KOMISJA
EUROPEJSKA

Bruksela, dnia 24.6.2013
COM(2013) 443 final

SPRAWOZDANIE KOMISJI DLA PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY

Lepsze leki dla dzieci – od koncepcji do realizacji

Ogólne sprawozdanie na temat doświadczeń zdobytych w wyniku stosowania rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

SPRAWOZDANIE KOMISJI DLA PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY

Lepsze leki dla dzieci – od koncepcji do realizacji

Ogólne sprawozdanie na temat doświadczeń zdobytych w wyniku stosowania rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

1. WPROWADZENIE

„Lepsze leki dla dzieci" – taki ambitny tytuł nadano dokumentowi konsultacyjnemu z lutego 2002 r., w którym Komisja Europejska przedstawiła swoją wizję działań regulacyjnych w sprawie pediatrycznych produktów leczniczych[1]. W tamtym czasie wiele produktów stosowanych u dzieci nie podlegało specjalnym badaniom ani specjalnemu dopuszczeniu do celów stosowania u dzieci. Zamiast tego lekarze często stosowali produkty wskazane do stosowania u dorosłych, niekiedy w odmiennych dawkach, co wiązało się z ryzykiem nieskuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych.

Dokument konsultacyjny opierał się na pięcioletnim procesie dyskusji, który rozpoczęto w 1997 r. obradami okrągłego stołu w siedzibie Europejskiej Agencji Leków (EMA), i stanowił plan działania w celu późniejszego przyjęcia aktu ustawodawczego. W dokumencie tym przedstawiono wiele środków, które można znaleźć w rozporządzeniu pediatrycznym (rozporządzenie (WE) nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii[2] zwane dalej „rozporządzeniem").

Rozporządzenie przyjęto niecałe pięć lat po publikacji dokumentu konsultacyjnego, tj. w dniu 12 grudnia 2006 r. Weszło ono w życie w dniu 26 stycznia 2007 r., a stosowanie jego głównych przepisów rozpoczynało się odpowiednio dnia 26 lipca 2008 r. (art. 7) i dnia 26 stycznia 2009 r. (art. 8).

Pięć lat później nadszedł czas na podsumowanie zmian sytuacji i sporządzenie sprawozdania dla Parlamentu Europejskiego i Rady na temat doświadczeń zdobytych w wyniku stosowania rozporządzenia zgodnie z jego art. 50 ust. 2. Czy możemy już obserwować pojawianie się „lepszych leków dla dzieci"?

Ze względu na pewne ograniczenia niniejsze sprawozdanie nie zawiera jeszcze kompleksowej odpowiedzi, należy je zatem uznać za sprawozdanie okresowe, w którym przedstawiono wstępne wnioski ze zdobytego doświadczenia. Biorąc pod uwagę cykle rozwoju produktów leczniczych, potrzeba co najmniej 10 lat, aby w pełni zrozumieć skutki przepisów. Czynnik ten uwzględniono już w przepisie zobowiązującym Komisję do przedstawienia drugiego, bardziej kompleksowego sprawozdania w 2017 r., które zgodnie z art. 50 ust. 3 rozporządzenia musi zawierać analizę ekonomicznych skutków stosowania systemu nagród i zachęt, jak również analizę przewidywanego wpływu rozporządzenia na zdrowie publiczne, pod kątem zaproponowania koniecznych zmian. Na tym etapie można jednak dokonać pewnych analiz i wyciągnąć tymczasowe wnioski.

---

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

[2] Dz.U. L 378 z 27.12.2006 s. 1, zmienione rozporządzeniem (WE) nr 1902/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 20 grudnia 2006 r., Dz.U. 378 z 27.12.2006, s. 20.

Niniejszy dokument przygotowano w konsultacji z państwami członkowskimi, EMA i zainteresowanymi stronami. Komisja szczególnie wysoko ceni „Pięcioletnie sprawozdanie dla Komisji Europejskiej", w którym przedstawiono opinie EMA i jej Komitetu Pediatrycznego[3] oraz odpowiedzi udzielone w ramach konsultacji społecznych przeprowadzonych przez Komisję pod koniec 2012 r.[4].

2. ROZPORZĄDZENIE PEDIATRYCZNE

W 2010 r. około 21 % Europejczyków, czyli ponad 100 mln osób, stanowiły dzieci. Dzieci należą do szczególnie wrażliwej grupy ludności, różniąc się od dorosłych pod względem rozwojowym, fizjologicznym i psychologicznym. Nie są jedynie „małymi dorosłymi". Badania związane z wiekiem i rozwojem oraz dostępność odpowiednich produktów leczniczych są więc szczególnie istotne.

Badania przeprowadzone przed przyjęciem rozporządzenia pokazały, że ponad 50 % leków stosowanych u dzieci nie zostało zbadanych pod kątem stosowania w tej szczególnej grupie wiekowej. Co więcej, jedynie ograniczoną liczbę produktów leczniczych opracowano specjalnie z myślą o dzieciach. Firmy opracowały szereg produktów przeciwko wielu chorobom jeszcze przed wejściem w życie rozporządzenia pediatrycznego, szczególnie w sektorach takich jak immunizacja dzieci za pomocą szczepionek. Dostępność leków odpowiednich dla dzieci była jednak ogólnie niezadowalająca. W związku z tym rozporządzenie postrzegano jako odpowiedź na brak wystarczającej liczby odpowiednich, dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych we właściwych dawkach i postaciach farmaceutycznych, aby umożliwić leczenie stanów chorobowych u dzieci w Unii Europejskiej (UE).

Istnieje kilka przyczyn braku leków pediatrycznych. Zbyt proste byłoby jednak obarczenie winą firm farmaceutycznych za podjęcie niewystarczających działań w zakresie badań i rozwoju w celu dostosowania produktów leczniczych do potrzeb populacji pediatrycznej. Niechęć do takich działań długo odzwierciedlała ogólny wzorzec społeczny i etyczny, zgodnie z którym dzieci powinny być chronione przed badaniami klinicznymi. Dopiero w ciągu ostatnich dwóch dekad zaczął upowszechniać się konsensus dotyczący lepszej ochrony dzieci poprzez badania kliniczne.

Czynniki ekonomiczne z pewnością sprawiły, że działania badawczo-rozwojowe w dziedzinie pediatrii stały się mniej atrakcyjne pod względem odpowiedniego zwrotu z inwestycji. Dzieci nie stanowią jednorodnej podgrupy - subpopulacje składają się z dzieci w różnym wieku, od noworodków po nastolatki, o różnych cechach biologicznych i farmakologicznych. Badania dostosowane do wieku sprawiają, że dla podmiotów, które działają w tym sektorze, proces jest bardziej kosztowny i złożony.

Wobec braku dokładnie zbadanych produktów pracownicy służby zdrowia często nie mają jednak innego wyboru niż stosowanie leków poza wskazaniami rejestracyjnymi, co wiąże się z niebagatelnym ryzykiem nieskuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych. Taka sytuacja jest sprzeczna z ogólnym celem zapewniania wysokiej jakości produktów leczniczych całej ludności UE.

---

[3] Pięcioletnie sprawozdanie dla Komisji Europejskiej - Ogólne sprawozdanie na temat doświadczeń zdobytych w wyniku stosowania rozporządzenia pediatrycznego, sporządzone przez Europejską Agencję Leków i jej Komitet Pediatryczny, 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

Aby rozwiązać ten problem, w rozporządzeniu ustanawia się system obowiązków, nagród i zachęt wraz z poziomymi środkami mającymi na celu zapewnienie regularnego badania, opracowywania i dopuszczania do obrotu leków spełniających potrzeby terapeutyczne dzieci. W przeciwieństwie do rozporządzenia w sprawie sierocych produktów leczniczych[5], które ogranicza się do różnego rodzaju zachęt, rozporządzenie pediatryczne ma bezpośredni wpływ na wydatki firm na badania i rozwój. Nie kwestionując faktu, że firmy są motorem rozwoju medycznego, w rozporządzeniu nakłania się je do rozważenia możliwego stosowania opracowywanych przez nie produktów leczniczych w pediatrii.

Główne cele rozporządzenia są następujące:

- zapewnienie wysokiej jakości badań na rzecz opracowywania leków dla dzieci;
- zapewnienie z biegiem czasu, aby większość leków stosowanych u dzieci była dopuszczona do obrotu z konkretnym wskazaniem do takiego stosowania, we właściwej formie i postaci;
- zapewnienie dostępności wysokiej jakości informacji na temat leków stosowanych u dzieci.

Główne środki zawarte w rozporządzeniu są następujące:

- powołanie komitetu ekspertów w EMA: Komitetu Pediatrycznego;
- zobowiązanie firm do przedstawiania danych na temat stosowania leku u dzieci zgodnie z zatwierdzonym planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej przy ubieganiu się o pozwolenie na dopuszczenie leków do obrotu oraz na rozszerzenie linii istniejących leków chronionych patentem;
- ustanowienie systemu zwolnień z wymogu dla leków, w przypadku których korzyść dla dzieci jest mało prawdopodobna, oraz systemu odroczeń w stosunku do terminu spełnienia wymogu, tak by leki były testowane na dzieciach wyłącznie w przypadkach, gdy jest to bezpieczne, oraz aby zapobiegać opóźnieniom w dopuszczaniu do obrotu leków dla dorosłych wynikającym z przestrzegania wymogów;
- nagroda za spełnienie wymogu w postaci sześciomiesięcznego przedłużenia dodatkowego świadectwa ochronnego;
- w odniesieniu do sierocych produktów leczniczych nagroda za spełnienie wymogu w postaci dodatkowych dwóch lat wyłączności rynkowej dodanych do dziesięciu lat przyznanych na podstawie rozporządzenia UE w sprawie sierocych produktów leczniczych;
- nowy rodzaj pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii, w celu zachęcenia do stosowania nowych wskazań pediatrycznych w przypadku produktów niechronionych patentem;
- środki mające na celu maksymalizację skutków istniejących badań w zakresie leków dla dzieci;
- spis potrzeb terapeutycznych dzieci na szczeblu UE w celu skoncentrowania się na badaniach nad lekami, ich opracowywaniu i dopuszczaniu do obrotu;
- sieć badaczy i ośrodków badawczych na szczeblu UE mająca na celu przeprowadzanie wymaganych działań badawczo-rozwojowych;
- system nieodpłatnego doradztwa naukowego dla przemysłu zapewniony przez EMA;
- publiczna baza danych badań z udziałem populacji pediatrycznej;
- przepisy dotyczące finansowania badań naukowych przez UE w celu stymulowania rozwoju i dopuszczania do obrotu niechronionych patentem leków dla dzieci.

[5] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów medycznych, Dz.U. L 18 z 22.1.2000, s. 1.

Na mocy rozporządzenia główna odpowiedzialność za działania związane z planami badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, zwolnieniami i odroczeniami spoczywa na EMA i Komitecie Pediatrycznym. Dzięki temu Agencja uzyskuje konkretne uprawnienia decyzyjne.

Koszty operacyjne wynikające z rozporządzenia pediatrycznego pokrywane są częściowo wkładem z budżetu UE (zob. tabela 8), ponieważ główne działania prowadzone w tym zakresie nie wiążą się z żadnymi opłatami. Wkład z budżetu UE na lata 2007–2012 wynosił ponad 39 mln EUR. Ponadto właściwe organy krajowe państw członkowskich wnoszą zasoby w naturze, w szczególności czas pracy personelu w celu przeprowadzenia oceny planów badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej (zob. tabela 12).

3. GŁÓWNE ETAPY WDRAŻANIA ROZPORZĄDZENIA

W celu pomyślnego wdrożenia rozporządzenia pediatrycznego należało przyjąć środki uzupełniające oraz podjąć dodatkowe działania określone w przepisach rozporządzenia.

Agencja wdrożyła rozporządzenie we właściwym czasie. Komitet Pediatryczny został należycie ustanowiony, a jego pierwsze posiedzenie odbyło się w dniach 1–2 lipca 2007 r.. Od tamtej pory jego posiedzenia odbywają się raz na miesiąc. Wytyczne Komisji dotyczące formatu i treści wniosków w sprawie planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej (art. 10) opublikowano we wrześniu 2008 r.[6]. Agencja wprowadziła niezbędne procedury i bazy danych w celu przeprowadzania naukowej oceny planów badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej i przyjmowania decyzji na mocy rozporządzenia.

Zarząd EMA, po przyjęciu strategii wykonawczej w 2008 r. i jej wdrożeniu w 2009 r., utworzył Europejską Sieć Badań w Pediatrii działającą w ramach EMA (Enpr-EMA), której posiedzenia odbywają się regularnie od 2010 r. (art. 44).

Wyniki badania dotyczącego wszystkich istniejących zastosowań produktów leczniczych w populacji pediatrycznej opublikowano w grudniu 2010 r.[7] (art. 42) i wykorzystano je jako podstawę do sporządzenia spisu potrzeb terapeutycznych (art. 43).

