EVROPSKÁ
KOMISE

V Bruselu dne 24.6.2013
COM(2013) 443 final

# ZPRÁVA KOMISE EVROPSKÉMU PARLAMENTU A RADĚ

## Lepší léky pro děti – od koncepce ke skutečnosti

## Souhrnná zpráva o zkušenostech získaných na základě používání nařízení (ES) č. 1901/2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití

(Text s významem pro EHP)

**ZPRÁVA KOMISE EVROPSKÉMU PARLAMENTU A RADĚ**

**Lepší léky pro děti – od koncepce ke skutečnosti**

**Souhrnná zpráva o zkušenostech získaných na základě používání nařízení (ES) č. 1901/2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití**

(Text s významem pro EHP)

## 1. ÚVOD

„Lepší léky pro děti“ byl ambiciózní název konzultačního dokumentu z února 2002, ve kterém Evropská komise představila svou vizi regulačních opatření týkajících se pediatrických léčivých přípravků[1]. Mnohé z léčivých přípravků, které se tehdy používaly pro léčbu dětí, nebyly pro takové konkrétní použití zkoumány nebo registrovány. Namísto toho lékaři často používali přípravky registrované pro léčbu dospělých, někdy s odlišným dávkováním a s tím spojenými riziky neúčinnosti a/nebo nežádoucích účinků.

Konzultační dokument navázal na pětiletý proces diskusí, který začal v roce 1997 setkáním u kulatého stolu v sídle Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA), a posloužil jako podklad pro následný legislativní akt. Nastínil řadu opatření, která lze nalézt v pediatrickém nařízení (nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití[2], dále jen „nařízení“).

Nařízení bylo přijato dne 12. prosince 2006, zhruba po pěti letech od zveřejnění konzultačního dokumentu. V platnost vstoupilo dne 26. ledna 2007 a jeho hlavní ustanovení jsou účinná od 26. července 2008 (článek 7) a od 26. ledna 2009 (článek 8).

Nyní, po uplynutí pěti let, je načase zhodnotit vývoj a v souladu s čl. 50 odst. 2 nařízení podat Evropskému parlamentu a Radě zprávu o zkušenostech získaných na základě jeho používání. Máme již „lepší léky pro děti“?

Tato zpráva ještě nedává komplexní odpověď, neboť podléhá určitým omezením; měla by být proto považována za zprávu průběžnou, která poskytuje první informace o nabytých zkušenostech. Vzhledem k vývojovým cyklům léčivých přípravků potrvá nejméně 10 let, než budeme moci plně pochopit dopad tohoto právního předpisu. Tento prvek byl již v uvedeném právním předpisu zohledněn; ukládá totiž Komisi, aby v roce 2017 předložila druhou, komplexnější zprávu, která v souladu s čl. 50 odst. 3 nařízení musí obsahovat analýzu hospodářského dopadu odměn a pobídek spolu s analýzou důsledků nařízení pro veřejné zdraví, a to za účelem nařízení případných nezbytných změn. Nicméně již v této fázi lze provést určitou analýzu a vyvodit prozatímní závěry.

Tento dokument byl vypracován po konzultaci s členskými státy, agenturou EMA a zúčastněnými stranami. Komise zvláště oceňuje „Zprávu Evropské komisi za pětileté období“, která vyjadřuje názory agentury EMA a jejího Pediatrického výboru[3], a odpovědi získané při veřejné konzultaci, kterou Komise provedla na konci roku 2012[4].

---

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

2 Úř. věst. L 378, 27.12.2006 s. 1; pozměněno nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1902/2006 ze dne 20. prosince 2006, Úř. věst. L 378, 27.12.2006, s. 20.

3 5-year report to the European Commission — General report on experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation (Zpráva Evropské komisi za pětileté období – Souhrnná zpráva

## 2. PEDIATRICKÉ NAŘÍZENÍ

Přibližně 21 % Evropanů v roce 2010 tvořily děti, což představuje více než 100 milionů osob. Děti jsou ohroženou skupinou obyvatelstva, která se vyznačuje vývojovými, fyziologickými a psychologickými odlišnostmi oproti dospělým. Nejsou to pouze „malí dospělí“. Proto jsou výzkum zohledňující jejich věk a vývoj a také dostupnost vhodných léčivých přípravků mimořádně důležité.

Studie provedené před přijetím nařízení ukázaly, že více než 50 % léčivých přípravků používaných pro léčbu dětí nebylo testováno pro použití v této specifické věkové skupině. Navíc jen omezený počet léčivých přípravků byl vyvinut se zvláštním ohledem na děti. Řadu přípravků proti některým nemocem vyvinuly společnosti již před přijetím pediatrického nařízení, zejména v odvětvích, jako je imunizace dětí pomocí očkování. Celkově však dostupnost léčivých přípravků vhodných pro děti nebyla uspokojivá. Vzhledem k tomu bylo nařízení považováno za odpověď na nedostatečný počet vhodných, registrovaných léčivých přípravků s vhodným dávkováním a ve vhodných lékových formách pro léčbu onemocnění dětí v Evropské unii (EU).

Nedostatek pediatrických léčivých přípravků má několik příčin. Bylo by však přílišným zjednodušením klást farmaceutickým společnostem za vinu, že neprovádějí dostatečný výzkum a vývoj, aby přizpůsobily léčivé přípravky potřebám dětí. Neochota k činnosti v této oblasti byla po dlouhou dobu odrazem obecného sociálního a etického paradigmatu, podle kterého by děti měly být před klinickým výzkumem chráněny. Teprve v posledních dvou desetiletích došlo k posunu směrem k nynějšímu konsenzu, že lepší je děti chránit pomocí klinického výzkumu.

V důsledku ekonomických faktorů je pediatrický výzkum a vývoj jistě méně přitažlivý z hlediska dosažení přiměřené návratnosti investic. Děti nejsou homogenní podskupinou – zahrnují řadu subpopulací od novorozenců až po dospívající s rozdílnými biologickými a farmakologickými vlastnostmi. Pro organizace, jež v této oblasti působí, je výzkum přiměřený věku nákladnější a složitější.

Za situace, kdy specificky testované výrobky nejsou k dispozici, však zdravotnickým pracovníkům nezbývá, než přípravky používat mimo rozsah rozhodnutí o registraci, což s sebou nese nezanedbatelné riziko neúčinnosti nebo nežádoucích účinků. Taková situace byla v rozporu s obecným cílem zajistit vysoce kvalitní léčivé přípravky pro veškeré obyvatelstvo EU.

Aby se s tímto problémem vyrovnalo, zavádí nařízení systém povinností, odměn a pobídek a také horizontální opatření, jejichž cílem je zajistit řádný výzkum, vývoj a registraci léčivých přípravků v zájmu uspokojení léčebných potřeb dětí. Na rozdíl od nařízení o vzácných onemocněních[5], které se omezuje na poskytování různých pobídek, má pediatrické nařízení přímý dopad na výdaje společností na výzkum a vývoj. Aniž by zpochybňovalo klíčovou úlohu společností ve vývoji léčivých přípravků, nutí společnosti zvažovat možné pediatrické použití léčivých přípravků, jež vyvíjejí.

Hlavní cíle nařízení:

- zajistit vysoce kvalitní výzkum v oblasti vývoje léčivých přípravků pro děti,

---

o zkušenostech získaných na základě používání pediatrického nařízení, vypracovaná Evropskou agenturou pro léčivé přípravky a jejím Pediatrickým výborem), 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 Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 141/2000 ze dne 16. prosince 1999 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění, Úř. věst. L 18, 22.1.2000, s. 1.

- v průběhu času zajistit, aby většina léčivých přípravků užívaných dětmi byla výslovně registrována pro takové použití ve vhodných formách a složeních,
- zajistit dostupnost vysoce kvalitních informací o lécích užívaných dětmi.

Klíčová opatření, jež nařízení obsahuje:

- v rámci agentury EMA vytvořit odborný výbor – Pediatrický výbor,
- vyžadovat, aby společnosti v souladu se schválenými plány pediatrického výzkumu při podání žádosti o registraci léčivých přípravků a rozšíření řady stávajících patentově chráněných léčivých přípravků předkládaly údaje o použití daného léčivého přípravku u dětí,
- systém zproštění povinnosti tento požadavek splnit v případě léčivých přípravků, u nichž není pravděpodobné, že budou podávány dětem, a systém odkladů lhůt pro splnění tohoto požadavku, aby bylo zajištěno, že léčivé přípravky budou testovány u dětí pouze tehdy, je-li to bezpečné, a zabránilo se tomu, že tyto požadavky povedou ke zdržením při registraci léčivých přípravků pro dospělé,
- odměna za splnění tohoto požadavku ve formě šestiměsíčního prodloužení dodatkového ochranného osvědčení,
- u léčivých přípravků pro vzácná onemocnění odměna v podobě prodloužení výhradního práva na trhu, které se podle nařízení EU o vzácných onemocněních uděluje na deset let, o další dva roky,
- nový typ registrace – registrace pro pediatrické použití s cílem získat u nepatentovaných přípravků nové pediatrické indikace,
- opatření k co největšímu využití stávajících studií léčivých přípravků pro děti,
- soupis léčebných potřeb dětí v EU, což umožní cílený výzkum, vývoj a registraci léčivých přípravků,
- síť výzkumných pracovníků a hodnotících středisek v EU pro provádění požadovaného výzkumu a vývoje,
- systém bezplatného vědeckého poradenství pro výrobní odvětví, který zajišťuje agentura EMA,
- veřejná databáze pediatrických studií,
- poskytování finančních prostředků EU na výzkum s cílem napomáhat vývoji a registraci nepatentovaných léčivých přípravků pro děti.

Nařízení stanoví primární odpovědnost agentury EMA a jejího Pediatrického výboru, pokud jde o plány pediatrického výzkumu, udělování odkladů a zproštění povinností. To agentuře poskytuje významné rozhodovací pravomoci.

Provozní náklady pediatrického nařízení jsou zčásti pokryty příspěvkem z rozpočtu EU (viz tabulka 8), jelikož hlavní činnosti v rámci nařízení nejsou spojeny s výběrem poplatků. Za období let 2007–2012 činil příspěvek z rozpočtu EU více než 39 milionů EUR. Nefinanční formou přispívají i vnitrostátní příslušné orgány členských států, zejména uvolňováním svých pracovníků pro posuzování plánů pediatrického výzkumu (viz tabulka 12).

## 3. HLAVNÍ MILNÍKY PŘI PROVÁDĚNÍ NAŘÍZENÍ

Pro úspěšné provádění pediatrického nařízení bylo třeba přijmout doplňková opatření a provést doplňující kroky, jak je stanoveno v nařízení.

