EIROPAS
KOMISIJA

Briselē, 24.6.2013
COM(2013) 443 final

KOMISIJAS ZIŅOJUMS EIROPAS PARLAMENTAM UN PADOMEI

Labākas zāles bērniem — no koncepcijas līdz realitātei

Vispārējs ziņojums par pieredzi, kas gūta, piemērojot Regulu (EK) Nr. 1901/2006 par pediatrijā lietojamām zālēm

(Dokuments attiecas uz EEZ)

KOMISIJAS ZIŅOJUMS EIROPAS PARLAMENTAM UN PADOMEI

Labākas zāles bērniem — no koncepcijas līdz realitātei

Vispārējs ziņojums par pieredzi, kas gūta, piemērojot Regulu (EK) Nr. 1901/2006 par pediatrijā lietojamām zālēm

(Dokuments attiecas uz EEZ)

1. IEVADS

"Labākas zāles bērniem" – tik ambiciozs nosaukums bija 2002. gada februāra apspriežu dokumentam, kurā Eiropas Komisija izklāstīja savu vīziju par reglamentējošiem pasākumiem attiecībā uz pediatrijā lietojamām zālēm[1]. Tolaik daudzas no zālēm, ko lietoja bērniem, netika īpaši pētītas vai apstiprinātas lietošanai bērniem. Tā vietā ārsti bieži vien izrakstīja zāles, kas bija apstiprinātas lietošanai pieaugušajiem, dažkārt vien atšķirīgās devās, un tas bija saistīts ar risku, ka zāles varētu neiedarboties un/vai radīt blakusparādības.

Minētais apspriežu dokuments tika sagatavots, pamatojoties uz piecus gadus ilgu apspriežu procesu, kas sākās 1997. gadā ar apaļā galda sanāksmi Eiropas Zāļu aģentūras (*EMA*) telpās, un tas bija projekts vēlākam leģislatīvam aktam. Tajā bija izklāstīti daudzi pasākumi, kas paredzēti Pediatrijas regulā (Eiropas Parlamenta un Padomes Regula (EK) Nr. 1901/2006 par pediatrijā lietojamām zālēm[2], turpmāk "Regula").

Regula tika pieņemta aptuveni piecus gadus pēc apspriežu dokumenta pieņemšanas, t. i., 2006. gada 12. decembrī. Tā stājās spēkā 2007. gada 26. janvārī, un tās pamatnoteikumi bija piemērojami attiecīgi no 2008. gada 26. jūlija (7. pants) un 2009. gada 26. janvāra (8. pants).

Tagad, kad ir pagājuši pieci gadi, ir laiks novērtēt situāciju un ziņot Eiropas Parlamentam un Padomei par pieredzi, kas gūta, piemērojot Regulu, saskaņā ar tās 50. panta 2. punktu. Vai "labākas zāles bērniem" jau kļūst par realitāti?

Šajā ziņojumā vēl nav sniegta vispusīga atbilde uz šo jautājumu, jo tajā ir zināmi ierobežojumi, tāpēc šis būtu jāuzskata par starpposma ziņojumu, kurā izklāstīts sākotnējais iespaids par gūto pieredzi. Ņemot vērā zāļu izstrādes ciklus, būs vajadzīgi vismaz 10 gadi, lai gūtu pilnīgu izpratni par tiesību akta ietekmi. Šis aspekts jau ir ņemts vērā tiesību aktā, kurā Komisijai ir noteikts pienākums 2017. gadā sagatavot otru, vispusīgāku ziņojumu, kur saskaņā ar Regulas 50. panta 3. punktu ir jāiekļauj ekonomiskās ietekmes analīze par atlīdzības un veicināšanas pasākumiem, kā arī analīze par Regulas radīto labumu sabiedrības veselības jomā, lai ierosinātu vajadzīgos grozījumus. Tomēr šajā posmā ir iespējams veikt konkrētu analīzi un izdarīt dažus starpposma secinājumus.

Šis dokuments ir sagatavots, apspriežoties ar dalībvalstīm, *EMA* un ieinteresētajām personām. Komisija īpaši atzinīgi vērtē Piecgadu ziņojumu Eiropas Komisijai, kurā izklāstīti *EMA* un tās

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

[2] OV L 378, 27.12.2006., 1. lpp., grozīta ar Parlamenta un Padomes 2006. gada 20. decembra Regulu (EK) Nr. 1902/2006, OV L 378, 27.12.2006., 20. lpp.

Pediatrijas komitejas viedoklis[3], un atbildes uz sabiedrisko apspriešanu, ko Komisija organizēja 2012. gada beigās[4].

2. PEDIATRIJAS REGULA

2010. gadā aptuveni 21 % eiropiešu jeb vairāk nekā 100 miljoni iedzīvotāju bija bērni. Bērni ir neaizsargāta iedzīvotāju grupa, kas attīstības, fizioloģiskā un psiholoģiskā ziņā atšķiras no pieaugušajiem. Viņi nav tikai "mazi pieaugušie". Tāpēc ļoti svarīga nozīme ir ar vecumu un attīstību saistītai pētniecībai un atbilstošu zāļu pieejamībai.

Pētījumi, kas veikti pirms Regulas pieņemšanas, liecina, ka vairāk nekā 50 % zāļu, kas lietotas bērniem, nav izmēģinātas lietošanai šai konkrētajai vecuma grupai. Turklāt vien ierobežots skaits zāļu bija izstrādātas tieši bērniem. Uzņēmumi jau pirms Pediatrijas regulas pieņemšanas bija izstrādājuši dažādas zāles daudzu slimību ārstēšanai, jo īpaši tādās nozarēs kā bērnu imunizācija ar vakcīnām. Tomēr bērniem piemērotu zāļu pieejamība pārsvarā bija neapmierinoša. Tādējādi Regula tika uzskatīta par atbildi uz to, ka nav pieejams pietiekams skaits piemērotu, apstiprinātu zāļu attiecīgās devās un formās bērnu slimību ārstēšanai Eiropas Savienībā (ES).

Ir vairāki iemesli, kāpēc trūkst pediatrijā lietojamu zāļu. Tomēr būtu pārāk vienkārši vainot farmācijas uzņēmumus par to, ka tie neveic pietiekamu pētniecību un izstrādi, lai zāles pielāgotu bērnu mērķgrupas vajadzībām. Šī bezdarbība ilgu laiku ir atspoguļojusi vispārējo sociālo un ētikas paradigmu, ka bērni būtu jāsargā no klīniskiem pētījumiem. Tikai pēdējos divdesmit gados ir notikusi virzība uz pašreizējo vienprātību, ka ir nepieciešama labāka bērnu aizsardzība, izmantojot klīnisko izpēti.

Ekonomiski faktori noteikti ir mazinājuši pediatrijas jomā veiktās pētniecības un izstrādes pievilcīgumu, jo tā nenodrošina pietiekamu ienākumu no ieguldījumiem. Bērni nav viendabīga apakšgrupa — tā ietver gan jaundzimušos, gan pusaudžus, kuriem ir atšķirīgas bioloģiskās un farmakoloģiskās iezīmes. Pētniecība atbilstīgi vecuma grupām vēl vairāk sadārdzina un sarežģī šo procesu tām organizācijām, kas aktīvi darbojas šajā nozarē.

Tomēr īpaši izmēģinātu zāļu trūkuma dēļ veselības aprūpes speciālistiem bieži vien nebija citas alternatīvas kā vien ārpusindikāciju ordinēšana jeb zāļu lietošana *off-label*, un tas savukārt bija saistīts ar būtisku risku, ka zāles varētu neiedarboties vai radīt blakusparādības. Šāda situācija bija pretrunā vispārējam mērķim nodrošināt augstas kvalitātes zāles visiem ES iedzīvotājiem.

Lai risinātu šo problēmu, Regulā ir noteikta pienākumu, atlīdzības un veicināšanas pasākumu sistēma un horizontāli pasākumi, lai nodrošinātu zāļu regulāru izpēti, izstrādi un apstiprināšanu nolūkā apmierināt bērnu terapeitiskās vajadzības. Atšķirībā no Regulas par zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai[5], kas paredz tikai dažādus veicināšanas pasākumus, Pediatrijas regulai ir tieša ietekme uz uzņēmumu izdevumiem pētniecībai un izstrādei. Tajā netiek apšaubīts, ka zāļu izstrādi virza uzņēmumi, tomēr tajā ir noteikts pienākums uzņēmumiem, izstrādājot zāles, apsvērt to iespējamu lietošanu bērniem.

Regulas pamatmērķi ir šādi:

- nodrošināt augstas kvalitātes pētniecību attiecībā uz bērniem paredzētām zālēm;

---

3 Piecgadu ziņojums Eiropas Komisijai – vispārējs ziņojums par pieredzi, kas gūta, piemērojot Pediatrijas regulu; sagatavojusi Eiropas Zāļu aģentūra kopā ar Pediatrijas komiteju, 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 Eiropas Parlamenta un Padomes 1999. gada 16. decembra Regula (EK) Nr. 141/2000 par zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai, OV L 18, 22.1.2000., 1. lpp.

- laika gaitā nodrošināt, ka lielākā daļa zāļu, ko lieto bērni, ir īpaši apstiprinātas šādai lietošanai ar attiecīgām to formām un formulām;
- nodrošināt, ka ir pieejama augstas kvalitātes informācija par zālēm, ko lieto bērni.

Regulā noteiktie pamatpasākumi ir šādi:

- specializētas *EMA* komitejas – Pediatrijas komitejas – izveide;
- pienākuma noteikšana uzņēmumiem, kad tie piesakās, lai saņemtu zāļu tirdzniecības atļaujas un līnijas paplašinājumus esošām ar patentiem aizsargātām zālēm, iesniegt datus par zāļu lietošanu bērniem saskaņā ar apstiprināto pediatrijas pētījumu plānu;
- sistēma atbrīvojumiem no prasības attiecībā uz zālēm, kuras, visticamāk, neradītu labumu bērniem, un sistēma prasību termiņu atlikšanai, lai nodrošinātu, ka zāles tiek izmēģinātas bērniem tikai tad, ja tas ir droši, un lai novērstu, ka prasības aizkavē zāļu atļaujas izsniegšanu attiecībā uz pieaugušajiem;
- atlīdzība par prasības izpildi, proti, papildu aizsardzības sertifikāta termiņa pagarināšana par sešiem mēnešiem;
- attiecībā uz zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai – atlīdzība par prasības izpildi, par diviem gadiem pagarinot esošo desmit gadu tirgus ekskluzivitātes termiņu, ko piešķir atbilstoši ES Regulai par zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai;
- jauna veida tirdzniecības atļauja – tirdzniecības atļauja lietošanai pediatrijā (TALP) –, lai iekļautu jaunas pediatriskās indikācijas attiecībā uz pēcpatentaizsardzības zālēm;
- pasākumi, lai maksimāli palielinātu pašreizējo pētījumu ietekmi uz bērniem paredzētām zālēm;
- bērnu terapeitisko vajadzību ES mēroga saraksta izveide, uz kuru tiktu balstīta zāļu pētniecība, izstrāde un apstiprināšana;
- pētnieku un izmēģinājuma centru ES mēroga tīkls nepieciešamās pētniecības un izstrādes veikšanai;
- sistēma *EMA* bezmaksas zinātnisko konsultāciju sniegšanai attiecīgajai nozarei;
- publiska pediatrijas pētījumu datubāze;
- noteikums par ES finansējumu pētniecībai, lai veicinātu bērniem paredzētu pēcpatentaizsardzības zāļu izstrādi un apstiprināšanu.

Regulā *EMA* un tās Pediatrijas komitejai ir noteikta galvenā atbildība par pediatrijas pētījumu plānu, atbrīvojumu un termiņu atlikšanas pārvaldību. Tas nodrošina Aģentūrai konkrētas lēmumu pieņemšanas pilnvaras.

Pediatrijas regulas darbības izmaksas daļēji sedz no ES budžeta (sk. 8. tabulu), jo Regulas pamatdarbība nav saistīta ar maksas iekasēšanu. Laikposmā no 2007. gada līdz 2012. gadam ES budžeta ieguldījums sasniedza vairāk nekā EUR 39 miljonus. Turklāt dalībvalstu kompetentās iestādes sniedz ieguldījumu natūrā, jo īpaši nodrošinot personāla laiku pediatrijas pētījumu plānu novērtēšanai (sk. 12. tabulu).

3. BŪTISKĀKIE NOTIKUMI REGULAS ĪSTENOŠANĀ

Lai veiksmīgi īstenotu Pediatrijas regulu, bija jānosaka papildu pasākumi un jāveic papildu darbības, kā noteikts tiesību aktā.

Aģentūra laikus īstenoja Regulu. Pediatrijas komiteja tika pienācīgi izveidota un noorganizēja savu pirmo sanāksmi 2007. gada 1. un 2. jūlijā, un kopš tā laika tās sanāksmes ir notikušas reizi mēnesī. Savukārt 2008. gada septembrī tika publicētas Komisijas Pamatnostādnes par

pediatrijas pētījumu plāna pieteikumu formu un saturu (10. pants)[6]. Aģentūra ieviesa nepieciešamās procedūras un datubāzi pediatrijas pētījumu plānu zinātniskai novērtēšanai un lēmumu pieņemšanai atbilstoši Regulai.

Pēc tam, kad *EMA* valde 2008. gadā pieņēma īstenošanas stratēģiju, tika izveidots *EMA* Eiropas Pediatriskās pētniecības tīkls (*Enpr-EMA*), kas sāka darboties 2009. gadā un ir rīkojis regulāras sanāksmes kopš 2010. gada (44. pants).

2010. gada decembrī tika publicēti rezultāti, kas gūti pētījumā par jebkuru pašreizēju zāļu lietošanu bērnu mērķgrupā[7] (42. pants), un tie tika izmantoti kā pamats terapeitisko vajadzību saraksta izveidei (43. pants).

