COMISIA
EUROPEANĂ

Bruxelles, 24.6.2013
COM(2013) 443 final

RAPORT AL COMISIEI CĂTRE PARLAMENTUL EUROPEAN ȘI CONSILIU

Medicamente mai bune pentru copii – de la concept la realitate

Raport general privind experiența acumulată ca urmare a aplicării Regulamentului (CE) nr. 1901/2006 privind medicamentele de uz pediatric

(Text cu relevanță pentru SEE)

RAPORT AL COMISIEI CĂTRE PARLAMENTUL EUROPEAN ȘI CONSILIU

Medicamente mai bune pentru copii – de la concept la realitate

Raport general privind experiența acumulată ca urmare a aplicării Regulamentului (CE) nr. 1901/2006 privind medicamentele de uz pediatric

(Text cu relevanță pentru SEE)

1. INTRODUCERE

„Medicamente mai bune pentru copii” a fost titlul ambițios al unui document de consultare din februarie 2002, în care Comisia Europeană a prezentat viziunea sa privind măsurile de reglementare a medicamentelor de uz pediatric[1]. La momentul respectiv, multe dintre produsele utilizate la copii nu au fost studiate sau autorizate în mod specific pentru copii. În schimb, adesea, medicii au utilizat produse autorizate pentru adulți, uneori în doze diferite, existând riscuri consecutive de ineficiență și/sau de reacții adverse.

Documentul de consultare a fost întocmit pe baza unor discuții purtate timp de 5 ani, care au fost inițiate în 1997 în cadrul unei mese rotunde desfășurate la sediul Agenției Europene pentru Medicamente (EMA), documentul reprezentând baza actului legislativ subsecvent. El a evidențiat multe dintre măsurile care se regăsesc în regulamentul pediatric [Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 al Parlamentului European și al Consiliului privind medicamentele de uz pediatric[2], denumit în continuare „regulamentul”].

Regulamentul a fost adoptat după aproximativ cinci ani de la întocmirea documentului de consultare, la data de 12 decembrie 2006. El a intrat în vigoare la data de 26 ianuarie 2007, iar principalele sale dispoziții au fost aplicabile începând cu 26 iulie 2008 (articolul 7) și 26 ianuarie 2009 (articolul 8), respectiv.

Cinci ani mai târziu, este momentul să se analizeze evoluțiile și să se prezinte un raport Parlamentului European și Consiliului privind experiența acumulată ca urmare a aplicării regulamentului, în conformitate cu articolul 50 alineatul (2). Observăm deja apariția unor „medicamente mai bune pentru copii”?

Prezentul raport nu oferă încă un răspuns cuprinzător, deoarece el face obiectul unor anumite limitări; prin urmare, ar trebui să fie considerat ca un raport intermediar care prezintă o primă impresie asupra experienței acumulate. Având în vedere ciclurile de dezvoltare ale medicamentelor, va fi nevoie de cel puțin 10 ani pentru a avea o înțelegere deplină a impactului legislației. Acest factor a fost deja luat în considerare în legislația care solicită Comisiei să prezinte un al doilea raport, mai cuprinzător, în 2017, care, în conformitate cu articolul 50 alineatul (3) din regulament, trebuie să includă o analiză a impactului economic al recompenselor și al stimulentelor, împreună cu o analiză a implicațiilor regulamentului pentru sănătatea publică, cu scopul de a propune, dacă este cazul, modificările necesare. Cu toate acestea, în acest stadiu, se pot efectua unele analize și concluzii intermediare.

Prezentul document a fost realizat în consultare cu statele membre, EMA și părțile interesate. Comisia apreciază în mod deosebit „Raportul cincinal către Comisia Europeană”, în care se

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

[2] JO L 378, 27.12.2006, p. 1; modificat prin Regulamentul (CE) nr. 1902/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 20 decembrie 2006, JO L 378, 27.12.2006, p. 20.

prezintă opiniile EMA și ale comitetului pediatric al acesteia[3], precum și răspunsurile la consultarea publică pe care Comisia a realizat-o la sfârșitul anului 2012[4].

2. REGULAMENTUL PEDIATRIC

În 2010, aproximativ 21 % dintre europeni erau copii, numărul lor fiind de peste 100 de milioane. Copiii constituie un grup vulnerabil al populației, față de adulți existând diferențe în ceea ce privește dezvoltarea, fiziologia și psihologia. Ei nu sunt doar niște „adulți în miniatură”. Prin urmarea, cercetarea adecvată vârstei și particularităților de dezvoltare, precum și disponibilitatea unor medicamente adecvate, este deosebit de importantă.

Studiile efectuate înainte de adoptarea regulamentului au arătat că peste 50 % dintre medicamentele de uz pediatric nu au fost testate pentru a fi utilizate la această grupă de vârstă. În plus, doar un număr limitat de medicamente au fost studiate având ca subiecți principali copiii. Societățile farmaceutice au studiat o serie de produse împotriva unor boli înainte de regulamentul pediatric, în particular în sectoare cum ar fi imunizarea copiilor prin vaccinuri. Cu toate acestea, disponibilitatea unor medicamente adecvate copiilor a fost, în general, nesatisfăcătoare. În consecință, regulamentul a fost văzut ca o reacție la lipsa unui număr suficient de medicamente adecvate autorizate, în doze și forme farmaceutice adecvate, pentru a trata bolile copiilor în Uniunea Europeană (UE).

Există mai multe motive pentru lipsa de medicamente de uz pediatric. Cu toate acestea, ar fi prea simplist să fie blamate societățile farmaceutice pentru că nu au realizat suficiente activități de cercetare și dezvoltare (C&D) pentru a adapta medicamentele la nevoile populației pediatrice. Această reticență a oglindit mult timp o paradigmă socială și etică generală, aceea că cercetările clinice nu ar trebui să se desfășoare la copii. Abia în ultimele două decenii a existat o reconsiderare spre actualul consens de a proteja mai bine copiii prin intermediul cercetărilor clinice.

Factori economici au determinat ca atractivitatea C&D în domeniul pediatric să fie mai mică din punct de vedere al unei rentabilități adecvate. Copiii nu sunt un subgrup omogen – subpopulațiile variază de la nou-născuți la adolescenți, ele având caracteristici biologice și farmacologice diferite. Cercetările adecvate vârstei fac ca procesul să fie mai costisitor și mai complex pentru organizațiile care își desfășoară activitatea în acest sector.

Cu toate acestea, absența unor produse testate în mod specific a condus la situația în care cadrele medicale nu aveau ca alternativă decât să folosească produsele „în indicații neautorizate”, cu riscurile asociate, care nu pot fi neglijate, de ineficiență sau de reacții adverse. O astfel de situație este contrară obiectivului general de a oferi medicamente de înaltă calitate întregii populații a UE.

Pentru a soluționa această problemă, regulamentul stabilește un sistem de obligații, recompense și stimulente, împreună cu măsuri orizontale, pentru a se asigura că medicamentele sunt cercetate, dezvoltate și autorizate în mod sistematic, pentru a satisface necesitățile terapeutice în domeniul pediatric. Pe lângă regulamentul privind medicamentele orfane[5], care se limitează la furnizarea unor diverse stimulente, regulamentul pediatric are un impact direct asupra cheltuielilor cu C&D ale societăților farmaceutice. Fără a pune sub

---

[3] Raport cincinal către Comisia Europeană – Raport general privind experiența dobândită ca urmare a aplicării regulamentului pediatric, elaborat de Agenția Europeană pentru Medicamente și comitetul pediatric al acesteia, 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] Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 decembrie 1999 privind produsele medicamentoase orfane, JO L 18, 22.1.2000, p. 1.

semnul întrebării faptul că dezvoltarea medicamentelor este determinată de societățile farmaceutice, el obligă societățile farmaceutice să ia în considerare potențialul uz pediatric al medicamentelor pe care le dezvoltă.

Principalele obiective ale regulamentului sunt:

- asigurarea desfășurării unor cercetări de înaltă calitate în vederea dezvoltării de medicamente utilizabile la copii;
- asigurarea, în timp, a faptului că majoritatea medicamentelor de uz pediatric sunt autorizate în mod specific pentru o astfel de utilizare, în forme și formulări adecvate;
- asigurarea disponibilității unor informații de înaltă calitate referitoare la medicamentele de uz pediatric.

Măsurile-cheie incluse în regulament sunt:

- instituirea unui comitet de experți în cadrul EMA: comitetul pediatric;
- obligarea societăților farmaceutice de a prezenta date privind utilizarea unui medicament la copii, în conformitate cu un plan de investigație pediatrică aprobat atunci când solicită autorizații de introducere pe piață pentru medicamente și pentru produse similare unor medicamente existente protejate prin brevet;
- un sistem de derogări de la cerință pentru medicamentele cu mică probabilitate de a aduce beneficii copiilor și un sistem de amânări în ceea ce privește termenul cerinței, pentru a se asigura că medicamentele sunt testate la copii numai în cazul în care testarea se poate face în siguranță și pentru a se preveni ca cerințele să întârzie autorizarea medicamentelor la adulți;
- o recompensă pentru respectarea cerinței sub forma unei prelungiri de șase luni a valabilității certificatului suplimentar de protecție;
- o recompensă, în ceea ce privește medicamentele orfane, pentru conformare sub forma unei perioade suplimentare de doi ani de exclusivitate pe piață, adăugată la cei zece ani acordați în temeiul regulamentului UE privind medicamentele orfane;
- un nou tip de autorizație de introducere pe piață, autorizația de introducere pe piață pentru uz pediatric (Paediatric Use Marketing Authorisation – PUMA), pentru a genera noi indicații pediatrice pentru produsele care nu mai sunt protejate prin brevet;
- măsuri pentru a maximiza impactul studiilor existente privind medicamentele de uz pediatric;
- un inventar UE al necesităților terapeutice în domeniul pediatric, pentru a focaliza cercetarea, dezvoltarea și autorizarea medicamentelor;
- o rețea la nivelul UE de cercetători și de centre de studii clinice pentru a desfășura activitățile de C&D necesare;
- un sistem de consultanță științifică gratuită pentru industrie, furnizată de EMA;
- o bază de date publică cu studii în domeniul pediatric;
- o dispoziție privind finanțarea UE pentru cercetare pentru a stimula dezvoltarea și autorizarea medicamentelor de uz pediatric care nu mai sunt protejate prin brevet.

Regulamentul conferă EMA și comitetului pediatric al acesteia responsabilitatea principală în ceea ce privește administrarea planurilor de investigație pediatrică, derogările și amânările. Aceasta oferă agenției puteri decizionale concrete.

Costurile operaționale generate de regulamentul pediatric sunt parțial acoperite de o contribuție de la bugetul UE (a se vedea tabelul 8), întrucât activitățile principale desfășurate în temeiul său nu implică nicio taxă. Pentru perioada 2007-2012, contribuția din bugetul UE a fost de peste 39 de milioane EUR. În plus, autoritățile competente naționale din statele

membre contribuie cu resurse în natură, în special cu ore de muncă pentru evaluarea planurilor de investigație pediatrică (a se vedea tabelul 12).

3. PRINCIPALELE PUNCTE DE REFERINȚĂ PENTRU PUNEREA ÎN APLICARE A REGULAMENTULUI

Pentru a pune în aplicare cu succes regulamentul pediatric, au fost necesare adoptarea unor măsuri complementare și desfășurarea unor acțiuni suplimentare, astfel cum este prevăzut în legislație.

Agenția a pus în aplicare regulamentul în timp util. Comitetul pediatric a fost stabilit în mod corespunzător și s-a întrunit pentru prima dată în 1-2 iulie 2007, iar de atunci s-a întrunit lunar. Orientarea Comisiei privind formatul și conținutul cererilor de aprobare a unui plan de investigație pediatrică (articolul 10) a fost publicat în septembrie 2008[6]. Agenția a instituit procedurile necesare și o bază de date pentru evaluarea științifică a planurilor de investigație pediatrică și pentru adoptarea deciziilor în temeiul regulamentului.

Rețeaua europeană pentru cercetare pediatrică din cadrul EMA (Network for Paediatric Research at the EMA – Enpr-EMA) a fost constituită după ce consiliul de conducere al EMA a adoptat strategia de punere în aplicare în 2008, lansată în 2009, ea întrunindu-se la intervale regulate începând cu 2010 (articolul 44).

Rezultatele studiului privind toate utilizările existente ale medicamentelor la populația pediatrică din UE au fost publicate în decembrie 2010[7] (articolul 42) și au fost utilizate ca bază pentru inventarierea necesităților terapeutice (articolul 43).