Agentura nařízení provedla včas. Pediatrický výbor byl řádně vytvořen, jeho první zasedání se uskutečnilo ve dnech 1.–2. července 2007 a od té doby se schází měsíčně. V září 2008 byly zveřejněny pokyny Komise k formě a obsahu žádostí týkajících se plánu pediatrického

výzkumu (článek 10)[6]. Agentura zavedla potřebné postupy a vytvořila databázi pro vědecké hodnocení plánů pediatrického výzkumu a pro přijímání rozhodnutí v rámci nařízení.

Po přijetí prováděcí strategie správní radou agentury EMA v roce 2008 byla v rámci agentury vytvořena Evropská síť pro pediatrický výzkum (Enpr-EMA), svou činnost zahájila v roce 2009 a od roku 2010 se schází pravidelně (článek 44).

Výsledky výzkumu všech stávajících použití léčivých přípravků u pediatrické populace v EU byly zveřejněny v prosinci 2010[7] (článek 42) a využity jako základ pro soupis léčebných potřeb (článek 43).

V březnu 2011 byla upravena databáze Evropské unie pro klinická hodnocení (EudraCT) a zpřístupněna veřejnosti prostřednictvím veřejné internetové stránky „clinicaltrialregister.eu“ pro poskytování informací souvisejících s protokolem pediatrického klinického hodnocení a s výsledky pediatrických hodnocení prováděných v rámci plánů pediatrického výzkumu nebo předložených podle článku 46. Informace o výsledcích by měly být k dispozici do konce roku 2013. Za tímto účelem Komise v roce 2009 zveřejnila pokyny k informacím o pediatrických klinických hodnoceních, které se mají zaznamenat do databáze EudraCT, a k informacím, které má zveřejnit agentura EMA[8]. V letech 2012 a 2013 následovaly další specifikace k vykazování a zveřejňování informací souvisejících s výsledky[9] a k formě údajů[10] (článek 41). Zadavatelé klinických hodnocení musí na základě potvrzujícího oznámení od agentury neprodleně předložit agentuře EMA veškeré výsledky pediatrických hodnocení bez ohledu na to, zda byla prováděna v EU nebo mimo EU, za účelem jejich zveřejnění na internetové stránce „clinicaltrialregister.eu“[11].

Nařízení Komise (ES) č. 658/2007[12] bylo v roce 2012 změněno[13] (článek 49) s cílem umožnit Komisi ukládat peněžité sankce za porušení pediatrického nařízení.

Pokud jde o označování léčivých přípravků pro pediatrické použití symbolem (článek 32), vyslovil se Pediatrický výbor v doporučení Komisi proti jeho používání, neboť rodiče nebo pečovatelé by nemuseli správně pochopit jeho přesný význam. Z tohoto důvodu Komise v roce 2008 informovala zúčastněné strany, že není schopna symbol zvolit.

Pokud jsou stávající léčivé přípravky v souladu s požadavky nařízení registrovány pro novou pediatrickou indikaci, musí držitel registrace přípravek s touto novou pediatrickou indikací do dvou let uvést na trh. Pro tento účel agentura v roce 2013 vytvořila registr[14] příslušných lhůt (článek 33).

Pediatrické nařízení bohužel dosud nebylo začleněno do Dohody o Evropském hospodářském prostoru, protože se EU a tři státy ESVO EHP– Island, Lichtenštejnsko a Norsko – nedokázaly shodnout na vhodných podmínkách přizpůsobení, zejména pokud jde o čl. 49 odst. 3 nařízení.

---

6 Sdělení Komise – Pokyny k formě a obsahu žádostí o schválení nebo úpravu plánu pediatrického výzkumu a žádostí o zproštění povinnosti nebo odklady, Úř. věst. C 243, 24.9.2008, s. 1.

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

8 Úř. věst. C 28, 4.2.2009, s. 1.

9 Pokyny Komise – Pokyny pro vykazování a zveřejňování informací souvisejících s výsledky klinických hodnocení v souvislosti s prováděním čl. 57 odst. 2 nařízení (ES) č. 726/2004 a čl. 41 odst. 2 nařízení (ES) č. 1901/2006, Úř. věst. C 302, 6.10.2012, s. 7.

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

11 https://www.clinicaltrialsregister.eu.

12 Nařízení Komise (ES) č. 658/2007 ze dne 14. června 2007 o pokutách za nesplnění některých povinností v souvislosti s registracemi udělenými podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004, Úř. věst. L 155, 15.6.2007, s. 10.

13 Nařízení Komise (EU) č. 488/2012 ze dne 6. června 2012, Úř. věst. L 150, 9.6.2012, s. 68.

14 Registr lhůt pro uvedení přípravků na trh (EMA/137292/2013).

## 4. HLAVNÍ VÝSLEDKY

### 4.1. Lepší a bezpečnější výzkum

Před vstupem pediatrického nařízení v platnost považovaly mnohé farmaceutické společnosti za svůj klíčový trh dospělou populaci. Výzkum možného použití přípravků pro dospělé u pediatrické populace byl často druhořadý nebo se o něm vůbec neuvažovalo. V souvislosti s povinnostmi, jež nařízení zavedlo, kdy jsou společnosti nuceny každý nový přípravek (pro dospělé) zkoumat z hlediska jeho možného pediatrického použití, se situace zcela změnila. Zásadní změnu v přístupu potvrzuje i zpětná vazba přicházející od společností: podniky nyní považují vývoj pro pediatrické účely za nedílnou součást celkového vývoje každého přípravku.

Požadavek vypracovat a projednat s Pediatrickým výborem plán pediatrického výzkumu, který by za běžných okolností měl být předložen nejpozději po dokončení humánních farmakokinetických studií u dospělých, nutí společnosti přemýšlet o pediatrickém použití dříve, aby se vyhnuly jakýmkoli zdržením v celkovém vývoji daného přípravku. Plán zahrnuje program výzkumu a vývoje, jehož cílem je zajistit údaje potřebných pro registraci pediatrických indikací.

Do konce roku 2012 schválila agentura 600 plánů pediatrického výzkumu (viz tabulka 1). Z toho 453 tvořily léčivé přípravky, které ještě nebyly v EU registrovány (článek 7), a v ostatních případech se jednalo o nové indikace pro patentově chráněné přípravky (článek 8) nebo registrace pro pediatrické použití (článek 30).

Tyto plány zahrnují celou řadu terapeutických oblastí. V popředí zájmu jsou endokrinologie, gynekologie a obory zabývající se plodností a metabolismem (11 %), infekční onemocnění (11 %) a onkologie (11 %), ale žádná konkrétní oblast nepřevládá (viz tabulka 3).

Aby mohly být při vývoji léčivých přípravků zohledněny nové informace, musí být schválené plány pediatrického výzkumu upravovány. Statistiky ukazují, že pro každý schválený plán bývá předloženo několik žádostí o úpravu (viz tabulka 2). K dnešnímu datu již výbor přijal více stanovisek k úpravám než k počátečnímu schválení plánů výzkumu.

Ze všech schválených plánů pediatrického výzkumu bylo ke konci roku 2012 dokončeno 33 (viz tabulka 4) a na jejich základě byly schváleny nové léčivé přípravky s indikací pro pediatrické použití.

#### *4.1.1. Finanční podpora výzkumu ze strany Evropské unie*

EU podporuje výzkum pediatrických léčivých přípravků prostřednictvím svého víceletého rámcového programu pro výzkum a technický rozvoj. V souladu s článkem 40 nařízení má Unie financovat výzkum nepatentovaných léčivých přípravků. Podpora je poskytována projektům, které úspěšně prošly vzájemným hodnocením prováděným nezávislými odborníky na základě výzev k podání návrhů, jež Komise pravidelně zveřejňuje. Aby se zajistilo, že finanční prostředky jsou směrovány do výzkumu nejpotřebnějších léčivých přípravků, schválil Pediatrický výbor seznam priorit v oblasti nepatentovaných účinných látek[15], jež vyžadují studie.

Až dosud bylo z finančních prostředků EU podpořeno 16 projektů zahrnujících nejméně 20 nepatentovaných účinných látek, přičemž výše celkové podpory dosáhla 80 milionů EUR (viz příloha III).

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

*4.1.2. Vědecké poradenství*

Žadatelé si mohou vyžádat od agentury EMA a/nebo od vnitrostátních příslušných orgánů vědecké poradenství k farmaceutickým, neklinickým nebo klinickým otázkám souvisejícím s vývojem léčivých přípravků. Vědecké poradenství je populární a úspěšný postup zodpovídání konkrétních otázek v kterékoli fázi procesu výzkumu a vývoje. Počet žádostí o bezplatné poradenství v oblasti pediatrie a pomoc při přípravě protokolu adresovaných pracovní skupině pro vědecké poradenství se po vstupu pediatrického nařízení v platnost značně zvýšil (viz tabulka 5), a to i přesto, že otázky farmaceutického, neklinického a klinického vývoje jsou rovněž diskutovány při projednávání plánů pediatrického výzkumu. Pro usnadnění spolupráce s Pediatrickým výborem byly v rámci agentury EMA vytvořeny jednotné postupy.

*4.1.3. Klinická hodnocení u dětí*

Léčivé přípravky pro použití u dětí musí být u pediatrické populace testovány ve vhodném složení, aby se zajistilo jejich bezpečné a účinné použití. Proto se všeobecně uznává, že pediatrické nařízení povede k většímu počtu klinických hodnocení u dětí. Údaje v databázi EudraCT zatím neukazují na nárůst pediatrických hodnocení. Jejich počet v období let 2006–2012 zůstával stálý, v průměru 350 hodnocení ročně s určitými výkyvy (viz tabulka 6). Je však třeba podotknout, že ačkoliv počet pediatrických hodnocení zůstával stálý, počet klinických hodnocení pro všechny populace se v období 2007 až 2011 snížil.

Až donedávna se působnost databáze EudraCT navíc omezovala na pediatrická hodnocení zahájená v EU. Údaje o pediatrických hodnoceních, jež tvoří součást plánu pediatrického výzkumu a jsou prováděna mimo EU, jsou veřejně dostupné teprve od jara 2011.

Dále je třeba poznamenat, že zahájení významné části klinických hodnocení zahrnutých do plánu pediatrického výzkumu bylo odloženo s cílem vyhnout se zpoždění při registraci odpovídajících přípravků pro dospělé. Dopad pediatrického nařízení v oblasti pediatrických hodnocení se tak v databázi EudraCT projeví až v dalších letech. Došlo však k zjevnému nárůstu počtu účastníků pediatrických studií, zejména ve věkové skupině od 0 do 23 měsíců, kteří před rokem 2008 nebyli do hodnocení zařazováni (viz tabulka 7). Skutečnost, že z výzkumu mohou nyní mít prospěch také novorozenci a kojenci, je velmi pozitivní, jelikož tato skupina populace byla až donedávna nejvíce opomíjena.