W marcu 2011 r. zmieniono oraz udostępniono publicznie bazę danych UE dotyczącą badań klinicznych (EudraCT) za pośrednictwem strony internetowej „clinicaltrialregister.eu”. W bazie znalazły się informacje dotyczące protokołu badań pediatrycznych zawarte w planach badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej lub przedstawione na mocy art. 46. Informacje dotyczące wyników należy udostępnić do końca 2013 r. W tym celu Komisja opublikowała w 2009 r. wytyczne w zakresie informacji na temat badań klinicznych w populacji pediatrycznej, które mają być wprowadzane do bazy EudraCT, oraz w zakresie informacji udostępnianych publicznie przez EMA[8]. W latach 2012–2013 określono szczegółowe wytyczne dotyczące przesyłania i publikowania informacji o wynikach[9] oraz formatu pól danych[10] (art. 41). Z zastrzeżeniem powiadomienia potwierdzającego ze strony Agencji sponsorzy badań klinicznych muszą niezwłocznie przedstawiać EMA wszystkie wyniki badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, niezależnie od tego, czy

---

6 Komunikat Komisji - Wytyczne dotyczące formatu i treści wniosków o zatwierdzenie lub modyfikację planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej i wniosków o zwolnienie lub odroczenie, Dz.U. C 243 z 24.9.2008, s. 1.

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

8 Dz.U. C 28 z 4.2.2009, s. 1.

9 Wytyczne Komisji – Wytyczne dotyczące przesyłania i publikowania informacji o wynikach badań klinicznych w związku z wykonaniem art. 57 ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i art. 41 ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006, Dz.U. C 302 z 6.10.2012, s. 7.

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

przeprowadzono je w UE czy poza UE, w celu ich publikacji na stronie internetowej „clinicaltrialregister.eu”[11].

W 2012 r.[12] zmieniono Rozporządzenie Komisji (WE) nr 658/2007[13] (art. 49), aby umożliwić Komisji nakładanie kar finansowych za naruszanie przepisów rozporządzenia pediatrycznego.

Jeżeli chodzi o umieszczanie symbolu na etykiecie produktów leczniczych ze wskazaniem pediatrycznym (art. 32), Komitet Pediatryczny odradził Komisji stosowanie symbolu, ponieważ rodzice lub opiekunowie mogą mylnie rozumieć jego dokładne znaczenie. W związku z tym Komisja poinformowała zainteresowane strony w 2008 r., że nie może wybrać symbolu.

Jeżeli istniejące produkty lecznicze dopuszczono do obrotu z nowym wskazaniem pediatrycznym zgodnie z wymogami rozporządzenia, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi wprowadzić produkt do obrotu z nowym wskazaniem pediatrycznym w ciągu dwóch lat. W tym celu w 2013 r. agencja utworzyła rejestr[14] obowiązujących terminów (art. 33).

Rozporządzenia pediatrycznego niestety nie włączono jeszcze do Porozumienia o Europejskim Obszarze Gospodarczym, ponieważ UE i trzy państwa EOG-EFTA – Islandia, Liechtenstein i Norwegia – nie były w stanie uzgodnić odpowiednich warunków dostosowania, w szczególności w odniesieniu do art. 49 ust. 3 rozporządzenia.

4. GŁÓWNE OSIĄGNIĘCIA

4.1. Lepsze i bezpieczniejsze badania

Przed wejściem w życie rozporządzenia pediatrycznego wiele firm farmaceutycznych uznawało populację dorosłych za swój główny rynek. Badanie możliwego stosowania produktów dla dorosłych w populacji pediatrycznej traktowano zazwyczaj jako działanie poboczne lub w ogóle nie brano go pod uwagę. Sytuacja zmieniła się wraz z wprowadzeniem w rozporządzeniu przepisu zobowiązującego firmy do badania każdego nowego produktu (dla populacji dorosłych) pod kątem potencjalnego zastosowania w populacji pediatrycznej. Informacje zwrotne od firm potwierdzają zasadniczą zmianę podejścia: obecnie przedsiębiorstwa uważają pediatryczne prace rozwojowe za integralną część ogólnego procesu opracowywania produktu.

W związku z wymogiem opracowania i omówienia z Komitetem Pediatrycznym planów badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, które zwykle należy przedstawić nie później niż w momencie zakończenia badań farmakokinetycznych na dorosłych, firmy są zobowiązane do wcześniejszego rozważenia zastosowania produktu w pediatrii w celu uniknięcia wszelkich opóźnień ogólnych prac nad produktem. Plan zawiera program badawczo-rozwojowy, który ma zapewnić uzyskanie niezbędnych danych umożliwiających dopuszczenie do obrotu wskazań pediatrycznych.

Do końca 2012 r. Agencja zatwierdziła 600 planów badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej (zob. tabela 1). Spośród tych 600 planów 453 dotyczyły leków, których nie dopuszczono jeszcze do obrotu w UE (art. 7), podczas gdy pozostałe dotyczyły nowych

[11] https://www.clinicaltrialsregister.eu

[12] Rozporządzenie Komisji (WE) Nr 488/2012 z dnia 8 czerwca 2012, Dz.U. L 150 z 9.6.2012 s. 68.

[13] Rozporządzenie Komisji (WE) nr 658/2007 z dnia 14 czerwca 2007 r. dotyczące kar finansowych nakładanych za naruszenie pewnych obowiązków w związku z pozwoleniami na dopuszczenie do obrotu wydawanymi na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady, Dz.U. L 155 z 15.6.2007, s. 10.

[14] Rejestr terminów wprowadzenia produktów do obrotu (EMA/137292/2013).

wskazań w odniesieniu do produktów chronionych patentem (art. 8) lub pozwoleń na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii (art. 30).

Plany te obejmują szeroki zakres obszarów terapeutycznych. Na pierwszym miejscu znajdują się choroby endokrynologiczne, ginekologiczne, związane z płodnością i metaboliczne (11 %), choroby zakaźne (11 %) i onkologiczne (11 %), przy czym żadna z nich nie zajmuje pozycji dominującej (zob. tabela 3).

Aby uwzględnić nowe informacje podczas prac nad lekiem, należy wprowadzić zmiany do zatwierdzonych planów badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej. Ze statystyk wynika, że przedstawiono kilka wniosków o zmianę w odniesieniu do każdego zatwierdzonego planu (zob. tabela 2). Komisja przyjęła już dotychczas więcej opinii w sprawie zmian niż wstępnych zgód na plan badań klinicznych.

Do końca 2012 r. zakończono 33 spośród wszystkich zatwierdzonych planów badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej (zob. tabela 4), co doprowadziło do zatwierdzenia nowych leków ze wskazaniami pediatrycznymi.

4.1.1. Fundusze Unii Europejskiej przeznaczone na wspieranie badań

Unia wspiera badania w zakresie pediatrycznych produktów leczniczych w ramach swojego wieloletniego programu ramowego w zakresie badań i rozwoju technologicznego. Na mocy art. 40 rozporządzenia UE jest szczególnie zobowiązana do finansowania badań nad produktami leczniczymi niechronionymi patentem. Wsparcie przyznawane jest na projekty, które pomyślnie przeszły wzajemną ocenę niezależnych ekspertów w odpowiedzi na zaproszenia do składania wniosków ogłaszane regularnie przez Komisję. Aby zapewnić przeznaczanie funduszy na badania nad produktami leczniczymi odpowiadającymi na najważniejsze potrzeby, Komitet Pediatryczny przyjął priorytetowy wykaz substancji czynnych niechronionych patentem[15], które wymagają przeprowadzenia badań.

Dotychczas 16 projektów obejmujących co najmniej 20 substancji czynnych niechronionych patentem otrzymało dofinansowanie UE, a całkowite wsparcie wyniosło 80 mln EUR (zob. załącznik III).

4.1.2. Doradztwo naukowe

Wnioskodawcy mogą wystąpić o doradztwo naukowe ze strony EMA lub właściwych organów krajowych w kwestiach farmaceutycznych, pozaklinicznych lub klinicznych związanych z opracowywaniem leków. Doradztwo naukowe jest znaną i skuteczną procedurą znajdowania odpowiedzi na konkretne pytania na jakimkolwiek etapie procesu badawczo-rozwojowego. Od wejścia w życie rozporządzenia pediatrycznego znacząco rozwinęło się doradztwo w dziedzinie pediatrii i pomoc w przygotowaniu protokołu udzielane nieodpłatnie przez grupę roboczą ds. doradztwa naukowego (zob. tabela 5), mimo że podczas omawiania planów badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej również porusza się kwestie rozwoju farmaceutycznego, pozaklinicznego i klinicznego. Aby ułatwić współpracę z Komitetem Pediatrycznym, w EMA ustanowiono wspólne procedury.

4.1.3. Badania kliniczne z udziałem dzieci

Leki stosowane u dzieci należy zbadać w odpowiedniej postaci użytkowej w populacji pediatrycznej w celu zapewnienia ich bezpiecznego i skutecznego stosowania. Ogólnie przyjmuje się więc, że skutkiem rozporządzenia pediatrycznego będzie zwiększenie liczby badań klinicznych u dzieci. Dane EudraCT nie wskazują jeszcze na wzrost liczby badań z udziałem populacji pediatrycznej. Liczba ta utrzymywała się na stałym poziomie w latach

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

2006–2012 i wynosiła średnio 350 badań rocznie z pewnymi wahaniami (zob. tabela 6). Należy jednak zwrócić uwagę, że podczas gdy liczba badań z udziałem populacji pediatrycznej pozostawała na stałym poziomie, liczba badań klinicznych zmalała we wszystkich populacjach w latach 2007–2011.

Ponadto baza danych EudraCT do niedawna ograniczała się do badań z udziałem populacji pediatrycznej rozpoczynających się w UE. Dane o badaniach z udziałem populacji pediatrycznej, które stanowią część planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej i są prowadzone poza UE, udostępniono publicznie dopiero wiosną 2011 r.

Należy również zauważyć, że wszczęcie znacznego odsetka badań klinicznych uwzględnionych w planach badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej zostało odroczone w celu uniknięcia opóźnień w dopuszczaniu do obrotu odpowiedniego produktu dla dorosłych. Wpływ rozporządzenia pediatrycznego na badania z udziałem populacji pediatrycznej stanie się więc bardziej widoczny w EudraCT w nadchodzących latach. Odnotowano jednak wyraźny wzrost liczby dzieci uczestniczących w badaniach z udziałem populacji pediatrycznej, w szczególności w grupie wiekowej od 0 do 23 miesięcy, których przed 2008 r. zwykle nie poddawano badaniom (zob. tabela 7). Umożliwienie noworodkom i niemowlętom korzystania z badań stanowi pozytywny sygnał, ponieważ jak dotąd grupy te były najbardziej zaniedbywane.

4.1.4. Zoptymalizowane ramy i koordynacja

Rozporządzenie pediatryczne sprzyja rozwojowi kompleksowej sieci wiedzy eksperckiej z zakresu pediatrii w UE. W tym kontekście zasadniczą rolę pełni Komitet Pediatryczny, jako że łączy on wysoki poziom wiedzy eksperckiej i kompetencji.

Komitet wniósł wkład do opracowania wytycznych naukowych opublikowanych przez EMA i zorganizował dotychczas 22 specjalistyczne warsztaty dotyczące opracowywania leków dla dzieci.

Ponadto w 2009 r. utworzono Europejską Sieć Badań w Pediatrii działającą w ramach EMA (Enpr-EMA). Chociaż przed wejściem w życie rozporządzenia sieć ekspertów będących w bezpośrednim kontakcie funkcjonowała w takich dziedzinach, jak onkologia pediatryczna, Enpr-EMA zapewnia wartość dodaną całościowego podejścia poprzez połączenie sieci krajowych i europejskich oraz badaczy i ośrodków dysponujących określoną wiedzą ekspercką w zakresie projektowania i przeprowadzania wysokiej jakości badań z udziałem dzieci.

Nadal pozostaje jednak pytanie, czy ta wiedza ekspercka przekłada się na wystarczający potencjał w zakresie prowadzenia badań w specjalistycznym otoczeniu badawczym w UE. Dobrze rozwinięte sieci badawcze, które mogą ułatwiać niezbędne badania w celu spełnienia zobowiązań zawartych w planach badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, istnieją w niektórych, ale nie we wszystkich państwach członkowskich.

4.1.5. Współpraca międzynarodowa

Na szczeblu międzynarodowym EMA rozwinęła międzynarodowe powiązania z agencjami ds. leków w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Japonii. Szczególnie interesująca jest współpraca z amerykańską Agencją ds. Żywności i Leków, zważywszy że już pod koniec lat 90. Stany Zjednoczone wprowadziły przepisy, które pobudziły rozwój produktów leczniczych stosowanych w pediatrii poprzez połączenie systemu zachęt i zobowiązań. Współpraca ta jest również bardzo istotna dla zainteresowanych stron, ponieważ prowadząc jedno badanie, firmy mają możliwość wywiązać się z zobowiązań wynikających z przepisów w obu regionach.

Ponadto EMA aktywnie uczestniczy w regulacyjnej sieci pediatrycznej[16], którą utworzono w 2010 r. w ramach inicjatywy „Lepsze leki dla dzieci" prowadzonej przez Światową Organizację Zdrowia.