În martie 2011, Baza de date a Uniunii Europene privind trialurile clinice (European Union Database on Clinical Trials – EudraCT) a fost modificată și pusă la dispoziția publicului prin intermediul site-ul de internet cu acces public „clinicaltrialregister.eu”, pentru informații referitoare la protocolul trialurilor pediatrice incluse în planurile de investigație pediatrică sau transmise în temeiul articolului 46. Informațiile referitoare la rezultate ar trebui să fie disponibile până la sfârșitul anului 2013. În acest scop, Comisia a publicat în 2009 orientări privind informațiile referitoare la trialurile clinice pediatrice care trebuie introduse în EudraCT și informațiile care trebuie făcute publice de către EMA[8]. În 2012 și 2013, au urmat specificații suplimentare privind postarea și publicarea informațiilor referitoare la rezultate[9] și formatul câmpurilor de date[10] (articolul 41). Sub rezerva unui anunț de confirmare din partea agenției, sponsorii trialurilor clinice trebuie să transmită toate rezultatele trialurilor pediatrice la EMA fără întârziere, indiferent dacă au fost realizate în interiorul sau în exteriorul UE, în vederea publicării lor în „clinicaltrialregister.eu”[11].

---

6 Comunicare a Comisiei – Orientare privind formatul și conținutul cererilor de aprobare sau de modificare a planului de investigație pediatrică și ale cererilor de derogări și amânări, JO C 243, 24.9.2008, p. 1.

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

8 JO C 28, 4.2.2009, p. 1.

9 Orientare a Comisiei – Orientare privind transmiterea și publicarea informațiilor referitoare la rezultatele trialurilor clinice în contextul punerii în aplicare a articolului 57 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și a articolului 41 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006, JO C 302, 6.10.2012, p. 7.

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

11 https://www.clinicaltrialsregister.eu.

Regulamentul (CE) nr. 658/2007 al Comisiei[12] a fost modificat în 2012[13] (articolul 49) pentru a permite Comisiei să impună sancțiuni financiare pentru încălcarea dispozițiilor regulamentului pediatric.

În ceea ce privește etichetarea medicamentelor cu o indicație pediatrică cu un simbol (articolul 32), comitetul pediatric a sfătuit Comisia să nu fie utilizat, întrucât semnificația exactă a unui simbol poate fi înțeleasă greșit de către părinți sau cadre medicale. Acesta este motivul pentru care Comisia a informat părțile interesate în 2008 că nu este în măsură să aleagă un simbol.

În cazul în care produse medicamentoase existente sunt autorizate pentru o nouă indicație pediatrică în conformitate cu cerințele din regulament, titularul autorizației de introducere pe piață trebuie să introducă produsul cu această nouă indicație pediatrică pe piață în termen de doi ani. În acest scop, în 2013, agenția a instituit un registru[14] de termene aplicabile (articolul 33).

Din păcate, regulamentul pediatric nu a fost încă încorporat în Acordul privind Spațiul Economic European deoarece UE și cele trei state SEE-AELS – Islanda, Liechtenstein și Norvegia – nu au reușit să convină cu privire la termenii adecvați de adaptare, în special în ceea ce privește articolul 49 alineatul (3) din regulament.

4. PRINCIPALELE REALIZĂRI

4.1. Cercetare de calitate superioară și mai sigură

Înainte ca regulamentul pediatric să intre în vigoare, multe societăți farmaceutice au considerat populația adultă ca fiind piața lor principală. Cercetările privind potențiala utilizare a unui medicament destinat adulților la populația pediatrică au fost adesea lăsate deoparte sau nu au fost luate în considerare deloc. O dată cu obligațiile introduse prin regulament ca societățile farmaceutice să verifice potențiala utilitate în pediatrie a fiecărui medicament (destinat adulților) situația s-a inversat. Reacțiile din partea societăților farmaceutice confirmă o modificare fundamentală a culturii: societățile consideră în prezent că dezvoltarea de medicamente de uz pediatric este o parte integrantă din dezvoltarea generală a unui produs.

Cerința de a elabora și de a discuta cu comitetul pediatric un plan de investigație pediatrică, care în mod normal ar trebui să fie nu fie transmis mai târziu decât la finalizarea studiilor de farmacocinetică umană pe adulți, obligă societățile farmaceutice să aibă în vedere uzul pediatric de timpuriu, astfel încât să evite orice întârzieri în dezvoltarea generală a produselor. Planul cuprinde un program de cercetare și dezvoltare care vizează să asigure că sunt generate datele necesare pentru autorizarea indicațiilor pediatrice.

Până la sfârșitul anului 2012, agenția a aprobat 600 de planuri de investigație pediatrică (a se vedea tabelul 1). Dintre acestea, 453 au fost pentru medicamente care nu au fost încă autorizate în UE (articolul 7), în timp ce restul erau legate de noi indicații pentru produse protejate prin brevet (articolul 8) sau autorizații de introducere pe piață pentru uz pediatric (articolul 30).

---

12 Regulamentul (CE) nr. 658/2007 al Comisiei din 14 iunie 2007 privind penalitățile financiare pentru încălcarea anumitor obligații în legătură cu autorizațiile de comercializare acordate în temeiul Regulamentului (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului, JO L 155, 15.6.2007, p. 10.

13 Regulamentul (UE) nr. 488/2012 al Comisiei din 8 iunie 2012, JO L 150, 9.6.2012, p. 68.

14 Registru de termene pentru introducerea pe piață a unui produs (EMA/137292/2013).

Aceste planuri cuprind o gamă largă de domenii terapeutice. Cele mai multe sunt în domeniile endocrinologie-ginecologie-fertilitate-metabolism (11 %), boli infecțioase (11 %) și oncologie (11 %), dar nu domină nici un domeniu (a se vedea tabelul 3).

Pentru a fi luate în considerare informații noi în cursul dezvoltării medicamentelor, planurile de investigație pediatrică aprobate trebuie să fie modificate. Statisticile arată că pentru fiecare plan aprobat sunt transmise mai multe cereri de modificare (a se vedea tabelul 2). Până în prezent, comitetul a adoptat deja mai multe avize privind modificări decât pe baza aprobării inițiale a planului de investigație.

Până la sfârșitul anului 2012, 33 dintre toate planurile de investigație pediatrică aprobate au fost finalizate (a se vedea tabelul 4), ceea ce a condus la autorizarea de noi medicamente cu indicații pediatrice specifice.

4.1.1. Finanțarea din partea Uniunii Europene cu scopul de a sprijini cercetarea

UE sprijină cercetarea în domeniul medicamentelor pediatrice prin intermediul programului ei cadru multianual pentru cercetare și dezvoltare tehnologică. În temeiul articolului 40 din regulament, Uniunea are o obligație specifică de a finanța cercetările privind medicamentele care nu mai sunt protejate prin brevet. Sprijinul este acordat proiectelor care au trecut cu succes printr-o evaluare *inter pares* efectuată de către experți independenți ca răspuns la cereri de propuneri anunțate în mod regulat de către Comisie. Pentru a se asigura că fondurile sunt orientate spre cercetarea celor mai necesare medicamente, comitetul pediatric a adoptat o listă de substanțe active care nu mai sunt protejate prin brevete[15], ordonate în funcție de prioritatea de a fi studiate.

Până în prezent, 16 proiecte vizând cel puțin 20 de substanțe active care nu mai sunt protejate prin brevet au primit finanțare din partea UE, în valoare totală de 80 de milioane EUR (a se vedea anexa III).

4.1.2. Consultanță științifică

Solicitanții pot solicita avizul științific al EMA și/sau al autorităților naționale competente cu privire la aspecte farmaceutice, clinice sau non-clinice referitoare la dezvoltarea de medicamente. Consultanța științifică este o procedură bine-cunoscută și de succes pentru a răspunde la întrebări specifice în orice etapă a procesului de cercetare și dezvoltare. De la intrarea în vigoare a regulamentului pediatric, consultanța referitoare la domeniul pediatric și asistența în elaborarea protocoalelor acordate de grupul de lucru pentru consultanță științifică, care sunt furnizate gratuit, au crescut semnificativ (a se vedea tabelul 5), în pofida faptului că aspectele legate de dezvoltarea farmaceutică, non-clinică și clinică fac parte, de asemenea, din discuțiile privind un plan de investigație pediatrică. Pentru a facilita colaborarea cu comitetul pediatric, au fost elaborate proceduri comune în cadrul EMA.

4.1.3. Trialurile clinice având ca subiecți copiii

Medicamentele de uz pediatric trebuie testate în formulări corespunzătoare populației pediatrice pentru a le asigura utilizarea eficientă și sigură. Prin urmare, este în general acceptat faptul că regulamentul pediatric va conduce la realizarea mai multor trialuri clinice având ca subiecți copiii. Cifrele din baza de date EudraCT încă nu au arătat o creștere a numărului trialurilor pediatrice. El a rămas stabil între 2006 și 2012, fiind în medie de 350 de trialuri pe an, cu unele fluctuații (a se vedea tabelul 6). Totuși, ar trebui evidențiat că, deși numărul de trialuri pediatrice a rămas stabil, numărul total a trialurilor clinice a scăzut între 2007 și 2011.

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

Mai mult, până de curând EudraCT s-a limitat la studiile pediatrice care au fost inițiate în UE. Datele privind trialurile pediatrice care fac parte dintr-un plan de investigație pediatrică și care sunt efectuate în afara UE au devenit publice doar din primăvara anului 2011.

De asemenea, ar trebui remarcat faptul că inițierea unui procent considerabil de trialuri clinice incluse într-un plan de investigație pediatrică a fost amânată pentru a se evita întârzierile în autorizarea produsului respectiv la adulți. Astfel, impactul regulamentului pediatric asupra trialurilor pediatrice va deveni mai evident în EudraCT în anii următori. Cu toate acestea, a existat o evidentă creștere a numărului participanților în studii pediatrice, în special pentru grupa de vârstă de la 0 la 23 luni, care, în mod normal, nu au fost incluși în trialurile efectuate înainte de 2008 (a se vedea tabelul 7). Oferirea posibilității ca nou-născuții și sugarii să beneficieze de rezultatele cercetărilor este un semn pozitiv, dat fiind că ei au constituit grupurile cele mai neglijate până în prezent.

4.1.4. Cadru optimizat și coordonare

Regulamentul pediatric promovează o rețea vastă de cunoștințe de nivel expert în domeniul pediatric în cadrul UE. În acest context, rolul comitetului pediatric este esențial, deoarece reunește cunoștințe de nivele expert și competențe de nivel înalt.

Comitetul a contribuit la orientările științifice publicate de EMA și, până în prezent, a desfășurat 22 de sesiuni de lucru la nivel de experți privind dezvoltarea medicamentelor de uz pediatric.

În plus, în 2009 a fost creată Rețeaua europeană pentru cercetare pediatrică în cadrul EMA (Enpr-EMA). În timp ce înainte de introducerea regulamentului a existat o rețea densă de experți în domenii cum ar fi oncologia pediatrică, Enpr-EMA oferă valoarea adăugată a unei abordări globale prin reunirea rețelelor naționale și europene, a cercetătorilor și a centrelor cu cunoștințe de nivel expert specifice în conceperea și realizarea de studii de înaltă calitate la copii.

Cu toate acestea, persistă întrebarea dacă aceste cunoștințe de nivel expert se traduc într-o capacitate suficientă în cadrul UE pentru a efectua trialuri în centre de investigare specializate. În unele state membre, dar nu în toate, există rețele de cercetare bine dezvoltate, capabile să faciliteze cercetările necesare pentru a îndeplini angajamentele incluse în planurile de investigație pediatrică.

4.1.5. Cooperare internațională

La nivel internațional, EMA a dezvoltat legături internaționale cu agențiilor pentru medicamente din Statele Unite, Canada și Japonia. Un interes deosebit îl prezintă cooperarea cu Administrația pentru alimente și medicamente a Statelor Unite ale Americii (FDA) dat fiind că, încă de la sfârșitul anilor'90, Statele Unite au introdus acte legislative prin care s-a stimulat dezvoltarea medicamentelor de uz pediatric printr-o combinație de stimulente și obligații. Această cooperare este de mare interes și pentru părțile interesate, deoarece pot oferi societăților farmaceutice posibilitatea de a se conforma legislațiilor din ambele regiuni în ceea ce privește aceleași studii.

În plus, EMA participă în mod activ la Rețeaua de reglementare a medicamentele de uz pediatric[16], care a fost creată în 2010 ca parte a inițiativei OMS privind medicamente mai bune pentru copii.