2011. gada martā tika veiktas pārmaiņas Eiropas Savienības klīnisko pētījumu datubāzē (*EudraCT*), ko publicēja publiskajā tīmekļa vietnē *clinicaltrialregister.eu*, tajā iekļaujot protokola informāciju par pediatriskajiem pētījumiem, kas ietverti pediatrijas pētījumu plānos vai iesniegti atbilstoši 46. pantam. Informācijai par rezultātiem būtu jābūt pieejamai līdz 2013. gada beigām. Šajā saistībā Komisija 2009. gadā publicēja Norādījumus par pediatrisko klīnisko pētījumu datiem, kas reģistrējami *EudraCT*, un par datiem, kurus publisko *EMA*[8]. 2012. un 2013. gadā tika pieņemtas papildu specifikācijas par to, kā izziņot un publicēt informāciju par rezultātiem,[9] un par datu lauku formātu[10] (41. pants). Ja vien tiek saņemts apstiprinošs paziņojums no Aģentūras, klīnisko pētījumu sponsoriem ir nekavējoties jāiesniedz *EMA* visi pediatrijas pētījumu rezultāti neatkarīgi no tā, vai pētījumi veikti ES vai ārpus tās, lai rezultātus varētu publicēt vietnē *clinicaltrialregister.eu*[11].

Komisijas Regula (EK) Nr. 658/2007[12] tika grozīta 2012. gadā[13] (49. pants), lai piešķirtu Komisijai pilnvaras piemērot finansiālas sankcijas par Pediatrijas regulas pārkāpumiem.

Attiecībā uz zāļu marķēšanu ar pediatrisku indikāciju, kas ietver simbolu (32. pants), Pediatrijas komiteja ieteica Komisijai to neizmantot, jo vecāki vai veselības aprūpētāji varētu pārprast simbola precīzo nozīmi. Tāpēc Komisija 2008. gadā informēja ieinteresētās personas, ka patlaban nav iespējams izraudzīties simbolu.

Ja esošās zāles tiek apstiprinātas jaunai pediatriskai indikācijai saskaņā ar Regulas prasībām, tirdzniecības atļaujas turētājam zāles ar šādu jauno pediatrisko indikāciju ir jālaiž tirgū divu gadu laikā. Šim nolūkam Aģentūra 2013. gadā izveidoja piemērojamo termiņu reģistru[14] (33. pants).

Diemžēl Pediatrijas regula vēl nav iekļauta Līgumā par Eiropas Ekonomikas zonu, jo ES un trīs EEZ un EBTA valstis, proti, Islande, Lihtenšteina un Norvēģija, vēl nav varējušas vienoties par attiecīgajiem pielāgošanas noteikumiem, jo īpaši attiecībā uz Regulas 49. panta 3. punktu.

---

6 Komisijas paziņojums – Pamatnostādnes par pediatrijas pētījumu plāna apstiprināšanas vai grozīšanas pieteikumu un atbrīvojumu vai termiņa atlikšanas lūgumu formu un saturu, OV C 243, 24.9.2008., 1. lpp.

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

8 OV C 28, 4.2.2009., 1. lpp.

9 Komisijas Pamatnostādnes par to, kā izziņot un publicēt informāciju par klīnisko pētījumu rezultātiem saistībā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 57. panta 2. punkta un Regulas (EK) Nr. 1901/2006 41. panta 2. punkta īstenošanu, OV C 302, 6.10.2012., 7. lpp.

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

11 https://www.clinicaltrialsregister.eu.

12 Komisijas 2007. gada 14. jūnija Regula (EK) Nr. 658/2007 par finansiāliem sodiem, pārkāpjot noteiktus pienākumus saistībā ar tirdzniecības atļaujām, kas piešķirtas saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (EK) Nr. 726/2004, OV L 155, 15.6.2007., 10. lpp.

13 Komisijas 2012. gada 8. jūnija Regula (ES) Nr. 488/2012, OV L 150, 9.6.2012., 68. lpp.

14 Zāļu laišanas tirgū termiņu reģistrs (EMA/137292/2013).

4. GALVENIE SASNIEGUMI

4.1. Labāka un drošāka pētniecība

Pirms stājās spēkā Pediatrijas regula, daudzi farmācijas uzņēmumi uzskatīja pieaugušos par savu galveno tirgus mērķauditoriju. Pētījumi par pieaugušajiem paredzēto zāļu iespējamu lietošanu bērnu mērķgrupai bieži vien tika atlikti vai netika apsvērti vispār. Ar Regulu ieviešot uzņēmumiem pienākumu veikt visu jauno (pieaugušajiem paredzēto) zāļu skrīningu, lai noteiktu, vai tās ir iespējams lietot bērniem, situācija ir krasi mainījusies. No uzņēmumiem saņemtās atsauksmes apstiprina, kas ir notikušas būtiskas pārmaiņas uzņēmumu kultūrā – tagad tie uzskata bērniem paredzēto zāļu izstrādi par vispārējās zāļu izstrādes sastāvdaļu.

Prasība izstrādāt un apspriest ar Pediatrijas komiteju pediatrijas pētījumu plānu, kas parasti jāiesniedz ne vēlāk kā līdz dienai, kad pabeidz farmaceitiski kinētisko izpēti ar pieaugušajiem, paredz uzņēmumiem pienākumu jau agrīnā posmā apsvērt zaļu iespējamo lietošanu bērniem, lai izvairītos no jebkādiem kavējumiem vispārējā zāļu izstrādē. Plānā ir paredzēta pētniecības un izstrādes programma, kuras mērķis ir nodrošināt, ka tiek ģenerēti nepieciešamie dati pediatrisko indikāciju apstiprināšanai.

Līdz 2012. gada beigām Aģentūra bija saskaņojusi 600 pediatrijas pētījumu plānu (sk. 1. tabulu). No tiem 453 attiecās uz zālēm, kas vēl nebija apstiprinātas ES (7. pants), bet pārējie attiecās uz jaunām indikācijām, kas paredzētas patentētām zālēm (8. pants), vai uz tirdzniecības atļaujām lietošanai pediatrijā (30. pants).

Plāni aptver plašu terapeitisko jomu klāstu. Kā galvenās var minēt endokrinoloģiju–ginekoloģiju–auglību–vielmaiņu (11 %), infekcijas slimības (11 %) un onkoloģiju (11 %), bet nav tādas jomas, kas dominētu pār citām (sk. 3. tabulu).

Lai zāļu izstrādes laikā ņemtu vērā jaunu informāciju, ir jāmaina saskaņotie pediatrijas pētījumu plāni. Statistikas dati liecina, ka par katru saskaņoto plānu ir iesniegti vairāki labojumu veikšanas pieprasījumi (sk. 2. tabulu). Līdz šim Komiteja jau ir pieņēmusi vairāk atzinumu par labojumiem nekā par pētījumu plāna sākotnējo saskaņojumu.

Līdz 2012. gada beigām bija pabeigti 33 no visiem apstiprinātajiem pediatrijas pētījumu plāniem (sk. 4. tabulu), kā rezultātā apstiprinātas jaunas zāles ar konkrētām pediatriskām indikācijām.

4.1.1. Eiropas Savienības finansējums pētniecības atbalstam

ES atbalsta pētījumus par pediatrijā lietojamām zālēm, īstenojot savu daudzgadu Pētniecības un tehnoloģiju attīstības pamatprogrammu. Saskaņā ar Regulas 40. pantu Savienībai ir īpašs pienākums finansēt pētniecību attiecībā uz pēcpatentaizsardzības zālēm. Atbalsts tiek piešķirts projektiem, kas veiksmīgi izturējuši neatkarīgu ekspertu veiktu salīdzinošo izvērtēšanu un kas iesniegti, atbildot uz uzaicinājumiem iesniegt priekšlikumus, kurus regulāri izsludina Komisija. Lai nodrošinātu, ka līdzekļi tiek novirzīti tādu zāļu pētniecībai, kas ir vajadzīgas visvairāk, Pediatrijas komiteja ir pieņēmusi tādu pēcpatentaizsardzības aktīvo vielu sarakstu[15], par kurām nepieciešami pētījumi.

Līdz šim 16 projekti, kas attiecas uz vismaz 20 pēcpatentaizsardzības aktīvajām vielām, ir saņēmuši ES finansējumu ar kopējo atbalsta summu EUR 80 miljoni (sk. III pielikumu).

4.1.2. Zinātniskās konsultācijas

Pieteikumu iesniedzēji var prasīt zinātniskās konsultācijas no *EMA* un/vai valsts kompetentajām iestādēm par farmaceitiskiem, neklīniskiem vai klīniskiem jautājumiem, kas

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

saistīti ar zāļu izstrādi. Zinātniskā konsultēšana ir labi zināma un veiksmīga procedūra, ko izmanto, lai atbildētu uz konkrētiem jautājumiem jebkurā pētniecības un izstrādes procesa posmā. Kopš Pediatrijas regulas stāšanās spēkā ar pediatriju saistītās Zinātnisko padomu darba grupas konsultācijas un protokola palīdzība, kas tiek sniegta bez maksas, būtiski palielinājās (sk. 5. tabulu), kaut arī farmaceitiskās, neklīniskās un klīniskās izstrādes jautājumi tiek apspriesti arī diskusijās par pediatrijas pētījumu plānu. Lai veicinātu sadarbību ar Pediatrijas komiteju, *EMA* ir izstrādātas kopīgas procedūras.

4.1.3. Klīniskie pētījumi ar bērniem

Bērniem paredzētās zāles ir jāizmēģina ar attiecīgām formulām bērnu mērķgrupā, lai nodrošinātu, ka šādu zāļu lietošana ir droša un iedarbīga. Tāpēc tiek vispārīgi uzskatīts, ka Pediatrijas regulas rezultātā notiks vairāk klīnisko pētījumu ar bērniem. *EudraCT* datubāzē ietvertie dati vēl neliecina, ka ar bērniem veikto klīnisko pētījumu skaits būtu palielinājies. Tas ir saglabājies nemainīgs no 2006. gada līdz 2012. gadam, kad gadā notika vidēji 350 pētījumi, ar dažām skaita svārstībām (sk. 6. tabulu). Tomēr būtu jānorāda, ka klīnisko pētījumu skaits visās iedzīvotāju grupās laikposmā no 2007. gada līdz 2011. gadam samazinājās, kaut arī ar bērniem veikto klīnisko pētījumu skaits saglabājās nemainīgs.

Turklāt vēl nesen *EudraCT* datubāzē bija ietverti dati tikai par ES sāktajiem klīniskajiem pētījumiem ar bērniem. Dati par tiem klīniskajiem pētījumiem ar bērniem, kas tiek veikti kā daļa no pediatrijas pētījumu plāna un notiek ārpus ES, ir publiski pieejami tikai kopš 2011. gada pavasara.

Būtu arī jāņem vērā, ka ievērojama daļa klīnisko pētījumu, kas paredzēti pediatrijas pētījumu plānā, ir atlikta, lai novērstu kavēšanos attiecīgo pieaugušajiem paredzēto zāļu apstiprināšanā. Tāpēc Pediatrijas regulas ietekme uz klīniskajiem pētījumiem ar bērniem *EudraCT* datubāzē kļūs pamanāmāka nākamajos gados. Tomēr ir acīmredzami palielinājies pediatrijas pētījumos iesaistīto dalībnieku skaits, jo īpaši vecuma grupā no dzimšanas līdz 23 mēnešiem, kuras pārstāvji parasti netika iesaistīti klīniskajos pētījumos līdz 2008. gadam (sk. 7. tabulu). Tas, ka ir radīta iespēja iesaistīt klīniskajos pētījumos jaundzimušos un zīdaiņus, ir pozitīva pazīme, jo iepriekš šīm vecuma grupām tika pievērsts vismazāk uzmanības.

4.1.4. Optimizēta sistēma un koordinācija

Pediatrijas regula veicina vispusīga kompetences tīkla izveidi saistībā ar pediatrijas jautājumiem ES. Šajā saistībā izšķiroša nozīme ir Pediatrijas komitejai, jo tajā ir apvienojušies speciālisti ar augsta līmeņa zināšanām un kompetenci.

Komiteja ir sniegusi ieguldījumu *EMA* publicēto zinātnisko pamatnostādņu sagatavošanā un arī līdz šim noorganizējusi 22 specializētus seminārus par bērniem paredzētu zāļu izstrādes jautājumiem.

Turklāt 2009. gadā tika izveidots *EMA* Eiropas Pediatriskās pētniecības tīkls (*Enpr-EMA*). Lai gan pirms Regulas ieviešanas jau pastāvēja cieša speciālistu tīkls, kas darbojās tādās slimību jomās kā bērnu onkoloģija, *Enpr-EMA* rada pievienoto vērtību, kas izpaužas kā holistiska pieeja, apvienojot valstu un Eiropas tīklus, pētniekus un centrus, kam ir specifiskas zināšanas par to, kā izstrādāt un veikt augstas kvalitātes pētījumus ar bērniem.

Tomēr joprojām ir atklāts jautājums, vai šīs zināšanas tiek pārvērstas pietiekamā jaudā ES, lai veiktu klīniskos pētījumus specializētā pētījumu vidē. Pārdomāti izstrādāti pētniecības tīkli, kas var veicināt nepieciešamo pētniecību, lai izpildītu pediatrijas pētījumu plānos ietvertās saistības, pastāv dažās, bet ne visās dalībvalstīs.

4.1.5. Starptautiskā sadarbība

Starptautiskā līmenī *EMA* ir nodibinājusi starptautiskas saites ar zāļu aģentūrām Amerikas Savienotajās Valstīs, Kanādā un Japānā. Īpaši jāmin sadarbība ar ASV Pārtikas un zāļu administrāciju, ņemot vērā, ka jau 20. gs. 90. gadu beigās Amerikas Savienotās Valstis ieviesa tiesību aktus, kas veicināja pediatrijā lietojamo zāļu izstrādi, paredzot dažādu stimulu un pienākumu kombinācijas. Šī sadarbība ir arī ļoti svarīga ieinteresētajām personām, jo tā var radīt uzņēmumiem iespēju izpildīt tiesību aktu prasības abos reģionos, veicot vienus un tos pašus pētījumus.