4.2. Więcej leków dostępnych dla dzieci

W ciągu 12 lat (w latach 1995-2006) dopuszczono do obrotu w procedurze centralnej 262 leków o 317 wskazaniach, spośród których 108 dotyczyło populacji pediatrycznej. Od wejścia w życie rozporządzenia pediatrycznego 31 spośród 152 nowych leków dopuszczono do stosowania w pediatrii, a 10 z nich spełniało warunki określone w art. 7. Stanowi to jedynie skrócone zestawienie skutków rozporządzenia, gdyż przedstawione dane liczbowe prawdopodobnie wzrosną w przyszłości, jako że znaczna liczba nowych, zatwierdzonych już leków jest objęta planami badań klinicznych, których zakończenie odroczono w celu uniknięcia opóźnień w dopuszczeniu do obrotu produktów dla dorosłych. W związku z tym w nadchodzących latach prawdopodobnie o wiele więcej z tych 152 nowych leków zostanie dopuszczonych do stosowania w pediatrii.

Z rocznych sprawozdań na temat odroczonych badań z udziałem populacji pediatrycznej dotyczących leków dopuszczonych do obrotu wynika, że większość planów badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej prowadzonych jest zgodnie z harmonogramem. Badania pediatryczne prowadzi się w takim samym tempie we wszystkich obszarach terapeutycznych, takich jak onkologia, szczepionki, immunologia, reumatologia, transplantologia.

Ponadto do końca 2011 r. zatwierdzono 72 nowe wskazania pediatryczne w odniesieniu do leków dopuszczonych już do obrotu, w tym 30 wskazań (18 scentralizowanych) wynikających z obowiązku określonego w art. 8. Co więcej, do stosowania w pediatrii dopuszczono 26 nowych postaci farmaceutycznych, w tym 18 postaci dostosowanych w przypadku leków dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej.

Jeżeli chodzi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii, do tej pory przyznano wyłącznie jedno pozwolenie. Odbiega to dalece od początkowych oczekiwań.

Szczegółowy wykaz produktów dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej zamieszczono w załączniku II.

– Nagrody i zachęty

Firmy, które spełniły obowiązki określone w rozporządzeniu, mogą skorzystać z nagrody po dopuszczeniu do obrotu danego produktu lub zmianie informacji na temat produktu. Nagroda ma postać sześciomiesięcznego przedłużenia dodatkowego świadectwa ochronnego przewidzianego w rozporządzeniu (WE) nr 469/2009[17] lub, w przypadku sierocych produktów leczniczych, przedłużenia 10-letniego okresu wyłączności rynkowej w odniesieniu do produktów sierocych do 12 lat.

Nie przyznano jeszcze żadnych nagród w odniesieniu do sierocych produktów leczniczych. W tym względzie należy zauważyć, że niektóre firmy wycofały oznaczenie produktu jako sierocego, aby zakwalifikować się do nagrody w postaci dodatkowego świadectwa ochronnego zamiast do nagrody dotyczącej produktów sierocych, gdyż ta pierwsza wydaje się atrakcyjniejsza z ekonomicznego punktu widzenia. Jeżeli chodzi o przedłużenie dodatkowego

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

[17] Rozporządzenie (WE) nr 469/2009 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 maja 2009 r. dotyczące dodatkowego świadectwa ochronnego dla produktów leczniczych, Dz.U. L 152 z 16.6.2009, s. 1. Rozporządzenie stanowi ujednolicenie rozporządzenia Rady (EWG) nr 1768/92.

świadectwa ochronnego, do końca 2011 r. krajowe urzędy patentowe w 16 państwach członkowskich przyznały sześciomiesięczne przedłużenia w odniesieniu do 11 produktów leczniczych, co dało łącznie ponad 100 krajowych dodatkowych świadectw ochronnych.

Należy podkreślić, że wyrok Trybunału Sprawiedliwości spowodował dodatkowe zwiększenie wartości nagrody pediatrycznej, ponieważ wyraźnie wskazał, że pierwotne świadectwo może mieć ujemny lub zerowy okres ważności, który następnie może stać się dodatni po przyznaniu przedłużenia pediatrycznego[18].

4.3. Więcej informacji na temat leków stosowanych u dzieci

Aby uzyskać lepsze informacje o stosowaniu produktów leczniczych u dzieci, zgodnie z art. 45 rozporządzenia pediatrycznego wymaga się, aby firmy posiadające dane na temat bezpieczeństwa lub skuteczności produktów dopuszczonych do obrotu wśród populacji pediatrycznej przedstawiały te badania właściwym organom. Spełnienie tego wymogu umożliwia dokonanie oceny danych i w stosownych przypadkach wprowadzenie zmian do informacji na temat produktu dopuszczonego do obrotu. Na podstawie art. 46 rozporządzenia firmy są zobowiązane także przedstawiać nowo uzyskane dane dotyczące stosowania produktu w pediatrii.

Od 2008 r. przedstawiono ponad 18 000 raportów badawczych dotyczących około 2 200 produktów leczniczych, ujawniając ogromną ilość istniejących informacji z zakresu pediatrii dostępnych na poziomie firm.

Raporty te zostały ocenione i nadal będą oceniane przez właściwe organy dzięki imponującemu projektowi podziału pracy (zob. tabela 10 i 11). W przypadku produktów dopuszczonych do obrotu krajowego doprowadziło to do opublikowania sprawozdań z oceny obejmujących ponad 140 substancji czynnych, a sformułowania wielu przypadkach zalecono wprowadzenie zmian do charakterystyk produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu, w wyniku czego wprowadzono 65 faktycznych zmian. W przypadku produktów dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej Agencja do 2011 r. zakończyła ocenę wszystkich danych przedstawionych na mocy art. 45, które obejmowały 55 substancji czynnych w 61 centralnie zatwierdzonych produktach leczniczych. W następstwie oceny zmieniono charakterystyki 12 produktów leczniczych.

5. ZDOBYTE DOŚWIADCZENIE

5.1. Lepszy dostęp do leczenia

Jednym z wyraźnych celów rozporządzenia pediatrycznego jest zwiększenie liczby produktów poddawanych badaniom, opracowywanych i dopuszczanych do stosowania u dzieci oraz zmniejszenie stosowania produktów leczniczych w populacji pediatrycznej poza wskazaniami rejestracyjnymi.

---

[18] Sprawa C-125/10 *Merck Sharp i Dohme* przeciwko *Deutsches Patent- und Markenamt,* jak dotąd nieopublikowana w Zb.Orz., pkt 37: „gdyby należało odmówić wydania świadectwa na tej podstawie, że obliczenia przeprowadzone na podstawie art. 13 ust. 1 rozporządzenia nr 1768/92 prowadzą do ujemnego lub zerowego okresu ważności, uprawniony z tytułu patentu podstawowego nie mógłby uzyskać przedłużenia okresu ochronnego przyznanego takim patentem, nawet jeżeli przeprowadziłby wszystkie wymagane badania zgodnie z zatwierdzonym planem badań pediatrycznych w rozumieniu art. 36 rozporządzenia nr 1901/2006. Odmowa wydania świadectwa na wskazanej podstawie mogłaby naruszać skuteczność rozporządzenia nr 1901/2006 i w efekcie zagrażać celom wyznaczonym tym rozporządzeniem, a mianowicie celom zmierzającym do wynagrodzenia wysiłków poniesionych w zamiarze zbadania efektów rozpatrywanego produktu medycznego w odniesieniu do populacji pediatrycznej”.

Głównym narzędziem pomocnym w osiąganiu tego celu jest zobowiązanie firm do stworzenia planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej w odniesieniu do wszystkich nowo opracowywanych produktów lub rozszerzenia linii produktów dopuszczonych do obrotu, które nadal są chronione patentem. Plan ma na celu zapewnienie - pod nadzorem Komitetu Pediatrycznego - uzyskiwania danych niezbędnych do określenia warunków, na których produkt leczniczy zostaje dopuszczony do stosowania w leczeniu dzieci. Od 2008 r. zatwierdzono ponad 600 planów badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej. Tylko niewielką część tych planów udało się jednak zakończyć w terminie; znaczna większość jest nadal w toku. Wynika to z długich cyklów opracowywania produktów leczniczych, trwających zwykle ponad dziesięć lat, i z niemal systematycznego odraczania badań z udziałem populacji pediatrycznej. Początkowo nie spodziewano się tak dużej liczby odroczeń, lecz obecnie stała się ona faktem, gdyż w przypadku większości produktów leczniczych, które dopuszczono już do obrotu, program badawczo-rozwojowy rozpoczął się przed wejściem w życie rozporządzenia. W związku z tym uwzględnienie wymogów pediatrycznych od początku opracowywania produktu było niemożliwe.

Chociaż w wyniku wejścia w życie rozporządzenia pediatrycznego wydano kilka nowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, które obejmują wskazania pediatryczne, ten instrument regulacyjny wprowadzono niedawno i upłynie prawdopodobnie co najmniej 10 lat, zanim będzie można ocenić jego wyniki. W odniesieniu do postaci farmaceutycznych widać już jednak jego pozytywny wpływ.

W tym kontekście wyrażano krytyczne opinie, że rozporządzenie nie spowoduje przełomu w obszarach szczególnych potrzeb pediatrycznych, takich jak onkologia pediatryczna. Argument ten związany jest z faktem, że punktem wyjścia dla większości planów badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej jest trwający program badawczo-rozwojowy dotyczący danego produktu leczniczego dla dorosłych. Nieodłącznym skutkiem takiego podejścia jest fakt, że produkty te są przeznaczone zasadniczo do leczenia stanów chorobowych populacji dorosłych. Opracowuje się je w tych obszarach, w których występuje określona potrzeba (lub rynek zbytu) w populacji dorosłych. Z kolei dana potrzeba starszej populacji nie koniecznie odpowiada potrzebie populacji pediatrycznej.

Ponadto w rozporządzeniu przyznaje się zwolnienia z obowiązków w nim określonych, jeżeli choroba lub stan, do leczenia których określony produkt leczniczy jest przeznaczony, występuje jedynie w populacji dorosłych. Takie podejście zawarte w przepisach prawa powoduje trudności w przypadku chorób, które są specyficzne dla dzieci i występują wyłącznie u dzieci. Podejście to ogranicza również uprawnienia i możliwości Komitetu Pediatrycznego podczas dokonywania przeglądu i zatwierdzania planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej w odniesieniu do zakresu badań, których przeprowadzenia Komitet może zażądać od wnioskodawców, zgodnie z celem i oceną naukową danej substancji[19].

Podczas oceny prawdopodobnych skutków rozporządzenia należy uwzględnić te utrudnienia i ograniczenia. Ponadto należy uwzględnić skutki instrumentów takich jak rozporządzenie w sprawie sierocych produktów leczniczych, biorąc pod uwagę, że np. wszystkie nowotwory występujące u populacji pediatrycznej są chorobami rzadkimi i wchodzą w zakres ram polityki UE dotyczącej chorób rzadkich.

Podsumowując, osiągnięcia wyszczególnione w rozdziale 4 niniejszego sprawozdania oraz liczba produktów z nowymi wskazaniami pediatrycznymi wskazują, że po tym pierwszym pięcioletnim okresie widać pewne zachęcające sygnały, jest jednak za wcześnie na uzyskanie wyczerpujących odpowiedzi.

[19] Sprawa T-52/09 *Nycomed* przeciwko *EMA*, dotychczas nieopublikowana.

5.2. Koncepcja pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii: rozczarowanie

W rozporządzeniu pediatrycznym wprowadzono nowy rodzaj pozwolenia na dopuszczenie do obrotu – pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii. W ramach zachęty do prowadzenia badań w zakresie możliwego wykorzystania w pediatrii produktów leczniczych niechronionych patentem, które dopuszczono do stosowania u dorosłych, wspomniane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zapewnia ośmioletni okres wyłączności danych i dziesięcioletni okres wyłączności rynkowej w odniesieniu do wszelkich nowych produktów niechronionych patentem, które opracowano wyłącznie w celu stosowania u populacji pediatrycznej. Głównym celem koncepcji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii jest więc stymulowanie badań w zakresie istniejących produktów. Program ten uzyskał wsparcie w postaci dofinansowania ze środków UE w ramach programów ramowych UE w zakresie badań i rozwoju technologicznego.

Do chwili obecnej wydano jednak tylko jedno pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii, przy czym kilka projektów jest obecnie w trakcie przygotowania.

Ani przemysł, ani sieci akademickie nie skorzystały z tej możliwości w sposób tak kompletny, jak zostało to zamierzone w rozporządzeniu. Wydawałoby się, że zachęta w postaci wyłączności danych i wyłączności rynkowej nie działa w przypadku tych produktów lub przynajmniej, że możliwości rynkowe w tym sektorze uznaje się obecnie za niewystarczające, aby przewyższyły nieodłączne ryzyko gospodarcze związane z opracowywaniem produktów farmaceutycznych. Naukowcy nie angażują się w badania nad lekami, które od lat znajdują się na rynku. Wydaje się, że firmy obawiają się, iż wyłączność rynkowa nie powstrzyma lekarzy przed dalszym korzystaniem z produktów konkurencji zawierających tę samą substancję czynną poza wskazaniami rejestracyjnymi, po niższych kosztach, lub że na poziomie aptek dojdzie do substytucji przez tańsze postacie przeznaczone dla dorosłych. Ponadto krajowe zasady dotyczące ustalania cen i zwrotów w państwach członkowskich często uniemożliwiają uzyskanie podczas negocjacji cenowych rekompensaty kosztów dodatkowych badań wymaganych w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii[20].