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

4.2. Mai multe medicamente disponibile pentru copii

De-a lungul a 12 ani (între 1995 și 2006), 108 din totalul de 317 indicații ale 262 dintre medicamentele autorizate prin procedura centralizată au inclus populația pediatrică. De la intrarea în vigoare a regulamentului pediatric au fost autorizate pentru uz pediatric 31 dintre cele 152 de medicamente noi; 10 dintre ele îndeplineau condițiile de la articolul 7. Aceasta nu reprezintă decât un „instantaneu" al efectelor regulamentului, deoarece este de așteptat ca această cifră să crească în viitor, întrucât un număr considerabil de medicamente noi, deja autorizate, fac obiectul unui plan de investigație a cărui finalizare a fost amânată pentru a se evita întârzierile în autorizarea produsului pentru a fi utilizat la adulți. Rezultă că este de așteptat ca în anii următori, mult mai multe dintre cele 152 de medicamente noi să fie autorizate pentru uz pediatric.

Rapoartele anuale privind studiile pediatrice amânate efectuate cu medicamente autorizate indică faptul că majoritatea planurilor de investigație pediatrică se desfășoară conform planificării. Cercetarea în domeniul pediatric este în curs de desfășurare în același ritm pentru domenii terapeutice precum oncologia, vaccinurile și imunologie-reumatologie-transplant.

Mai mult, până la sfârșitul anului 2011 au fost autorizate 72 de noi indicații pediatrice pentru medicamente deja autorizate, inclusiv 30 de indicații (18 autorizate prin procedura centralizată) în temeiul obligației de la articolul 8. În plus, au fost autorizate pentru uz pediatric 26 de forme farmaceutice noi, inclusiv 18 forme adaptate pentru medicamentele autorizate prin procedura centralizată.

În ceea ce privește PUMA, până la ora actuală a fost acordată o singură autorizație. Această situație nu corespunde așteptărilor inițiale.

Un inventar detaliat al produselor autorizate prin procedura centralizată este redat în anexa II.

– Recompense și stimulente

Societățile farmaceutice care au respectat obligațiile din regulament pot beneficia de o recompensă după ce produsul în cauză este autorizat sau informațiile referitoare la produs sunt modificate. Recompensa ia forma unei prelungiri de șase luni a certificatului suplimentar de protecție (CPS) prevăzut în Regulamentul (CE) nr. 469/2009[17] sau, în cazul unui medicament orfan, prin extinderea la doisprezece ani a perioadei de zece ani de exclusivitate de piață.

Până în prezent nu au fost acordate recompense pentru medicamente orfane. În acest sens, se menționează că unele societăți farmaceutice au retras desemnarea ca medicament orfan a unui produs pentru a putea beneficia de recompensa CPS în locul recompensei pentru medicamentele orfane, care pare să fie mai atractivă din punct de vedere economic. În ceea ce privește prelungirile CSP, oficiile naționale de brevete din 16 state membre au acordat, până la sfârșitul anului 2011, prelungiri de șase luni pentru 11 medicamente, ceea ce a dus la un total de peste 100 de CSP naționale.

Ar trebui evidențiat că o hotărâre a Curții Europene de Justiție a crescut și mai mult valoarea recompensei în domeniul pediatric, întrucât a clarificat faptul că certificatul inițial ar putea avea o durată negativă sau egală cu zero, care ar putea deveni astfel pozitivă, odată ce prelungirea în domeniul pediatric a fost acordată[18].

---

[17] Regulamentul (CE) nr. 469/2009 al Parlamentului European și al Consiliului din 6 mai 2009 privind certificatul suplimentar de protecție pentru medicamente, JO L 152, 16.6.2009, p. 1. Acest regulament este versiunea codificată a Regulamentului (CEE) nr. 1768/92 al Consiliului.

[18] Cauza C-125/10 Merck Sharp & Dohme împotriva Deutsches Patent- und Markenamt, nepublicat încă în culegere, alineatul 37: „în cazul în care cererea referitoare la CSP a trebuit să fie refuzată deoarece calculul prevăzut la articolul 13 alineatul (1) din Regulamentul nr. 1768/92 determină o durată negativă

4.3. Mai multe informații cu privire la medicamentele utilizate la copii

Pentru a oferi informații mai bune privind utilizarea medicamentelor la copii, articolul 45 din regulamentul pediatric solicită societăților farmaceutice care dețin date privind siguranța sau eficacitatea medicamentelor autorizate la populația pediatrică să prezinte studiile aferente autorităților competente. În acest mod, datele pot fi evaluate și, dacă este cazul, informațiile despre produsul autorizat pot fi modificate. Articolul 46 din regulament prevede, de asemenea, ca societățile farmaceutice să prezinte noile date din domeniul pediatric care rezultă în cursul activității lor.

După anul 2008 au fost transmise peste 18 000 de rapoarte privind studii efectuate cu aproximativ 2 200 medicamente, ceea ce relevă abundența de informații din domeniul pediatric care se află la dispoziția societăților farmaceutice.

Aceste rapoarte referitoare la studii au fost evaluate, și continuă să fie evaluate, de către autoritățile competente în cadrul unui impresionant proiect de cooperare în domeniu (a se vedea tabelele 10 și 11). Pentru medicamentele autorizate la nivel național, aceasta a condus la publicarea rapoartelor de evaluare care cuprind peste 140 de substanțe active și, într-un număr considerabil de cazuri, la recomandări de modificări ale rezumatelor caracteristicilor produselor autorizate, rezultând 65 de modificări efective. Pentru medicamentele autorizate prin procedura centralizată, până în 2011 EMA a finalizat evaluarea tuturor datelor furnizate în temeiul articolului 45, cuprinzând 55 de substanțe active din 61 de medicamente autorizate prin procedura centralizată. Rezumatele caracteristicilor produsului pentru 12 medicamente au fost modificate în urma evaluării.

5. LECȚII ÎNVĂȚATE

5.1. Acces mai bun la tratamente

Unul dintre obiectivele explicite ale regulamentului pediatric este acela de a crește numărul de produse care sunt studiate, dezvoltate și autorizate pentru a fi utilizate la copii, precum și de a reduce utilizarea în indicații neautorizate a medicamentelor la populația pediatrică.

Principalul instrument pentru a obține acest rezultat este obligarea societăților comerciale farmaceutice să stabilească un plan de investigație pediatrică pentru fiecare produs nou dezvoltat sau pentru produse similare unui produs deja autorizat care încă este protejat printr-un brevet. Planul este menit să asigure – sub supravegherea comitetului pediatric – faptul că datele necesare sunt generate astfel încât să se determine condițiile în care un medicament poate fi autorizat pentru tratarea copiilor. Din 2008, au fost aprobate peste 600 de planuri de investigație pediatrică. Cu toate acestea, doar puține au fost finalizată până în prezent; marea majoritate sunt încă în curs de desfășurare. Aceasta se datorează duratei mari a ciclurilor de dezvoltare a medicamentelor, adesea mai mult de un deceniu și amânării aproape sistematice a studiilor pediatrice. Numărul mare de amânări nu a fost prevăzut inițial, dar, în prezent, este o realitate, deoarece pentru majoritatea medicamentelor care au fost autorizate până în prezent, programul de C&D a început înainte de intrarea în vigoare a regulamentului. În consecință, cerințele pediatrice nu au putut fi luate în considerare de la începutul dezvoltării produsului.

---

sau zero, titularul brevetului de bază nu a putut obține o prelungire a protecției conferite de un astfel de brevet, chiar dacă a efectuat toate studiile în conformitate cu planul de investigație pediatrică aprobat, în temeiul articolului 36 din Regulamentul nr. 1901/2006. Un astfel de refuz ar putea genera un impact nefavorabil asupra utilității Regulamentului nr. 1901/2006 și ar putea periclita obiectivele respectivului regulament, mai precis recompensarea eforturilor de a evalua efectele pediatrice ale medicamentului în cauză”.

În timp ce regulamentul pediatric a condus la unele noi autorizații care includ indicații pediatrice, instrumentul de reglementare este recent și va fi probabil nevoie de cel puțin zece ani înainte de a putea fi evaluat în ceea ce privește productivitatea sa. Cu toate acestea, în ceea ce privește formele farmaceutice există deja un impact pozitiv vizibil.

În acest context, au fost formulate critici potrivit cărora regulamentul nu va reuși să asigure un progres notabil în domenii pediatrice cu necesități deosebite, de exemplu în oncologia pediatrică. Acest argument este legat de faptul că punctul de plecare pentru majoritatea planurilor de investigație pediatrică este un program de C&D în curs de desfășurare cu privire la un medicament destinat adulților. O consecință intrinsecă a acestei abordări este aceea că aceste produse vizează în principal bolile adulților. Ele sunt dezvoltate în domenii în care există necesități (sau o piață) pentru populația adultă. Aceste necesități ale populației adulte nu corespund în mod necesar celor ale populației pediatrice.

În plus, regulamentul acordă derogări de la obligațiile sale, în cazul în care boala sau afecțiunea vizată de medicamentul specific apare numai la populațiile adulte. Această abordare legislativă creează probleme în cazul bolilor care sunt specifice și apar exclusiv la copii. De asemenea, ea limitează competențele și posibilitățile comitetului pediatric în momentul revizuirii și aprobării unui plan de investigație pediatrică în ceea ce privește amploarea studiilor pe care comitetul le poate cere de la solicitanți în urma evaluării obiective și științifice a compusului în cauză[19].

Aceste constrângeri și limite trebuie să fie luate în considerare atunci când se analizează impactul potențial al regulamentului. În plus, efectul unor instrumente precum regulamentul privind medicamentele orfane trebuie să fie luat în considerare, dat fiind că, de exemplu, toate cazurile de cancer în rândul copiilor sunt boli rare și intră sub incidența politicii UE privind bolile rare.

În ansamblu, rezultatele evidențiate în capitolul 4 din prezentul raport și numărul de produse cu indicații pediatrice noi arată că există unele semne încurajatoare după această primă perioadă de cinci ani; cu toate acestea, este prea devreme pentru răspunsuri cuprinzătoare.

5.2. Conceptul PUMA: o dezamăgire

Regulamentul pediatric a introdus un nou tip de autorizație de introducere pe piață – autorizația de introducere pe piață pentru uz pediatric (PUMA). Ca stimulent pentru realizarea de studii privind potențiala utilizare în pediatrie a medicamentelor care nu mai sunt protejate prin brevet și care au fost autorizate pentru adulți, această autorizație de introducere pe piață oferă 8 ani de date și 10 ani de exclusivitate de piață oricărui nou medicament care nu mai este protejat prin brevet și care este dezvoltat exclusiv pentru utilizare la populația pediatrică. Astfel, principalul obiectiv al conceptului PUMA este acela de a stimula cercetarea produselor existente. Acest sistem a fost sprijinit cu finanțare din partea UE prin intermediul programelor-cadru ale UE pentru cercetare și dezvoltare tehnologică.

Cu toate acestea, până în prezent, a fost acordată doar o singură PUMA, alte câteva proiecte fiind în curs de realizare.

Nici industria de profil, nici rețelele academice, nu au profitat de această oportunitate în măsura în care regulamentul ar fi permis-o. S-ar părea că stimulentul privind datele și exclusivitatea de piață nu funcționează pentru aceste produse sau, cel puțin, că oportunitățile de piață în acest sector sunt considerate în prezent a fi insuficiente pentru a compensa riscurile economice inerente ale dezvoltării de medicamente. Cercetătorii nu inițiază trialuri cu medicamente care sunt prezente pe piață de mulți ani. Societățile farmaceutice par să se teamă

[19] Cauza T-52/09 Nycomed împotriva EMA, nepublicat încă.

că exclusivitatea de piață nu va împiedica medicii să utilizeze în continuare produse concurente care au același ingredient activ în indicații neautorizate sau care sunt mai ieftine sau că la nivelul farmaciilor se realizează înlocuirea cu forme pentru adulți mai ieftine. În plus, normele naționale privind stabilirea prețurilor și rambursarea din statele membre nu permit ca cercetările suplimentare necesare pentru obținerea PUMA să fie recompensate în cursul negocierii prețurilor[20].

În acest context, conceptul PUMA nu a reușit până în prezent să îndeplinească așteptările inițiale.

În viitor, EMA va accepta planurile de investigație pediatrică pentru o PUMA care vizează numai anumite grupe de vârstă și nu întreaga populație pediatrică. Aceasta poate anula unele dintre rezervele care, în prezent, împiedică adoptarea conceptului PUMA.