*4.1.4. Optimalizovaný rámec a koordinace*

Pediatrické nařízení posiluje komplexní systém odborných znalostí v oblasti pediatrie v EU. Klíčová je v této souvislosti úloha Pediatrického výboru, neboť v sobě spojuje vysokou úroveň odborných znalostí a způsobilosti.

Výbor přispívá k vědeckým pokynům zveřejňovaným agenturou EMA a až dosud zorganizoval 22 odborných seminářů k problematice vývoje léčivých přípravků pro děti.

V roce 2009 byla dále v rámci agentury EMA vytvořena Evropská síť pro pediatrický výzkum (Enpr-EMA). Před přijetím nařízení existovala podobně strukturovaná síť odborníků v oblastech, jako je pediatrická onkologie, avšak síť Enpr-EMA přináší přidanou hodnotu v podobě uceleného přístupu, neboť spojuje vnitrostátní a evropské sítě, výzkumné pracovníky a střediska se specifickými odbornými znalostmi při plánování a provádění vysoce kvalitních studií u dětí.

Otázkou však zůstává, zda se tato odbornost promítá do dostatečné schopnosti provádět v EU hodnocení za zvláštních výzkumných podmínek. V některých členských státech existují dobře rozvinuté sítě výzkumu schopné podpořit potřebný výzkum směřující ke splnění závazků obsažených v plánech pediatrického výzkumu, nicméně není tomu tak ve všech.

*4.1.5. Mezinárodní spolupráce*

Na mezinárodní úrovni agentura EMA rozvinula mezinárodní styky s agenturami pro léčivé přípravky ve Spojených státech, Kanadě a Japonsku. Zvlášť významná je spolupráce s Úřadem pro potraviny a léčiva USA, vzhledem k tomu, že Spojené státy již koncem 90. let dvacátého století přijaly právní předpis, který stimuloval vývoj léčivých přípravků pro pediatrické použití na základě kombinace pobídek a povinností. Na této spolupráci mají velký zájem i zúčastněné strany, neboť může poskytnout společnostem možnost, jak týmiž studiemi vyhovět právním předpisům v obou těchto regionech.

Agentura EMA se dále aktivně zapojuje do činnosti sítě pro regulaci pediatrických léčivých přípravků[16], která byla vytvořena v roce 2010 v rámci iniciativy Světové zdravotnické organizace Lepší léky pro děti.

## 4.2. Je k dispozici více léčivých přípravků pro děti

Za období 12 let (od roku 1995 do roku 2006) 108 z celkem 317 indikací 262 centrálně registrovaných léčivých přípravků zahrnovalo pediatrickou populaci. Od vstupu pediatrického nařízení v platnost bylo pro pediatrické použití zaregistrováno 31 ze 152 nových léčivých přípravků; 10 z nich splňovalo podmínky článku 7. Je to jen jeden z příkladů účinků nařízení, neboť tento počet v budoucnu pravděpodobně poroste, jelikož značný počet nových, již registrovaných léčivých přípravků je zařazen do plánu výzkumu, jehož dokončení bylo odloženo s cílem vyhnout se průtahům při registraci dotčeného přípravku pro dospělé. Vzhledem k tomu lze očekávat, že v nejbližších letech bude pro pediatrické použití registrováno mnohem více ze zmíněných 152 nových léčivých přípravků.

Každoroční zprávy o odložených pediatrických studiích registrovaných léčivých přípravků ukazují, že většina plánů pediatrického výzkumu probíhá podle plánu. Pediatrický výzkum se ubírá stejným tempem napříč terapeutickými oblastmi, jako je onkologie, očkovací látky a imunologie, revmatologie a transplantace.

Do konce roku 2011 bylo dále schváleno 72 nových pediatrických indikací pro již registrované léčivé přípravky, včetně 30 indikací (18 centrálně registrovaných) vzešlých z povinnosti stanovené v článku 8. Kromě toho bylo pro pediatrické použití zaregistrováno 26 nových lékových forem, včetně 18 přizpůsobených forem centrálně registrovaných léčivých přípravků.

Pokud jde o registraci pro pediatrické použití, byla až dosud udělena pouze jedna registrace. To je méně, než se původně předpokládalo.

Podrobný soupis centrálně registrovaných přípravků obsahuje příloha II.

– Odměny a pobídky

Jakmile je dotčený přípravek registrován nebo je provedena změna v informaci o přípravku, mohou společnosti, které splnily nařízením stanovené povinnosti, získat odměnu. Odměna je poskytována ve formě šestiměsíčního prodloužení dodatkového ochranného osvědčení stanoveného nařízením (ES) č. 469/2009[17] nebo, v případě léčivého přípravku pro vzácná onemocnění, ve formě prodloužení desetiletého období výhradního práva na trhu na dvanáct let.

---

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

17 Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 469/2009 ze dne 6. května 2009 o dodatkových ochranných osvědčeních pro léčivé přípravky, Úř. věst. L 152, 16.6.2009, s. 1). Toto nařízení je kodifikací nařízení Rady (EHS) č. 1768/92.

Zatím nebyly uděleny žádné odměny v oblasti vzácných onemocnění. V této souvislosti je třeba poznamenat, že některé společnosti stáhly označení přípravku pro vzácná onemocnění, aby získaly spíše než odměnu v oblasti vzácných onemocnění nárok na odměnu ve formě prodloužení dodatkového ochranného osvědčení, což se z ekonomického hlediska jeví jako zajímavější. Pokud jde o prodloužení dodatkového ochranného osvědčení, vnitrostátní patentové úřady v 16 členských státech do konce roku 2011 udělily šestiměsíční prodloužení pro 11 léčivých přípravků, což celkově vedlo k udělení více než 100 vnitrostátních dodatkových ochranných osvědčení.

Je nutno poukázat na to, že rozsudek Evropského soudního dvora hodnotu pediatrické odměny dále zvýšil, když jasně konstatoval, že doba platnosti původního osvědčení by mohla mít i negativní nebo nulovou hodnotu a po udělení pediatrického prodloužení by se mohla stát pozitivní[18].

### 4.3. Více informací o léčivých přípravcích používaných u dětí

S cílem zajistit lepší informace o používání léčivých přípravků u dětí vyžaduje článek 45 pediatrického nařízení, aby společnosti, které uchovávají údaje o bezpečnosti nebo účinnosti registrovaných přípravků u pediatrické populace, předložily tyto studie příslušným orgánům. Údaje tak je možné posoudit, a kde je to vhodné, doplnit do údajů o registrovaném přípravku. Také článek 46 nařízení vyžaduje, aby společnosti předkládaly nově získané pediatrické údaje.

Od roku 2008 bylo předloženo více než 18 000 zpráv o studiích týkajících se přibližně 2 200 léčivých přípravků, což dokazuje, že na úrovni společností je k dispozici velké množství pediatrických informací.

Tyto zprávy o studiích byly a i nadále jsou posuzovány příslušnými orgány díky rozsáhlému projektu sdílení práce (viz tabulky 10 a 11). U vnitrostátně registrovaných přípravků to vedlo ke zveřejnění hodnotících zpráv zahrnujících více než 140 účinných látek a ve značném množství případů k doporučením na provedení změn v souhrnech údajů o přípravku u registrovaných přípravků, což mělo za následek 65 skutečných změn. U centrálně registrovaných přípravků agentura do konce roku 2011 dokončila posouzení všech údajů předložených podle článku 45, které se týkaly 55 účinných látek v 61 centrálně registrovaných léčivých přípravcích. Na základě tohoto posouzení byly změněny souhrny údajů o přípravku u 12 léčivých přípravků.

## 5. ZÍSKANÉ ZKUŠENOSTI

### 5.1. Lepší přístup k léčbě

Jedním z cílů výslovně stanovených v pediatrickém nařízení je zvýšit počet přípravků, u nichž je prováděn výzkum, jsou vyvíjeny a registrovány pro použití u dětí, a snížit u pediatrické populace používání léčivých přípravků mimo rozsah rozhodnutí o registraci.

Tohoto výsledku lze nejlépe dosáhnout tak, že se společnostem uloží povinnost zavést plán pediatrického výzkumu pro každý nově vyvíjený přípravek nebo pro rozšíření řady již

[18] Věc C-125/10 *Merck Sharp & Dohme* v. *Deutsches Patent- und Markenamt*, ve Sbírce rozhodnutí dosud nepublikováno, bod 37: „Pokud by musela být žádost o DOO zamítnuta z důvodu, že výpočet podle čl. 13 odst. 1 nařízení č. 1768/1922 vede k negativní či nulové době platnosti, majitel základního patentu by nemohl získat prodloužení ochrany poskytované takovým patentem, i kdyby provedl veškeré studie podle schváleného plánu pediatrického výzkumu ve smyslu článku 36 nařízení č. 1901/2006. Takové zamítnutí by mohlo ohrozit užitečný účinek nařízení č. 1901/2006 a mohlo by mít za následek ohrožení cíle sledovaného tímto nařízením, tj. cíle spočívajícího v poskytnutí odměny za úsilí vynaložené pro účely vyhodnocení pediatrických účinků dotyčného léčivého přípravku.“

registrovaného přípravku, který je dosud patentově chráněn. Plán má – pod dozorem Pediatrického výboru – zajistit, aby byly vytvářeny potřebné údaje, na základě kterých budou pak stanoveny podmínky, po jejichž splnění může být léčivý přípravek registrován pro léčbu dětí. Od roku 2008 bylo schváleno více než 600 plánů pediatrického výzkumu. Avšak pouze menší část z nich byla splněna; převážná většina dosud probíhá. Důvodem jsou dlouhé cykly vývoje léčivých přípravků často trvající více než desetiletí, a téměř systematické odklady pediatrických studií. Vysoký počet odložených studií nebylo možné původně předpokládat, ale v současnosti je skutečností, jelikož u většiny dosud registrovaných léčivých přípravků začal program výzkumu a vývoje před vstupem nařízení v platnost. V důsledku toho nemohly být od počátku vývoje těchto přípravků vzaty v úvahu pediatrické požadavky.

Pediatrické nařízení sice vedlo k některým novým registracím, jež zahrnují pediatrické indikace, avšak regulační nástroj byl přijat nedávno a bude pravděpodobně trvat nejméně deset let, než bude možné zhodnotit jeho výsledky. V případě lékových forem je však pozitivní dopad již viditelný.

V této souvislosti se objevila kritika, že nařízení nezajišťuje průlom v oblastech zvláštní pediatrické potřeby, jako je pediatrická onkologie. Toto tvrzení souvisí se skutečností, že východiskem pro většinu plánů pediatrického výzkumu je probíhající program výzkumu a vývoje léčivého přípravku pro dospělé. Podstatným důsledkem tohoto přístupu je to, že tyto přípravky se v první řadě zaměřují na onemocnění dospělých. Jsou vyvíjeny v oblastech, kde existuje potřeba (nebo trh) u dospělé populace. Tato potřeba u starší populace nemusí nutně odpovídat potřebě pediatrické populace.