W tym kontekście koncepcja pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii jak dotąd nie spełniła pierwotnych oczekiwań.

W przyszłości EMA będzie dopuszczała plany badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej do celów pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii obejmujące tylko określone grupy wiekowe, a nie całą populację pediatryczną. Takie rozwiązanie pozwoli na zrównoważenie niektórych zastrzeżeń, które obecnie utrudniają większe poparcie dla koncepcji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii.

5.3. Brak wpływu na opracowywanie produktów przeznaczonych dla dorosłych

W ramach badań przeprowadzonych przed przyjęciem rozporządzenia pojawiła się sugestia, że istnieje teoretyczne ryzyko wydłużenia ogólnego procesu opracowywania leków w wyniku stosowania wymogów dotyczących przeprowadzenia badań z udziałem dzieci[21]. Ryzyko to

---

[20] Zob. wyniki konsultacji społecznych przeprowadzonych przez Komisję podczas przygotowania niniejszego sprawozdania.

[21] Por. dokument roboczy służb Komisji. Wniosek dotyczący rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii oraz zmieniającego rozporządzenie

zostało bezpośrednio uwzględnione w rozporządzeniu. Aby uniknąć wszelkich opóźnień w dopuszczaniu do obrotu leków dla innych populacji, w rozporządzeniu umożliwiono przyznanie odroczenia rozpoczęcia lub zakończenia niektórych lub wszystkich działań ujętych w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej.

Z doświadczenia wynika, że odroczenie jest szeroko stosowanym instrumentem, co oznacza, że ryzyko opóźnienia podczas rozpatrywania wniosków dotyczących populacji dorosłych jest minimalne. W przypadkach, w których programy dotyczące populacji dorosłych były już ustanowione, gdy rozporządzenie weszło w życie, wystąpiły pewne przejściowe problemy, jednak wydaje się, że zostały one rozwiązane.

Początkowo obawiano się, że niektóre firmy nie będą chciały opracowywać nowych wskazań, nowych postaci farmaceutycznych i nowych dróg podania na potrzeby małych rynków i w odniesieniu do produktów o niewielkiej sprzedaży, aby uniknąć obowiązku związanego z aspektami pediatrycznymi określonego w art. 8 rozporządzenia. Brakuje jednak dowodów na wystąpienie takiego zjawiska. Ponadto można uznać, że zachęta w postaci możliwego przedłużenia o sześć miesięcy dodatkowego świadectwa ochronnego służyła do zrównoważenia takiego skutku, ponieważ mogła spowodować bardziej gruntowne badanie przez firmy korzyści wynikających z rozszerzenia linii produktów, przy uwzględnieniu wartości gospodarczej nagrody dotyczącej produktów leczniczych do stosowania w pediatrii.

Zainteresowane strony działające w sektorze twierdzą wszelako, że w rzadkich przypadkach opóźniano opracowywanie nowych produktów leczniczych lub je zaniechano ze względu na spodziewane dodatkowe koszty i wymogi związane z opracowywaniem produktów do stosowania w pediatrii lub też wskutek wystąpienia tych dodatkowych kosztów i wymogów. Ogólnie rzecz biorąc, nie ma jednak żadnych dowodów na to, że rozporządzenie ma znaczący negatywny wpływ na produkty przeznaczone do stosowania w innych populacjach.

Istnieją raczej pewne obawy, że wymogi zawarte w rozporządzeniu mogą spowodować opóźnienia w dopuszczaniu do obrotu produktów ze wskazaniami wyłącznie pediatrycznymi, ponieważ powodują one większą złożoność działań badawczo-rozwojowych i procesu regulacyjnego w przypadku produktów, które już obecnie są bezpośrednio przeznaczone do stosowania u dzieci. W takich przypadkach wartość dodana przedstawionego planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej zostanie poddana dodatkowej ocenie w sprawozdaniu z 2017 r.

5.4. Wykorzystywanie istniejących informacji

Przed przyjęciem rozporządzenia pediatrycznego powszechnie spekulowano na temat liczby badań, które zostaną przedstawione przez firmy farmaceutyczne zgodnie z art. 45 i 46. Fakt, że właściwe organy otrzymały ponad 18 000 badań, świadczy o istnieniu znacznej ilości informacji pediatrycznych na poziomie firm.

Oczywiście prawdą jest, że nie wszystkie przedstawione informacje spełniały współczesne wymogi dotyczące danych naukowych i badań klinicznych i że proces podziału pracy przy ich ocenie jest raczej długi i wymaga znacznych zasobów.

W porównaniu do koncepcji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii, okazało się jednak, że system ten jest skuteczniejszy pod względem wyników oraz rekomendacji i wdrażania zmian w charakterystyce produktu leczniczego w przypadku produktów dopuszczonych do obrotu. W trakcie konsultacji społecznych Komisja nazwała art. 45 i 46 „ukrytymi klejnotami” rozporządzenia.

Rady (EWG) nr 1786/92, dyrektywę 2001/83/WE i rozporządzenie (WE) nr 726/2004. Rozszerzona ocena skutków (COM/2004/599/F).

Pozostaje jednak jedna ujemna strona, a mianowicie niechęć posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do dobrowolnej aktualizacji charakterystyki produktu leczniczego. W związku z tym w rozporządzeniu zawarto mechanizmy służące przezwyciężeniu takiej postawy, polegające na upoważnieniu właściwych organów do bezpośredniej aktualizacji charakterystyki i odpowiedniej zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Ponadto, zgodnie z art. 23 dyrektywy 2001/83/WE[22] i art. 16 rozporządzenia (WE) nr 726/2004[23], posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mają obowiązek zapewnić bieżące dostosowywanie informacji o produkcie do aktualnego stanu wiedzy naukowej. Chociaż w pierwszej kolejności należy stosować metody oparte na współpracy, konieczne może okazać się zastosowanie narzędzi egzekwowania przepisów, jeżeli firmy nie przezwyciężą swoich zastrzeżeń.

Zasadniczo wymogi zawarte w art. 45 i 46 stanowią efektywny i właściwy instrument do celów gromadzenia i oceny istniejących badań z udziałem populacji pediatrycznej.

5.5. Badania kliniczne z udziałem dzieci

Powszechnie uznaje się, że wynikiem rozporządzenia pediatrycznego będzie przeprowadzanie większej liczby badań klinicznych z udziałem dzieci, jednakże cele rozporządzenia należy realizować bez poddawania dzieci zbędnym badaniom klinicznym.

Najmłodsze podgrupy populacji pediatrycznej, w tym noworodki, są szczególnie wrażliwe. Przy rozważaniu kwestii właściwego charakteru określonych badań klinicznych lub określonych parametrów badań w tej podgrupie wiekowej oraz przy podejmowaniu decyzji w tej kwestii stałym wyzwaniem będzie znalezienie równowagi między potrzebami terapeutycznymi tych grup wiekowych a ich szczególną wrażliwością. W związku z tym prowadzone są stałe działania w celu zbadania alternatywnych środków, takich jak stosowanie technik ekstrapolacji, modelowania i symulacji, aby w miarę możliwości ograniczyć liczbę uczestników badania. Komitet Pediatryczny wspomaga rozwój i stosowanie takich środków, w tym niekonwencjonalnego planu badania.

Kolejne wyzwanie związane jest z unikaniem powielania badań prowadzonych w ramach różnych planów badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej różnych wnioskodawców. W zatwierdzonym planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej można zobowiązać firmy rozpoczynające opracowywanie produktu w podobnych obszarach do przeprowadzenia badań z zastosowaniem podobnych parametrów. Chociaż podejście oparte na współpracy między firmami byłoby wysoce pożądane i okazjonalnie można było je zaobserwować, często podejście takie koliduje ze zrozumiałą niechęcią firm do wymiany danych z konkurentami na wczesnym etapie opracowywania produktu i do uczestniczenia w bezpośrednich porównaniach. Taka sytuacja mogłaby doprowadzić do konkurencji między przedsiębiorstwami przy szukaniu badaczy i uczestników badań oraz do powielania badań, które są zbędne z naukowego i etycznego punktu widzenia.

Komitet Pediatryczny ma możliwość uchylenia wymogów dotyczących badań z udziałem populacji pediatrycznej, jeżeli dany produkt leczniczy nie przedstawia znaczącej korzyści terapeutycznej w porównaniu z obecnymi sposobami leczenia pacjentów pediatrycznych, w

---

[22] Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 67.

[23] Rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków, Dz.U. L 136 z 30.4.2004, s. 1.

tym po dopuszczeniu danego produktu do obrotu (art. 11). Taki wariant nie stanowi jednak rozwiązania możliwego do zastosowania na wczesnych etapach opracowywania produktu, na których Komitet musi zapewnić równe traktowanie i niedyskryminacyjne metody.

Kluczem do uniknięcia takich niekoniecznych badań jest przejrzystość w odniesieniu do badań trwających i ukończonych. Sytuacja ta jest nadal monitorowana.

Ponadto w interesie UE jest przeprowadzanie na terytorium UE badań z udziałem populacji pediatrycznej wynikających z planów badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej. Jest to w mniejszym stopniu związane z normami, zgodnie z którymi przeprowadza się badanie, biorąc pod uwagę, że badania kliniczne prowadzone poza UE muszą spełniać wymogi etyczne i naukowe wynikające z przepisów UE dotyczących badań klinicznych[24], niż z faktem, że dzięki przeprowadzaniu badań w UE pacjenci mogą uzyskać wczesny dostęp do leków innowacyjnych. Dotychczas nie ma wystarczających danych dotyczących stosunku liczby badań z udziałem populacji pediatrycznej przeprowadzonych w UE do liczby takich badań przeprowadzonych poza UE. W świetle rozszerzenia funkcji bazy danych EudraCT oczekuje się, że więcej danych będzie dostępnych w 2017 r. na potrzeby drugiego sprawozdania.

5.6. Rozpowszechnianie informacji – docieranie nowych informacji do pacjentów i pracowników służby zdrowia

Aby z powodzeniem zrealizować cele rozporządzenia, konieczne jest nie tylko gromadzenie danych dotyczących stosowania konkretnego produktu w populacji pediatrycznej, lecz także późniejsze odpowiednie przekazanie takich danych pediatrom oraz stosowanie przez nich uzyskanych danych w ich codziennej pracy z korzyścią dla ich pacjentów.

W tym względzie z niektórych badań opublikowanych w literaturze medycznej wynika, że lekarze nie znają faktycznej skali przepisywania leku do stosowania u dzieci poza wskazaniami rejestracyjnymi. Ponadto twierdzi się, że przepisując leki, lekarze często mają w zwyczaju kierować się doświadczeniem osobistym, a nie informacjami opartymi na dowodach w dziedzinie pediatrii[25].

Istnienie możliwość, że stosując uogólnienia, w badaniach tych nie uwzględniono różnorodności pracowników służby zdrowia, którzy są gotowi do przyjmowania nowych informacji w bardzo różnym stopniu w zależności od ich warunków pracy i konkretnej specjalizacji. Jednocześnie tego rodzaju spostrzeżenia mogą wskazywać na istnienie znacznej przeszkody w realizacji celu rozporządzenia pediatrycznego.

Wydaje się, że właściwe organy i organizacje pracowników służby zdrowia na szczeblu krajowym mają szczególne kwalifikacje do rozważania właściwych sposobów zapewnienia odpowiedniego przepływu informacji. Niektóre państwa członkowskie wprowadziły już szereg narzędzi służących skutecznej i wydajnej komunikacji z pracownikami służby zdrowia, takich jak regularne spotkania, internetowe systemy upowszechniania informacji lub narodowe receptariusze.

5.7. Czy nagrody rekompensują obciążenie?

Nie ma wątpliwości, że rozporządzenie pediatryczne nakłada na firmy farmaceutyczne znaczne dodatkowe obciążenia wynikające z obowiązków w zakresie przeprowadzania badań

---

[24] Dyrektywa 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 4 kwietnia 2001 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych państw członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka, Dz.U. L 121 z 1.5.2001, s. 34.

[25] Pięcioletnie sprawozdanie dla Komisji Europejskiej (zob. przypis 3), s. 41.

dotyczących produktów stosowanych u dzieci. Przyjęto jednak to podejście, ponieważ mechanizmy rynkowe okazały się niewystarczające do celów stymulowania odpowiednich badań.

W rozporządzeniu zobowiązuje się firmy do składania planów badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej na wczesnym etapie opracowywania produktu. Istnieje jednak możliwość przerwania badań dotyczących określonych substancji czynnych na późniejszych etapach, jeżeli w ramach dalszych badań nie udaje się wykazać potencjału pod względem bezpieczeństwa i skuteczności produktu. Na jeden produkt leczniczy z powodzeniem dopuszczony do obrotu przypada wiele takich, które zostają odrzucone przed końcem procesu.