5.3. Niciun impact asupra dezvoltării medicamentelor pentru adulți

Studii realizate înainte de adoptarea regulamentului au sugerat existența unui risc teoretic ca cerințele pentru cercetările desfășurate în rândul copiilor să poată lungi procesul de ansamblu de dezvoltare a medicamentelor[21]. Regulamentul a anticipat acest risc. Pentru a evita orice întârzieri în autorizarea medicamentelor pentru alte populații, el permite acordarea de amânări privind inițierea sau finalizarea unora sau a tuturor măsurilor cuprinse în planul de investigație pediatrică.

Experiența arată că amânarea este un instrument utilizat pe scară largă, ceea ce sugerează că riscul de întârzieri în prelucrarea cererilor pentru medicamentele destinate adulților este minim. Au existat unele probleme tranzitorii în cazurile în care programul pentru medicamente destinate adulților era deja stabilit în momentul intrării în vigoare a regulamentului, dar aceste aspecte par să fi fost rezolvate.

O preocupare care a apărut inițial a fost aceea că anumite societăți farmaceutice vor deveni reticente să dezvolte noi indicații, forme farmaceutice și noi căi de administrare pentru piețele mici și pentru produsele cu vânzări mici, pentru a evita să intre sub incidența obligației de la articolul 8 din regulamentul pediatric. Cu toate acestea, nu există dovezi cu privire la astfel de efecte. În plus, se poate argumenta, de asemenea, că stimulentele reprezentate de o posibilă prelungire de șase luni a CPS au servit la contrabalansarea unor astfel de efecte, deoarece ar fi determinat societățile farmaceutice să analizeze mai amănunțit beneficiile unui produs similar, ținând cont de valoarea economică a recompensei în temeiul regulamentului pediatric.

Cu toate acestea, părțile interesate din industria de profil susțin că, în cazuri rare, dezvoltarea de noi medicamente a fost amânată sau abandonată în perspectiva unor costuri și cerințe suplimentare asociate dezvoltării de medicamente de uz pediatric sau chiar ca urmare a acestora. Totuși, în ansamblu, nu există dovezi că regulamentul ar avea un impact negativ considerabil asupra produselor pentru alte populații.

Mai degrabă, există unele preocupări cu privire la faptul că cerințele regulamentului ar putea provoca întârzieri în autorizarea produselor cu indicații exclusiv pediatrice, întrucât ele comportă complexități suplimentare pentru C&D și procesul de reglementare în cazul produselor care vizează deja copiii în mod direct. Valoarea adăugată a transmiterii unui plan de investigație pediatrică în aceste cazuri va fi evaluată în continuare raportul din 2017.

---

20 A se vedea rezultatele consultării publice realizată de Comisie în pregătirea prezentului raport.

21 A se vedea documentul de lucru al serviciilor Comisiei. Propunere de Regulament al Parlamentului European și al Consiliului privind medicamentele de uz pediatric și de modificare a Regulamentului (CEE) nr. 1786/92 al Consiliului, a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004. Evaluare aprofundată a impactului (COM/2004/599/F).

5.4. Fructificarea informațiilor existente

Au existat multe speculații înainte de adoptarea regulamentului pediatric cu privire la numărul de studii care vor fi prezentate de societățile farmaceutice în conformitate cu articolele 45 și 46. Faptul că autoritățile competente au primit peste 18 000 de studii arată volumul considerabil de informații din domeniul pediatric care au existat la nivelul societăților farmaceutice.

Desigur, este adevărat că nu toate informațiile transmise îndeplinesc cerințele moderne pentru datele științifice și cercetarea clinică, precum și că procesul de repartizare a sarcinilor de evaluare a informațiilor este destul de lung și consumă multe resurse.

Cu toate acestea, în comparație cu conceptul PUMA, acest sistem s-a dovedit a avea un succes mai mare în ceea ce privește productivitatea, precum și în ceea ce privește recomandarea și punerea în aplicare a modificărilor rezumatului caracteristicilor produsului pentru medicamentele autorizate. În cadrul consultării publice desfășurate de Comisie, ea s-a referit la articolele 45 și 46 ca la „atuurile ascunse" ale regulamentului.

Totuși, un neajuns care persistă este reticența titularilor de autorizații de introducere pe piață de a actualiza în mod voluntar rezumatul caracteristicilor produsului. Acestea fiind spuse, regulamentul conține mecanisme pentru a depăși o astfel de reticență, întrucât abilitează autoritățile competente să actualizeze direct rezumatul și să modifice autorizația de introducere pe piață în consecință. În plus, în conformitate cu articolul 23 din Directiva 2001/83/CE[22] și cu articolul 16 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004[23], titularii autorizațiilor de introducere pe piață sunt obligați să se asigure că informațiile privind produsul sunt actualizate în funcție de cunoștințele științifice actuale. În timp ce abordarea bazată pe cooperare ar preferabilă, ar putea fi necesară utilizarea instrumentelor de asigurare a respectării legislației în cazul în care societățile farmaceutice nu își depășesc reticențele.

În ansamblu, cerințele de la articolele 45 și 46 au furnizat un instrument eficient și adecvat de colectare și evaluare a studiilor pediatrice existente.

5.5. Trialurile clinice având ca subiecți copiii

Este general acceptat faptul că regulamentul pediatric va conduce la mai multe trialuri clinice având ca subiecți copiii, dar obiectivele sale ar trebui realizate fără a realiza inutil astfel de studii.

Subiecții din subsetul de vârstă pediatrică, inclusiv nou-născuții, sunt deosebit de sensibili. Realizarea unui echilibru între necesitățile terapeutice la aceste grupuri de vârstă și vulnerabilitatea lor specifică ar fi o provocare continuă atunci când se ia în considerare și se decide cu privire la pertinența unor trialuri clinice specifice sau la contextele specifice ale studiilor la acest subset de vârste. Prin urmare, se depun eforturi în mod continuu pentru a se explora alte mijloace, de exemplu, utilizarea extrapolării, modelarea și tehnicile de simulare pentru a reduce numărul de subiecți studiați cât mai mult posibil. Comitetul pediatric contribuie activ la facilitarea dezvoltării și utilizării unor astfel de mijloace, inclusiv trialuri cu concepție neconvențională.

O altă provocare este cum să se evite duplicarea unor trialuri pentru diferite planuri de investigație pediatrică transmise de diferiți solicitanți. Societăților farmaceutice care se

---

[22] Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman, JO L 311, 28.11.2001, p. 67.

[23] Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente, JO L 136, 30.4.2004, p. 1.

angajează să dezvolte produse în domenii similare li se poate solicita prin planul de investigație pediatrică aprobat să efectueze studii în condiții similare. În timp ce abordările bazate pe colaborare între societățile farmaceutice ar fi foarte binevenite, ceea ce s-a și realizat în cazuri rare, ele sunt adesea în conflict cu reticența, de înțeles, a societăților de a face schimburi de date cu concurenții în primele etape ale dezvoltării produsului și de a participa la comparații directe. Această situație ar putea conduce la o concurență între societăți pentru a găsi investigatorii și participanții la studiu, precum și la duplicarea trialurilor care nu sunt necesare din punct de vedere științific sau etic.

Comitetul pediatric poate să acorde derogări de la cerințele privind trialurile pediatrice în cazul în care medicamentul respectiv nu prezintă beneficii terapeutice semnificative față de un tratament existent pentru pacienții pediatrici, inclusiv după ce produsul a fost autorizat (articolul 11). Cu toate acestea, această opțiune nu prevede o cale de ieșire în primele etape ale dezvoltării produsului, caz în care comitetul trebuie să asigure egalitatea de tratament și abordarea nediscriminatorie.

Cheia pentru evitarea unor astfel de trialuri inutile este transparența cu privire la trialurile în curs de desfășurare și la cele finalizate. Situația continuă să fie monitorizată.

În cele din urmă, este în interesul UE ca trialurile pediatrice care decurg din planurile de investigație pediatrică să fie efectuate în interiorul UE. Aceasta are mai puțin de a face cu standardele desfășurării unui trial, dat fiind că trialurile clinice efectuate în afara UE trebuie să îndeplinească cerințele etice și științifice ale dispozițiilor UE privind trialurile clinice[24], decât cu faptul că studiile din cadrul UE ar putea oferi pacienților acces timpuriu la medicamente inovatoare. Până în prezent, nu există suficiente date privind raportul dintre trialurile pediatrice efectuate în sau în afara UE. Cu toate acestea, având în vedere funcțiile modernizate ale bazei de date EudraCT, este de așteptat ca pentru cel de al doilea raport din 2017 să fi disponibile mai multe date.

5.6. Difuzarea noutăților – punerea informațiilor noi la dispoziția pacienților și a cadrelor medicale

Pentru ca regulamentul să aibă succes, este necesar nu numai ca datele privind utilizarea unui produs specific la populația pediatrică să fie colectate, ci și ca aceste date să fie comunicate și utilizate în mod adecvat de către pediatri în munca lor de zi cu zi în beneficiul pacienților lor.

În această privință, unele studii publicate în literatura medicală sugerează nerecunoașterea de către practicieni a amplorii efective a utilizării la copii a medicamentelor în indicații neautorizate. În plus, se susține că obiceiurile de prescriere ale practicienilor sunt adesea puternic influențate de experiența personală, mai degrabă decât de informațiile, care au la bază dovezi, referitoare la medicamentele de uz pediatric[25].

S-ar putea ca aceste studii, în concluziile cu caracter general formulate, să nu fi ținut cont de eterogenitatea cadrelor medicale, a căror receptivitate variază mult în funcție de locul unde își desfășoară activitatea și de specializarea lor. În același timp, astfel de observații pot indica un impediment semnificativ pentru îndeplinirea obiectivului regulamentului pediatric.

Autoritățile competente naționale, precum și organizațiile cadrelor medicale, par să fie deosebit de calificate pentru a analiza mijloacele adecvate pentru a se asigura un flux adecvat de informații. Unele state membre au stabilit deja o serie de instrumente pentru a comunica

---

[24] Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre privind aplicarea bunelor practici clinice în cazul efectuării de studii clinice pentru evaluarea produselor medicamentoase de uz uman, JO L 121, 1.5.2001, p. 34.

[25] Raportul cincinal către Comisia Europeană (a se vedea nota de subsol 3), pagina 41.

efectiv și eficient cu cadrele medicale, de exemplu prin intermediul unor reuniuni periodice, al unor sisteme de informare prin internet sau al unor formulare naționale.

5.7. Este povara mai mare decât recompensa?

Nu există nicio îndoială că regulamentul pediatric conferă sarcini suplimentare considerabile societăților farmaceutice, prin obligațiile sale privind cercetarea produselor destinate uzului pediatric. Totuși, această abordare a fost adoptată deoarece forțele pieței s-au dovedit a fi insuficiente pentru a stimula o cercetare adecvată.

Regulamentul solicită societăților farmaceutice să transmită planuri de investigație pediatrică într-o etapă timpurie a dezvoltării unui produs. Cu toate acestea, cercetările privind anumite substanțe active pot fi oprite în etape ulterioare în cazul în care studiile nu demonstrează că produsul are potențial în ceea ce privește eficacitatea și siguranța. Pentru fiecare medicament autorizat cu succes există numeroase substanțe care nu vor trece linia de sosire.

Prin urmare, nu toate planurile de investigație pediatrică aprobate vor fi finalizate, deoarece societățile farmaceutice pot decide să înceteze dezvoltarea corespunzătoare pentru adulți. Este încă prea devreme pentru a obține statistici fiabile care să prezinte raportul dintre planurile de investigație pediatrică finalizate și cele nefinalizate, dar, în contextul actual, nu toate planurile aprobate vor conduce, în cele din urmă, la un medicament autorizat cu o indicație pediatrică.

În ceea ce privește productivitatea, aceasta implică unele eforturi inutile pentru elaborarea și trierea planurilor de investigație pediatrică. Măsura în care aceste eforturi sunt compensate de beneficiul transmiterii timpurii, care asigură că dezvoltarea medicamentului pentru a fi utilizat în pediatrie se integrează armonios în ansamblul dezvoltării produsului, necesită monitorizare suplimentară.