Nařízení navíc od povinností, jež ukládá, zprošťuje, pokud se onemocnění nebo podmínka, pro něž je konkrétní léčivý přípravek určen, vyskytuje pouze u dospělé populace. Tento legislativní přístup vytváří rozpor v případě nemocí, které jsou specifické a výlučné pro děti. Omezuje také pravomoci a možnosti Pediatrického výboru při přezkumu a schvalování plánů pediatrického výzkumu, pokud jde o oblast zaměření studií, kterou může výbor po objektivním a vědeckém posouzení dotčeného přípravku od žadatelů požadovat[19].

Tato omezení a tyto hranice musí být při hodnocení dopadu nařízení vzaty v úvahu. Dále je třeba vzít v úvahu i účinek nástrojů, jako je nařízení o vzácných onemocněních, vzhledem k tomu, že například všechny případy rakoviny u dětí jsou vzácnými onemocněními a vztahuje se na ně politický rámec EU pro vzácná onemocnění.

Celkově výsledky popsané v kapitole 4 této zprávy a řada přípravků s novými pediatrickými indikacemi ukazují, že po uplynutí tohoto prvního pětiletého období existují určité povzbudivé příznaky. Na komplexní odpovědi je však příliš brzo.

### 5.2. Koncepce registrace pro pediatrické použití: zklamání

Pediatrické nařízení zavedlo nový typ registrace – registraci pro pediatrické použití. Jako pobídka pro provádění výzkumu ohledně potenciálního pediatrického použití nepatentovaných léčivých přípravků, jež byly registrovány pro dospělé, tato registrace nabízí 8 let exkluzivity údajů a 10 let výhradního práva na trhu pro jakýkoli nový přípravek bez schválení vyvinutý výhradně pro použití u pediatrické populace. Hlavním cílem koncepce registrace pro pediatrické použití je tedy podpořit výzkum stávajících přípravků. Tento systém byl podpořen z finančních prostředků EU prostřednictvím rámcových programů EU pro výzkum a technický rozvoj.

Až dosud však byla udělena jen jedna registrace pro pediatrické použití, a několik málo dalších projektů v současnosti probíhá.

[19] Věc T-52/09 *Nycomed* v. *EMA*, dosud nepublikováno.

Ani výrobní odvětví, ani akademické sítě nevyužily tuto příležitost v takovém rozsahu, jak nařízení předpokládalo. Zdálo by se, že pobídka ve formě exkluzivity údajů a výhradního práva na trhu u těchto přípravků nefunguje nebo přinejmenším že tržní příležitosti v tomto odvětví jsou v současné době považovány za nedostatečné, aby převážily nad ekonomickými riziky, která jsou nutně spojená s farmaceutickým vývojem. Výzkumníci neprovádějí hodnocení u léčiv, které jsou již po léta na trhu. Zdá se, jako by se společnosti obávaly, že výhradní právo na trhu nezabrání tomu, že lékaři i nadále budou používat konkurenční přípravky se stejnými účinnými složkami mimo rozsah rozhodnutí o registraci a s nižšími náklady nebo že na úrovni lékáren bude docházet k nahrazování levnějšími formami pro dospělé. Vnitrostátní pravidla pro stanovení cen a náhradu nákladů v členských státech často neumožňují, aby byl v rámci jednání o cenách odměněn další výzkum potřebný pro získání registrace pro pediatrické použití[20].

S ohledem na tyto skutečnosti koncepce registrace pro pediatrické použití doposud nesplnila původní očekávání.

Agentura EMA bude v budoucnu přijímat také plány pediatrického výzkumu pro registraci pro pediatrické použití, jež budou zahrnovat pouze určité věkové skupiny, a nikoliv celou pediatrickou populaci. To může vyřešit určité výhrady, které v současnosti brzdí větší podporu koncepce registrace pro pediatrické použití.

### 5.3. Žádný dopad na vývoj léčivých přípravků pro dospělé

Studie provedené před přijetím nařízení upozorňovaly na teoretické riziko, že požadavky na výzkum přípravků pro děti by mohly prodloužit celkový proces vývoje[21]. Nařízení na toto riziko reagovalo přímo. Aby se předešlo jakýmkoli průtahům při registraci léčivých přípravků pro jiné populace, umožňuje udělit odklad pro zahájení nebo dokončení některých nebo všech opatření obsažených v plánu pediatrického výzkumu.

Zkušenosti ukazují, že odklad je široce využívaným nástrojem, což naznačuje, že riziko zpoždění při vývoji aplikací pro dospělé je minimální. Vyskytly se některé přechodné problémy v případech, kdy při vstupu nařízení v platnost byl program pro dospělé již zaveden, ale zdá se, že tyto problémy již byly vyřešeny.

Zpočátku byla vyjadřována obava, že některé společnosti by se mohly k vývoji nových indikací, lékových forem a nových cest podání na malých trzích a u přípravků s nízkým prodejem stavět odmítavě, aby se vyhnuly přijetí pediatrického závazku podle článku 8 nařízení. Pro takový účinek však neexistují žádné důkazy. Kromě toho lze také argumentovat tím, že takový účinek vyvažuje pobídka v podobě možného šestiměsíčního prodloužení dodatkového ochranného osvědčení, neboť s ohledem na ekonomickou hodnotu této pediatrické odměny mohla přimět společnosti k důkladnějšímu zkoumání výhod spojených s rozšířením řady patentovaných léčivých přípravků.

Zúčastněné strany z výrobního odvětví tvrdí, že ve zřídkavých případech v očekávání nebo v důsledku dalších nákladů a požadavků spojených s pediatrickým vývojem byl odložen nebo zrušen vývoj nových léčivých přípravků. Celkově však neexistují žádné důkazy pro to, že by nařízení mělo značný negativní dopad na vývoj přípravků pro jiné populace.

Existují spíše určité obavy, že požadavky tohoto nařízení mohou způsobit zpoždění v registraci přípravků s pouze pediatrickými indikacemi, neboť ještě více komplikují výzkum a vývoj a proces regulace přípravků, které se již přímo zaměřují na děti. Přidaná hodnota

[20] Viz výsledky veřejné konzultace provedené Komisí při přípravě této zprávy.

[21] Viz pracovní dokument útvarů Komise: Návrh nařízení Evropského parlamentu a Rady o léčivých přípravcích pro pediatrické použití a o změně nařízení Rady (EHS) č. 1768/92, směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004. Rozšířené posouzení dopadů. (KOM/2004/ 599/F).

předkládání plánu pediatrického výzkumu v těchto případech bude podrobněji posouzena ve zprávě, která bude předložena v roce 2017.

### 5.4. Využívání stávajících informací

Před přijetím pediatrického nařízení se široce spekulovalo o tom, kolik studií předloží farmaceutické společnosti v souladu s články 45 a 46. Skutečnost, že příslušné orgány obdržely více než 18 000 studií, svědčí o značném množství pediatrických informací, jež na úrovni společností existovaly.

Je ovšem pravdou, že ne všechny předložené informace splňovaly požadavky kladené v současnosti na vědecké údaje a klinický výzkum a že proces sdíleného vyhodnocování informací je dosti dlouhý a náročný na zdroje.

Nicméně ve srovnání s koncepcí registrace pro pediatrické použití se tento systém ukázal být úspěšnějším co do výsledků i pokud jde o doporučení a provádění změn v souhrnu údajů o přípravku u registrovaných přípravků. Při své veřejné konzultaci označila Komise články 45 a 46 za „skryté perly“ nařízení.

Přetrvávající nevýhodou je však neochota držitelů registrací souhrny údajů o přípravku dobrovolně aktualizovat. Nařízení ovšem obsahuje mechanismy pro překonání takové neochoty, neboť zmocňuje příslušné orgány, aby souhrny aktualizovaly samy a odpovídajícím způsobem upravily registraci. Navíc v souladu s článkem 23 směrnice 2001/83/ES[22] a článkem 16 nařízení (ES) č. 726/2004[23] jsou držitelé registrace povinni zajistit, že informace o přípravku budou udržovány v aktuálním stavu odpovídajícím současným vědeckým poznatkům. Upřednostněny by měly být kooperativní přístupy, avšak pokud společnosti nepřekonají své výhrady, bude možná nutné použít donucovací prostředky.

Celkově požadavky článků 45 a 46 poskytly účinný a vhodný nástroj pro shromažďování a hodnocení stávajících pediatrických studií.

### 5.5. Klinická hodnocení u dětí

Všeobecně se uznává, že pediatrické nařízení povede k většímu počtu klinických hodnocení u dětí, avšak že jeho cílů by mělo být dosaženo, aniž by byly děti vystavovány klinickým hodnocením, jež nejsou nezbytná.

Obzvláště citlivé jsou nejmladší podskupiny v pediatrickém věku, včetně novorozenců. Bude neustálou výzvou, aby při posuzování vhodnosti konkrétních klinických hodnocení nebo konkrétního nastavení studií v této věkové podskupině a při přijímání příslušných rozhodnutí byla nalezena správná rovnováha mezi léčebnými potřebami těchto věkových skupin a jejich mimořádnou zranitelností. Proto je trvale vyvíjena snaha zkoumat alternativní prostředky, např. použití metod extrapolace, modelování a simulace, aby se co nejvíce snížil počet subjektů studií. Pediatrický výbor aktivně přispívá k usnadnění tohoto vývoje a používání takových prostředků, včetně nekonvenční charakteristiky hodnocení.

Další otázkou je, jak předejít duplikaci hodnocení v rámci různých plánů pediatrického výzkumu předkládaných různými žadateli. Od společností zabývajících se vývojem přípravků v podobných oblastech může být v rámci schváleného plánu pediatrického výzkumu vyžadováno provádění studií s obdobnými parametry. Nanejvýš žádoucí by byly přístupy založené na spolupráci společností a v zřídkavých případech k nim i dochází, avšak často

[22] Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

[23] Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky, Úř. věst. L 136, 30.4.2004, s. 1.

narážejí na pochopitelnou neochotu společností sdílet údaje s konkurenty v raných fázích vývoje přípravků a podílet se na přímých srovnáních. Tato situace by mohla vést ke konkurenci mezi společnostmi při hledání výzkumných pracovníků a účastníků studií a k duplikaci hodnocení, jež z vědeckého a etického hlediska nejsou nezbytné.

Pediatrický výbor může v případech, kdy konkrétní léčivý přípravek nepřináší podstatnou léčebnou výhodu oproti stávající léčbě pediatrických pacientů, od požadavku pediatrického hodnocení upustit, včetně případů, kdy je daný přípravek již registrován (článek 11). Tato možnost však není schůdná v raných fázích vývoje přípravku, kdy výbor musí zajistit rovné zacházení a nediskriminační přístupy.