Nie wszystkie zatwierdzone plany badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej zostaną więc ukończone, ponieważ firmy mogą podjąć decyzję o zaprzestaniu prac nad odpowiednim produktem dla dorosłych. Obecnie nadal jest za wcześnie na uzyskanie wiarygodnych statystyk ukazujących stosunek liczby zrealizowanych planów badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej do planów, które nie zostały zrealizowane, jednak w obecnym kontekście nie wszystkie zatwierdzone plany doprowadzą ostatecznie do uzyskania leku dopuszczonego do obrotu ze wskazaniem pediatrycznym.

Jeżeli chodzi o wyniki, oznacza to podejmowanie pewnych zbędnych działań w zakresie gromadzenia i kontrolowania planów badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej. Należy dalej przyglądać się temu, w jakim stopniu takie zbędne działania są rekompensowane korzyściami płynącymi z wczesnego przedstawiania planów, dzięki czemu zapewnia się płynne włączenie prac nad wskazaniami pediatrycznymi do ogólnych prac nad produktem.

Obawy budzi również duża liczba zmian w planach badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej. Z danych wynika, jak się wydaje, że w przypadku niemal wszystkich planów konieczna jest przynajmniej jednokrotna zmiana. Od strony koncepcyjnej nie jest to jednak zaskakujące, biorąc pod uwagę wczesne przedstawianie planów badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, czas potrzebny na opracowanie produktów leczniczych dla dorosłych i produktów do stosowania w populacji pediatrycznej oraz przyznawanie znacznych odroczeń. W wielu przypadkach plan badań i rozwoju należy dostosować lub zmienić w celu uwzględnienia wstępnych wyników. Modyfikacje mogą wynikać również z problemów związanych z rekrutacją lub z niezbędnych zmian w planie badań. O ile uznaje się, że znaczne zmiany lub modyfikacje w planie muszą zostać omówione z Komitetem Pediatrycznym, jest to już mniej oczywiste w przypadku mniejszych zmian. W tym kontekście wielokrotnie krytykowano poziom szczegółowości wymagany przez EMA. W ciągu ostatnich pięciu lat EMA i jej Komitet Pediatryczny podejmowały działania na rzecz zapewnienia w planie pewnego stopnia elastyczności, tak aby istniało pole manewru umożliwiające uwzględnienie niepewności związanych z określonymi parametrami badania.

W każdym razie Komisja zamierza dokonać przeglądu swojego komunikatu dotyczącego formatu i treści wniosków o zatwierdzenie lub modyfikację planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, aby uwzględnić zdobyte doświadczenie, w tym znaczną liczbę wniosków o zmianę.

Jeżeli chodzi o pozytywne strony, można zauważyć, że firmy ubiegają się o nagrody przewidziane w rozporządzeniu, w szczególności o sześciomiesięczne przedłużenie dodatkowego świadectwa ochronnego, które wprowadzono w celu zrównoważenia dodatkowego obciążenia. Wartość ekonomiczna nagrody zależy od obrotu uzyskanego ze sprzedaży danego produktu. W przypadku produktów cieszących się największą popularnością kwota ta może być znaczna, natomiast w przypadku produktów niszowych wartość nagrody może być niewielka.

Sprawozdanie z 2017 r. będzie zawierało gruntowną ocenę skutków gospodarczych w celu sformułowania wniosków dotyczących stosunku obciążenia do nagród oraz korzyści w zakresie zdrowia publicznego.

6. PERSPEKTYWY – ZAKOŃCZENIE JAK Z BAJKI?

Tytuł niniejszego sprawozdania brzmi „Lepsze leki dla dzieci – od koncepcji do realizacji". Czytelnicy mogą uznać, że ze względu na ocenę, o której mowa powyżej, właściwsze byłoby dodanie znaku zapytania. Oczywiste jest, że jest jeszcze zbyt wcześnie na formułowanie stanowczych wniosków. Pomimo ponad pięcioletniego doświadczenia faktyczny wpływ rozporządzenia na zdrowie dzieci stanie się widoczny dopiero z upływem czasu, wraz z gromadzeniem doświadczenia w dłuższej perspektywie.

Widać jednak zachęcające sygnały. Opracowywanie produktów do stosowania w pediatrii stało się w większym stopniu integralną częścią ogólnych prac nad produktami leczniczymi w UE. Dopuszczono do obrotu i udostępniono pacjentom szereg nowych produktów ze wskazaniami pediatrycznymi i w postaciach farmaceutycznych odpowiednich do wieku. Duża liczba zatwierdzonych planów badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej świadczy o opracowywaniu kolejnych produktów.

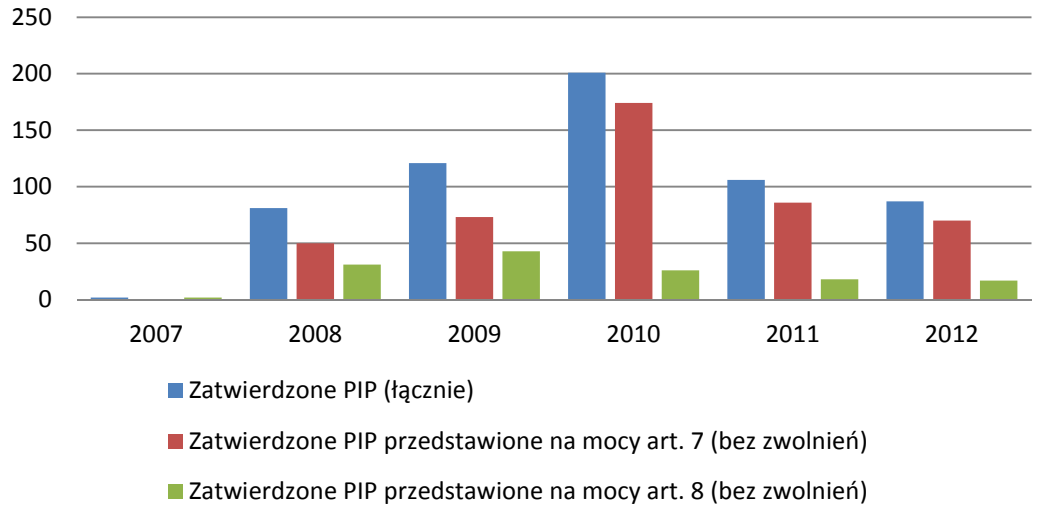
Należy jednak zauważyć, że błędem byłoby oczekiwać, iż rozporządzenie umożliwi rozwiązanie wszystkich problemów. Pełni ono raczej rolę istotnego katalizatora przyczyniającego się do poprawy sytuacji małych pacjentów.

W ciągu ostatnich pięciu lat widoczne stały się pewne słabości i braki. Należy ściśle monitorować ich wpływ na ogólne wyniki rozporządzenia. W oparciu o działania przedstawione powyżej Komisja wraz z EMA zamierzają ulepszyć obecny sposób wdrażania przepisów.

Nawet jeżeli wprowadzenie lepszych leków dla dzieci nie jest jeszcze faktem, ambicją wszystkich zaangażowanych zainteresowanych stron powinno być przyczynienie się poprzez tę część prawodawstwa do poprawy sytuacji dzieci, tak aby w sprawozdaniu z 2017 r. dyskusja nie dotyczyła głównie tego, czy na końcu tytułu sprawozdania należy postawić znak zapytania, lecz czy należy tam postawić wykrzyknik!

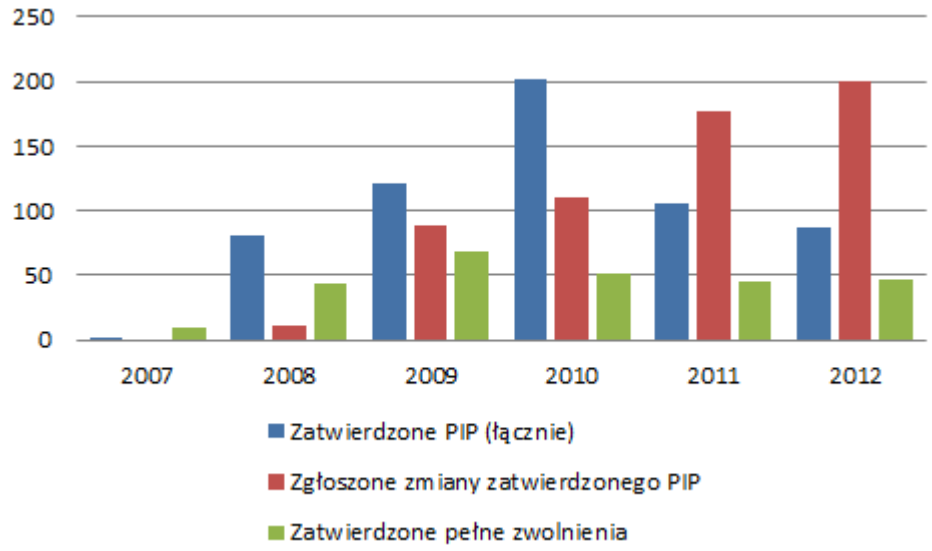
ZAŁĄCZNIK I – Dane i tabele

Tabela 1: Zatwierdzone plany badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej (PIP) w latach 2007–2012



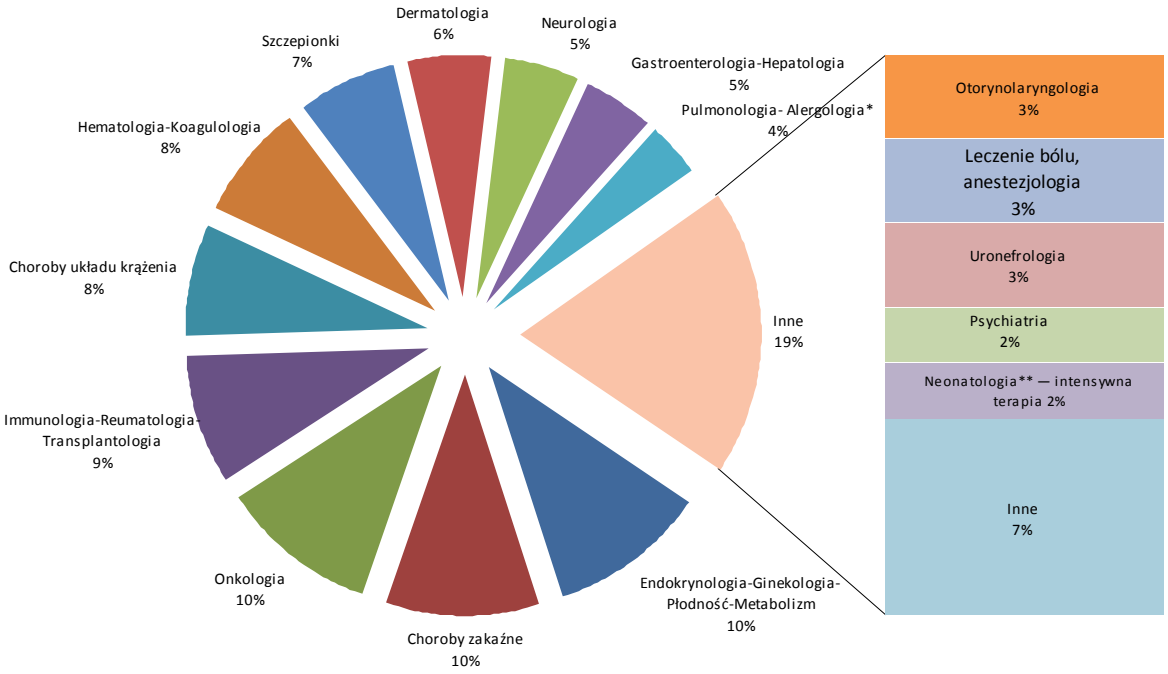
Źródło: Baza danych pediatrycznych EMA. Liczba zatwierdzonych PIP odpowiada decyzjom EMA.