Un alt motiv de îngrijorare este numărul mare de modificări ale planurilor de investigație pediatrică. Cifrele par să sugereze că aproape toate planurile trebuie modificate cel puțin o dată. Din punct de vedere conceptual, aceasta nu reprezintă, totuși, o surpriză, ținând seama de transmiterea timpurie a planurilor de investigație pediatrică, de lungimea perioadei de dezvoltare a produsului pentru indicații la adulți și pentru indicații pediatrice și de amânările considerabile acordate. Un plan de C&D trebuie frecvent adaptat sau modificat pentru a ține seama de rezultatele inițiale. Problemele de recrutare sau modificările necesare ale concepției trialurilor pot conduce, de asemenea, la modificări. Deși se recunoaște că modificările substanțiale ale planului trebuie să facă obiectul discuțiilor cu comitetul pediatric, acest lucru este mai puțin evident pentru modificările minore. În acest context, nivelul de detalii solicitat de EMA a fost în mod repetat criticat. În ultimii cinci ani, EMA și comitetul pediatric au depus eforturi pentru a conferi o anumită flexibilitate planului, astfel încât să se permite o marjă de manevră care să țină cont de incertitudinile în ceea ce privește parametrii unui trial.

În orice caz, Comisia intenționează să revizuiască comunicarea sa privind formatul și conținutul cererilor de aprobare sau modificare a unui plan de investigație pediatrică pentru a lua în considerare experiența dobândită, inclusiv numărul considerabil de cereri de modificare.

Într-o notă pozitivă, se poate observa faptul că societățile farmaceutice solicită recompensele oferite prin regulament, cel mai adesea prelungirea cu șase luni a certificatului suplimentar de protecție, care au fost introduse pentru a compensa sarcinile suplimentare. Valoarea economică a recompensei depinde de vânzările produsului în cauză. În cazul produselor cu vânzări foarte mari valoarea poate fi considerabilă, în timp ce pentru produsele de nișă efectul este mic.

O evaluare aprofundată a impactului economic va fi inclusă în raportul din 2017 pentru a se extrage concluzii cu privire la echilibrul dintre sarcini și recompense, precum și la beneficiile pentru sănătatea publică.

6. PERSPECTIVĂ – UN FINAL DE BASM?

„Medicamente mai bune pentru copii – de la concept la realitate” este titlul prezentului raport. Cititorii pot sugera că, pe baza evaluării menționate mai sus, ar fi mai adecvat să se utilizeze un semn de întrebare. Este evident că este prea devreme încă să se ofere un răspuns ferm. În pofida unei experiențe acumulate în mai mult de cinci ani, adevăratul impact al regulamentului asupra sănătății copiilor va deveni vizibil numai cu trecerea timpului, pe măsură ce experiența se acumulează de-a lungul unei perioade de timp mai lungi.

Există, totuși, semne încurajatoare. Dezvoltarea medicamentelor de uz pediatric a devenit mai bine integrată în dezvoltarea generală a medicamentelor în UE. O serie de noi produse cu indicații pediatrice și forme farmaceutice adaptate vârstei au fost autorizate și puse la dispoziția pacienților. Un număr mare de planuri de investigație pediatrică aprobate indică faptul că alte produse sunt în curs de a fi studiate.

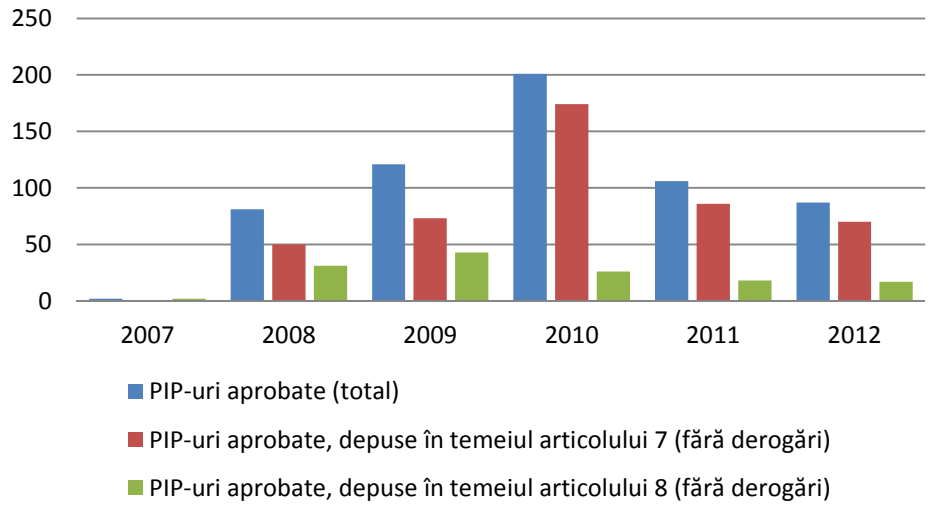
Cu toate acestea, este necesar să se evidențieze că ar fi greșit să se aștepte ca regulamentul să fie în măsură să rezolve toate problemele. În schimb, el este un catalizator important pentru îmbunătățirea situației pacienților tineri.

În cele din urmă, unele slăbiciuni și deficiențe au devenit, de asemenea, evidente în ultimii cinci ani. Impactul lor asupra performanței generale a regulamentului trebuie să fie monitorizat îndeaproape. Pe baza acțiunilor schițate mai sus, Comisia intenționează să își ajusteze punerea în aplicare actuală împreună cu EMA.

Chiar dacă medicamentele mai bune pentru copii nu sunt încă o realitate, ar trebui să fie ambiția tuturor părților interesate ca acest act legislativ să aducă beneficii mai mari copiilor, astfel încât în raportul din 2017 discuția să se concentreze nu asupra oportunității utilizării unui semn de întrebare la finalul titlului, ci a unui semn de exclamare!

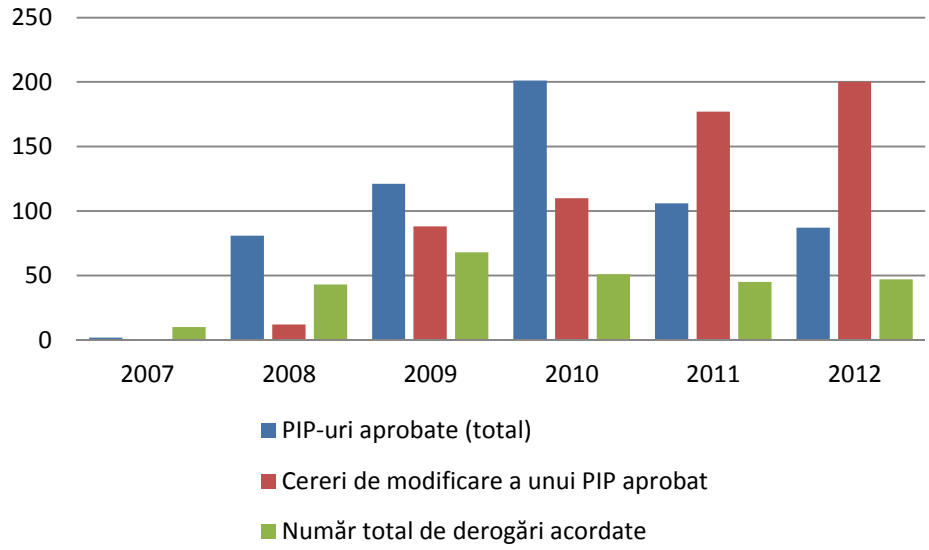
ANEXA I — Imagini și tabele

Tabelul 1: Planurile de investigații pediatrice aprobate (PIP-uri) pentru perioada 2007-2012



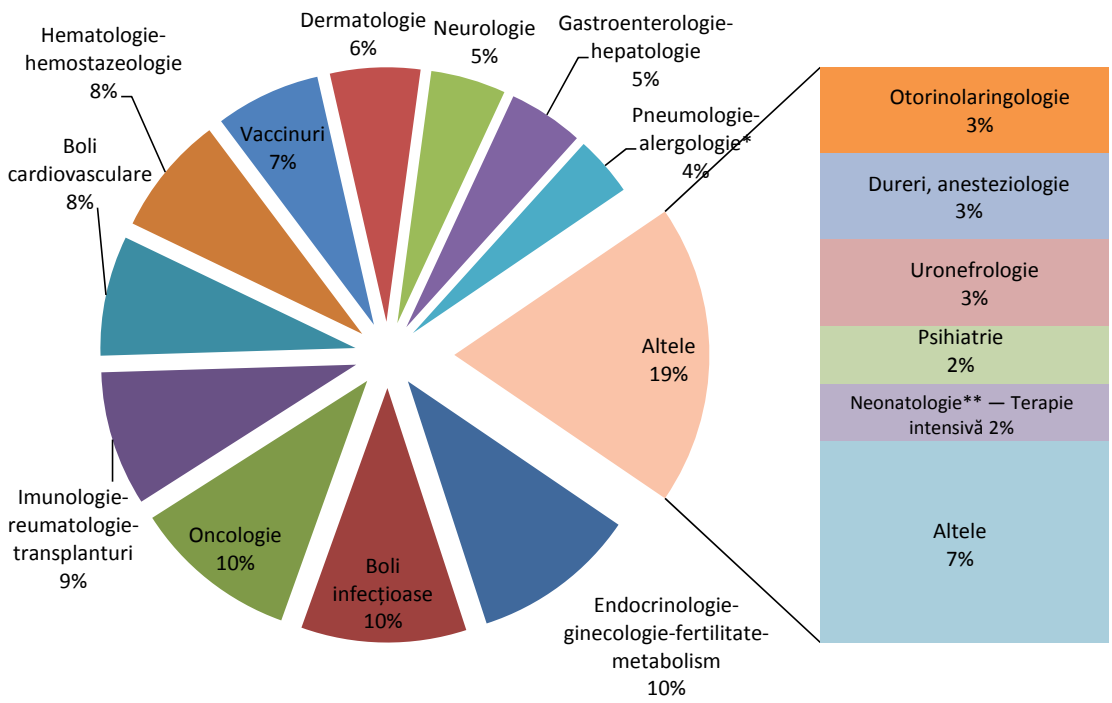
Sursă: Baza de date pediatrice EMA. Cifrele privind PIP-urile aprobate corespund deciziilor EMA.

Tabelul 2: Planurile de investigații pediatrice aprobate (PIP-uri) în comparație cu derogările depline și modificările pentru perioada 2007-2012



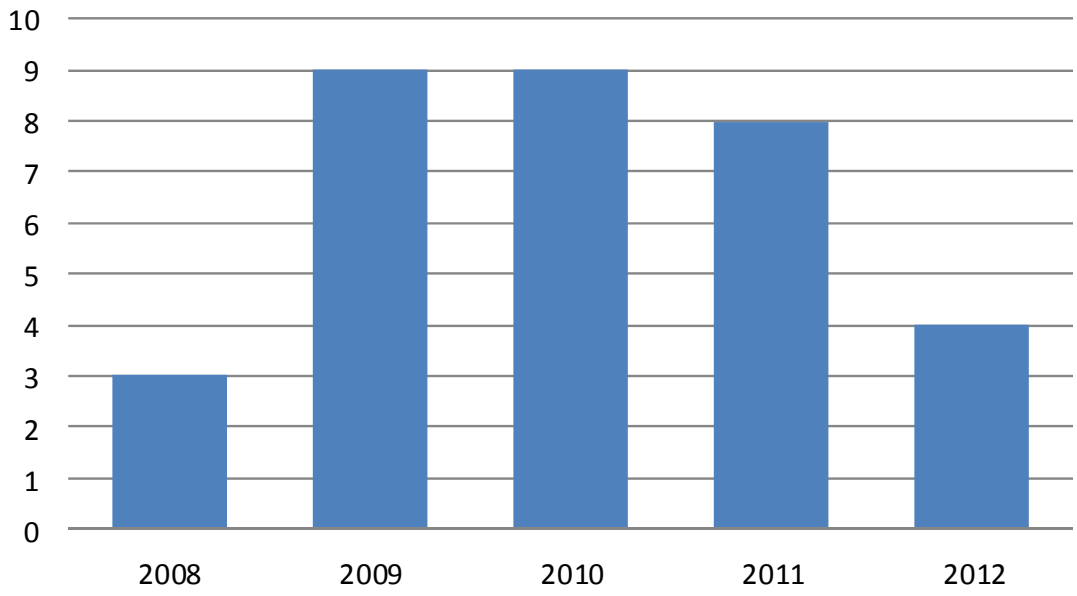
Sursă: Baza de date pediatrice EMA. Cifrele privind PIP-urile și derogările aprobate corespund deciziilor EMA.