Turklāt *EMA* aktīvi piedalās Pediatrijā lietojamo zāļu uzraudzības tīmeklī[16], kas tika izveidots 2010. gadā kā daļa no PVO iniciatīvas "Labākas zāles bērniem".

4.2. Vairāk pieejamu zāļu bērniem

12 gadu laikā (no 1995. gada līdz 2006. gadam) 108 no visām 262 centralizēti apstiprināto zāļu 317 indikācijām attiecās uz bērnu mērķgrupu. Kopš stājās spēkā Pediatrijas regula, 31 no 152 jaunām zālēm ir apstiprināta lietošanai pediatrijā; no tām 10 atbilda 7. panta nosacījumiem. Tā ir tikai neliela daļa no Regulas radītās ietekmes, jo nākotnē šis rādītājs, visticamāk, palielināsies, ņemot vērā, ka uz ievērojamu skaitu jaunu, jau apstiprinātu zāļu attiecas pētījumu plāns, kura pabeigšana tika atlikta, lai novērstu kavēšanos pieaugušajiem paredzēto zāļu apstiprināšanā. No tā izriet, ka ir paredzams, ka nākamajos gados daudz lielāks skaits no minētajām 152 jaunajām zālēm tiks apstiprināts lietošanai pediatrijā.

Gada ziņojumi par atliktiem apstiprināto zāļu pētījumiem attiecībā uz šādu zāļu lietošanu pediatrijā liecina, ka lielākā daļa pediatrijas pētījumu plānu tiek īstenota atbilstoši termiņiem. Pediatrijas pētījumi notiek ar vienādu intensitāti dažādās terapeitiskajās jomās, piemēram, onkoloģijā, vakcinēšanā un imunoloģijā–reimatoloģijā–transplantācijā.

Līdz 2011. gadam bija jau apstiprinātas 72 jaunas pediatriskās indikācijas jau apstiprinātām zālēm, tostarp 30 indikācijas (18 no tām – centralizētas), kas izriet no 8. pantā noteiktā pienākuma. Turklāt 26 jaunas zāļu formas tika apstiprinātas lietošanai pediatrijā, tostarp 18 pielāgotas formas centralizēti apstiprinātām zālēm.

Attiecībā uz tirdzniecības atļaujām lietošanai pediatrijā līdz šim ir piešķirta tikai viena šāda atļauja. Tas ir mazāk, nekā sākotnēji cerēts.

Sīki izstrādāts centralizēti apstiprinātu zāļu saraksts ir ietverts II pielikumā.

– Atlīdzības un veicināšanas pasākumi

Uzņēmumi, kas izpildījuši Regulā noteiktos pienākumus, var saņemt atlīdzību, tiklīdz ir apstiprinātas attiecīgās zāles vai tiek grozīta zāļu informācija. Atlīdzība tiek piešķirta kā Regulā (EK) Nr. 469/2009[17] paredzētā papildu aizsardzības sertifikāta (PAS) termiņa pagarinājums par sešiem mēnešiem vai – attiecībā uz zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai – reti sastopamu slimību ārstēšanai paredzēto zāļu tirgus ekskluzivitātes desmit gadu termiņa pagarinājums līdz divpadsmit gadiem.

Līdz šim atlīdzība attiecībā uz zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai vēl nav piešķirta. Šajā saistībā jānorāda, ka daži uzņēmumi atsauca reti sastopamu slimību ārstēšanai paredzētu zāļu identifikāciju, lai atlīdzības par zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai vietā varētu saņemt PAS atlīdzību, kas, šķiet, ir pievilcīgāka no ekonomiskā viedokļa. Attiecībā uz PAS termiņa

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

17 Eiropas Parlamenta un Padomes 2009. gada 6. maija Regula (EK) Nr. 469/2009 par papildu aizsardzības sertifikātu zālēm, OV L 152, 16.6.2009., 1. lpp. Šī regula ir Padomes Regulas (EEK) Nr. 1768/92 kodificētā versija.

pagarinājumiem valstu patentu iestādes 16 dalībvalstīs līdz 2011. gada beigām bija piešķīrušas sešu mēnešu pagarinājumus 11 zālēm, kā rezultātā valstu PAS kopskaits sasniedza vairāk nekā 100.

Jānorāda, ka ar Eiropas Savienības Tiesas pieņemtu nolēmumu pediatriskās atlīdzības vērtība palielinājās vēl vairāk, jo nolēmumā bija skaidri noteikts, ka sākotnējam sertifikātam varētu būt negatīvs vai nulles termiņš, kas vēlāk varētu kļūt pozitīvs, tiklīdz tiek piešķirts pediatriskās atlīdzības termiņa pagarinājums[18].

4.3. Vairāk informācijas par bērniem lietojamām zālēm

Lai nodrošinātu labāku informāciju par zāļu lietošanu bērniem, Pediatrijas regulas 45. pantā ir paredzēts pienākums uzņēmumiem, kuru rīcībā ir dati par bērnu mērķgrupai lietojamu apstiprinātu zāļu drošumu un iedarbīgumu, iesniegt šādus pētījumus kompetentajām iestādēm. Tādējādi var piekļūt datiem un attiecīgā gadījumā veikt grozījumus apstiprināto zāļu informācijā. Regulas 46. pantā uzņēmumiem ir arī noteikts pienākums iesniegt no jauna radītos pediatriskos datus.

Kopš 2008. gada ir iesniegti vairāk nekā 18 000 pētījumu ziņojumu par aptuveni 2200 zālēm; tas apliecina, cik liels apjoms pediatriskās informācijas ir pieejams uzņēmumu līmenī.

Minētos pētījumu ziņojumus līdz šim novērtēja un vēl joprojām novērtē kompetentās iestādes, pateicoties iespaidīgam darba dalīšanas projektam (sk. 10. un 11. tabulu). Attiecībā uz valstu apstiprinātām zālēm ir publicēti novērtējuma ziņojumi, kas attiecas vairāk nekā uz 140 aktīvajām vielām, un ļoti daudzos gadījumos ir sniegti ieteikumi par izmaiņām apstiprināto zāļu aprakstos, rezultātā ieviešot 65 faktiskas izmaiņas. Attiecībā uz centralizēti apstiprinātām zālēm Aģentūra līdz 2011. gadam bija pabeigusi novērtējumu par visiem atbilstoši 45. pantam iesniegtajiem datiem, kurā aptvertas 55 aktīvās vielas 61 centralizēti apstiprinātās zālēs. Pēc novērtējuma tika mainīti 12 zāļu apraksti.

5. GŪTĀS ATZIŅAS

5.1. Labāka piekļuve ārstēšanai

Viens no skaidri noteiktajiem Pediatrijas regulas mērķiem ir palielināt to zāļu skaitu, kuras tiek pētītas, izstrādātas un apstiprinātas lietošanai bērnu mērķgrupā, un samazināt zāļu ārpusindikāciju ordinēšanu bērniem.

Galvenais instruments šā mērķa sasniegšanai ir pienākuma noteikšana uzņēmumiem izstrādāt pediatrijas pētījumu plānu visām jaunizstrādātām zālēm vai jau apstiprinātu tādu zāļu līnijas paplašinājumam, kuras joprojām tiek aizsargātas ar patentu. Plāna mērķis ir Pediatrijas komitejas uzraudzībā nodrošināt vajadzīgo datu radīšanu, lai noteiktu apstākļus, kuros zāles var apstiprināt bērnu ārstēšanai. Kopš 2008. gada ir apstiprināti vairāk nekā 600 pediatrijas pētījumu plāni. Tomēr tikai neliela daļa no tiem līdz šim ir pabeigti; lielākā daļa joprojām ir procesā. Tā iemesls ir ilgie zāļu izstrādes cikli, kas bieži vien ilgst vairāk nekā desmit gadus, un teju sistemātiskā pediatrijas pētījumu atlikšana. Lielais termiņu atlikšanas gadījumu skaits, iespējams, sākotnēji netika paredzēts, bet šobrīd tā ir realitāte, jo attiecībā uz lielāko daļu zāļu,

[18] Spriedums lietā C-125/10 *Merck Sharp & Dohme / Deutsches Patent- und Markenamt*, vēl nav publicēts Krājumā, 37. punkts: "Ja PAS pieteikums būtu jānoraida, pamatojoties uz to, ka Regulas (EEK) Nr. 1768/92 13. panta 1. punktā paredzētais aprēķins radītu negatīvu vai nulles spēkā esamības laiku, pamatpatenta īpašnieks nevarētu saņemt šādu patentaizsardzības pagarinājumu pat tad, ja viņš būtu veicis visus pētījumus atbilstoši apstiprinātajam pediatrijas pētniecības plānam Regulas (EK) Nr. 1901/2006 36. panta izpratnē. Šāds atteikums varētu apdraudēt Regulas (EK) Nr. 1901/2006 lietderīgo ietekmi un tādējādi apdraudēt šīs regulas mērķus, proti, kompensēt ieguldītās pūles, veicot attiecīgo zāļu pediatriskās iedarbības novērtējumu."

kas līdz šim apstiprinātas, pētniecības un izstrādes programma tika sākta pirms Regulas stāšanās spēkā. Attiecīgi pediatrijas prasības nebija iespējams ņemt vērā, jau sākot no zāļu izstrādes.

Līdz ar Pediatrijas regulas pieņemšanu ir apstiprinātas dažas jaunas zāles, tostarp tādas, kam ir pediatriskās indikācijas, tomēr tā ir jauns reglamentējošs instruments, un, iespējams, būs vajadzīgi vismaz desmit gadi, lai varētu spriest par tā rezultātiem. Tomēr no zāļu formu viedokļa jau ir vērojama labvēlīga ietekme.

Šajā saistībā ir izteikta kritika, ka Regula nenodrošinās "izrāvienu" jomās, kurās ir īpašas pediatriskas vajadzības, piemēram, bērnu onkoloģijā. Šis arguments ir saistīts ar faktu, ka lielākajai daļai pediatrijas pētījumu plānu sākumpunkts ir notiekoša pētniecības un izstrādes programma pieaugušajiem paredzētām zālēm. Šai pieejai raksturīgās sekas ir tādas, ka šīs zāles ir paredzētas galvenokārt pieaugušo slimību ārstēšanai. Tās tiek izstrādātas jomās, kurās tās ir vajadzīgas pieaugušajiem (vai kurās tām ir noiets pieaugušo vidū). Minētās vajadzības gados vecāku iedzīvotāju grupā ne vienmēr atbilst bērnu mērķgrupas vajadzībām.

Turklāt Regulā ir paredzēti atbrīvojumi no tajā noteiktajiem pienākumiem gadījumos, ja slimība vai stāvoklis, kuriem konkrētās zāles paredzētas, ir sastopami tikai pieaugušo mērķgrupā. Šī likumdošanas pieeja rada domstarpības tādu slimību gadījumā, kuras ir specifiskas un ar kurām slimo tikai bērni. Tā arī ierobežo Pediatrijas komitejas pilnvaras un iespējas, kad komiteja izskata un saskaņo pediatrijas pētījumu plānus attiecībā uz to pētījumu apjomu, kurus Komiteja var pieprasīt no pieteikumu iesniedzējiem pēc attiecīgā savienojuma objektīva un uz zinātnes atziņām pamatota novērtējuma[19].

Šie ierobežojumi ir jāņem vērā, kad tiek spriests par to, kāda varētu būt Regulas ietekme. Turklāt ir jāņem vērā arī ietekme, ko rada citi instrumenti, piemēram, Regula par zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai, ņemot vērā to, ka, piemēram, visi bērnu vēža veidi ir retas slimības un uz tām attiecas ES politikas regulējums par reti sastopamām slimībām.

Šā ziņojuma 4. nodaļā norādītie sasniegumi un to zāļu skaits, kurām ir jaunas pediatriskās indikācijas, kopumā liecina, ka pēc šā pirmā piecgadu perioda ir vērojamas dažas daudzsološas pazīmes, tomēr vēl ir pāragri sniegt vispusīgas atbildes.

5.2. TALP koncepcija — vilšanās

Ar Pediatrijas regulu tika ieviests jauns tirdzniecības atļaujas veids – tirdzniecības atļauja lietošanai pediatrijā (TALP). Šī tirdzniecības atļauja kā stimuls veikt pētījumus par pieaugušajiem apstiprināto pēcpatentaizsardzības zāļu iespējamo lietošanu pediatrijā piedāvā 8 datu ekskluzivitātes gadus un 10 tirgus ekskluzivitātes gadus attiecībā uz visām jaunajām pēcpatentaizsardzības zālēm, kas izstrādātas vienīgi lietošanai bērnu mērķgrupā. Tādējādi TALP koncepcijas galvenais mērķis ir veicināt esošo zāļu pētniecību. Šī shēma ir saņēmusi ES finansējumu, īstenojot ES pētniecības un tehnoloģiju attīstības pamatprogrammas.

Tomēr līdz šim ir piešķirta tikai viena TALP, bet procesā pašlaik ir vēl daži projekti.