Tabela 2: Liczba zatwierdzonych planów badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej (PIP) w porównaniu z liczbą pełnych zwolnień i zmian w latach 2007–2012



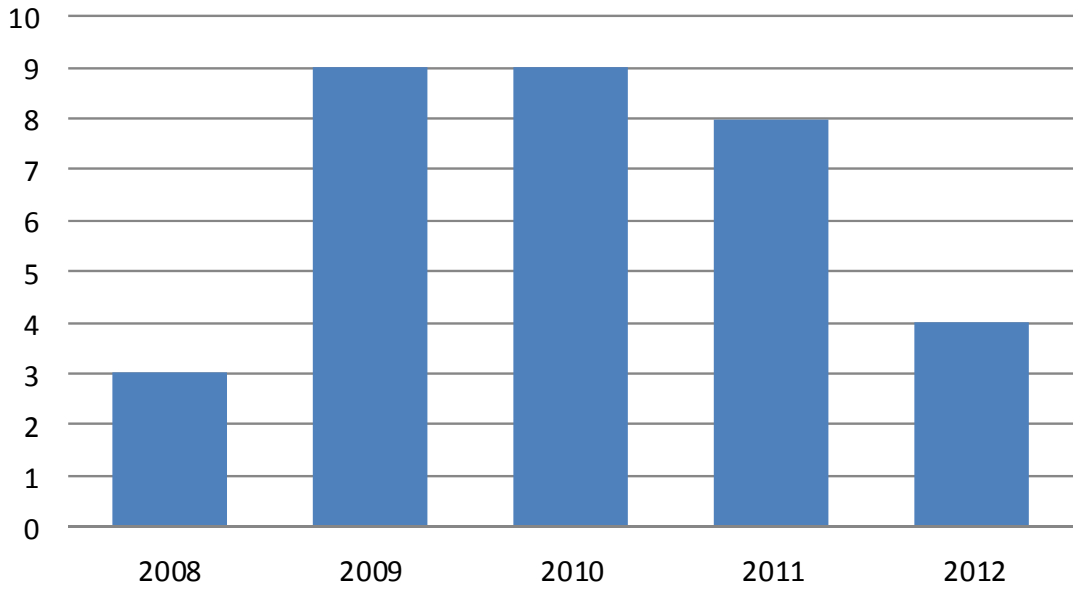
Źródło: Baza danych pediatrycznych EMA. Liczba zatwierdzonych PIP i zwolnień odpowiada decyzjom EMA.

Tabela 3: Obszary terapeutyczne uwzględnione w planach badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej (lata 2007–2011)



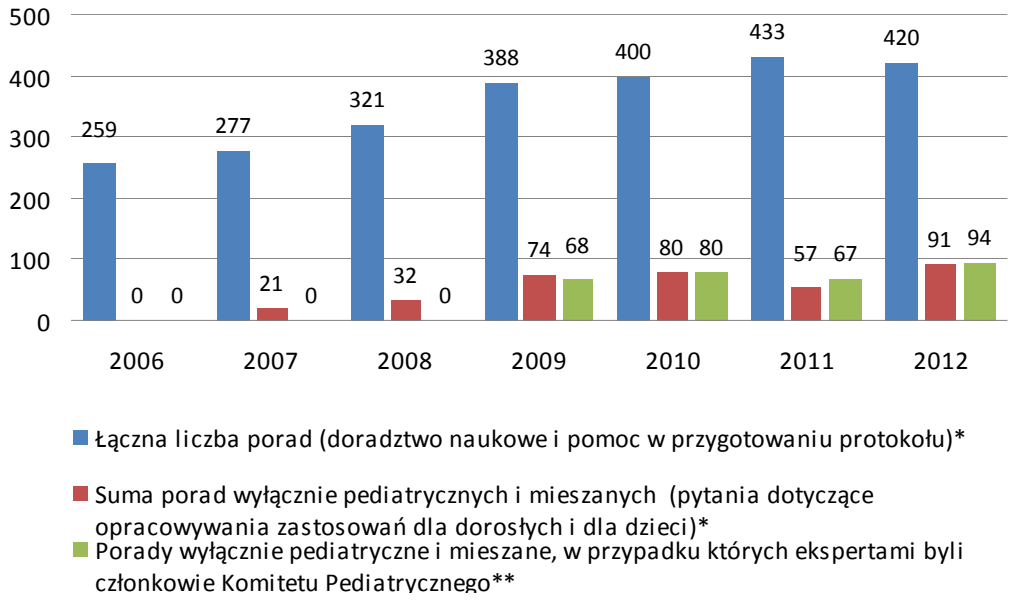
Źródło: Baza danych pediatrycznych EMA. * Z wyjątkiem alergenów. ** Wnioski dotyczące wyłącznie zastosowań u noworodków.

Tabela 4: Liczba opinii w sprawie zgodności przyjmowanych rocznie przez Komitet Pediatryczny



Źródło: Baza danych pediatrycznych EMA.

Tabela 5: Doradztwo naukowe i pomoc w przygotowaniu protokołu, w tym procedury następcze (zapewniane w ciągu roku przez Grupą Roboczą ds. Doradztwa Naukowego z ramienia EMA oraz Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi)



Źródło: Baza danych EMA. * Rok wystosowania pisma z poradą. ** Rok rozpoczęcia procedury.

Tabela 6: Badania kliniczne z udziałem populacji pediatrycznej według roku zatwierdzenia

	2005	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**
Badania z udziałem populacji pediatrycznej (liczba)	254	316	355	342	404	379	334	332
Badania z udziałem populacji pediatrycznej, które stanowią część zatwierdzonego PIP*	2	1	2	6	16	30	76	76
Odsetek badań z udziałem populacji pediatrycznej, które stanowią część zatwierdzonego PIP*, w badaniach z udziałem populacji pediatrycznej ogółem	1%	0%	1%	2%	4%	8%	23%	23%
Całkowita liczba badań (dorośli lub dzieci)	3350	3979	4749	4512	4445	4026	3809	3698
Odsetek badań z udziałem populacji	8%	8%	7%	8%	9%	10%	9%	9%

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
pediatrycznej w całkowitej liczbie badań								

Źródło: Hurtownia danych EudraCT (EudraCT Data Warehouse) z wykorzystaniem wcześniej zdefiniowanego zapytania w dniu 6 marca 2013 r. i z uwzględnieniem wyłącznie pierwszego zatwierdzonego badania, w przypadku więcej niż jednego państwa członkowskiego.

* Ta informacja cząstkowa obejmuje tylko te badania, których sponsorzy zastosowali formularz wniosku o pozwolenie na badania kliniczne, który był dostępny dopiero od listopada 2009 r., do zastosowania z wersją 8 EudraCT (dostępną od 2011 r.).

Tabela 7: Liczba dzieci objętych badaniami klinicznymi

Liczba uczestników	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Wcześniaki	0	0	0	207	82	2 281	1 712
Noworodki	0	0	5	64	169	1 105	1 172
Niemowlęta i małe dzieci	330	21	20	59	351	2 788	3 141
Dzieci	2 142	181	200	2 230	2 055	10 325	20 677
Młodzież	368	111	205	1 577	2 861	9 054	13 193
Suma powyższych pozycji	**2 840**	**313**	**430**	**4 137**	**5 517**	**25 553**	**39 895**
Odniesienie: liczba badań z udziałem populacji pediatrycznej	316	355	342	404	379	334	332

Źródło: Hurtownia danych EudraCT z wykorzystaniem wcześniej zdefiniowanego zapytania w dniu 6 marca 2013 r. zmienionego poprzez wyłączenie badań dotyczących „immunologicznych produktów leczniczych”.

Tabela 8: Wkład z budżetu UE w wydatki związane z rozporządzeniem pediatrycznym i wydatki ponoszone przez EMA

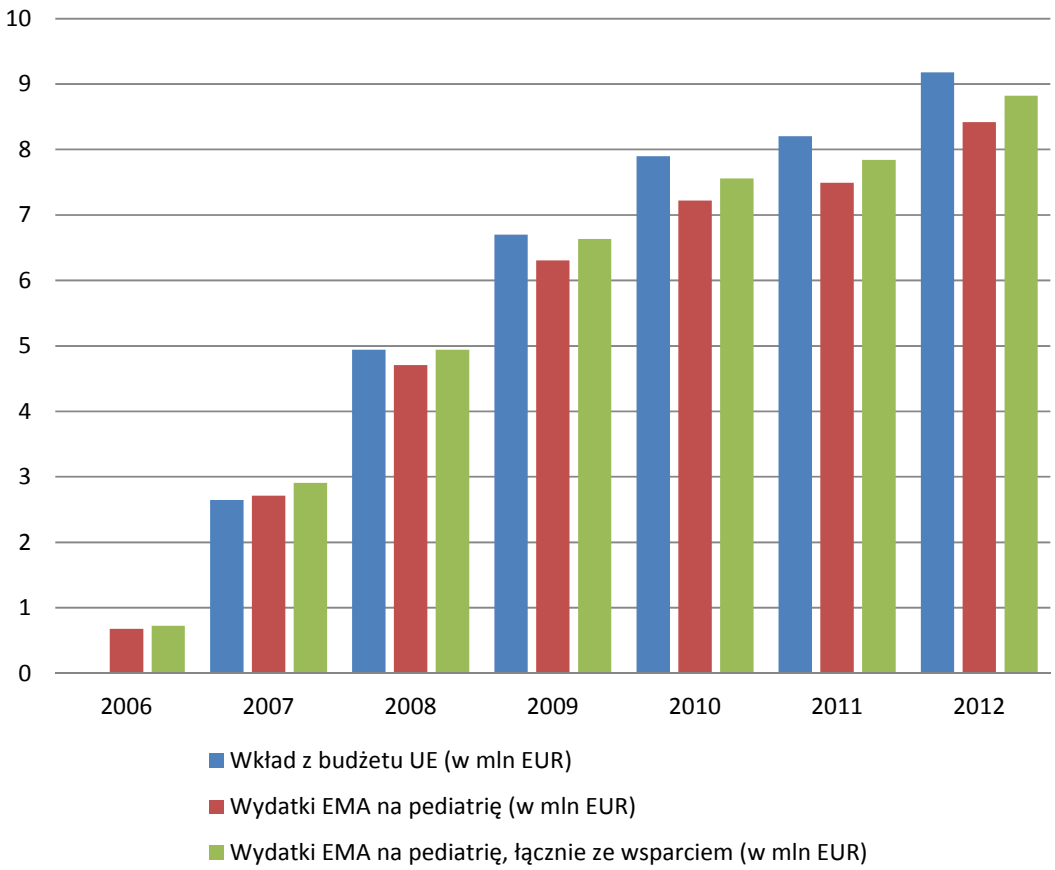


Tabela 9: Odsetek personelu Europejskiej Agencji Leków pracującego w obszarze pediatrii od 2006 r. (krąg wewnętrzny) do 2012 r. (krąg zewnętrzny)

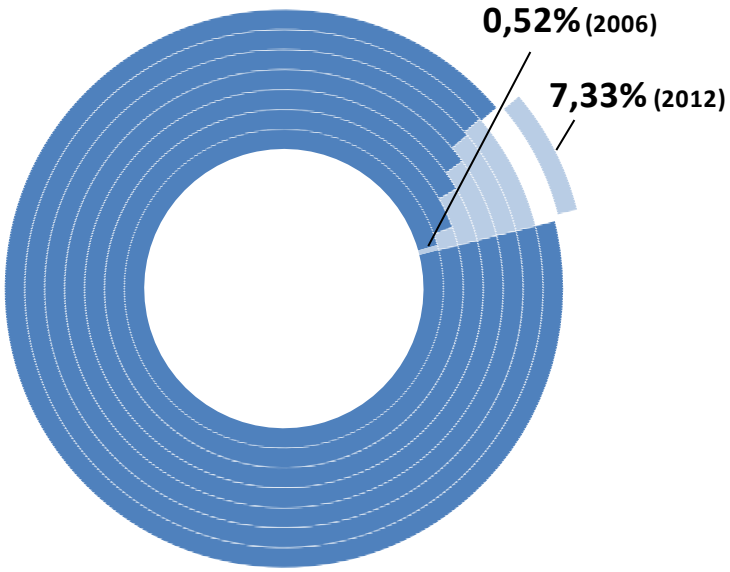


Tabela 10: Państwa członkowskie pełniące funkcję sprawozdawców z oceny badań przedstawionych zgodnie z art. 46 (procedury podziału pracy w odniesieniu do badań z udziałem populacji pediatrycznej)

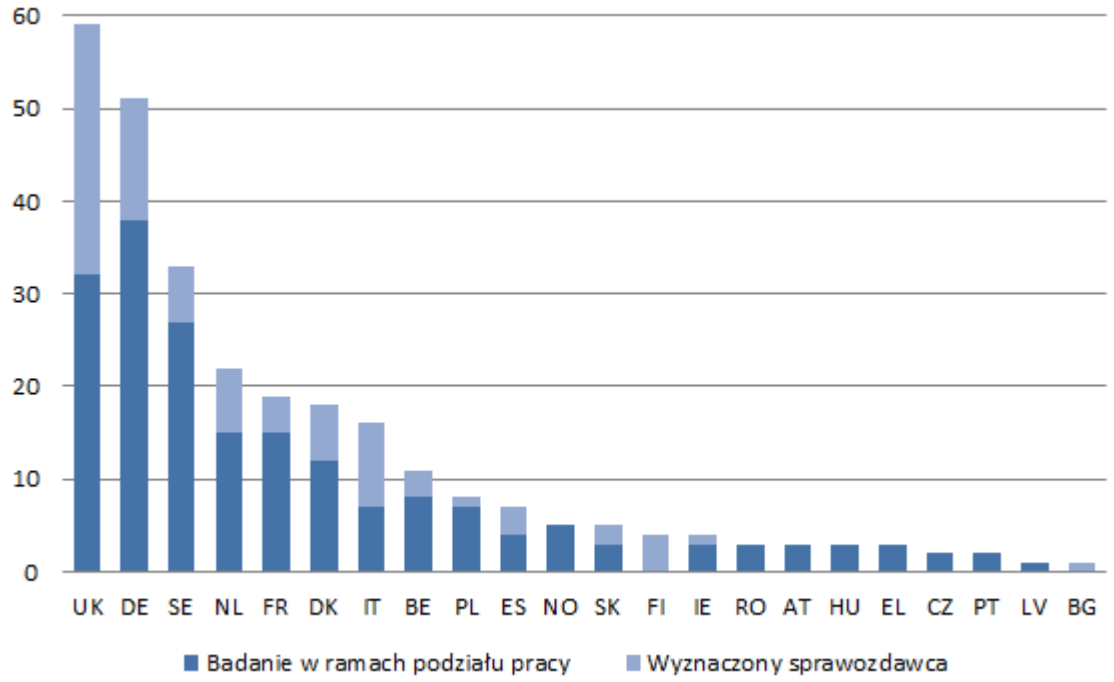


Tabela 11: Państwa członkowskie pełniące funkcję sprawozdawcy z oceny badań przedstawionych zgodnie z art. 45 (procedury podziału pracy w odniesieniu do badań z udziałem populacji pediatrycznej)