Tabelul 3: Domeniile terapeutice abordate de planurile de investigații pediatrice (2007-2011)



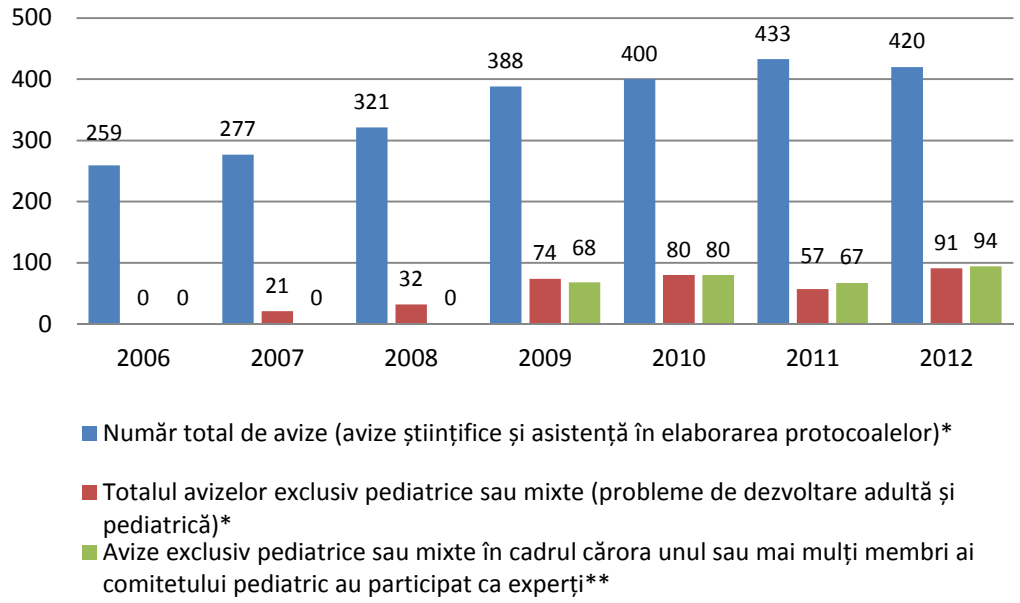
Sursă: Baza de date pediatrice EMA. * Cu excepția produșilor alergeni. * * Aplicații care vizează în mod exclusiv o utilizare neonatală.

Tabelul 4: Numărul de avize de conformitate adoptate anual de Comitetul pediatric



Sursă: Baza de date pediatrice EMA.

Tabelul 5: Avize științifice și asistență în elaborarea protocoalelor, inclusiv inspecții de monitorizare (furnizate anual de Grupul de lucru pentru consultare științifică al EMA și de Comitetul pentru medicamente de uz uman)



Sursă: Bazele de date EMA. * Anul scrisorii de consiliere. * * Anul de începere a procedurii.

Tabelul 6: Studiile clinice pediatrice pentru fiecare an de autorizare

	2005	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**
Studii pediatrice (număr)	254	316	355	342	404	379	334	332
Studii pediatrice care fac parte dintr-un PIP aprobat *	2	1	2	6	16	30	76	76
Procentajul studiilor pediatrice care fac parte dintr-un PIP aprobat din cadrul studiilor pediatrice *	1 %	0 %	1 %	2 %	4 %	8 %	23 %	23 %
Numărul total de studii (adulți și/sau copii)	3 350	3 979	4 749	4 512	4 445	4 026	3 809	3 698
Procentajul studiilor pediatrice din cadrul tuturor studiilor	8 %	8 %	7 %	8 %	9 %	10 %	9 %	9 %

Sursă: Depozitul de date EudraCT utilizând o căutare predefinită la 6 martie 2013 și numărând numai primul studiu autorizat , în cazul mai multor state membre.

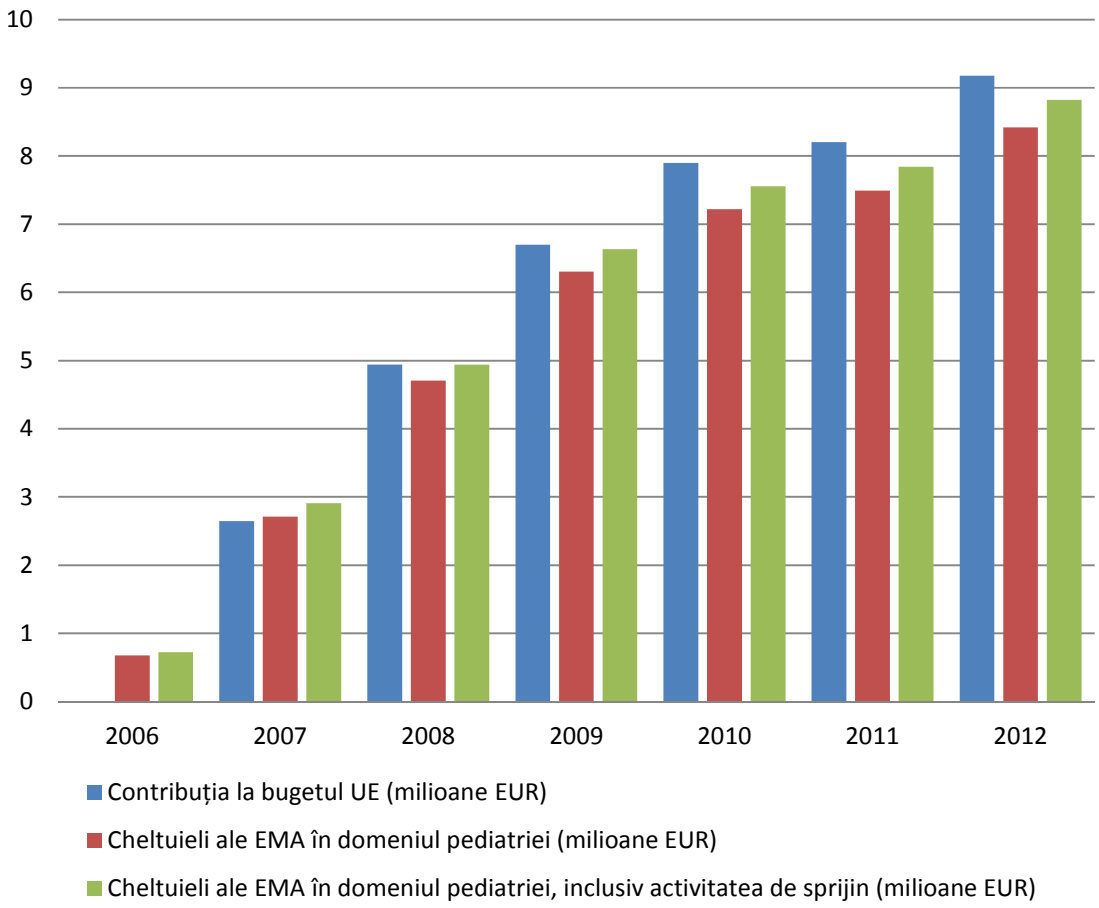
* Aceste informații parțiale impun utilizarea de către sponsori a unui formular de cerere de studiu clinic care a fost disponibil doar din noiembrie 2009, în vederea utilizării cu versiunea 8 a EudraCT (disponibilă din 2011).

Tabelul 7: Numărul de copii care urmează a fi implicați în studii clinice

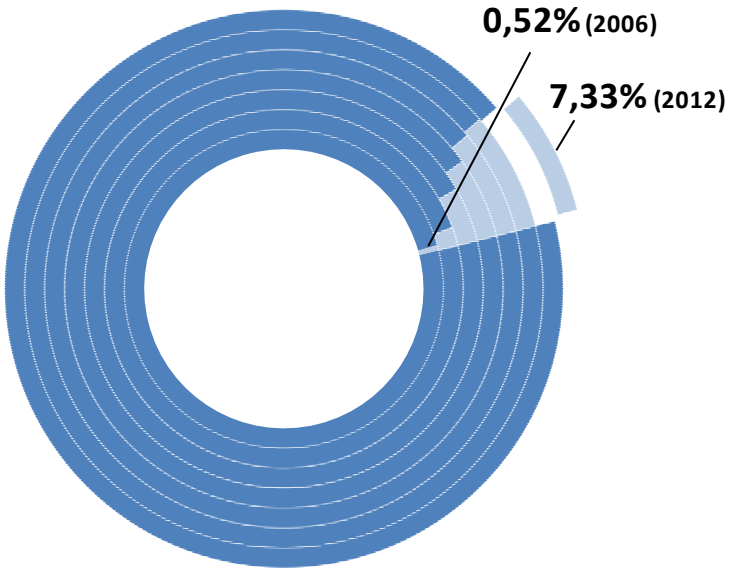
Număr de persoane subiecte	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**
Nou-născuți înainte de termen	0	0	0	207	82	2 281	1 712
Nou-născuți	0	0	5	64	169	1 105	1 172
Sugari și copii de vârstă mică	330	21	20	59	351	2 788	3 141
Copii	2 142	181	200	2 230	2 055	10 325	20 677
Adolescenți	368	111	205	1 577	2 861	9 054	13 193
Suma celor de mai sus	**2 840**	**313**	**430**	**4 137**	**5 517**	**25 553**	**39 895**
Referință: număr de studii pediatrice	316	355	342	404	379	334	332

Sursă: Depozitul de date EudraCT utilizând o interogare predefinită la 6 martie 2013, modificată prin excluderea studiilor pentru „ medicamente imunologice”

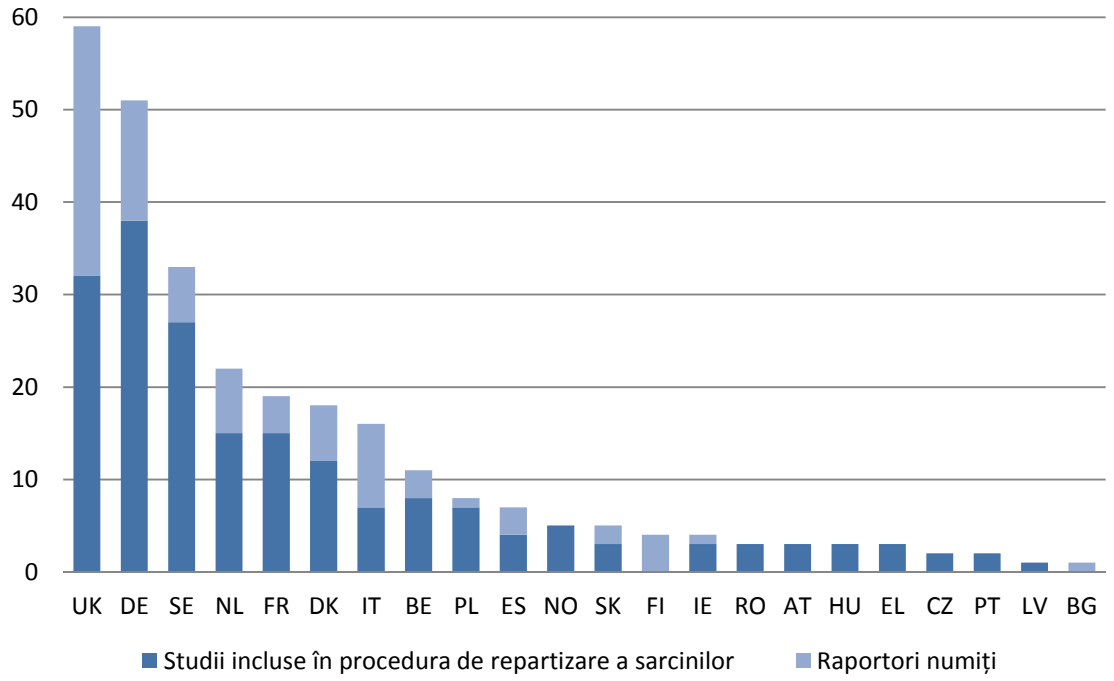
Tabelul 8: Contribuție din bugetul UE la regulamentul pediatric și la cheltuielile privind EMA