Klíčem k předcházení takovým hodnocením, jež nejsou nezbytná, je transparentnost ve vztahu k probíhajícím a dokončeným hodnocením. Situace je nadále sledována.

V neposlední řadě je v zájmu EU, aby byla pediatrická hodnocení vyplývající z plánů pediatrického výzkumu prováděna v rámci EU. Důvodem nejsou ani tak normy, podle kterých je hodnocení prováděno, vzhledem k tomu, že klinická hodnocení prováděná mimo EU musí splňovat etické a vědecké požadavky předpisů EU týkajících se klinických hodnocení[24], ale spíše skutečnost, že studie prováděné v EU mohou tamním pacientům umožnit rychlý přístup k inovačním léčivým přípravkům. Dosud není k dispozici dostatek údajů o vzájemném poměru mezi počtem pediatrických hodnocení prováděných v EU a mimo EU. Vzhledem k modernizovaným funkcím databáze EudraCT se však očekává, že v roce 2017 bude pro druhou zprávu k dispozici více údajů.

### 5.6. Šíření novinek – zpřístupnění nových informací pacientům a zdravotnickým pracovníkům

Má-li být nařízení úspěšné, není pouze nutné, aby byly shromážděny údaje o použití konkrétního přípravku u pediatrické populace, ale aby tyto údaje byly také vhodným způsobem sděleny dětským lékařům a ti je používali ve své každodenní práci ve prospěch svých pacientů.

V souvislosti s tím některé studie zveřejněné v lékařské literatuře poukazují na to, že praktičtí lékaři nevědí, jaké množství přípravků používaných mimo rozsah rozhodnutí o registraci je dětem ve skutečnosti předepisováno. Uvádí se rovněž, že návyky praktických lékařů při předepisování léčivých přípravků jsou často silně ovlivňovány spíše osobními zkušenostmi než informacemi o lécích pro pediatrické využití založenými na důkazech[25].

Tyto studie ve svých zobecňujících závěrech možná nevzaly v úvahu různorodost zdravotnických pracovníků, jejichž vnímavost je velmi různá v závislosti na prostředí, v němž pracují, a na konkrétní oblasti jejich specializace. Zároveň tyto postřehy možná poukazují na jednu z hlavních překážek, jež stojí v cestě dosažení cíle pediatrického nařízení.

Pro zvažování vhodných způsobů zajištění odpovídajícího toku informací jsou, jak se zdá, zvláště způsobilé vnitrostátní příslušné orgány a organizace pracovníků ve zdravotnictví. Některé členské státy již zavedly řadu nástrojů pro úspěšnou a efektivní komunikaci se zdravotnickými pracovníky, např. prostřednictvím pravidelných setkání, systémů pro distribuci informací po internetu nebo vnitrostátních lékopisů.

---

[24] Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků, Úř. věst. L 121, 1.5.2001, s. 34.

[25] Zpráva pro Evropskou komisi za pětileté období (viz poznámka pod čarou č. 3), s. 41.

## 5.7. Je zátěž větší než odměny?

Pediatrické nařízení se svými povinnostmi týkajícími se výzkumu přípravků pro dětské použití bezpochyby představuje pro farmaceutické společnosti značnou dodatečnou zátěž. Tento přístup však byl přijat proto, že se ukázalo, že tržní síly samy o sobě nestačí, aby stimulovaly přiměřený výzkum.

Nařízení vyžaduje, aby společnosti předkládaly plány pediatrického výzkumu v rané fázi vývoje přípravků. Výzkum některých účinných látek však v pozdějších fázích může být zastaven, pokud pozdější studie neprokážou příslušný potenciál z hlediska bezpečnosti a účinnosti daného přípravku. Na každý úspěšný registrovaný léčivý přípravek připadá mnoho jiných, které daného cíle nedosáhly.

Ne všechny schválené plány pediatrického výzkumu tudíž budou dokončeny, neboť společnosti mohou rozhodnout o zastavení odpovídajícího vývoje pro dospělé. Je příliš brzy na získání spolehlivých statistických údajů, jež prokážou vzájemný poměr mezi dokončenými a nedokončenými plány pediatrického výzkumu, ale ne všechny schválené plány v současných podmínkách nakonec povedou ke schválenému léčivému přípravku s pediatrickou indikací.

Z hlediska konečného výsledku to zahrnuje určité nadbytečné úsilí při shromažďování a kontrole plánů pediatrického výzkumu. To, do jaké míry je toto úsilí vyváženo prospěchem vyplývajícím z předkládání plánů v raných fázích výzkumu, což zajišťuje, že pediatrický vývoj hladce zapadá do celkového vývoje přípravků, vyžaduje další sledování.

Jiným znepokojivým prvkem je velký počet úprav plánů pediatrického výzkumu. Čísla, jak se zdá, svědčí o tom, že téměř všechny plány musí být nejméně jedenkrát upraveny. Z koncepčního hlediska se ovšem nejedná o žádné překvapení vzhledem k tomu, že plány pediatrického výzkumu jsou vzhledem k délce vývoje léčivých přípravků pro dospělé a jejich pediatrického vývoje a k uděleným značným odkladům předkládány v rané fázi. Plán výzkumu a vývoje je s ohledem na první výsledky často nutné přizpůsobit nebo upravit. K úpravám mohou vést i problémy spojené s náborem pracovníků nebo nezbytné změny v charakteristice hodnocení. Uznává se, že podstatné změny nebo úpravy plánů musí být projednány s Pediatrickým výborem, avšak u menších změn je to méně očividné. V této souvislosti byla opakovaně kritizována úroveň podrobnosti vyžadovaná agenturou EMA. V posledních pěti letech agentura EMA a její Pediatrický výbor vyvinuly úsilí, aby byla v plánu zaručena určitá flexibilita umožňující vymezit určitý manévrovací prostor s ohledem na nejistoty ohledně určitých parametrů hodnocení.

Komise má v každém případě v úmyslu přezkoumat své sdělení k formě a obsahu žádostí o schválení nebo úpravu plánu pediatrického výzkumu tak, aby byly zohledněny získané zkušenosti, jakož i značný počet žádostí o změnu.

Jako pozitivní lze uvést, že společnosti žádají o odměny, které nařízení poskytuje, především o šestiměsíční prodloužení dodatkového ochranného osvědčení, a které byly zavedeny ve snaze vyvážit dodatečnou zátěž. Ekonomická hodnota odměny závisí na obratu příslušného přípravku. V případě úspěšných přípravků (tzv. blockbuster) se může jednat o značnou částku, zatímco u nadstandardních přípravků je efekt malý.

Hloubkové hodnocení ekonomického dopadu bude obsahovat zpráva, která bude zveřejněna v roce 2017, z níž bude možné vyvodit závěry ohledně poměru mezi zátěží a odměnami a ohledně prospěšnosti pro lidské zdraví.

## 6. VÝHLED – ČEKÁ NÁS ŠŤASTNÝ KONEC?

Tato zpráva má název „Lepší léky pro děti – od koncepce ke skutečnosti“. Čtenář může namítnout, že vzhledem k výše uvedenému hodnocení by bylo vhodnější doplnit otazník. Na konečné závěry je zjevně ještě příliš brzy. I přes více než pětileté zkušenosti bude skutečný dopad nařízení na zdraví dětí patrný teprve později, až budou shromážděny zkušenosti za delší období.

Přesto lze pozorovat povzbudivé náznaky. Pediatrický vývoj je dnes pevnější součástí celkového vývoje léčivých přípravků v EU. Byla zaregistrována a pacientům zpřístupněna řada nových přípravků s pediatrickými indikacemi a v lékových formách, které jsou přiměřené věku dítěte. Velký počet schválených plánů pediatrického výzkumu ukazuje, že další přípravky jsou na cestě.

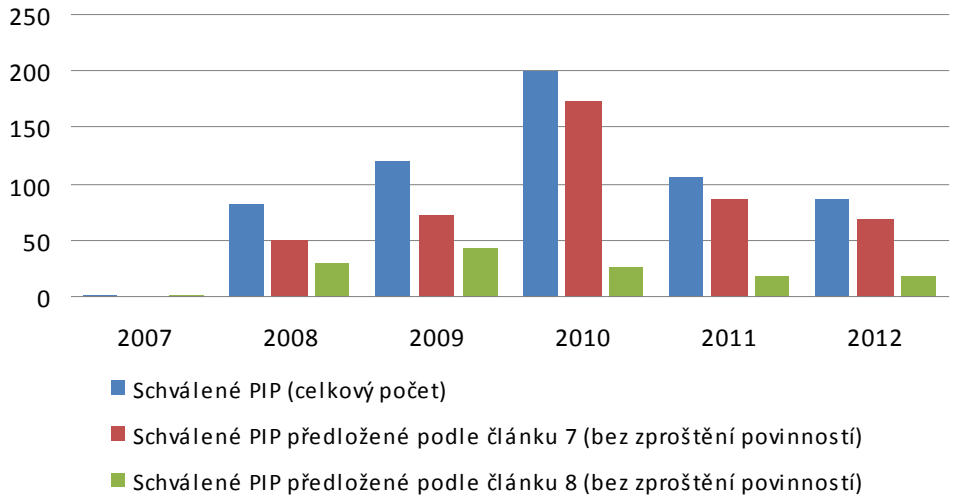
Je však třeba podotknout, že by bylo chybou očekávat, že nařízení může vyřešit všechny problémy. Přesto však představuje významnou hnací sílu zlepšování situace mladých pacientů.

V neposlední řadě se v posledních pěti letech projevila i určitá slabá místa a nedostatky. Jejich dopad na celkové výsledky nařízení je nutno pečlivě sledovat. Na základě výše uvedených opatření hodlá Komise spolu s agenturou EMA současné provádění zlepšit.

I když lepší léky pro děti nejsou ještě realitou, mělo by být ambicí všech zúčastněných stran, aby tento právní předpis přinesl dětem větší prospěch, a aby se tudíž diskuse ve zprávě, jež bude zveřejněna v roce 2017, mohla zaměřit ne na to, zda za název zprávy patří otazník, ale na to, zda by si nezasluhoval spíše vykřičník .