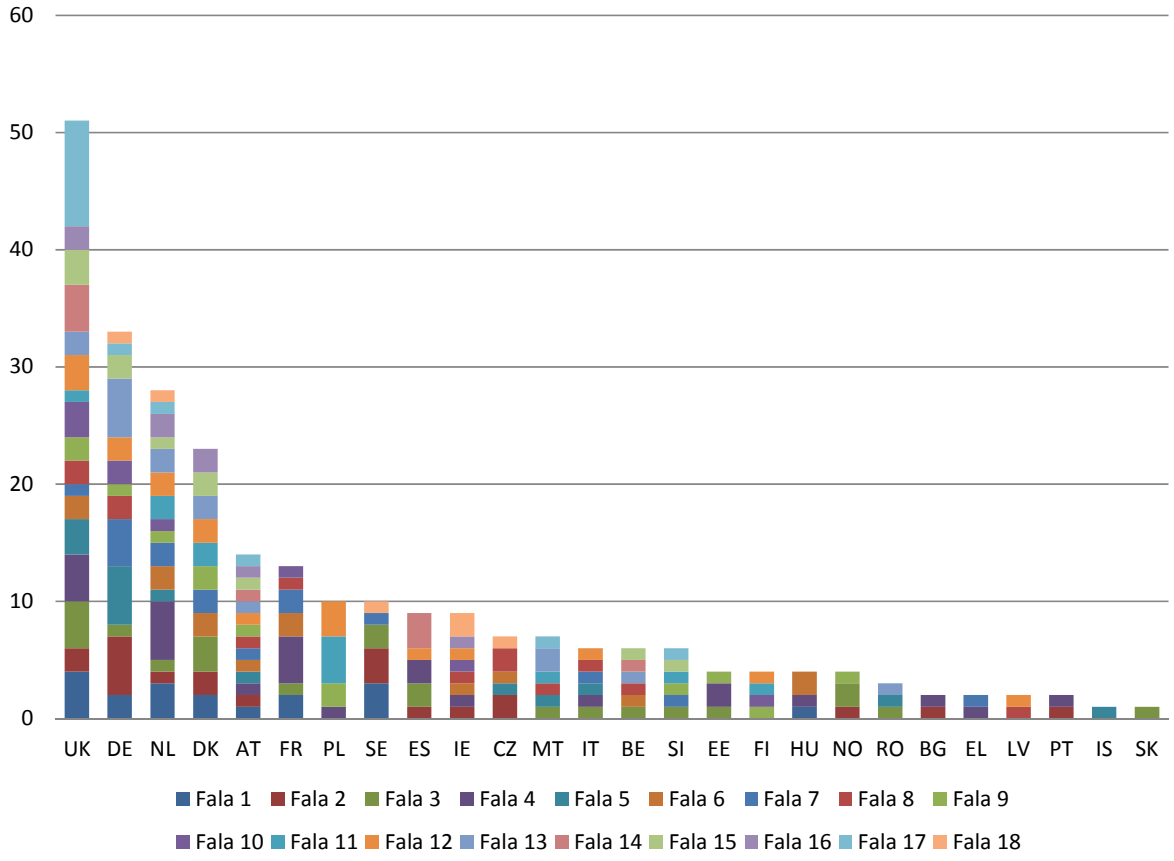
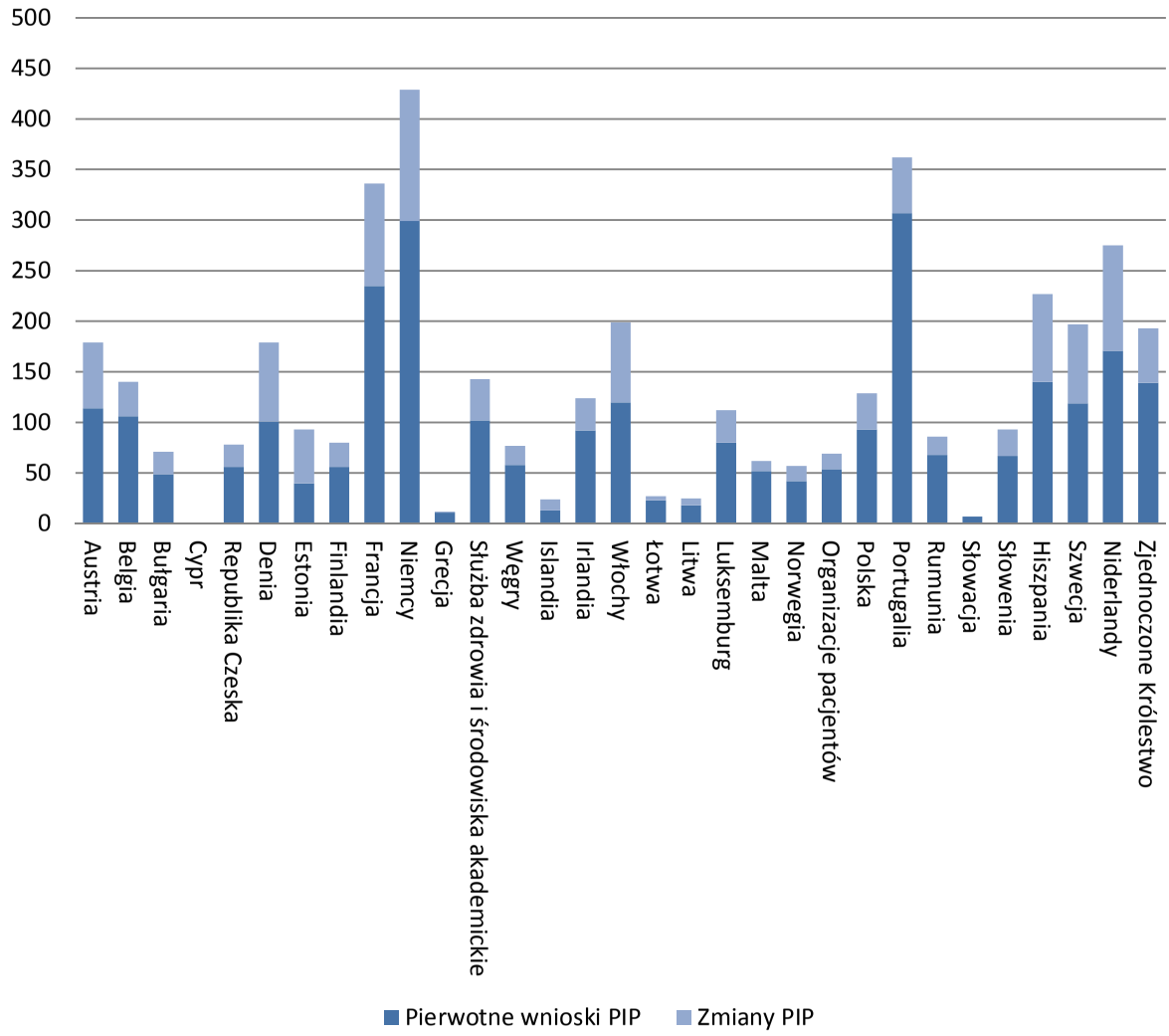


Tabela 12: Państwa członkowskie pełniące funkcję sprawozdawców/dokonujących wzajemnej oceny w ramach procedur Komitetu Pediatrycznego EMA (pierwotny PIP/zwolnienie lub zmiana zatwierdzonego PIP)



ZAŁĄCZNIK II – Szczegółowy wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej ze wskazaniem do stosowania w pediatrii od wejścia w życie rozporządzenia pediatrycznego

Tabela 13: Produkty lecznicze dopuszczone do obrotu w procedurze centralnej od 2007 r. obejmujące wskazanie pediatryczne

Substancja(-e) czynna (-e)	Nazwa handlowa	Rok dopuszczenia	Konieczność spełnienia wymogów rozporządzenia pediatrycznego podczas pierwszego dopuszczenia	Wskazanie „wyłącznie pediatryczne" lub „mieszane" (dorośli i dzieci)
Retapamulina	Altargo	2007	Nie	Mieszane
Nelarabina	Atriance	2007	Nie	Mieszane
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16, 18]	Cervarix	2007	Nie	Mieszane
Hydroksokobalamina	Cyanotik	2007	Nie	Mieszane
Sulfataza iduronianu	Elaprase	2007	Nie	Mieszane
Gadowersetamid	Optimark	2007	Nie	Mieszane
Bezwodna betaina	Cystadane	2007	Nie	Mieszane
Styrypentol	Diacomit	2007	Nie	Wyłącznie pediatryczne
Mekasermina	Increlex	2007	Nie	Wyłącznie pediatryczne
Rufinamid	Inovelon	2007	Nie	Mieszane
Hydroksymocznik	Siklos	2007	Nie	Mieszane
Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg)	Flebogamma DIF	2007	Nie	Mieszane
Flutykazon furoinianu	Avamys	2008	Nie	Mieszane
Immunoglobulina ludzka normalna	Privigen	2008	Nie	Mieszane
Lakozamid	Vimpat	2008	Nie	Mieszane
Mykafungina	Mycamine	2008	Nie	Mieszane
Sapropteryna	Kuvan	2008	Nie	Mieszane
Sugammadeks	Bridion	2008	Nie	Mieszane
Tokofersolan (bursztynian D-alfa-tokoferylo-makrogolu)	Vedrop	2009	Nie	Wyłącznie pediatryczne
Mifamurtyd	Mepact	2009	Nie	Mieszane
Rylonacept	Rilonacept Regeneron	2009	Nie	Mieszane
Takrolimus	Modigraf	2009	Nie	Mieszane
Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana	Synflorix	2009	Nie	Wyłącznie pediatryczne
Kanakinumab	Ilaris (PIP jeszcze nieukończony)	2009	Tak	Mieszane
Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana (13–walentna, adsorbowana)	Prevenar 13 (PIP jeszcze nieukończony)	2009	Tak	Wyłącznie pediatryczne
Szczepionka skoniugowana przeciwko meningokokom grupy A, C, W135 i Y	Menveo	2010	Tak	Mieszane
Welagluceraza alfa	Vpriv (PIP jeszcze nieukończony)	2010	Tak	Mieszane
Szczepionka przeciw grypie	Fluenz	2011	Tak	Wyłącznie

Substancja(-e) czynna (-e)	Nazwa handlowa	Rok dopuszczenia	Konieczność spełnienia wymogów rozporządzenia pediatrycznego podczas pierwszego dopuszczenia	Wskazanie „wyłącznie pediatryczne" lub „mieszane" (dorośli i dzieci)
(żywa atenuowana, do nosa)	(Zwolnienie)			pediatryczne
Inhibitor C1, ludzki	Cinryze (PIP jeszcze nieukończony)	2011	Tak	Mieszane
Dihydroartemizynina/piperachina tetrafosforanu	Eurartesim (PIP jeszcze nieukończony)	2011	Tak	Mieszane
Midazolam	Buccolam	2011	Tak (PUMA)	Wyłącznie pediatryczne
Ewerolimus	Votubia (PIP jeszcze nieukończony)	2011	Tak	Mieszane
Tobramycyna	Tobi Podhaler (PIP jeszcze nieukończony)	2011	Tak	Mieszane
Nomegestrol/estradiol	Ioa, Zoely	2011	Tak	Mieszane
Kolistymetat sodowy	Colobreathe	2012	Tak	Mieszane
Merkaptopuryna	Xaluprine	2012	Nie	Mieszane
Katrydekakog	NovoThirteen	2012	Tak	Mieszane
Efawirenz	Efavirenz Teva	2012	Nie	Mieszane
Iwakaftor	Kalydeco	2012	Tak	Mieszane
Desloratadyna	Desloratadine ratiopharm	2012	Nie	Mieszane
Desloratadyna	Desloratadine Actavis	2012	Nie	Mieszane
Perampanel	Fycompa	2012	Tak	Mieszane

Tabela 14: Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej, w przypadku których wskazanie lecznicze rozszerzono lub zmieniono na potrzeby populacji pediatrycznej

Substancja(-e) aktywna (-e)	Nazwa handlowa	Data	Przedmiot rozszerzenia
Lewetyracetam	Keppra	2007/ 2009	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia terapii wspomagającej w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną; Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dzieci w wieku od 1 miesiąca i poniżej 4 roku życia
Szczepionka przeciw pneumokokom sacharydowa, skoniugowana, adsorbowana	Prevenar	2007	Rozszerzenie wskazania o nowe informacje dotyczące skuteczności przeciwko zapaleniu ucha środkowego, choroby wywoływanej przez serotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F bakterii *Streptococcus pneumoniae*; Rozszerzenie wskazania z czynnego uodpornienia przeciwko zapaleniu płuc z bakteriemią na czynne uodpornienie przeciwko zapaleniu płuc
Infliksymab	Remicade	2007	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia leczenia ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci w wieku od 6 do 17 lat.

