh do petih let.
Ekulizumab	Soliris	2011	Razširitev indikacije zaradi vključitve atipičnega hemolitično-uremičnega sindroma (aHUS); v oddelek 4.2 sta bila v zvezi z zdravljenjem sindroma aHUS pri odraslih in otrocih dodani dodatno cepljenje in priporočilo za antibiotično profilakso.
Cepivo proti humanim papiloma virusom (tipov 16 in 18) (rekombinantno, z adjuvansom, adsorbirano)	Cervarix	2011	Razširitev indikacije na otroke, stare najmanj devet let.
Etanercept	Enbrel	2012	Razširitev indikacije za juvenilni idiopatski artritis zaradi vključitve otrok in mladostnikov z razširjenim oligoartritisom, starih najmanj dve leti, otrok in mladostnikov z artritisom, povezanim z entezitisom, starih najmanj 12 let, ter otrok in mladostnikov s psoriatičnim artritisom, starih najmanj 12 let.
Cepivo proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam (živo)	Proquad	2012	Razširitev starostne skupine v indikaciji na otroke, stare najmanj 9 mesecev, v posebnih okoliščinah (nadzor nad izbruhom bolezni).

Za natančnejši pregled, vključno z informacijami o zdravilih, odobrenih v posameznih državah, in potmi uporabe zdravila ali farmacevtskimi oblikami, glej Prilogo II k petletnemu poročilu agencije EMA Evropski komisiji („5-year Report to the European Commission“).

PRILOGA III – Seznam financiranih projektov

Seznam projektov v zvezi z zdravili, ki niso zaščitena s patentom, ki jih je financirala Evropska komisija prek okvirnega programa EU za zdravje: rezultati za področje 4.2, razpisi 2, 3, 4 in 5 za zdravila, ki niso zaščitena s patentom:

- HEALTH.2007-4.2-1 Prilagoditev zdravil, ki niso zaščitena s patentom, posebnim potrebam pediatričnih populacij,
- HEALTH.2009-4.2-1 Prilagoditev zdravil, ki niso zaščitena s patentom, posebnim potrebam pediatričnih populacij,
- HEALTH.2010.4.2-1 Zdravila za otroke, ki niso zaščitena s patentom FP7-HEALTH-2010-single-stage,
- HEALTH.2010.4.2-2 Mednarodna pediatrična pobuda. Mreža odličnosti,
- HEALTH.2011.4.2-1 Klinična preskušanja zdravil za otroke, ki niso zaščitena s patentom, na pobudo raziskovalcev.

Preglednica 15: Financirani projekti v zvezi z zdravili, ki niso zaščitena s patentom (ki so se začeli do 1. januarja 2012), in dogovorjeni načrti pediatričnih raziskav, če so na voljo

Št.	**Kratica**	**Leto začetka**	**Cilji**	**Dogovorjen načrt pediatričnih raziskav**
1	KIEKIDS	2011	razvoj inovativnega, starosti prilagojenega, prožnega in varnega pediatričnega pripravka **etosuksimida** za zdravljenje malih epileptičnih napadov in mioklone epilepsije pri otrocih	n/v
2	NEO-CIRC	2011	zagotovitev varnosti in učinkovitosti podatkov za **dobutamin**, izvedba predkliničnih študij, razvoj biomarkerja(-ev) za hipotenzijo in prilagoditev pripravka za novorojenčke	EMEA-001262-PIP01-12
3	TAIN	2011	razvoj pripravka **hidrokortizona** za zdravljenje prirojenega ali pridobljenega oslabljenega delovanja nadledvične žleze in za uporabo v onkologiji (možganski tumorji in levkemija) pri novorojenčkih	EMEA-001283-PIP01-12
4	GRIP	2011	uvedba infrastrukturne matrice za spodbuditev in poenostavitev razvoja in varne uporabe zdravil pri otrocih	n/v
5	DEEP	2011	ocena farmakokinetike (FK) in farmakodinamike (FD) **deferiprona** pri otrocih, starih od dveh do 10 let, za pripravo dogovorjenega načrta pediatričnih raziskav, ki bi se uporabljal v ureditvene namene	EMEA-001126-PIP01-10
6	TINN2	2011	ocena FK in FD **azitromicina** pri zdravljenju okužb z ureaplazmo in bronhopulmonalne displazije (BDP) pri novorojenčkih	EMEA-001298-PIP01-12

Št.	Kratica	Leto začetka	Cilji	Dogovorjen načrt pediatričnih raziskav
7	HIP Trial	2010	ocena učinkovitosti, varnosti, FK in FD **adrenalina** in **dopamina** pri obvladovanju hipotenzije pri nedonošenčkih ter razvoj in prilagoditev pripravka obeh učinkovin, primernega za novorojenčke, da se omogoči vloga za dovoljenje za promet za pediatrično uporabo	NA / EMEA-001105-PIP01-10
8	PERS	2010	glavni poudarek na dveh indikacijah: uporabi **risperidona** pri otrocih in mladostnikih z vedenjskimi motnjami, ki niso duševno zaostali, ter uporaba risperidona pri mladostnikih s shizofrenijo	EMEA-001034-PIP01-10
9	NeoMero	2010	evropska mreža z več centri za oceno FK, varnosti in učinkovitosti **meropenema** pri sepsi novorojenčkov in meningitisu	EMEA-000898-PIP01-10
10	NEMO	2009	ocena učinkovitosti, varnosti, FK, FD in mehanizmov učinkovanja **bumetanida** pri napadih pri novorojenčkih, vključno z učinkom na nevrološki razvoj, ter razvoj in prilagoditev pripravka bumetanida, primernega za novorojenčke, da se omogoči vloga za dovoljenje za promet za pediatrično uporabo	n/v
11	NEUROSIS	2009	učinkovitost **budezonida** pri blaženju bronhopulmonalne displazije	EMEA-001120-PIP01-10
12	EPOC	2009	ocena FK in FD **doksorubicina**	n/v
13	LOULLA & PHILLA	2008	razvoj oralnih tekočih pripravkov **metotreksata** in 6-**merkaptopurina** pri otroški akutni limfoblastni levkemiji	n/v / n/v
14	NeoOpioid	2008	primerjava **morfina** in **fentanila** za lajšanje bolečin pri nedonošenčkih	EMEA-000712-PIP01-09
15	O3K	2008	oralni tekoči pripravki **ciklofosfamida** in **temozolomida**	EMEA-000530-PIP02-11 / NA
16	TINN	2008	ocena FK in FD **ciprofloksacina** in **flukonazola** pri novorojenčkih	n/v

n/v – ni na voljo ali se ne uporablja.

- HEALTH.2011.2.3.1-1 Klinična preskušanja antibiotikov, ki niso zaščitena s patentom, na pobudo raziskovalcev.

Preglednica 16: Klinična preskušanja antibiotikov, ki niso zaščitena s patentom, na pobudo raziskovalcev

Št.	Kratica	Leto začetka	Cilji	Dogovorjen načrt pediatričnih raziskav
1	MAGICBULLET	2012	izboljšanje zdravljenja pljučnice zaradi uporabe respiratorja s protimikrobnimi učinkovinami	n/v
2	AIDA	2011	ocena klinične učinkovitosti s farmakokinatičnim/farmakodinamičnim pristopom, da bi izboljšali uspešnost in zmanjšali odpornost na antibiotike, ki niso zaščiteni s patentom	n/v

n/v – ni na voljo.