Ne nozare, ne akadēmiskie tīkli nav izmantojuši šo iespēju tik plašā apjomā, kā tas paredzēts Regulā. Šķiet, ka datu un tirgus ekskluzivitātes stimuls nav efektīvs attiecībā uz šīm zālēm vai ka vismaz tirgus iespējas šajā nozarē pašlaik tiek uzskatītas par nepietiekamām, lai kompensētu ar zāļu izstrādi saistītos ekonomiskos riskus. Pētnieki neiesaistās pētījumos ar zālēm, kas vairākus gadus ir bijušas tirgū. Šķiet, uzņēmumi uztraucas, ka to ekskluzīvais stāvoklis tirgū neatturēs ārstus arī turpmāk ordinēt konkurējošās ārpusindikāciju zāles, kuras satur to pašu aktīvo vielu, bet kuru izmaksas ir zemākas, vai ka farmācijas uzņēmumu līmenī notiek zāļu aizstāšana ar lētākām pieaugušajiem paredzētu zāļu formām. Turklāt valstu

[19] Spriedums lietā T-52/09 *Nycomed/EMA*, vēl nav publicēts.

noteikumi par cenu noteikšanu un kompensācijām dalībvalstīs bieži vien neļauj veikt papildu izpēti, kas vajadzīga TALP saņemšanai, lai iegūtu atlīdzību sarunās par cenām[20].

Ņemot vērā šo situāciju, TALP koncepcija līdz šim nav attaisnojusi sākotnējās cerības.

EMA turpmāk pieņems pediatrijas pētījumu plānus par TALP, kas attiecas tikai uz konkrētām vecuma grupām, nevis uz visu bērnu mērķgrupu. Tādējādi, iespējams, varēs atspēkot dažas no atrunām, kas pašlaik kavē TALP koncepcijas plašāku atzīšanu.

5.3. Nav ietekmes uz pieaugušajiem paredzēto zāļu izstrādi

Pirms Regulas pieņemšanas veiktie pētījumi liecināja par teorētisku risku, ka prasības attiecībā uz pētījumiem par zāļu lietošanu bērniem varētu paildzināt vispārējo zāļu izstrādes procesu[21]. Ar Regulu šis risks tika nepārprotami likvidēts. Lai izvairītos no kavēšanās citām iedzīvotāju grupām paredzētu zāļu apstiprināšanā, Regulā ir atļauts piešķirt termiņu atlikšanu dažu vai visu pediatrijas pētniecības plānā paredzēto pasākumu sākšanai vai pabeigšanai.

Pieredze liecina, ka termiņa atlikšana ir plaši izmantots instruments, un tas nozīmē, ka kavēšanās risks pieaugušajiem paredzēto zāļu pieteikumu apstrādē ir minimāls. Ir bijušas dažas pārejošas problēmas gadījumos, kad Regulas spēkā stāšanās brīdī programma attiecībā uz pieaugušajiem jau bija ieviesta, tomēr šķiet, ka šie jautājumi ir atrisināti.

Sākotnēji tika paustas bažas, ka daži uzņēmumi nelabprāt izstrādās jaunas indikācijas, zāļu formas un jaunus zāļu ievadīšanas veidus mazos tirgos un zālēm, kam ir zems pārdošanas apjoms, lai tādējādi izvairītos no Regulas 8. pantā paredzētā pediatriskā pienākuma uzņemšanās. Tomēr nav pierādījumu par šādu ietekmi. Turklāt var arī iebilst, ka stimuls, ko rada PAS termiņa iespējama pagarināšana par sešiem mēnešiem, tika izmantots, lai kompensētu šādu ietekmi, jo tas, iespējams, ir licis uzņēmumiem rūpīgāk izvērtēt līnijas paplašinājuma radītos ieguvumus, ņemot vērā pediatriskās atlīdzības ekonomisko vērtību.

Tomēr ieinteresētie nozares pārstāvji apgalvo, ka retos gadījumos jaunu zāļu izstrāde ir aizkavēta vai atlikta, paredzot papildu izmaksas un prasības, kas saistītas ar pediatrijā lietojamu zāļu izstrādi, vai izjūtot šādu izmaksu un prasību radītās sekas. Tomēr kopumā nav pierādījumu, ka Regulai ir būtiska nelabvēlīga ietekme uz citām vecuma grupām paredzētām zālēm.

Ir dažas raizes par to, ka Regulā noteiktās prasības var izraisīt kavēšanos tādu zāļu apstiprināšanā, kam ir pediatriskas indikācijas, jo tās sarežģī pētniecības un izstrādes un regulējuma procesu attiecībā uz zālēm, kas jau ir tieši paredzētas bērniem. Pievienotā vērtība, ko šādos gadījumos rada pediatrijas pētījumu plāna iesniegšana, tiks novērtēta arī 2017. gada ziņojumā.

5.4. Esošās informācijas radītā labuma izmantošana

Pirms Pediatrijas regulas pieņemšanas notika plašas spekulācijas par to, cik daudzus pētījumus farmācijas uzņēmumi iesniegs saskaņā ar 45. un 46. pantu. Tas, ka kompetentās iestādes saņēma vairāk nekā 18 000 pētījumu, liecina par tās informācijas ievērojamo apjomu, kura pastāvējusi uzņēmumu līmenī.

Katrā ziņā ir tiesa, ka ne visa iesniegtā informācija atbilda mūsdienu prasībām attiecībā uz zinātniskajiem datiem un klīniskajiem pētījumiem un ka informācijas izvērtēšanas process, kurā notiek darba dalīšana, ir diezgan ilgs un resursietilpīgs.

---

[20] Sk. rezultātus, kas gūti sabiedriskajā apspriešanā, kuru Komisija rīkoja, sagatavojot šo ziņojumu.

[21] Sal. ar Komisijas dienestu darba dokumentu. Priekšlikums Eiropas Parlamenta un Padomes Regulai par pediatrijā lietojamām zālēm un par grozījumiem Regulā (EEK) Nr. 1786/92, Direktīvā 2001/83/EK un Regulā (EK) Nr. 726/2004. Paplašināts ietekmes novērtējums (COM/2004/599/F).

Tomēr, salīdzinot ar TALP koncepciju, šī shēma izrādījās veiksmīgāka no rezultatīvā viedokļa un arī tādā ziņā, ka tika ieteiktas un ieviestas izmaiņas apstiprināto zāļu aprakstos. Koncepcijas publiskajā apspriešanā Komisija nodēvēja 45. un 46. pantu par Regulas "slēptajiem dārgakmeņiem".

Tomēr viens no trūkumiem joprojām ir tirdzniecības atļauju turētāju nevēlēšanās brīvprātīgi atjaunināt zāļu aprakstu. Saistībā ar to Regulā ir ietverti mehānismi, lai atturētu no šādas nevēlēšanās, pilnvarojot kompetentās iestādes tieši atjaunināt zāļu aprakstu un attiecīgi pārveidot tirdzniecības atļaujas. Turklāt saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK[22] 23. pantu un Regulas (EK) Nr. 726/2004[23] 16. pantu tirdzniecības atļauju turētājiem ir pienākums nodrošināt, ka informācija par zālēm pastāvīgi atbilst konkrētā brīža zinātniskajai pieredzei. Lai gan priekšroka būtu jādod uz sadarbību vērstām pieejām, tomēr var būt vajadzība izmantot izpildes nodrošināšanas instrumentus, ja uzņēmumi nepārvar zināmu atturību.

Kopumā 45. un 46. panta prasības ir nodrošinājušas efektīvu un atbilstošu instrumentu esošo pediatrijas pētījumu apkopošanai un novērtēšanai.

5.5. Klīniskie pētījumi ar bērniem

Ir vispārpieņemts viedoklis, ka līdz ar Pediatrijas regulas ieviešanu tiks veikts vairāk klīnisko pētījumu ar bērniem, bet ka tās mērķi būtu jāsasniedz, neveicot nevajadzīgus klīniskos pētījumus par bērniem.

Gados visjaunākās bērnu vecuma grupas, tostarp jaundzimušie, ir īpaši neaizsargātas. Pastāvīgi būs grūtības rast līdzsvaru starp šo vecuma grupu terapeitiskajām vajadzībām un to īpašo neaizsargātību, kad tiks spriests un lemts par konkrētu klīnisko pētījumu vai konkrētas pētījumu vides piemērotību šajā vecuma apakšgrupā. Tāpēc nepārtraukti ir centieni izpētīt alternatīvus veidus, piemēram, ekstrapolācijas, modelēšanas un simulācijas metožu izmantošanu, lai pēc iespējas samazinātu pētījumu subjektu skaitu. Pediatrijas komiteja aktīvi sniedz ieguldījumu, lai veicinātu šādu metožu, tostarp netradicionālu pētījumu veidu, izstrādi un izmantošanu.

Vēl viena problēma – kā izvairīties no pētījumu dublēšanās attiecībā uz dažādiem pediatrijas pētījumu plāniem no dažādiem pieteikumu iesniedzējiem. Uzņēmumiem, kas sāk zāļu izstrādi līdzīgās jomās, atbilstoši saskaņotajam pediatrijas pētījumu plānam var būt vajadzība veikt pētījumus līdzīgā vidē. Būtu ļoti vēlams izmantot uz sadarbību vērstas pieejas starp uzņēmumiem, un tādas retos gadījumos ir izmantotas, tomēr tās bieži vien nav savienojamas ar uzņēmumu saprotamo nevēlēšanos dalīties datos ar konkurentiem agrīnos zāļu izstrādes posmos un piedalīties tiešos salīdzinājumos. Šāda situācija varētu radīt konkurenci starp uzņēmumiem pētnieku un pētījumu dalībnieku atrašanā, kā arī tādu klīnisko pētījumu dublēšanos, kuri ir nevajadzīgi no zinātnes un ētikas viedokļa.

Pediatrijas komiteja var piešķirt atbrīvojumus no pediatrijas pētījumu prasībām, ja konkrētās zāles nedod nozīmīgu terapeitisko labumu salīdzinājumā ar esošajiem pediatrijas pacientu ārstniecības līdzekļiem, arī tad, kad zāles ir apstiprinātas (11. pants). Tomēr šī iespēja izmantojama, lai izvairītos no prasību ievērošanas agrīnajos zāļu izstrādes posmos, kad Komitejai ir jānodrošina vienlīdzīga attieksme un nediskriminējošas pieejas.

Galvenais veids, kā izvairīties no šādiem nevajadzīgiem klīniskajiem pētījumiem, ir notiekošo un pabeigto pētījumu pārredzamība. Situācija arī turpmāk tiks uzraudzīta.

---

22 Eiropas Parlamenta un Padomes 2001. gada 6. novembra Direktīva 2001/83/EK par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm, OV L 311, 28.11.2001., 67. lpp.

23 Eiropas Parlamenta un Padomes 2004. gada 31. marta Regula (EK) Nr. 726/2004, ar ko nosaka cilvēkiem paredzēto un veterināro zāļu reģistrēšanas un uzraudzības Kopienas procedūras un izveido Eiropas Zāļu aģentūru, OV L 136, 30.4.2004., 1. lpp.

Visbeidzot, ES interesēs ir, lai pediatrijas pētījumi, kas izriet no pediatrijas pētījumu plāniem, tiktu veikti ES. Tas ir mazāk saistīts ar standartiem, atbilstoši kuriem klīniskais pētījums tiek veikts, ņemot vērā, ka ārpus ES veiktajiem klīniskajiem pētījumiem ir jāatbilst ētikas un zinātnes standartiem, kas noteikti ES noteikumos par klīniskajiem pētījumiem[24], bet vairāk ar faktu, ka ES veikti pētījumi var nodrošināt pacientiem agrīnu piekļuvi inovatīvām zālēm. Līdz šim nav bijis pietiekamu datu par attiecību starp pediatrijas pētījumiem, kas veikti ES, un tiem, kas veikti ārpus ES. Tomēr, ņemot vērā uzlabotās *EudraCT* datubāzes funkcijas, paredzams ka 2017. gadā otrajam ziņojumam būs pieejams vairāk datu.

5.6. Jaunumu izplatīšana – jaunas informācijas nodošana pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem

Lai Regulas īstenošana būtu veiksmīga, ir ne tikai nepieciešams, lai tiktu savākti dati par konkrētu zāļu izmantošanu bērnu mērķgrupā, bet arī lai šādi dati tad tiktu arī attiecīgi paziņoti pediatriem un lai viņi tos izmantotu savā ikdienas darbā pacientu labā.

Šajā saistībā dažos pētījumos, kas publicēti medicīniskajā literatūrā, ir norādīts, ka praktizējošie ārsti neapzinās ārpusindikāciju kārtā bērniem ordinēto zāļu faktisko apjomu. Minētajos pētījumos tiek arī norādīts, ka praktizējošo ārstu zāļu izrakstīšanas paradumus bieži vien ļoti ietekmē personīgā pieredze, nevis uz pierādījumiem pamatota informācija par pediatrijā lietojamām zālēm[25].

Minētajos pētījumos, paužot šādus vispārinājumus, iespējams, nav ņemts vērā tas, cik neviendabīgi ir veselības aprūpes speciālisti, kuru uztvere būtiski atšķiras atkarībā no viņu darba vides un konkrētās specializācijas jomas. Tomēr šādi novērojumi var liecināt par būtisku šķērsli Pediatrijas regulas mērķa sasniegšanā.

Valstu kompetentās iestādes, kā arī veselības aprūpes speciālistu organizācijas ir īpaši kvalificētas, lai apsvērtu atbilstošus veidus, kā nodrošināt pietiekamu informācijas plūsmu. Dažas dalībvalstis jau ir ieviesušas vairākus instrumentus efektīvai un lietderīgai saziņai ar veselības aprūpes speciālistiem, piemēram, organizējot regulāras sanāksmes vai izmantojot tīmeklī bāzētas informācijas izplatīšanas sistēmas vai valsts formulārus.

5.7. Vai slogs ir lielāks nekā atlīdzība?

Nevar būt šaubu, ka ar Pediatrijas regulā paredzētajiem pienākumiem attiecībā uz bērniem lietojamu zāļu pētniecību tiek uzlikts ievērojams papildu slogs farmācijas uzņēmumiem. Tomēr šī pieeja tika pieņemta, jo izrādījās, ka ar tirgus konjunktūru vien nav pietiekami, lai stimulētu pienācīgus pētījumus.