Substancja(-e) aktywna (-e)	Nazwa handlowa	Data	Przedmiot rozszerzenia
Darbepoetyna alfa	Aranesp	2007	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, w ramach którego ograniczono stosowanie Nespo do pacjentów pediatrycznych w wieku ≥ 11 lat
Fosamprenawir	Telzir	2007	Rozszerzenie wskazania do stosowania leku Telzir w skojarzeniu z rytonawirem w leczeniu dorosłych zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1) w skojarzonej terapii z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w celu uwzględnienia populacji pediatrycznych
Lamiwudyna/zydowudyna	Combivir	2007	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia pacjentów należących do populacji pediatrycznej oraz zastąpienie tabletek powlekanych tabletkami powlekanymi z kreską dzielącą.
Desloratadyna	Aerius	2007	Rozszerzenie wskazania z „przewlekłej pokrzywki idiopatycznej" na „pokrzywkę"
Insulina glulizynowa	Apidra	2007	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia dzieci w wieku 6 lat i starszych na podstawie wyników dwóch badań z udziałem populacji pediatrycznej
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana)	Gardasil	2008	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia zapobiegania zmianom dysplastycznym pochwy dużego stopnia (VaIN 2/3)
Adalimumab	Humira	2008/ 2011	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia leczenia czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u młodzieży w wieku 13–17 lat; Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia leczenia czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u populacji pediatrycznej w wieku 4–12 lat.
Kaspofungina	Cancidas	2008	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia populacji pediatrycznej
Etanercept	Enbrel	2008/ 2011	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia leczenia dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie; Rozszerzenie zakresu wiekowego, dla którego wskazane jest stosowanie leku w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, ze stosowania u dzieci „w wieku od 4 lat" do stosowania u dzieci „w wieku od 2 lat"
Miglustat	Zavesca	2009	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia leczenia postępujących objawów neurologicznych u pacjentów dorosłych oraz u dzieci z chorobą Niemanna-Picka typu C
Takrolimus	Protopic	2009	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia „leczenia podtrzymującego" po ukończeniu jednego badania w grupie pacjentów dorosłych i jednego u populacji pediatrycznej
Typranawir	Aptivus	2009	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia leczenia zakażeń HIV-1 u młodzieży w wieku minimum 12 lat, poddanej wcześniej intensywnemu leczeniu, zakażonej wirusem opornym na wiele

Substancja(-e) aktywna (-e)	Nazwa handlowa	Data	Przedmiot rozszerzenia
			inhibitorów proteazy
Omalizumab	Xolair	2009	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia dzieci w wieku od 6 do <12 lat w leczeniu skojarzonym w celu lepszego kontrolowania objawów astmy alergicznej
Arypiprazol	Abilify	2009	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia leczenia schizofrenii u młodzieży w wieku minimum 15 lat
Peginterferon alfa-2b	PegIntron	2009	Rozszerzenie wskazania do stosowania w leczeniu skojarzonym interferonem alfa z rybawiryną w celu uwzględnienia leczenia populacji pediatrycznej
Rybawiryna	Rebetol	2009	Rozszerzenie wskazania do stosowania w leczeniu skojarzonym interferonem alfa z rybawiryną w celu uwzględnienia leczenia populacji pediatrycznej
Abatacept	Orencia	2010	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia leczenia umiarkowanego do ciężkiego czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów pediatrycznych w wieku 6 lat i starszych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na inne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (DMARD), w tym na co najmniej jeden inhibitor TNF
Siarczan atazanawiru	Reyataz	2010	Rozszerzenie wskazania dotyczącego produktu leczniczego Reyataz kapsułki w celu uwzględnienia leczenia dzieci i młodzieży w wieku powyżej 6 roku życia zakażonych wirusem HIV w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi
Szczepionka przeciw odrze, śwince i różyczce (żywa)	M-M-RVAXPRO	2010	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia podawania zdrowym dzieciom w wieku od 9 miesięcy
Tlenek azotu	Inomax	2011	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia leczenia u dzieci okołooperacyjnego i pooperacyjnego nadciśnienia płucnego związanego z operacją serca
Fumaran tenofowiru dizoproksylu	Viread	2011	Zmiana wskazania w oparciu o wyniki badania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u uprzednio leczonej młodzieży w wieku 12–18 lat
Paliperydon	Invega	2011	Rozszerzenie wskazania o stosowanie w celu uwzględnienia leczenia objawów psychotycznych lub maniakalnych w zaburzeniach schizoafektywnych
Syldenafil	Revatio	2011	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia stosowania u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym
Immunoglobulina ludzka normalna (IVIg)	Kiovig	2011	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia leczenia wieloogniskowej neuropatii ruchowej oraz hipogammaglobulinemii u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych u dorosłych i dzieci
Tocilizumab	Roactemra	2011	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia leczenia czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami systemowymi
Szczepionka przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana	Synflorix	2011	Rozszerzenie wskazania w celu zwiększenia górnego limitu wiekowego niemowląt i dzieci z 2 lat do 5.

Substancja(-e) aktywna (-e)	Nazwa handlowa	Data	Przedmiot rozszerzenia
Insulina detemir	Levemir	2011	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia stosowania jako terapii skojarzonej w leczeniu liraglutydem. Rozszerzenie wskazania na dzieci w wieku 2–5 lat
Ekulizumab	Soliris	2011	Rozszerzenie wskazania w celu uwzględnienia leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Dodano również zalecenie dodatkowego szczepienia i stosowania profilaktyki antybiotykowej w sekcji 4.2 dotyczącej leczenia aHUS u dorosłych i dzieci
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] (Rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)	Cervarix	2011	Rozszerzenie wskazania na dzieci w wieku od 9 lat
Etanercept	Enbrel	2012	Rozszerzenie wskazania do stosowania w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) w celu uwzględnienia dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat cierpiących na rozwiniętą skąpostawową postać MIZS, dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat cierpiących na zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat cierpiących na łuszczycowe zapalenie stawów
Szczepionka przeciw odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej (żywa)	Proquad	2012	Rozszerzenie zakresu wiekowego objętego wskazaniem na dzieci w wieku od 9 miesiąca życia i starsze w szczególnych okolicznościach, takich jak wybuch epidemii

Bardziej szczegółowy wykaz, obejmujący informacje dotyczące produktów dopuszczonych do obrotu na podstawie pozwolenia krajowego i nowych dróg podania lub nowych postaci farmaceutycznych, znajduje się w załączniku II do sprawozdania EMA „Pięcioletnie sprawozdanie dla Komisji Europejskiej”.

ZAŁĄCZNIK III – wykaz finansowanych projektów

Wykaz projektów dotyczących leków niechronionych patentem finansowanych przez Komisję Europejską w ramach programu ramowego UE w zakresie zdrowia: wyniki w obszarze 4.2, zaproszenia do składania wniosków w zakresie leków niechronionych patentem 2, 3, 4 i 5.

- HEALTH.2007-4.2-1 Dostosowanie leków niechronionych patentem do szczególnych potrzeb populacji pediatrycznej.
- HEALTH.2009-4.2-1 Dostosowanie leków niechronionych patentem do szczególnych potrzeb populacji pediatrycznej.
- HEALTH.2010.4.2-1 Niechronione patentem leki dla dzieci. FP7-HEALTH-2010 pojedynczy etap.
- HEALTH.2010.4.2-2 Międzynarodowa inicjatywa pediatryczna. Sieć doskonałości.
- HEALTH.2011.4.2-1 Badania kliniczne niechronionych patentem leków dla dzieci inicjowane przez samych badaczy.

Tabela 15: Finansowane projekty dotyczące leków niechronionych patentem (rozpoczęte do dnia 1 stycznia 2012 r.) i dostępne zatwierdzone PIP.

Nr	Skrót	Rok rozpoczęcia	Cele	Zatwierdzony PIP
1	KIEKIDS	2011	Opracowanie innowacyjnej, dostosowanej do wieku, elastycznej i bezpiecznej postaci użytkowej **etosuksymidu** do stosowania u populacji pediatrycznej w leczeniu padaczki z napadami nieświadomości i padaczki mioklonicznej u dzieci.	ND
2	NEO-CIRC	2011	Dostarczenie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności **dobutaminy,** prowadzenie badań przedklinicznych, opracowywanie biomarkera(-ów) nadciśnienia i dostosowanie postaci użytkowej do potrzeb noworodków	EMEA-001262-PIP01-12
3	TAIN	2011	Opracowanie formy użytkowej **hydrokortyzonu** dla noworodków w leczeniu wrodzonej i nabytej niewydolności nadnerczy oraz do stosowanie w onkologii (guzy mózgu i białaczka)	EMEA-001283-PIP01-12
4	GRIP	2011	Wdrożenie matrycy infrastrukturalnej w celu stymulacji i ułatwienia rozwoju i bezpiecznego stosowania leku u dzieci	ND
5	DEEP	2011	Ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki **deferypronu** przy stosowaniu u dzieci w wieku 2–10 lat w celu otrzymania zatwierdzonego planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej stosowanego do celów regulacyjnych	EMEA-001126-PIP01-10
6	TINN2	2011	Ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki **azytromycyny** przeciwko ureaplazmie oraz dysplazji oskrzelowo-płucnej u noworodków	EMEA-001298-PIP01-12

Nr	Skrót	Rok rozpoczęcia	Cele	Zatwierdzony PIP
7	HIP Trial	2010	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa stosowania, farmakokinetyki i farmakodynamiki **adrenaliny** i **dopaminy** w leczeniu nadciśnienia noworodków u wcześniaków oraz opracowanie i dostosowanie postaci użytkowej obu substancji, odpowiedniej dla noworodków w celu ubiegania się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii	ND / EMEA-001105-PIP01-10
8	PERS	2010	Skoncentrowanie się na dwóch wskazaniach, stosowaniu **risperidonu** u dzieci i młodzieży z zaburzeniem postępowania, u których nie stwierdzono opóźnienia umysłowego, oraz stosowaniu risperidonu u młodzieży cierpiącej na schizofrenię	EMEA-001034-PIP01-10
9	NeoMero	2010	Europejska sieć wieloośrodkowa w celu dokonania oceny farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i skuteczności **meropenemu** w leczeniu posocznicy noworodków i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych	EMEA-000898-PIP01-10
10	NEMO	2009	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa stosowania, farmakokinetyki, farmakodynamiki i mechanizmów działania **bumetanidu** w leczeniu napadów u noworodków, w tym ich skutków dla rozwoju neurologicznego, a także opracowanie i dostosowanie postaci użytkowej bumetanidu odpowiedniej dla noworodków w celu ubiegania się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii	ND
11	NEUROSIS	2009	Skuteczność **budezonidu** w ograniczaniu dysplazji oskrzelowo-płucnej	EMEA-001120-PIP01-10
12	EPOC	2009	Ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki **doksorubicyny**	ND
13	LOULLA & PHILLA	2008	Opracowanie doustnych płynnych postaci użytkowych w płynie **metotreksatu i** 6-**merkaptopuryny** do stosowania w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci	ND / ND
14	NeoOpioid	2008	Porównanie **morfiny** i **fentanylu** jako środków przeciwbólowych u wcześniaków	EMEA-000712-PIP01-09
15	O3K	2008	Doustne płynne postaci użytkowe **cyklofosfamidu** i **temozolomidu**	EMEA-000530-PIP02-11 / ND
16	TINN	2008	Ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki **ciprofloksacyny** i **flukonazolu** u	ND

Nr	Skrót	Rok rozpoczęcia	Cele	Zatwierdzony PIP
			noworodków	

ND = niedostępny lub nie dotyczy

- HEALTH.2011.2.3.1-1 Badania kliniczne antybiotyków niechronionych patentem inicjowane przez samych badaczy

Tabela 16: Badania kliniczne antybiotyków niechronionych patentem inicjowane przez samych badaczy

Nr	Skrót	Rok rozpoczęcia	Cele	Zatwierdzony PIP
1	MAGICBULLET	2012	Optymalizacja leczenia respiratorowego zapalenia płuc przy zastosowaniu niechronionych patentem środków przeciwdrobnoustrojowych	ND
2	AIDA	2011	Ocena skuteczności klinicznej przy zastosowaniu podejścia farmakokinetycznego/farmakodynamicznego w celu optymalizacji skuteczności i zmniejszenia oporności drobnoustrojów na antybiotyki niechronione patentem	ND

ND = niedostępny