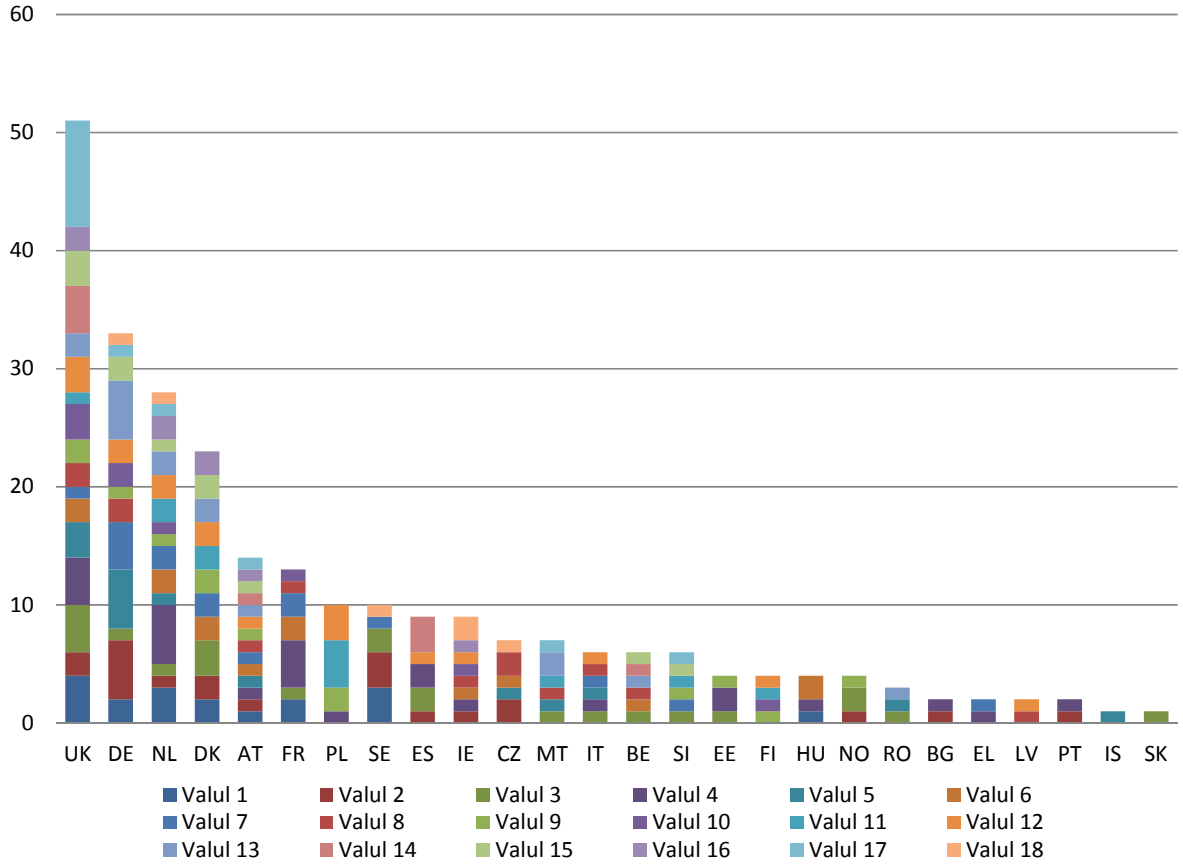
Tabelul 9: Procentul de resurse umane ale Agenției Europene pentru Medicamente care lucrează în domeniul pediatric începând din 2006 (cercul interior) până în 2012 (cercul exterior)



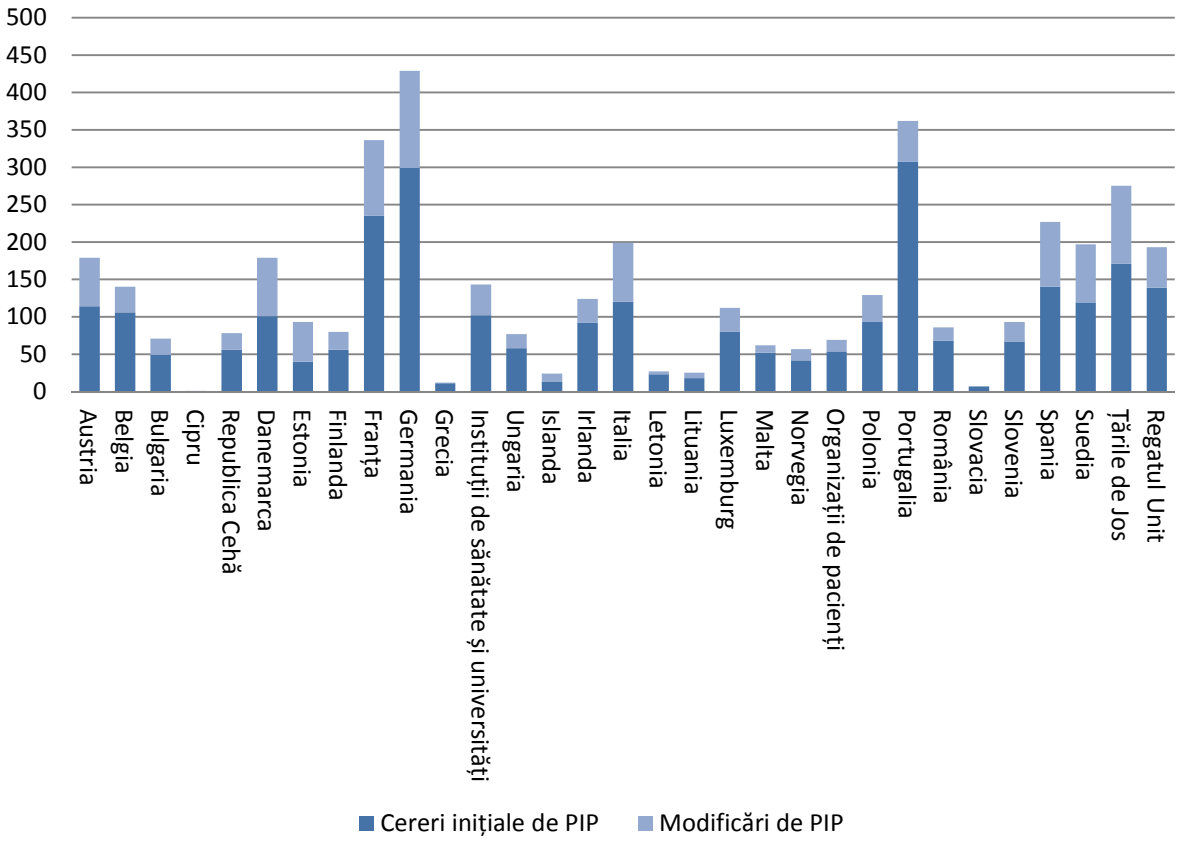
Tabelul 10: Statele membre care acționează ca raportori pentru evaluarea studiilor prezentate în conformitate cu articolul 46 (procedurile de repartizare a sarcinilor în domeniul pediatric)



Tabelul 11: Statele membre care acționează ca raportori pentru evaluarea studiilor prezentate în conformitate cu articolul 45 (procedurile de repartizare a sarcinilor în domeniul pediatric)



Tabelul 12: Statele membre care acționează ca raportori/evaluatori *inter pares* în cadrul procedurilor Comitetului pediatric EMA inițial (PIP inițial/derogare sau modificare a unui PIP aprobat)



ANEXA II — Inventar detaliat al medicamentele pentru uz pediatric autorizate la nivel central de la intrarea în vigoare a regulamentului pediatric

Tabelul 13: Medicamentele autorizate la nivel central din 2007, care includ o indicație pediatrică

Substanța(substanțele) activă(active)	Denumirea comercială	Anul de autorizare	Cerința de conformitate cu regulamentul pediatric la prima autorizare?	Indicația este exclusiv pediatrică sau „mixtă” (adulți și copii)?
Retapamulin	Altargo	2007	Nu	Mixtă
Nelarabină	Atriance	2007	Nu	Mixtă
Vaccin papilomavirus uman [tipurile 16, 18]	Cervarix	2007	Nu	Mixtă
Hidroxocobalamină	Cyanokit	2007	Nu	Mixtă
Idursulfase	Elaprase	2007	Nu	Mixtă
Gadoversetamidă	Optimark	2007	Nu	Mixtă
Betaină anhidră	Cystadane	2007	Nu	Mixtă
Stiripentol	Diacomit	2007	Nu	Exclusiv pediatrică
Mecasermină	Increlex	2007	Nu	Exclusiv pediatrică
Rufinamid	Inovelon	2007	Nu	Mixtă
Hidroxicarbamidă	Siklos	2007	Nu	Mixtă
Imunoglobulină umană normală (ivIg)	Flebogamma DIF	2007	Nu	Mixtă
Furoat de fluticazonă	Avamys	2008	Nu	Mixtă
Imunoglobulină umană normală	Privigen	2008	Nu	Mixtă
Lacosamidă	Vimpat	2008	Nu	Mixtă
Micafungin	Mycamine	2008	Nu	Mixtă

Substanța(substanțele) activă(active)	Denumirea comercială	Anul de autorizare	Cerința de conformitate cu regulamentul pediatric la prima autorizare?	Indicația este exclusiv pediatrică sau „mixtă” (adulți și copii)?
Sapropterină	Kuvan	2008	Nu	Mixtă
Sugammadex	Bridion	2008	Nu	Mixtă
Succinat de tocofersonal d-alfa tocoferil polietilenglicol	Vedrop	2009	Nu	Exclusiv pediatrică
Mifamurtidă	Mepact	2009	Nu	Mixtă
Rilonacept	Rilonacept Regeneron	2009	Nu	Mixtă
Tacrolimus	Modigraf	2009	Nu	Mixtă
Vaccin conjugat adsorbit, conținând polizaharide pneumococice	Synflorix	2009	Nu	Exclusiv pediatrică
Canakinumab	Ilaris (PIP încă nu este realizat)	2009	Da	Mixtă
Vaccin pneumococic polizaharidic conjugat (13 valent, adsorbit)	Prevenar 13 (PIP încă nu este realizat)	2009	Da	Exclusiv pediatrică
Vaccin meningococic conjugat pentru grupele A, C, W135 și Y	Menveo	2010	Da	Mixtă
Velaglucerase alfa	Vpriv (PIP încă nu este realizat)	2010	Da	Mixtă
Vaccin antigripal (viu, atenuat, nazal)	Fluenz (Waiver)	2011	Da	Exclusiv pediatrică
Inhibitor de C1, uman	Cinryze (PIP încă nu este realizat)	2011	Da	Mixtă
Fosfat de piperachină/dihidroartemisinină	Eurartesim (PIP încă nu este realizat)	2011	Da	Mixtă
Midazolam	Buccolam	2011	Da (PUMA)	Exclusiv pediatrică
Everolimus	Votubia (PIP încă nu este realizat)	2011	Da	Mixtă
Tobramicină	Tobi Podhaler (PIP încă nu este realizat)	2011	Da	Mixtă
Nomegestrol/estradiol	Ioa, Zoely	2011	Da	Mixtă
Colistimetat de sodiu	Colobreathe	2012	Da	Mixtă
Mercaptopurină	Xaluprine	2012	Nu	Mixtă
Catridecacog	NovoThirteen	2012	Da	Mixtă
Efavirenz	Efavirenz Teva	2012	Nu	Mixtă
Ivacaftor	Kalydeco	2012	Da	Mixtă
Desloratadină	Desloratadine ratiopharm	2012	Nu	Mixtă
Desloratadină	Desloratadine Actavis	2012	Nu	Mixtă
Perampanel	Fycompa	2012	Da	Mixtă

Tabelul 14: Lista medicamentelor autorizate la nivel central pentru care indicația terapeutică a fost extinsă la populația pediatrică sau modificată pentru aceasta