Regulā uzņēmumiem ir noteikts pienākums iesniegt pediatrijas pētījumu plānus zāļu izstrādes agrīnā posmā. Tomēr pētījumus par dažām aktīvajām vielām var pārtraukt vēlākos posmos, ja, veicot turpmākus klīniskos pētījumus, neizdodas pierādīt potenciālu attiecībā uz zāļu nekaitīgumu un iedarbīgumu. Lai gan ir zāles, kas tiek veiksmīgi apstiprinātas, ir daudz arī tādu, kas "nesasniedz finiša līniju".

Tādējādi ne visi apstiprinātie pediatrijas pētījumu plāni tiks pabeigti, jo uzņēmumi var nolemt pārtraukt attiecīgo pieaugušajiem paredzēto zāļu izstrādi. Vēl ir pagājis pārāk īss laiks, lai varētu iegūt ticamus statistikas datus, kas pierādītu attiecību starp pabeigtajiem un nepabeigtajiem pediatrijas pētījumu plāniem, tomēr pašreizējā kontekstā ne visiem apstiprinātajiem plāniem gala rezultāts būs apstiprinātas zāles ar pediatriskām indikācijām.

---

[24] Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2001/20/EK par dalībvalstu normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu attiecībā uz labas klīniskās prakses ieviešanu klīniskās izpētes veikšanā ar cilvēkiem paredzētām zālēm, OV L 121, 1.5.2001., 34. lpp.

[25] Piecgadu ziņojums Eiropas Komisijai (sk. 3. zemsvītras piezīmi), 41. lpp.

No rezultātu viedokļa tas ir saistīts ar zināmām nevajadzīgām pūlēm pediatrijas pētījumu plānu apkopošanā un caurskatīšanā. Tomēr vēl ir jāturpina uzraudzība attiecībā uz to, ciktāl šādas pūles kompensē agrīnas nodošanas radītais ieguvums, kas nodrošina to, ka pediatrijā lietojamo zāļu izstrāde vienmērīgi iederas vispārējā zāļu izstrādē.

Vēl viena problēma ir pediatrijas pētījumu plānos veikto labojumu lielais skaits. Skaitļi liecina, ka gandrīz visi plāni vismaz vienreiz ir jāmaina. Konceptuāli tas tomēr nav pārsteidzoši, ņemot vērā pediatrijas plānu agro iesniegšanu, pieaugušajiem un bērniem paredzēto zāļu izstrādes ilgumu un atļauto termiņu atlikšanas gadījumu skaitu. Pētniecības un izstrādes plāni bieži vien ir jāpielāgo vai jāgroza, lai ņemtu vērā sākotnējos rezultātus. Arī problēmas dalībnieku iesaistīšanā vai nepieciešamas projekta pārmaiņas var būt iemesls, lai mainītu plānus. Lai gan ir atzīts, ka par būtiskiem grozījumiem vai labojumiem plānā ir jāapspriežas ar Pediatrijas komiteju, nelielu pārmaiņu gadījumā tas notiek retāk. Šajā saistībā ir atkārtoti ticis kritizēts *EMA* pieprasītais detalizācijas līmenis. Pēdējos piecos gados *EMA* un tās Pediatrijas komiteja ir centušās nodrošināt zināmu elastīgumu plānos, atļaujot noteiktu rīcības brīvību, lai varētu ņemt vērā neskaidrības saistībā ar konkrētiem klīniskā pētījuma parametriem.

Jebkurā gadījumā Komisija ir iecerējusi pārskatīt Paziņojumu par pediatrijas pētījumu plāna saskaņošanas vai grozīšanas pieteikumu formu un saturu, lai ņemtu vērā gūto pieredzi, tostarp labojumu pieprasījumu ievērojamo skaitu.

Runājot par pozitīvo, ir jānorāda, ka uzņēmumi piesakās Regulā paredzētās atlīdzības saņemšanai, galvenokārt papildu aizsardzības sertifikāta termiņa pagarināšanai par sešiem mēnešiem, kas ieviesta, lai kompensētu radīto papildu slogu. Atlīdzības ekonomiskā vērtība ir atkarīga no attiecīgo zāļu apgrozījuma. Ļoti pieprasītu zāļu gadījumā šāda vērtība var būt ievērojama, savukārt nišas zāļu gadījumā ekonomiskā ietekme ir neliela.

Padziļināts ekonomiskās ietekmes novērtējums būs iekļauts 2017. gada ziņojumā, lai izdarītu secinājumus par līdzsvaru starp slogu un atlīdzību, un ieguvumu sabiedrības veselībai.

6. NĀKOTNE – PASAKA AR PĀRAGRĀM BEIGĀM?

Šā ziņojuma nosaukums ir "Labākas zāles bērniem – no koncepcijas līdz realitātei". Ņemot vērā iepriekš izklāstīto izvērtējumu, lasītājiem varētu šķist, ka būtu atbilstošāk virsraksta beigās likt jautājuma zīmi. Ir skaidrs, ka vēl ir pāragri izteikt pārliecinošu apgalvojumu. Kaut arī ir gūta jau vairāk nekā piecus gadus ilga pieredze, Regulas patiesā ietekme uz bērnu veselību kļūs acīmredzama tikai laika gaitā, pieredzi uzkrājot ilgākā termiņā.

Tomēr ir vērojamas daudzsološas tendences. Pediatrijā lietojamo zāļu izstrāde arvien biežāk ir daļa no vispārējās zāļu izstrādes ES. Ir apstiprinātas vairākas jaunas zāles ar pediatriskām indikācijām un vecumam piemērotas zāļu formas, kas ir kļuvušas pieejamas pacientiem. Lielais skaits saskaņoto pediatrijas pētījumu plānu liecina, ka drīzumā tiks izstrādātas vēl citas zāles.

Tomēr ir jānorāda, ka nebūtu pareizi gaidīt, ka ar Regulu varēs atrisināt visas problēmas. Tā drīzāk ir ļoti nozīmīgs stimuls, lai uzlabotu gados jaunu pacientu situāciju.

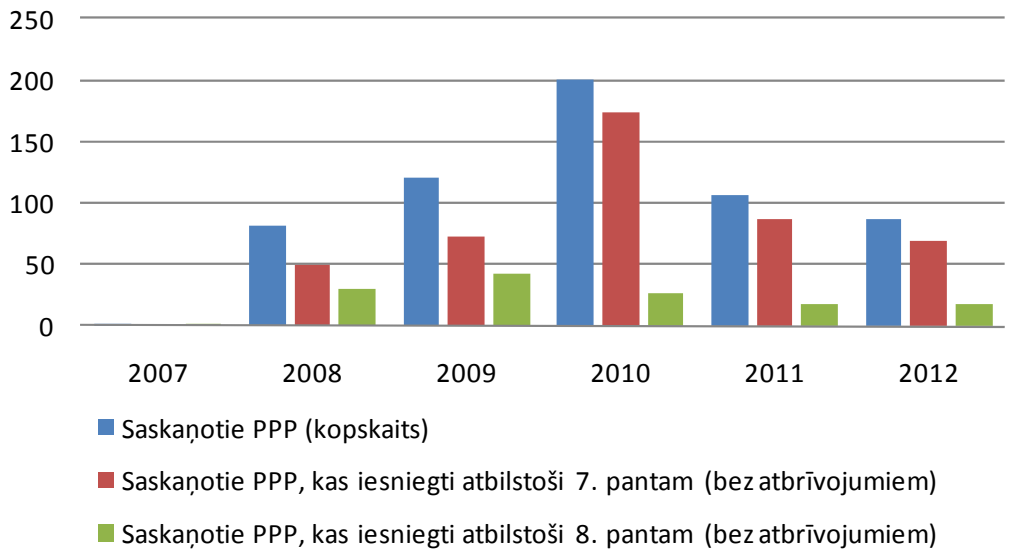
Visbeidzot pēdējos piecos gados ir kļuvušas acīmredzamas arī dažas vājās vietas un trūkumi. To ietekme uz vispārējo Regulas darbību ir cieši jāuzrauga. Pamatojoties uz iepriekš izklāstītajām darbībām, Komisija ir iecerējusi kopā ar *EMA* uzlabot pašreizējo īstenošanu.

Pat ja labākas zāles bērniem vēl nav realitāte, visām iesaistītajām ieinteresētajām personām būtu jāizvirza mērķis nodrošināt, ka minētais tiesību akts rada lielāku labumu bērniem, lai

2017. gada ziņojumā diskusija būtu vērsta vairs nevis uz to, vai ziņojuma nosaukuma beigās jāliek jautājuma zīme, bet gan uz to, vai jautājuma zīmes vietā nav jāliek izsaukuma zīme!

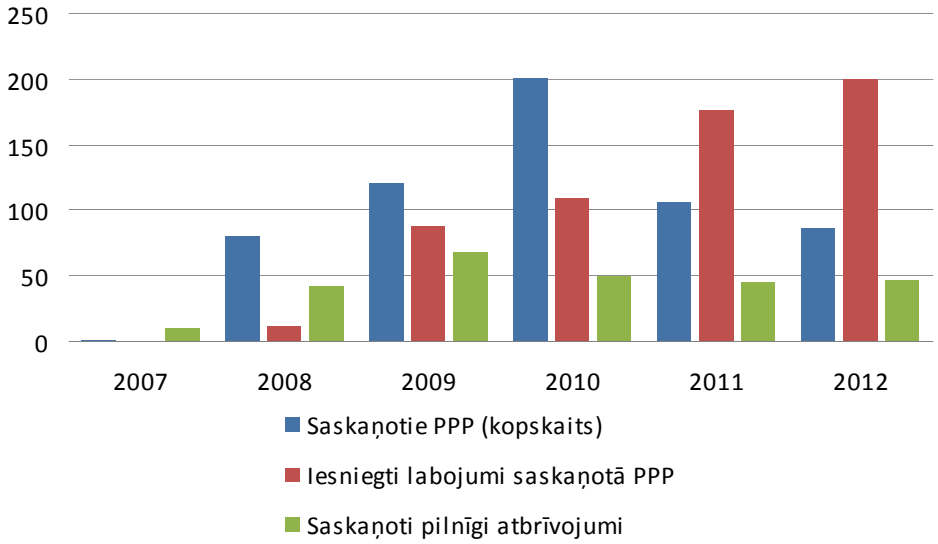
I PIELIKUMS. Attēli un tabulas

1. tabula. Saskaņotie pediatrijas pētījumu plāni (PPP) 2007.–2012. gadā.



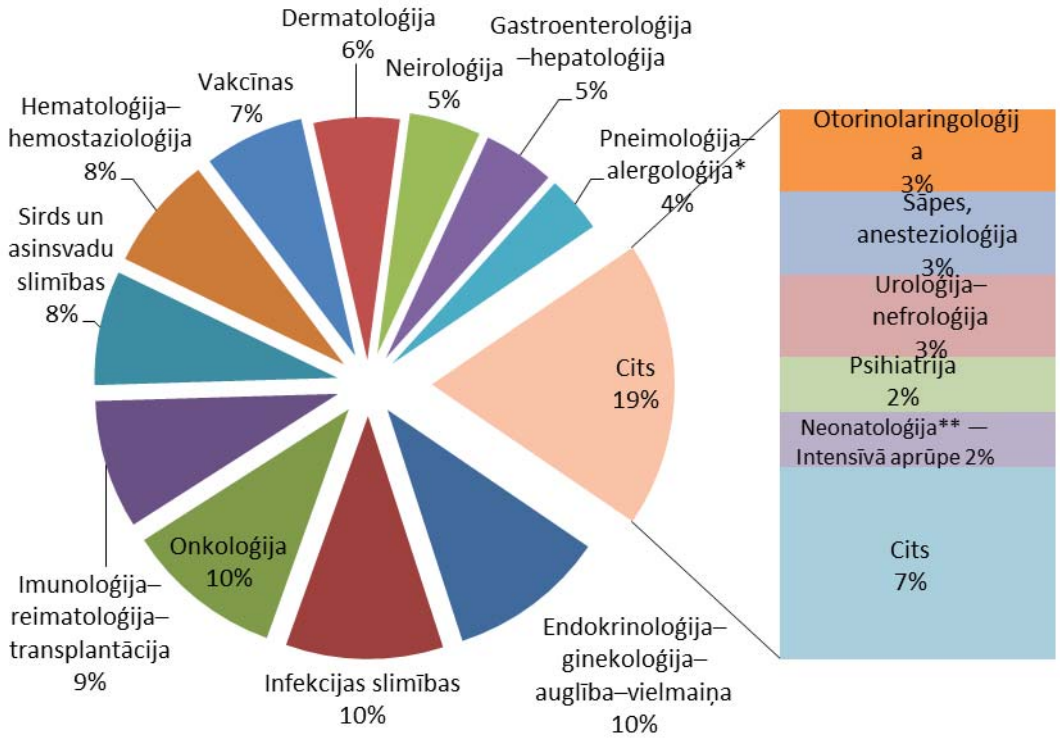
Avots: *EMA* Pediatrijas datubāze. Skaitļi par saskaņotajiem PPP atbilst *EMA* lēmumiem.

2. tabula. Saskaņotie pediatrijas pētījumu plāni (PPP) salīdzinājumā ar pilnīgiem atbrīvojumiem un grozījumiem 2007.–2012. gadā.