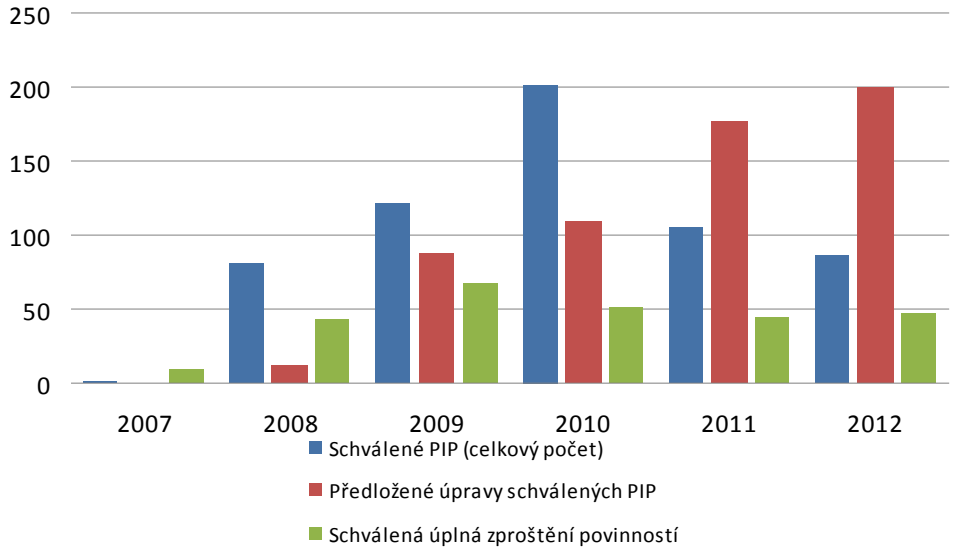
## PŘÍLOHA I – Číselné údaje a tabulky

**Tabulka 1**: Schválené plány pediatrického výzkumu (PIP) v letech 2007–2012



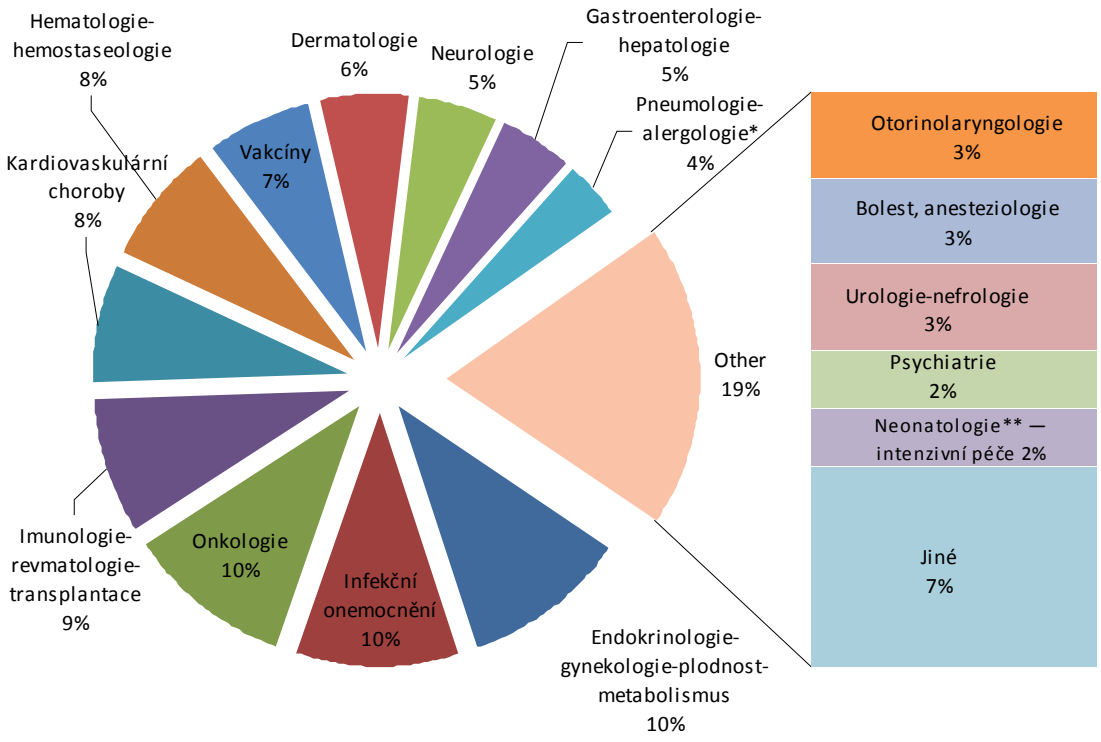

Zdroj: Pediatrická databáze agentury EMA. Počet schválených PIP odpovídá rozhodnutím agentury EMA.

**Tabulka 2**: Schválené plány pediatrického výzkumu (PIP) v porovnání s úplným zproštěním povinností a úpravami v letech 2007–2012



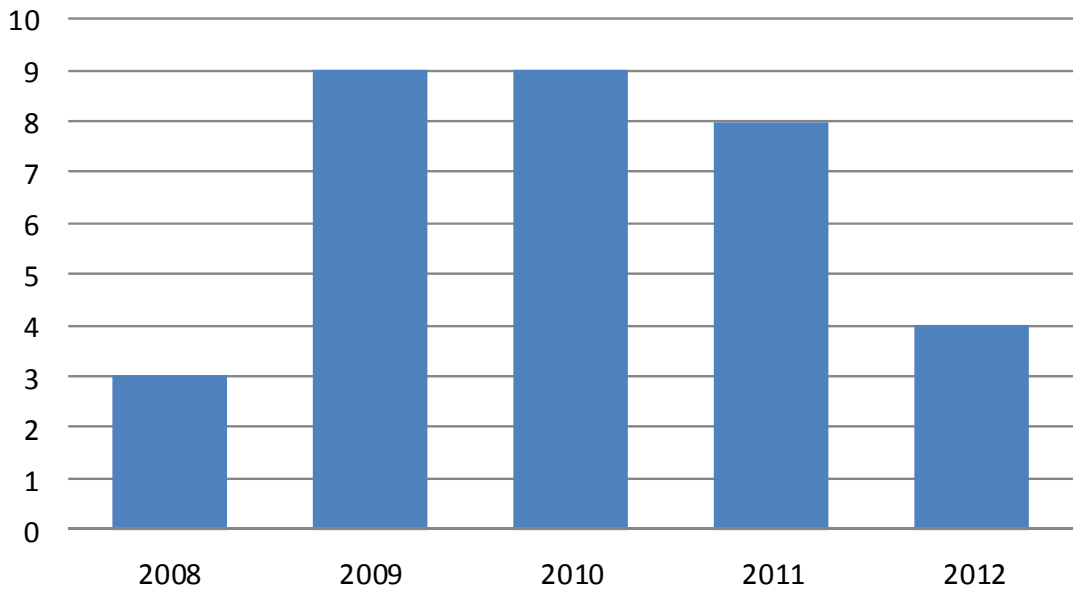

Zdroj: Pediatrická databáze agentury EMA. Počet schválených PIP a zproštění povinností odpovídá rozhodnutím agentury EMA.

**Tabulka 3**: Léčebné oblasti, kterých se týkají plány pediatrického výzkumu (2007–2011)



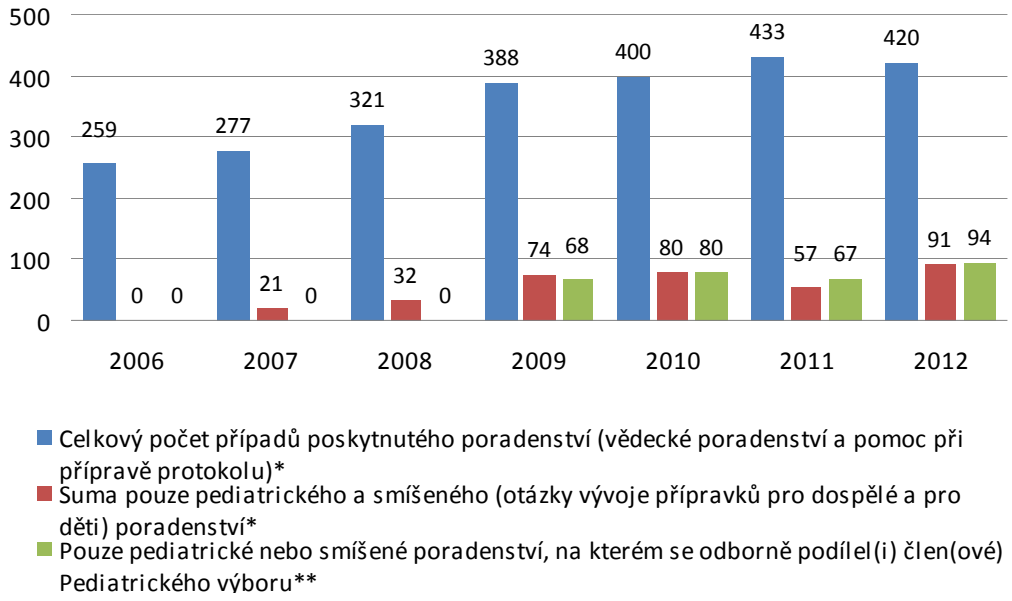

Zdroj: Pediatrická databáze agentury EMA. * Kromě alergenů. ** Žádosti, které se výhradně týkají použití u novorozenců.

**Tabulka 4**: Počet stanovisek k souladu přijatých Pediatrickým výborem za rok




Zdroj: Pediatrická databáze agentury EMA.

**Tabulka 5**: Vědecké poradenství a pomoc při přípravě protokolu, včetně následného sledování (poskytnuté poradní vědeckou skupinou agentury EMA a Výborem pro humánní léčivé přípravky, ročně)




Zdroj: Databáze agentury EMA. * Rok zaslání poradenského dopisu. ** Rok zahájení postupu.

**Tabulka 6**: Pediatrická klinická hodnocení podle roku registrace

| | **2005** | **2006** | **2007** | **2008** | **2009** | **2010** | **2011** | **2012** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pediatrická hodnocení (počet) | 254 | 316 | 355 | 342 | 404 | 379 | 334 | 332 |
| Pediatrická hodnocení, která jsou součástí schváleného PIP* | 2 | 1 | 2 | 6 | 16 | 30 | 76 | 76 |
| Podíl pediatrických hodnocení, která jsou součástí schváleného PIP, na celkovém počtu pediatrických hodnocení* | 1 % | 0 % | 1 % | 2 % | 4 % | 8 % | 23 % | 23 % |
| Celkový počet hodnocení (dospělí a/nebo děti) | 3 350 | 3 979 | 4 749 | 4 512 | 4 445 | 4 026 | 3 809 | 3 698 |
| Podíl pediatrických hodnocení na celkovém počtu hodnocení | 8 % | 8 % | 7 % | 8 % | 9 % | 10 % | 9 % | 9 % |

Zdroj: Databáze EudraCT pomocí předdefinovaného dotazu, který byl zadán dne 6. března 2013, přičemž v případě, že hodnocení bylo prováděno ve více členských státech, bylo započítáno pouze první registrované hodnocení.