Substanța(substanțele) activă(active)	Denumirea comercială	Data	Obiectul extinderii
Levetiracetam	Keppra	2007/ 2009	Extinderea indicației pentru a include terapie complementară în tratamentul crizelor tonic-clonice primare generalizate (PGTC) la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani cu epilepsie idiopatică generalizată; Extinderea indicației pentru a include terapie complementară în tratamentul crizelor parțiale cu sau fără generalizare secundară la copii de la vârsta de 1 lună până la <4 ani
Vaccin conjugat adsorbit, conținând zaharide pneumococice	Prevenar	2007	Extinderea indicației pentru a include noi informații privind eficacitatea împotriva bolilor cauzate de *Streptococcus pneumoniae* serotipurile 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F și 23F în otita medie; Extinderea indicației de la imunizare activă împotriva pneumoniei bacteriene la imunizarea activă împotriva pneumoniei
Infliximab	Remicade	2007	Extinderea indicației pentru a include tratarea cazurilor acute grave ale bolii lui Crohn în rândul copiilor cu vârste între 6 și 17 ani
Darbepoetină alfa	Aranesp	2007	Prelungirea indicației pentru pacienții cu IRC (insuficiență renală cronică), care limitează utilizarea Nespo la pacienții pediatrici cu vârste de ≥ 11 ani
Fosamprenavir	Telzir	2007	Extinderea indicației pentru Telzir în combinație cu Ritonavir pentru tratamentul adulților infectați cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1), în combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru a include populațiile pediatrice
Lamivudină/zidovudină	Combivir	2007	Extinderea indicației pentru a include pacienții pediatrici și înlocuirea comprimatelor filmate cu comprimate filmate divizabile
Desloratadină	Aerius	2007	Extinderea indicației de la „urticarie idiopatică cronică” la „urticarie”
Insulină glulizină	Apidra	2007	Extinderea indicației pentru a include copiii în vârstă de 6 ani și mai mari pe baza rezultatelor a 2 studii pediatrice
Vaccin papilomavirus uman [tipurile 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbit)	Gardasil	2008	Extinderea indicației pentru a include prevenirea leziunilor displazice vaginale grave (VaIN 2/3)
Adalimumab	Humira	2008/ 2011	Extinderea indicației pentru a include tratamentul artritei poliarticulare juvenile active în rândul adolescenților cu vârste de la 13 la 17 ani; Extinderea indicației pentru a include tratamentul artritei poliarticulare idiopatice juvenile active în rândul populației pediatrice cu vârste de la 4 la 12 ani;
Caspofungină	Cancidas	2008	Extinderea indicației pentru a include populația pediatrică
Etanercept	Enbrel	2008/ 2011	Extinderea indicației pentru a include tratamentul cazurilor grave de psoriazis cronic în plăci la copii și adolescenți de la vârsta de 6 ani care sunt insuficient tratați sau suferă de intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapii; Extinderea indicației pentru a include o gamă de vârstă inferioară pentru artrita poliarticulară idiopatică juvenilă, trecând de la „începând cu vârsta de 4 ani” la „începând cu vârsta de 2 ani”
Miglustat	Zavesca	2009	Extinderea indicației pentru a include tratamentul manifestărilor neurologice progresive la pacienții

Substanța(substanțele) activă(active)	Denumirea comercială	Data	Obiectul extinderii
			adulți și pacienții pediatrici suferind de tipul-c al bolii Niemann-Pick
Tacrolimus	Protopic	2009	Extinderea indicației la „tratament de întreținere” în urma realizării unui studiu asupra pacienților adulți și a unui studiu asupra pacienților pediatrici
Tipranavir	Aptivus	2009	Extinderea indicației pentru a include tratarea infecției cu HIV-1 la adolescenții pretratați în mod intensiv cu vârsta de 12 ani sau mai mult infectați cu un virus rezistent la mulți inhibitori de protează
Omalizumab	Xolair	2009	Extinderea indicației la copiii cu vârste cuprinse între 6 și <12 ani ca terapie suplimentară pentru a îmbunătăți tratamentul astmului alergic
Aripiprazol	Abilify	2009	Extinderea indicației pentru a include tratamentul schizofreniei la adolescenți de 15 ani și peste
Peginterferon alfa-2b	PegIntron	2009	Extinderea indicației terapiei combinate cu Alfa-2b peginterferon și ribavirină pentru a include tratamentul populației pediatrice
Ribavirină	Rebetol	2009	Extinderea indicației terapiei combinate cu Alfa-2b peginterferon și ribavirină pentru a include tratamentul populației pediatrice
Abatacept	Orencia	2010	Extinderea indicației pentru a include tratamentul artritei poliarticulare idiopatice juvenile active moderate sau grave la pacienții pediatrici cu vârste de 6 ani și peste care au reacționat insuficient la alte DMARD inclusiv cel puțin un inhibitor al TNF
Atazanavir sulfat	Reyataz	2010	Extinderea indicației pentru Reyataz capsule pentru a include tratamentul copiilor și adolescenților infectați cu HIV în vârstă de peste 6 ani, în combinație cu alte medicamente antiretrovirale
Vaccin rujeolic, rubeolic, urlian (viu)	M-M-RVAXPRO	2010	Extinderea indicației pentru includerea administrării la copii sănătoși de la vârsta de 9 luni
Oxid nitric	Inomax	2011	Extinderea indicației pentru a include tratamentul hipertensiunii pulmonare peri- și post chirurgie cardiacă în rândul copiilor
Tenofovir disoproxil fumarat	Viread	2011	Modificarea indicației pe baza rezultatelor unui studiu de siguranță și eficacitate la adolescenții cu experiență terapeutică cu vârste cuprinse între 12 și 18 ani
Paliperidonă	Invega	2011	Extinderea indicației pentru a include tratamentul simptomelor psihotice sau maniace ale tulburărilor schizoafective
Sildenafil	Revatio	2011	Extinderea indicației la pacienții pediatrici cu vârste de la 1 la 17 ani cu hipertensiune arterială pulmonară
Imunoglobulină umană normală (ivIg)	Kiovig	2011	Extinderea indicației pentru a include tratamentul neuropatiei motorii multifocale și a hipogamaglobulinemiei pacienților după transplantul alogen de celule stem hematopoietice la adulți și la copii
Tocilizumab	Roactemra	2011	Extinderea indicației pentru a include tratamentul artritei idiopatice juvenile sistemice la pacienții cu vârste de 2 ani și peste, care au răspuns în mod necorespunzător la terapii anterioare cu NCAID și corticosteroizi sistemici
Vaccin conjugat adsorbit, conținând polizaharide pneumococice	Synflorix	2011	Extinderea indicației pentru a crește vârsta limită a sugarilor și a copiilor de la 2 ani la 5 ani
Insulină detemir	Levemir	2011	Extinderea indicației ca terapie adjuvantă în terapia cu liraglutidă; extinderea indicației la copii cu vârste între 2 și 5 ani

Substanța(substanțele) activă(active)	Denumirea comercială	Data	Obiectul extinderii
Eculizumab	Soliris	2011	Extinderea indicației pentru a include sindromul uremic hemolitic atipic (aHUS). Recomandarea de vaccinare suplimentară și de profilaxie cu antibiotice a fost, de asemenea, adăugată în secțiunea 4.2 pentru tratarea aHUS la adulți și la copii
Vaccin papilomavirus uman [tipurile 16, 18] (recombinant, adsorbit, cu adjuvant)	Cervarix	2011	Extinderea indicației la copii începând de la 9 ani
Etanercept	Enbrel	2012	Extinderea indicației pentru artrită idiopatică juvenilă (JIA) pentru a include copiii și adolescenții cu artrită oligoarticulară extinsă JIA de la vârsta de 2 ani, copiii și adolescenții cu artrită entezică de la vârsta de 12 ani și copiii și adolescenții cu artrită psoriatică de la vârsta de 12 ani
Vaccin (viu) împotriva rujeolei, oreionului, rubeolei și varicelei	Proquad	2012	Extinderea intervalului de vârstă în indicația pentru copii începând de la 9 luni în sus, în circumstanțe speciale, și anume tratamentul focarelor

Pentru un inventar mai detaliat, inclusiv informații privind medicamentele autorizate la nivel național și noi căi de administrare sau noi forme farmaceutice, vă rugăm să consultați anexa II la „Raport cincinal către Comisia Europeană” al EMA.

ANEXA III — Lista proiectelor finanțate

Listă proiectelor de medicamente neprotejate de brevete, finanțate de Comisia Europeană prin Programul-cadru al UE privind sănătatea: rezultatele domeniului 4.2, apeluri pentru medicamente neprotejate 2, 3, 4 și 5.

- HEALTH.2007-4.2-1 Adaptarea medicamentelor neprotejate la nevoile specifice ale populației pediatrice.
- HEALTH.2009-4.2-1 Adaptarea medicamentelor neprotejate la nevoile specifice ale populației pediatrice.
- HEALTH.2010.4.2-1 Medicamentelor neprotejate pentru copii. FP7-HEALTH-2010-stadiu-unic.
- HEALTH.2010.4.2-2 Inițiativa pediatrică internațională. Rețeaua de excelență.
- HEALTH.2011.4.2-1 Studii clinice desfășurate la inițiativa cercetătorilor pe medicamente neprotejate pentru copii.

Tabelul 15: Proiecte finanțate de medicamente neprotejate (începând până la 1 ianuarie 2012) și PIP aprobate, în cazul în care sunt disponibile.

Nr.	Acronim	Începutul exercițiului	Obiective	PIP aprobat
1	KIEKIDS	2011	Să dezvolte o formulă pediatrică de **etosuximidă** inovatoare, adaptată vârstei, flexibilă și sigură, pentru tratamentul absenței și al epilepsiilor mioclonice la copii	NA
2	NEO-CIRC	2011	Să furnizeze date privind eficacitatea și siguranța **dobutaminei**, să efectueze testele preclinice, să dezvolte markerii biologici ai hipotensiunii și să adapteze o formulă pentru nou-născuți	EMEA-001262-PIP01-12
3	TAIN	2011	Să dezvolte o formulă de **hidrocortizon** pentru nou născuți pentru tratamentul insuficienței suprarenale congenitale și dobândite și pentru utilizare în oncologie (tumori cerebrale și leucemie)	EMEA-001283-PIP01-12
4	GRIP	2011	Să pună în aplicare un model de infrastructură pentru a stimula și a facilita dezvoltarea și utilizarea în condiții de siguranță a medicamentelor la copii	NA
5	DEEP	2011	Să evalueze farmacocinetica (PK) & farmacodinamica (PD) **deferipronei** la copiii între 2 și 10 ani în scopul de a produce un plan de investigație pediatrică aprobat care să fie utilizat în scopuri de reglementare	EMEA-001126-PIP01-10
6	TINN2	2011	Să evalueze PK & PD **azitromicinei** împotriva ureaplasmei și în BPD la nou-născuți	EMEA-001298-PIP01-12
7	HIP Trial	2010	Să evalueze eficiența, siguranța, PK, PD ale **adrenalinei** și **dopaminei** în gestionarea hipotensiunii neonatale la prematuri și să elaboreze și adapteze o formulă a ambelor substanțe adecvată pentru nou născuți cu scopul	NA / EMEA-001105-PIP01-10

Nr.	Acronim	Începutul exercițiului	Obiective	PIP aprobat
			solicitării unei autorizații de introducere pe piață pentru uz pediatric	
8	PERS	2010	Să se axeze pe două indicații, utilizarea **risperidonei** pentru copii și adolescenți cu tulburări de comportament care nu sunt întârzieri mentale și utilizarea risperidonei la adolescenții care suferă de schizofrenie	EMEA-001034-PIP01-10
9	NeoMero	2010	Rețele europene de centre multiple care să evalueze farmacocinetica, siguranța și eficacitatea **meropenemului** în septicemie și meningită neonatală	EMEA-000898-PIP01-10
10	NEMO	2009	Să evalueze eficiența, siguranța, PK, PD ale mecanismului de acțiune al bumetanidei în gestionarea crizelor neonatale inclusiv efectul asupra dezvoltării neurologice și să adapteze o formulare a **bumetanidei** adecvată pentru nou născuți cu scopul solicitării unei autorizații de introducere pe piață pentru uz pediatric	NA
11	NEUROSIS	2009	Eficacitatea **budesonidului** în reducerea displaziei bronhopulmonare	EMEA-001120-PIP01-10
12	EPOC	2009	Să evalueze farmacocinetica și farmacodinamica **doxorubicinei**	NA
13	LOULLA & PHILLA	2008	Dezvoltarea unor formulări lichide orale de **metotrexat** și **6-mercaptopurină** pentru leucemia limfoblastică acută pediatrică	NA / NA
14	NeoOpioid	2008	Să compare **morfina** și **fentanilul** în ameliorarea durerii la nou născuții prematuri	EMEA-000712-PIP01-09
15	O3K	2008	Formule lichide orale ale **ciclofosfamidei** și **temozolomidei**	EMEA-000530-PIP02-11 / NA
16	TINN	2008	Își propune să evalueze PK & PD ale **ciprofloxacinei** și **fluconazolului** la nou-născuți	NA

NA = nu este disponibil sau nu se aplică

- HEALTH.2011.2.3.1-1 Studii clinice desfășurate la inițiativa cercetătorilor privind medicamentele antibiotice neprotejate

Tabelul 16: Studii clinice desfășurate la inițiativa cercetătorilor privind medicamentele antibiotice neprotejate

Nr.	Acronim	Începutul exercițiului	Obiective	PIP aprobat
1	MAGICBULLET	2012	Optimizarea tratamentului cu agenți	NA

Nr.	Acronim	Începutul exercițiului	Obiective	PIP aprobat
			antimicrobieni neprotejați a pneumoniei asociate ventilației	
2	AIDA	2011	Evaluarea eficienței clinice printr-o abordare farmacodinamică/farmacocinetică pentru a optimiza eficacitatea și a reduce rezistența la medicamente antibiotice care nu mai sunt protejate prin brevet.	NA

NA = indisponibil