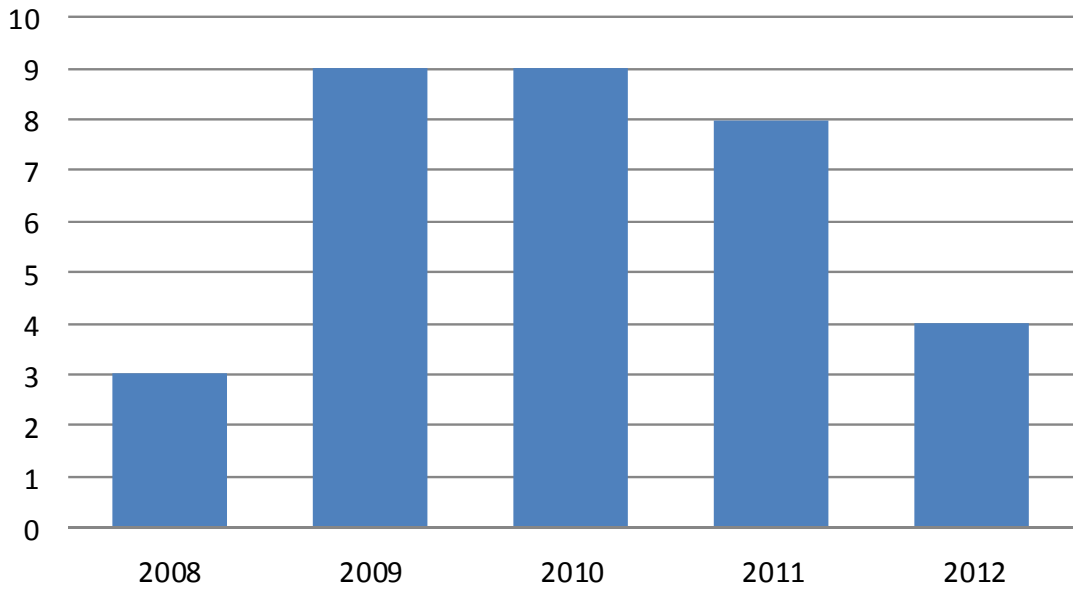
Avots: *EMA* Pediatrijas datubāze. Skaitļi par saskaņotajiem PPP un atbrīvojumiem atbilst *EMA* lēmumiem.

3. tabula. Terapeitiskās jomas, uz kurām attiecas pediatrijas pētījumu plāni (2007.–2011. gads).



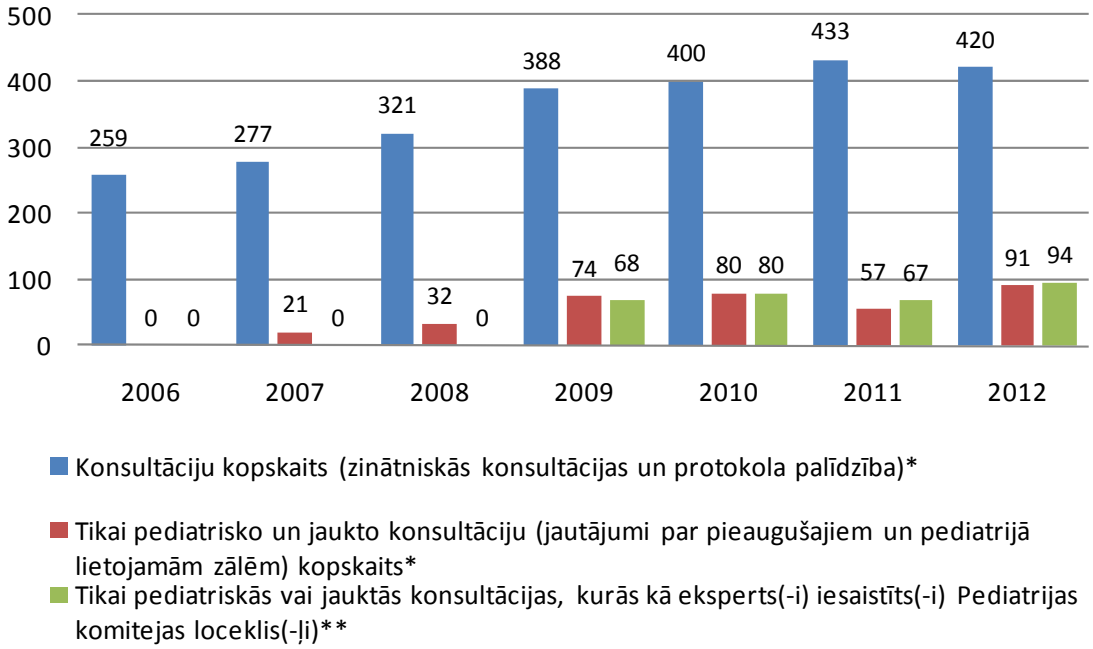
Avots: *EMA* Pediatrijas datubāze. * Izņemot alergēnu produktus. ** Saistīts tikai ar lietošanu jaundzimušajiem.

4. tabula. Pediatrijas komitejas pieņemto atbilstības atzinumu skaits pa gadiem.



Avots: *EMA* Pediatrijas datubāze.

5. tabula. Zinātniskās konsultācijas un protokola palīdzība, tostarp pēcuzraudzība (ko nodrošinājusi *EMA* Zinātniskā konsultatīvā darba grupa un Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja; pa gadiem).



Avots: *EMA* datubāzes. * Konsultācijas vēstules gads. ** Procedūras sākšanas gads.

6. tabula. Klīniskie pētījumi pediatrijā pa apstiprinājuma gadiem.

	2005.	**2006.**	**2007.**	**2008.**	**2009.**	**2010.**	**2011.**	**2012.**
Pediatrijas pētījumi (skaits)	254	316	355	342	404	379	334	332
Pediatrijas pētījumi, kas ir daļa no saskaņota PPP*	2	1	2	6	16	30	76	76
Pediatrijas pētījumu, kas ir daļa no saskaņota PPP, īpatsvars no visiem pediatrijas pētījumiem*	1 %	0 %	1 %	2 %	4 %	8 %	23 %	23 %
Pētījumu kopskaits (pieaugušie un/vai bērni)	3 350	3 979	4 749	4 512	4 445	4 026	3 809	3 698
Pediatrijas pētījumu īpatsvars no visiem pētījumiem	8 %	8 %	7 %	8 %	9 %	10 %	9 %	9 %

Avots: *EudraCT* datu noliktava, kurā izmantots iepriekšdefinēts vaicājums 2013. gada 6. martā un skaitīts tikai pirmais apstiprinātais pētījums, ja ir vairāk nekā viena dalībvalsts.

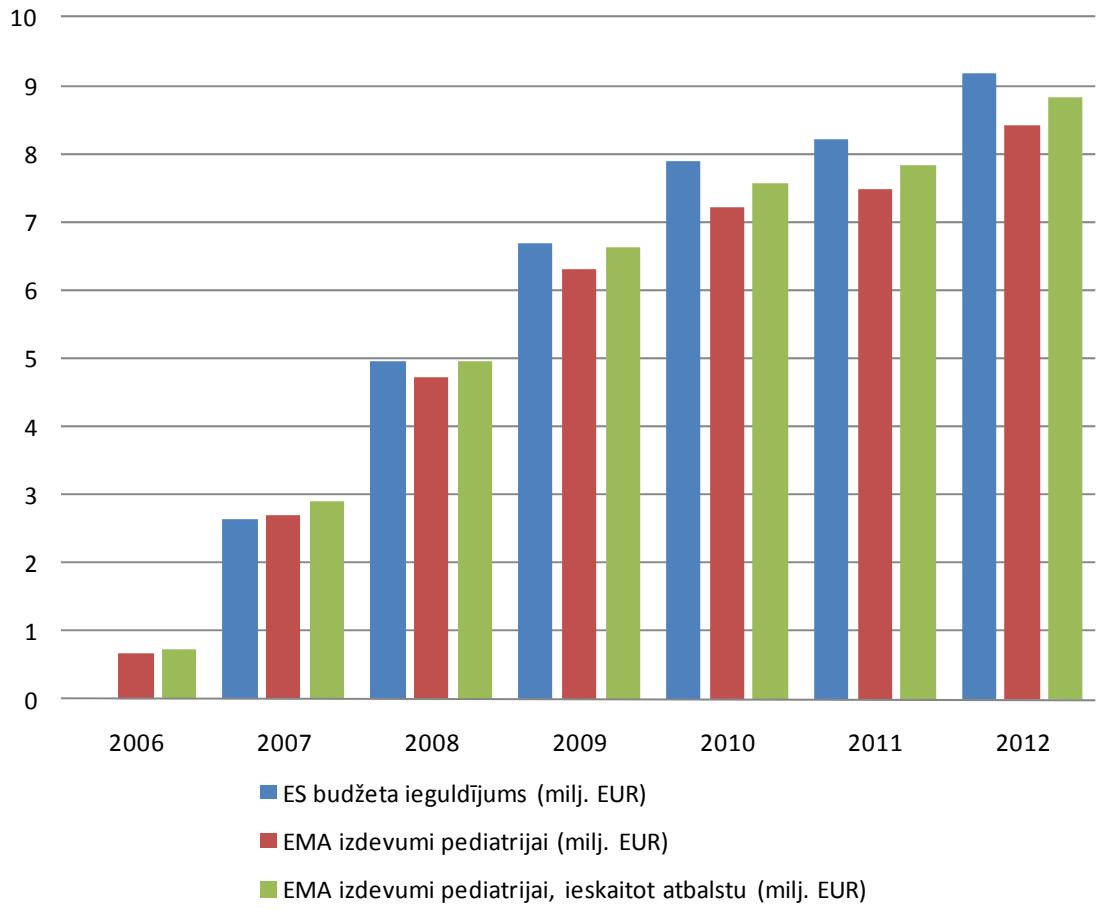
* Šī daļējā informācija nozīmē, ka sponsoriem ir jāizmanto Klīnisko pētījumu pieteikuma veidlapa, kas bija pieejama tikai no 2009. gada novembra izmantošanai kopā ar *EudraCT* 8. versiju (pieejama no 2011. gada).

7. tabula. Klīniskajos pētījumos iesaistāmo bērnu skaits

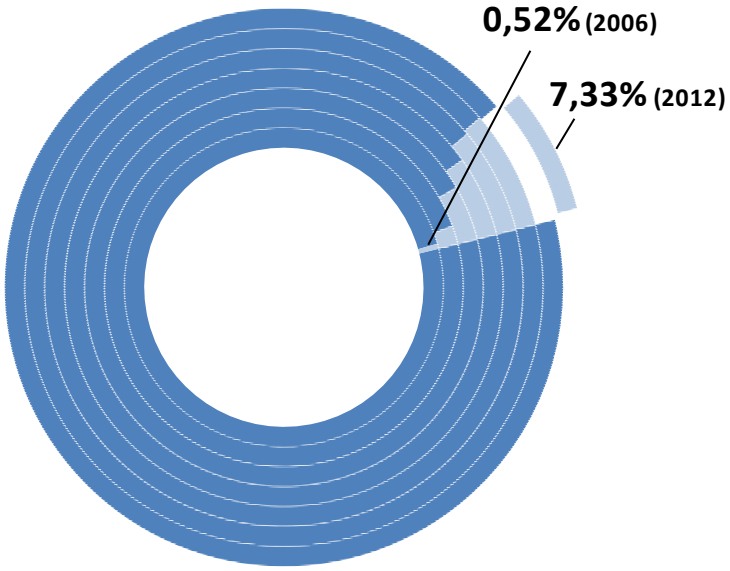
Subjektu skaits	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.
Priekšlaicīgi dzimušie	0	0	0	207	82	2 281	1 712
Jaundzimušie	0	0	5	64	169	1 105	1 172
Zīdaiņi un mazi bērni	330	21	20	59	351	2 788	3 141
Bērni	2 142	181	200	2 230	2 055	10 325	20 677
Pieaugušie	368	111	205	1 577	2 861	9 054	13 193
Iepriekšminēto summa	**2 840**	**313**	**430**	**4 137**	**5 517**	**25 553**	**39 895**
Atsauce: pediatrijas pētījumu skaits	316	355	342	404	379	334	332

Avots: *EudraCT* datu noliktava, kurā izmantots iepriekšdefinēts vaicājums 2013. gada 6. martā un kura grozīta, izslēdzot pētījumus par "imunoloģiskām zālēm".

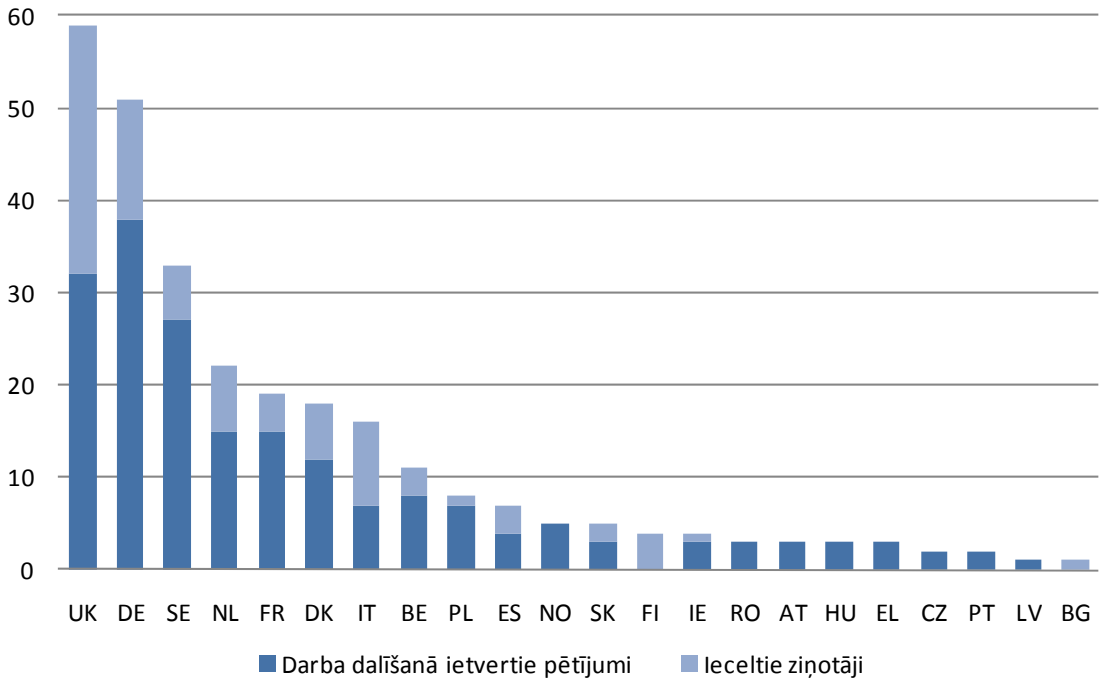
8. tabula. ES budžeta ieguldījums Pediatrijas regulā un *EMA* izdevumi.