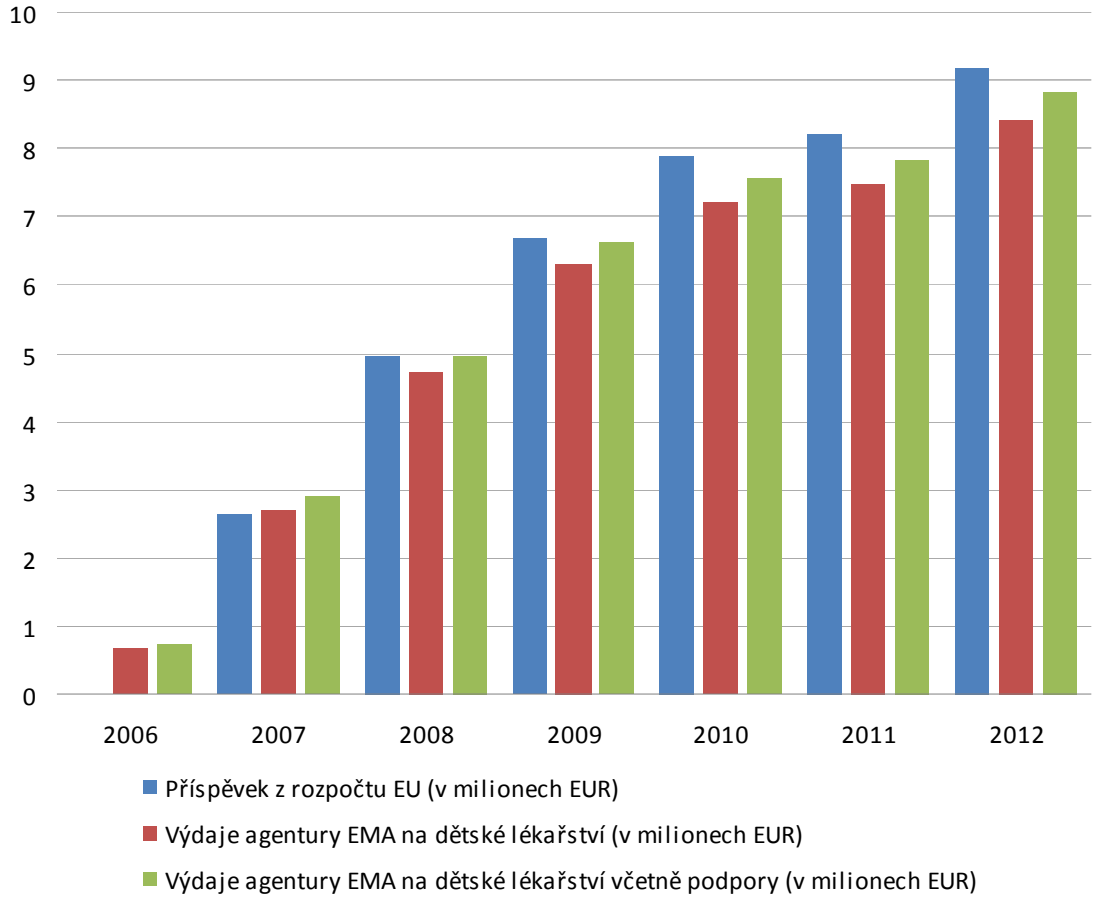
* Tato dílčí informace vyžaduje, aby zadavatelé použili formulář žádosti o klinické hodnocení, který byl k dispozici až od listopadu 2009, pro účely použití s verzí 8 databáze EudraCT (dostupná od roku 2011).

**Tabulka 7**: Počet dětí zařazených klinických hodnocení

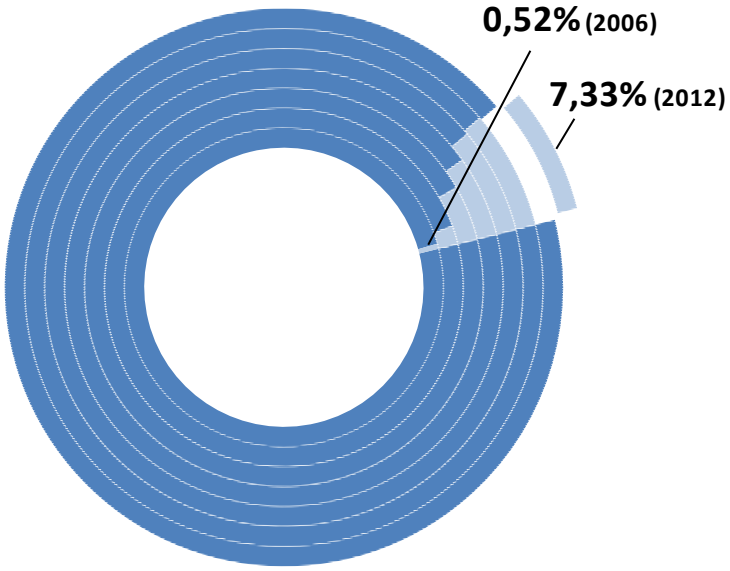
| Počet subjektů | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Předčasně narození novorozenci | 0 | 0 | 0 | 207 | 82 | 2 281 | 1 712 |
| Novorozenci | 0 | 0 | 5 | 64 | 169 | 1 105 | 1 172 |
| Kojenci a batolata | 330 | 21 | 20 | 59 | 351 | 2 788 | 3 141 |
| Děti | 2 142 | 181 | 200 | 2 230 | 2 055 | 10 325 | 20 677 |
| Dospívající | 368 | 111 | 205 | 1 577 | 2 861 | 9 054 | 13 193 |
| **Výše uvedení celkem** | **2 840** | **313** | **430** | **4 137** | **5 517** | **25 553** | **39 895** |
| Pro srovnání: počet pediatrických hodnocení | 316 | 355 | 342 | 404 | 379 | 334 | 332 |

Zdroj: : Databáze EudraCT pomocí předdefinovaného dotazu, který byl zadán dne 6. března 2013, upraveno vyloučením studií o „imunologických léčivých přípravcích“.

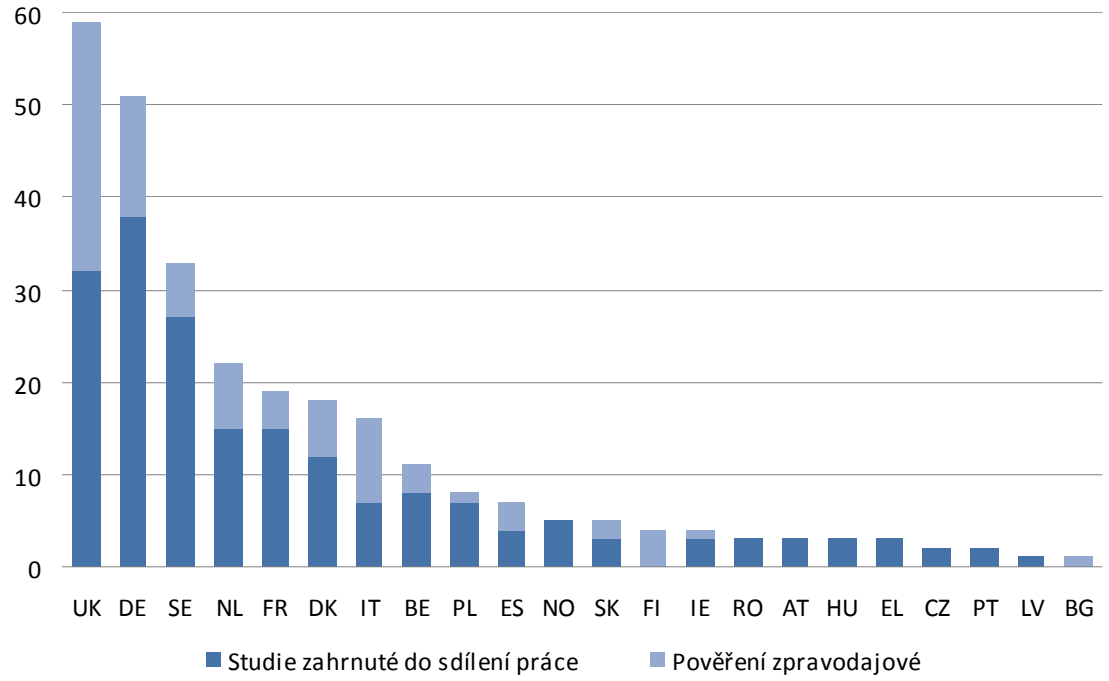
**Tabulka 8**: Příspěvek z rozpočtu EU na výdaje spojené s pediatrickým nařízením a činností agentury EMA



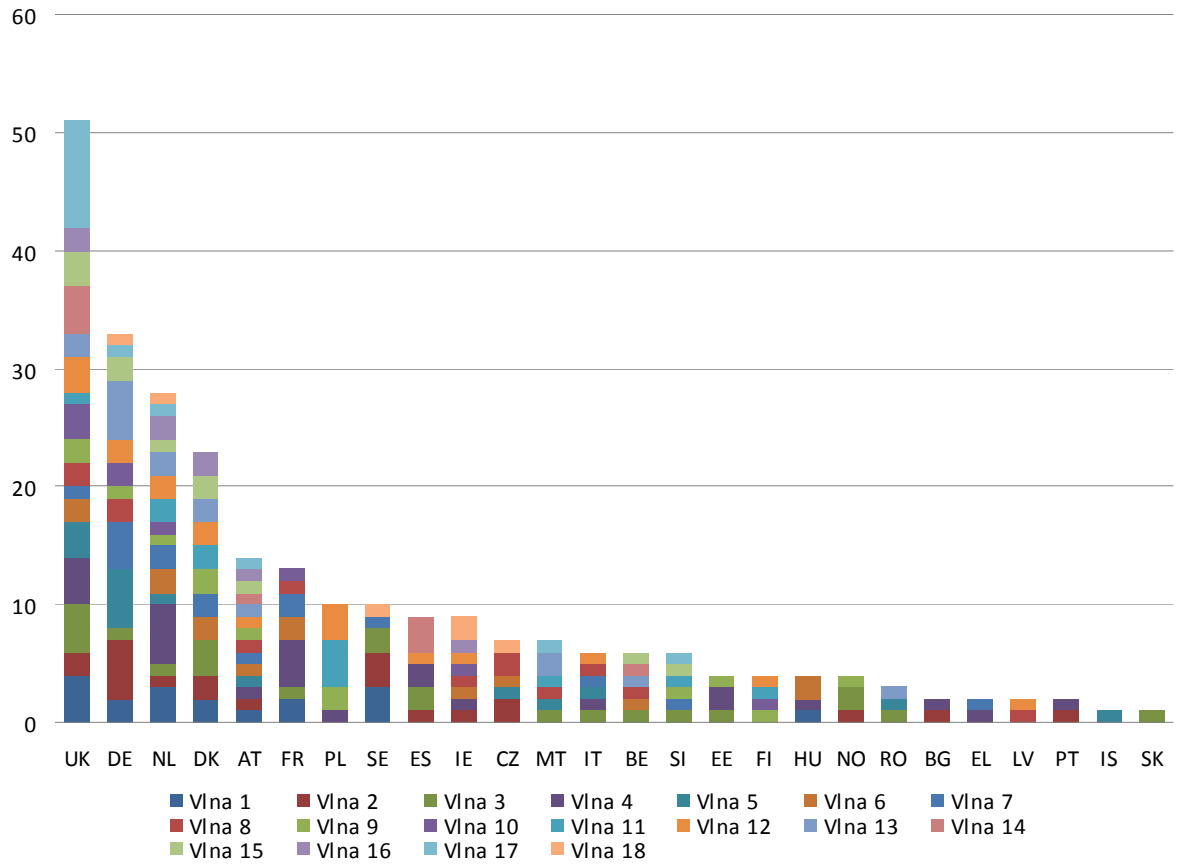
**Tabulka 9**: Podíl lidských zdrojů Evropské agentury pro léčivé přípravky pracujících v pediatrické oblasti od roku 2006 (vnitřní kruh) do roku 2012 (vnější kruh)