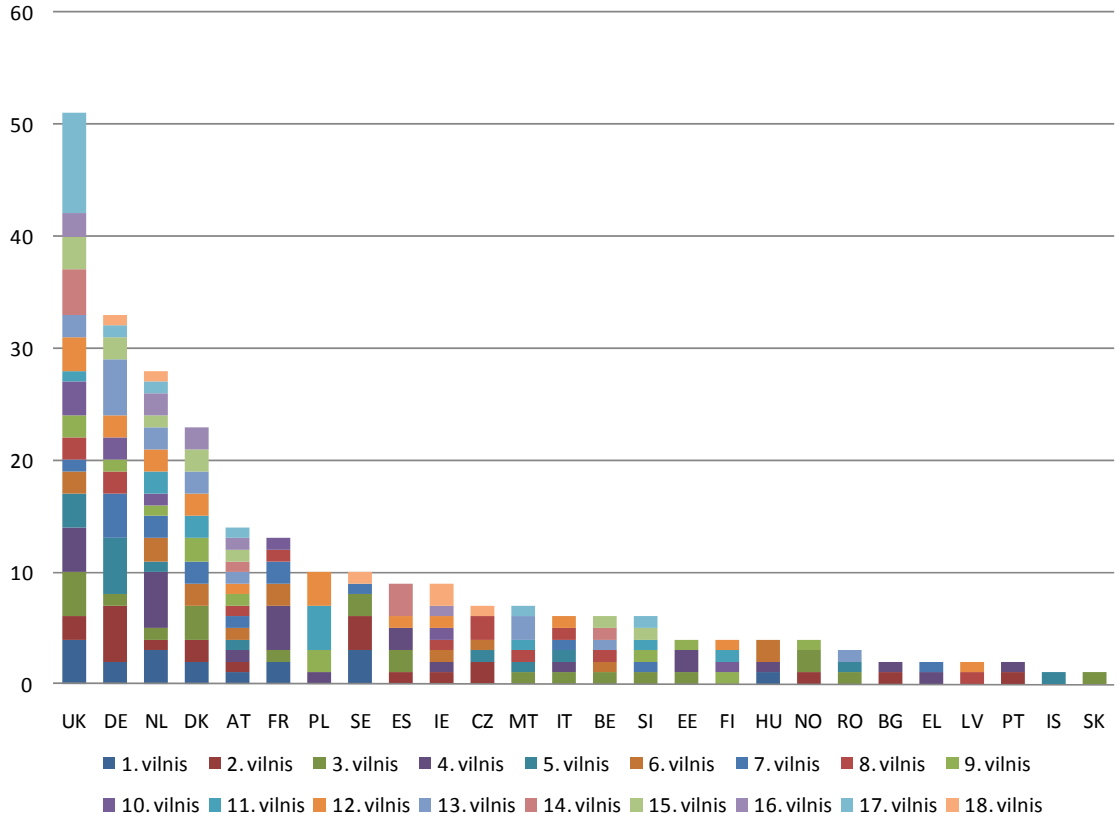
9. tabula. To Eiropas Zāļu aģentūras darbinieku īpatsvars, kuri strādājuši pediatrijas jomā no 2006. gada (iekšējais aplis) līdz 2012. gadam (ārējais aplis).



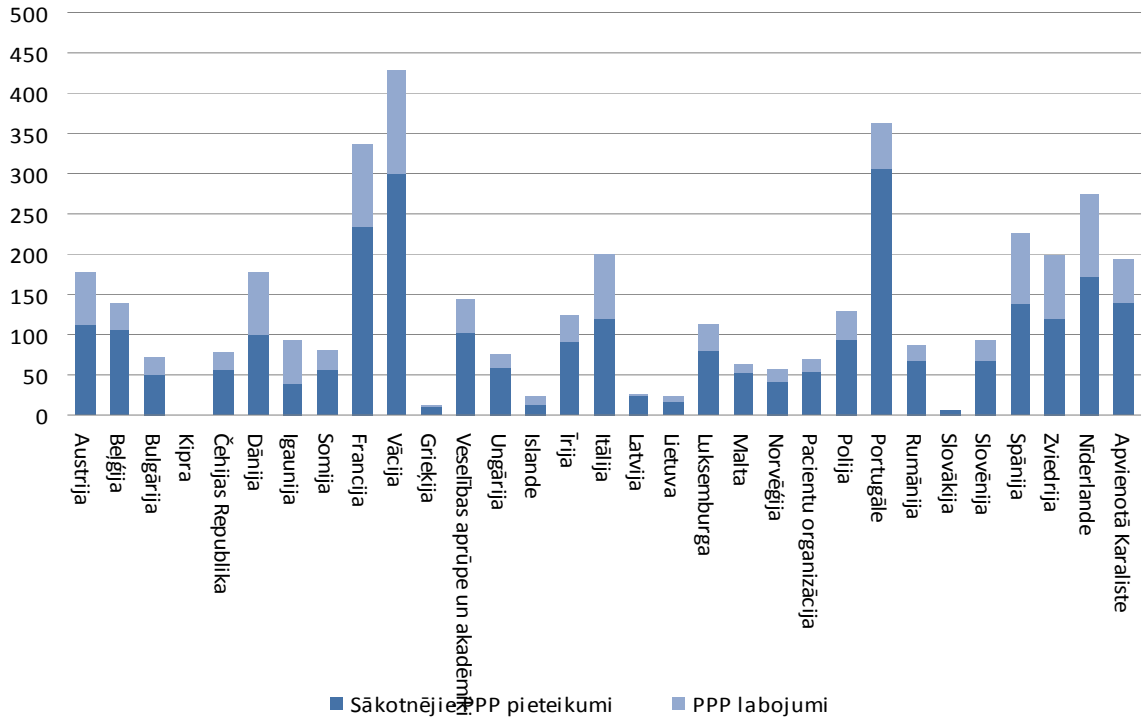
10. tabula. Dalībvalstis, kas darbojušās kā ziņotājas saskaņā ar 46. pantu iesniegto pētījumu novērtēšanai (pediatrijas darba dalīšanas procedūras).



11. tabula. Dalībvalstis, kas darbojušās kā ziņotājas saskaņā ar 45. pantu iesniegto pētījumu novērtēšanai (pediatrijas darba dalīšanas procedūras).



12. tabula. Dalībvalstis, kas darbojušās kā ziņotājas / salīdzinošās izvērtēšanas veicējas *EMA* Pediatrijas komitejas procedūrās (sākotnējais PPP / atbrīvojums vai labojumi saskaņotā PPP).



II PIELIKUMS. Sīki izstrādāts saraksts ar visām zālēm, kas centralizēti apstiprinātas lietošanai pediatrijā kopš Pediatrijas regulas stāšanās spēkā

13. tabula. Kopš 2007. gada centralizēti apstiprinātas zāles ar pediatrisku indikāciju.

Aktīvā(-s) viela(-s)	Tirdzniecības nosaukums	Apstiprināšanas gads	Prasība ievērot Pediatrijas regulu, kad tiek veikta pirmā apstiprināšana	Tikai pediatriska vai jaukta (pieaugušajiem un bērniem) indikācija
Retapamulīns	*Altargo*	2007.	Nē	Jaukta
Nelarabīns	*Atriance*	2007.	Nē	Jaukta
Cilvēka papilomas vīrusa vakcīna [16., 18. tips]	*Cervarix*	2007.	Nē	Jaukta
Hidroksokobalamīns	*Cyanokit*	2007.	Nē	Jaukta
Idursulfāze	*Elaprase*	2007.	Nē	Jaukta
Gadoversetamīds	*Optimark*	2007.	Nē	Jaukta
Bezūdens betaīns	*Cystadane*	2007.	Nē	Jaukta
Stiripentols	*Diacomit*	2007.	Nē	Tikai pediatriska
Mekasermīns	*Increlex*	2007.	Nē	Tikai pediatriska
Rufinamīds	*Inovelon*	2007.	Nē	Jaukta
Hidroksikarbamīds	*Siklos*	2007.	Nē	Jaukta
Cilvēka normālais imūnglobulīns (ivig)	*Flebogamma DIF*	2007.	Nē	Jaukta
Flutikazona furoāts	*Avamys*	2008.	Nē	Jaukta
Cilvēka normālais imūnglobulīns	*Privigen*	2008.	Nē	Jaukta
Lakosamīds	*Vimpat*	2008.	Nē	Jaukta
Mikafungīns	*Mycamine*	2008.	Nē	Jaukta
Sapropterīns	*Kuvan*	2008.	Nē	Jaukta
Sugamadekss	*Bridion*	2008.	Nē	Jaukta
Tokofersonāla d-alfa tokoferilpolietilēnglikola sukcināts	*Vedrop*	2009.	Nē	Tikai pediatriska
Mifamurtīds	*Mepact*	2009.	Nē	Jaukta
Rilonacepts	*Rilonacept Regeneron*	2009.	Nē	Jaukta
Takrolīms	*Modigraf*	2009	Nē	Jaukta
Pneimokoku polisaharīdu konjugāta vakcīna (adsorbēta)	*Synflorix*	2009.	Nē	Tikai pediatriska
Kanakinumabs	*Ilaris* (*PIP* vēl nav pabeigts)	2009.	Jā	Jaukta
Pneimokoku polisaharīdu konjugāta vakcīna (13-valenta, adsorbēta)	*Prevenar 13* (PPP vēl nav pabeigts)	2009.	Jā	Tikai pediatriska
Meningokoku a, c, w135 un y grupas konjugāta vakcīna	*Menveo*	2010.	Jā	Jaukta
Alfa velaglicerāze	*Vpriv* (PPP vēl nav pabeigts)	2010.	Jā	Jaukta
Gripas vakcīna (dzīva novājināta, nazāla)	*Fluenz* (atbrīvojums)	2011.	Jā	Tikai pediatriska
C1 inhibitors, cilvēka	*Cinryze* (PPP vēl nav pabeigts)	2011.	Jā	Jaukta
Dihidroartemizinīns / piperakvīna fosfāts	*Eurartesim* (PPP vēl nav	2011.	Jā	Jaukta

Aktīvā(-s) viela(-s)	Tirdzniecības nosaukums	Apstiprināšanas gads	Prasība ievērot Pediatrijas regulu, kad tiek veikta pirmā apstiprināšana	Tikai pediatriska vai jaukta (pieaugušajiem un bērniem) indikācija
	pabeigts)			
Midazolāms	*Buccolam*	2011.	Jā (TALP)	Tikai pediatriska
Everolīms	*Votubia* (PPP vēl nav pabeigts)	2011.	Jā	Jaukta
Tobramicīns	*Tobi Podhaler* (PPP vēl nav pabeigts)	2011.	Jā	Jaukta
Nomegestrols/estradiols	*Ioa, Zoely*	2011.	Jā	Jaukta
Nātrija kolistimetāts	*Colobreathe*	2012.	Jā	Jaukta
Merkaptopurīns	*Xaluprine*	2012.	Nē	Jaukta
Katridekakogs	*NovoThirteen*	2012.	Jā	Jaukta
Efavirenzs	*Efavirenz Teva*	2012.	Nē	Jaukta
Ivakaftors	*Kalydeco*	2012.	Jā	Jaukta
Desloratadīns	*Desloratadine ratiopharm*	2012.	Nē	Jaukta
Desloratadīns	*Desloratadine Actavis*	2012.	Nē	Jaukta
Perampanels	*Fycompa*	2012.	Jā	Jaukta

14. tabula. To centralizēti apstiprināto zāļu saraksts, kurām terapeitiskā indikācija tika paplašināta vai grozīta, lai tajā ietvertu bērnu mērķgrupu.

Aktīvā(-s) viela(-s)	Tirdzniecības nosaukums	Datums	Priekšmets, uz ko attiecas paplašinājums
Levetiracetāms	*Keppra*	2007./ 2009.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu papildterapiju primāru ģeneralizētu toniski klonisku (*PGTC*) krampju ārstēšanā pieaugušajiem un idiopātiskas ģeneralizētas epilepsijas ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma; indikācijas paplašināšana, lai ietvertu papildterapiju daļēju krampju ārstēšanā ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās bērniem vecumā no 1 mēneša līdz 4 gadiem
Pneimokoku saharīdu konjugāta vakcīna, adsorbēta	*Prevenar*	2007.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu jaunu informāciju par iedarbīgumu, ārstējot slimības, ko izraisa 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F un 23F serotipu *Streptococcus pneumoniae* vidusauss iekaisuma gadījumā; indikācijas paplašināšana no aktīvās imunizācijas pret bakteriēmisku pneimoniju uz aktīvo imunizāciju pret pneimoniju
Infliksimabs	*Remicade*	2007.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu smagas aktīvas Krona slimības ārstēšanu bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem
Alfa darbepoetīns	*Aranesp*	2007.	Indikācijas paplašināšana attiecībā uz *CRF* pacientiem (līdz šim *Nespo* lietošana bija atļauta tikai pediatrijas subjektiem no 11 gadu vecuma)
Fosamprenavīrs	*Telzir*	2007.	Indikācijas paplašināšana attiecībā uz *Telzir* kombinācijā ar ritonavīru ar 1. tipa cilvēka

Aktīvā(-s) viela(-s)	Tirdzniecības nosaukums	Datums	Priekšmets, uz ko attiecas paplašinājums
			imūndeficīta vīrusu (HIV-1) inficētu pieaugušo ārstēšanai kombinācijā ar citām antiretrovīrusu zālēm, lai ietvertu bērnu mērķgrupu
Lamivudīns/ zidovudīns	*Combivir*	2007.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu pediatrijas pacientus un aizstātu ar plēvi pārvilktas tabletes ar dalāmām ar plēvi pārvilktām tabletēm
Desloratadīns	*Aerius*	2007.	Indikācijas paplašināšana, lai "hronisku idiopātisku nātreni" aizstātu ar "nātreni"
Glulizīna insulīns	*Apidra*	2007.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu 6 gadus vecus un vecākus bērnus, pamatojoties uz divu pediatrijas pētījumu rezultātiem
Cilvēka papilomas vīrusa vakcīna [6., 11., 16., 18. tips] (rekombinanta, adsorbēta)	*Gardasil*	2008	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu augstas pakāpes maksts displāziju (VaIN 2/3) profilaksi
Adalimumabs	*Humira*	2008./ 2011.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu aktīva poliartikulārā idiopātiskā juvenīlā artrīta ārstēšanu pusaudžiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem; indikācijas paplašināšana, lai ietvertu aktīva poliartikulārā juvenīlā idiopātiskā artrīta ārstēšanu 4–12 gadus vecu bērnu mērķgrupā
Kaspofungīns	*Cancidas*	2008.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu bērnu mērķgrupu
Etanercepts	*Enbrel*	2008./ 2011.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu hroniskas smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšanu bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma, kuru slimība tiek nepietiekami kontrolēta ar citām sistēmiskām terapijām vai fototerapijām vai kuri nepanes šādas terapijas; indikācijas paplašināšana, lai ietvertu jaunāka vecuma diapazonu attiecībā uz poliartikulārā idiopātiskā juvenīlā artrīta ārstēšanu, frāzi "no 4 gadu vecuma" aizstājot ar frāzi "no 2 gadu vecuma"
Miglustats	*Zavesca*	2009.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu progresējošo neiroloģisko izpausmju ārstēšanu pieaugušajiem un bērniem, kuri slimo ar C tipa Nīmaņa–Pika slimību
Takrolīms	*Protopic*	2009.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu "uzturošo terapiju" papildus viena pētījuma pabeigšanai attiecībā uz pieaugušajiem un viena pētījuma pabeigšanai attiecībā uz bērniem
Tipranavīrs	*Aptivus*	2009.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu HIV-1 infekcijas ārstēšanu iepriekš intensīvi ārstētiem 12 gadus veciem vai vecākiem pusaudžiem ar vīrusu, kas ir rezistents pret vairākiem proteāzes inhibitoriem
Omalizumabs	*Xolair*	2009.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu papildterapiju bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem nolūkā uzlabot alerģiskās astmas kontroli
Aripiprazols	*Abilify*	2009.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu šizofrēnijas ārstēšanu pusaudžiem no 15 gadu vecuma
Peginterferons alfa-2b	*PegIntron*	2009	Indikācijas paplašināšana attiecībā uz kombinēto peginterferona alfa-2b un ribavirīna terapiju, lai ietvertu bērnu mērķgrupas ārstēšanu
Ribavirīns	*Rebetol*	2009.	Indikācijas paplašināšana attiecībā uz kombinēto peginterferona alfa-2b un ribavirīna terapiju, lai ietvertu bērnu mērķgrupas ārstēšanu
Abatacepts	*Orencia*	2010.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu vidēji smaga

Aktīvā(-s) viela(-s)	Tirdzniecības nosaukums	Datums	Priekšmets, uz ko attiecas paplašinājums
			līdz smaga aktīvā poliartikulārā idiopātiskā juvenīlā artrīta ārstēšanu pediatrijas pacientiem no 6 gadu vecuma, kuriem ir bijusi nepietiekama reakcija uz citiem *DMARD*, tostarp vismaz uz vienu *TNF* inhibitoru
Atazanavīra sulfāts	*Reyataz*	2010.	Indikācijas paplašināšana attiecībā uz *Reyataz* kapsulām, lai ietvertu ar HIV inficētu bērnu un pusaudžu vecumā no 6 gadiem ārstēšanu kombinācijā ar citām antirertrovīrusu zālēm
Masalu, epidēmiskā parotīta un masaliņu vakcīna (dzīva)	*M-M-RVAXPRO*	2010.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu ievadīšanu veseliem bērniem, sākot no 9 mēnešu vecuma
Slāpekļa oksīds	*Inomax*	2011.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu pulmonālās hipertensijas ārstēšanu bērniem periodā pirms un pēc sirds operācijām
Tenofovīra dizoproksila fumarāts	*Viread*	2011.	Indikācijas grozīšana, pamatojoties uz rezultātiem, kas gūti drošuma un iedarbīguma pētījumā par iepriekš ārstētiem pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem
Paliperidons	*Invega*	2011.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu šizoafektīvo traucējumu psihotisko vai maniakālo simptomu ārstēšanu
Sildenafils	*Revatio*	2011.	Indikācijas paplašināšana attiecībā uz pediatrijas pacientiem, kuri ir 1–17 gadus veci un slimo ar pulmonālo arteriālo hipertensiju
Cilvēka normālais imūnglobulīns (ivig)	*Kiovig*	2011.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu multifokālās motoriskās neiropātijas un hipogammaglobulinēmijas ārstēšanu pieaugušajiem un bērniem pēc alogēnas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas
Tocilizumabs	*Roactemra*	2011.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu aktīvā sistēmiskā idiopātiskā juvenīlā artrīta ārstēšanu pediatrijas pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem ir bijušas neatbilstošas reakcijas uz iepriekšēju terapiju ar *NSAID* un sistēmiskajiem kortikosteroīdiem
Pneimokoku polisaharīdu konjugāta vakcīna (adsorbēta)	*Synflorix*	2011.	Indikācijas paplašināšana, lai augšējo vecuma robežu zīdaiņiem un bērniem paaugstinātu no 2 gadiem līdz 5 gadiem
Detemira insulīns	*Levemir*	2011.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu papildterapiju ārstēšanai ar liraglutīdu; Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu bērnus vecumā no 2 līdz 5 gadiem
Ekulizumabs	*Soliris*	2011.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu atipisko hemolītiski urēmisko sindromu (*aHUS*). 4.2. punktā ir ietverts arī ieteikums veikt papildu vakcināciju un antibiotisko profilaksi *aHUS* ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem
Cilvēka papilomas vīrusa vakcīna [16., 18. tips] (rekombinanta, ar adjuvantu, adsorbēta)	*Cervarix*	2011.	Indikācijas paplašināšana, lai ietvertu bērnus no 9 gadu vecuma
Etanercepts	*Enbrel*	2012.	Juvenīlā idiopātiskā artrīta (*JIA*) indikācijas paplašināšana, lai ietvertu bērnus un pusaudžus ar paplašinātu oligoartikulāro *JIA* no 2 gadu vecuma, bērnus un pusaudžus, kuriem ir ar entezītu asociēts artrīts, no 12 gadu vecuma un bērnus un pieaugušos ar psoriātisko artrītu no 12 gadu vecuma

Aktīvā(-s) viela(-s)	Tirdzniecības nosaukums	Datums	Priekšmets, uz ko attiecas paplašinājums
Masalu, epidēmiskā parotīta, masaliņu un vējbaku vakcīna (dzīva)	*Proquad*	2012.	Vecuma diapazona paplašināšana, indikācijā ietverot bērnus no 9 mēnešu vecuma un vecākus, ja pastāv īpaši apstākļi, piemēram, slimības uzliesmojuma kontrole

Sīkāku sarakstu, tostarp informāciju par valsts mērogā apstiprinātām zālēm un jauniem to ievadīšanas veidiem vai jaunām zāļu formām, lūdzu, skatīt *EMA* Piecgadu ziņojuma Eiropas Komisijai II pielikumā.

III PIELIKUMS. Finansēto projektu saraksts

Saraksts par pēcpatentaizsardzības zāļu projektiem, ko finansējusi Eiropas Komisija, izmantojot ES Veselības pamatprogrammu – 4.2. jomas rezultāti, 2., 3., 4. un 5. uzaicinājums attiecībā uz pēcpatentaizsardzības zālēm.

- HEALTH.2007-4.2-1 Pēcpatentaizsardzības zāļu pielāgošana bērnu mērķgrupas īpašajām vajadzībām.
- HEALTH.2009-4.2-1 Pēcpatentaizsardzības zāļu pielāgošana bērnu mērķgrupas īpašajām vajadzībām.
- HEALTH.2010.4.2-1 Pēcpatentaizsardzības zāles bērniem FP7-HEALTH-2010 – viens posms.
- HEALTH.2010.4.2-2 Starptautiskā pediatrijas iniciatīva "Izcilības tīkls".
- HEALTH.2011.4.2-1 Pētnieku ierosināti klīniskie pētījumi par bērniem paredzētām pēcpatentaizsardzības zālēm.

15. tabula. Finansētie pēcpatentaizsardzības zāļu projekti (sākti līdz 2012. gada 1. janvārim) un saskaņotie PPP, ja pieejami.

Nr.	Akronīms	Sākuma gads	Mērķi	Saskaņotais PPP
1	*KIEKIDS*	2011.	Izstrādāt inovatīvu, vecumam pielāgotu, elastīgu un nekaitīgu **etosuksimīda** pediatrisko formulu absansa un miokloniskās epilepsijas ārstēšanai bērniem	NP
2	*NEO-CIRC*	2011.	Nodrošināt datus par **dobutamīna** drošumu un iedarbīgumu, veikt klīniskos pētījumus, izstrādāt hipotensijas biomarķieri(-us) un pielāgot formulu jaundzimušajiem	EMEA-001262-PIP01-12
3	*TAIN*	2011.	Izstrādāt jaundzimušajiem piemērotu **hidrokortizona** formulu iedzimtas un iegūtas virsnieru mazspējas ārstēšanai un izmantošanai onkoloģijā (smadzeņu audzēji un leikēmija)	EMEA-001283-PIP01-12
4	*GRIP*	2011.	Ieviest infrastruktūras matricu, lai stimulētu un veicinātu zāļu izstrādi un drošu lietošanu bērniem	NP
5	*DEEP*	2011.	Izvērtēt **deferiprona** farmakokinētiku (FK) un farmakodinamiku (FD) attiecībā uz 2–10 gadus veciem bērniem, lai sagatavotu apstiprinātu pediatrijas pētījumu plānu, kas izmantojams regulatīviem nolūkiem	EMEA-001126-PIP01-10
6	*TINN2*	2011.	Novērtēt **azitromicīna** FK un FD, to lietojot ureaplazmas un *BPD* ārstēšanai jaundzimušajiem	EMEA-001298-PIP01-12
7	*HIP Trial*	2010.	Novērtēt **adrenalīna** un **dopamīna** iedarbīgumu, drošumu, FK un FD priekšlaicīgi jaundzimušo neonatālās hipotensijas pārvaldībā un izstrādāt un pielāgot abu minēto vielu formulu, kas būtu piemērota jaundzimušajiem, lai pieteiktos tirdzniecības atļaujas lietošanai pediatrijā saņemšanai	NA / EMEA-001105-PIP01-10
8	*PERS*	2010	Koncentrēšanās uz divām indikācijām — **risperidona** lietošana bērniem un pusaudžiem,	EMEA-001034-PIP01-10

Nr.	Akronīms	Sākuma gads	Mērķi	Saskaņotais PPP
			kuriem ir uzvedības traucējumi, bet kuri nav garīgi atpalikuši, un risperidona lietošana pusaudžiem ar šizofrēniju	
9	*NeoMero*	2010.	Eiropas daudzcentru tīkls, lai novērtētu **meropenēma** farmakokinētiku, drošumu un iedarbīgumu jaundzimušo sepses un meningīta ārstēšanā	EMEA-000898-PIP01-10
10	*NEMO*	2009.	Novērtēt **bumetanīda** iedarbīgumu, drošumu, FK, FD un iedarbības mehānismus krampju ārstēšanā jaundzimušajiem, tostarp ietekmi uz nervu attīstību, un izstrādāt un pielāgot bumetanīda formulu, kas būtu piemērota jaundzimušajiem, lai lai pieteiktos tirdzniecības atļaujas lietošanai pediatrijā saņemšanai	NP
11	*NEUROSIS*	2009.	**Budesonīda** iedarbīgums bronhopulmonālās displāzijas mazināšanā	EMEA-001120-PIP01-10
12	*EPOC*	2009.	Novērtēt **doksorubicīna** farmakokinētiku un farmakodinamiku	NP
13	*LOULLA & PHILLA*	2008.	Izstrādāt **metotreksāta** un 6-**merkaptopurīna** orālās šķidrās formulas bērnu akūtai limfoblastiskajai leikēmijai	NP/NP
14	*NeoOpioid*	2008.	Salīdzināt **morfīnu** un **fentanilu** sāpju mazināšanā priekšlaicīgi dzimušajiem	EMEA-000712-PIP01-09
15	*O3K*	2008.	**Ciklofosfamīda** un **temozolomīda** orālās šķidrās formulas	EMEA-000530-PIP02-11 / NA
16	TINN	2008.	Novērtēt **ciprofloksacīna** un **flukonazola** FK un FD jaundzimušajiem	NP

NP — nav pieejams vai nav piemērojams

- HEALTH.2011.2.3.1-1 Pētnieku ierosināti klīniskie pētījumi par pēcpatentaizsardzības antibiotikām.

16. tabula. Pētnieku ierosināti klīniskie pētījumi par pēcpatentaizsardzības antibiotikām

Nr.	Akronīms	Sākuma gads	Mērķi	Saskaņotais PPP
1	*MAGICBULLET*	2012.	Optimizēt ar ventilatoru saistītas pneimonijas ārstēšanu ar pēcpatentaizsardzības **antimikrobiālām vielām**	NP
2	*AIDA*	2011.	Novērtēt klīnisko iedarbīgumu ar farmakokonētisko/farmakodinamisko pieeju, lai optimizētu efektivitāti un mazinātu rezistenci attiecībā uz pēcpatentaizsardzības **antibiotikām**	NP

NP — nav pieejams