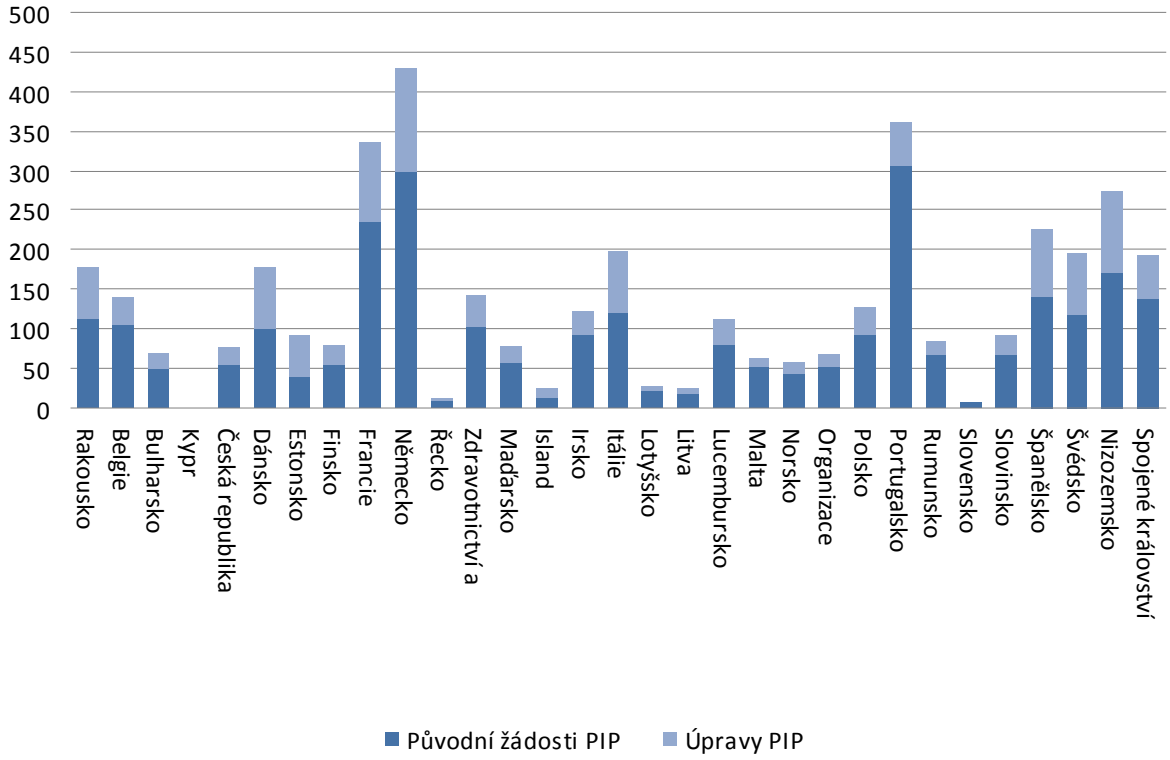
**Tabulka 10**: Členské státy působící jako zpravodajové pro posouzení studií předložených v souladu s článkem 46 (postupy pro sdílení pediatrické práce)




**Tabulka 11**: Členské státy působící jako zpravodajové pro posouzení studií předložených v souladu s článkem 45 (postupy pro sdílení pediatrické práce)



**Tabulka 12**: Členské státy působící jako zpravodajové / vzájemní hodnotitelé v postupech Pediatrického výboru agentury EMA (původní PIP / zproštění povinností nebo úprava schváleného PIP)




## PŘÍLOHA II – Podrobný soupis léčivých přípravků, které byly centrálně registrovány pro pediatrické použití od vstupu pediatrického nařízení v platnost

**Tabulka 13**: Léčivé přípravky registrované centrálně od roku 2007, jež zahrnují pediatrickou indikaci

| Účinná látka (látky) | Obchodní název | Rok registrace | Požadavek na splnění pediatrického nařízení při první registraci? | Indikace je pouze pediatrická, nebo „smíšená" (pro dospělou a pediatrickou populaci)? |
|---|---|---|---|---|
| Retapamulinum | Altargo | 2007 | ne | smíšená |
| Nelarabinum | Atriance | 2007 | ne | smíšená |
| Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] | Cervarix | 2007 | ne | smíšená |
| Hydroxokobalaminum | Cyanokit | 2007 | ne | smíšená |
| Idursulfasum | Elaprase | 2007 | ne | smíšená |
| Gadoversetamidum | Optimark | 2007 | ne | smíšená |
| Betainum anhydricum | Cystadane | 2007 | ne | smíšená |
| Stiripentolum | Diacomit | 2007 | ne | pouze pediatrická |
| Mecaserminum | Increlex | 2007 | ne | pouze pediatrická |
| Rufinamidum | Inovelon | 2007 | ne | smíšená |
| Hydroxycarbamidum | Siklos | 2007 | ne | smíšená |
| Immunoglobulinum humanum normale (ivig) | Flebogamma DIF | 2007 | ne | smíšená |
| Fluticasoni furoas | Avamys | 2008 | ne | smíšená |
| Immunoglobulinum humanum normale | Privigen | 2008 | ne | smíšená |
| Lacosamidum | Vimpat | 2008 | ne | smíšená |

| Účinná látka (látky) | Obchodní název | Rok registrace | Požadavek na splnění pediatrického nařízení při první registraci? | Indikace je pouze pediatrická, nebo „smíšená" (pro dospělou a pediatrickou populaci)? |
|---|---|---|---|---|
| Micafunginum | Mycamine | 2008 | ne | smíšená |
| Sapropterinum | Kuvan | 2008 | ne | smíšená |
| Sugammadexum | Bridion | 2008 | ne | smíšená |
| Tocofersolanum d-alfa-tocoferolum-polyethylenglykol sukcinát | Vedrop | 2009 | ne | pouze pediatrická |
| Mifamurtidum | Mepact | 2009 | ne | smíšená |
| Rilonaceptum | Rilonacept Regeneron | 2009 | ne | smíšená |
| Tacrolimusum | Modigraf | 2009 | ne | smíšená |
| Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná) | Synflorix | 2009 | ne | pouze pediatrická |
| Canakinumabum | Ilaris (PIP dosud nedokončený) | 2009 | ano | smíšená |
| Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13-valentní, adsorbovaná) | Prevenar 13 (PIP dosud nedokončený) | 2009 | ano | pouze pediatrická |
| Konjugovaná vakcína proti meningokokům skupin A, C, W135 a Y | Menveo | 2010 | ano | smíšená |
| Velaglucerasum alfa | VPRIV (PIP dosud nedokončený) | 2010 | ano | smíšená |
| Vakcína proti chřipce (živá atenuovaná, nosní) | Fluenz (zproštění povinností) | 2011 | ano* | pouze pediatrická |
| Inhibitor C1, lidský | Cinryze (PIP dosud nedokončený) | 2011 | ano | smíšená |
| Dihydroartemisinin / piperaquini fosfas | Eurartesim (PIP dosud nedokončený) | 2011 | ano | smíšená |
| Midazolamum | Buccolam | 2011 | ano (registrace pro pediatrické použití) | pouze pediatrická |
| Everolimusum | Votubia (PIP dosud nedokončený) | 2011 | ano | smíšená |
| Tobramycinum | Tobi Podhaler (PIP dosud nedokončený) | 2011 | ano | smíšená |
| Nomegestrolum / estradiolum | Ioa, Zoely | 2011 | ano | smíšená |
| Colistimethatum natricum | Colobreathe | 2012 | ano | smíšená |
| Mercaptopurinum | Xaluprine | 2012 | ne | smíšená |
| Catridecacogum | NovoThirteen | 2012 | ano | smíšená |
| Efavirenzum | Efavirenz Teva | 2012 | ne | smíšená |
| Ivacaftorum | Kalydeco | 2012 | ano | smíšená |
| Desloratadinum | Desloratadine ratiopharm | 2012 | ne | smíšená |
| Desloratadinum | Desloratadine | 2012 | ne | smíšená |

| Účinná látka (látky) | Obchodní název | Rok registrace | Požadavek na splnění pediatrického nařízení při první registraci? | Indikace je pouze pediatrická, nebo „smíšená" (pro dospělou a pediatrickou populaci)? |
|---|---|---|---|---|
| | Actavis | | | |
| Perampanelum | Fycompa | 2012 | ano | smíšená |

**Tabulka 14**: Seznam centrálně registrovaných léčivých přípravků, u kterých byla léčebná indikace rozšířena nebo upravena pro pediatrickou populaci

| Účinná látka (látky) | Obchodní název | Datum | Předmět rozšíření |
|---|---|---|---|
| Levetiracetamum | Keppra | 2007/ 2009 | Rozšíření indikace jako přídatná terapie při léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů (PGTC) u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií; rozšíření indikace o přídatnou léčbu parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dětí od 1 měsíce do <4 let |
| Pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná | Prevenar | 2007 | Rozšíření indikace o nové informace týkající se účinnosti proti onemocněním vyvolaným *Streptococcus pneumoniae* sérotypů 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F při otitis media; rozšíření indikace z aktivní imunizace proti pneumonie s bakteremií na aktivní imunizaci proti pneumonii |
| Infliximabum | Remicade | 2007 | Rozšíření indikace o léčbu těžké aktivní Crohnovy choroby u dětí ve věku 6 až 17 let |
| Darbepoetinum alfa | Aranesp | 2007 | Rozšíření indikace u pacientů s chronickým selháním ledvin, kteří omezili užívání Nespo, o pediatrické subjekty ve věku ≥ 11 let |
| Fosamprenavirum | Telzir | 2007 | Rozšíření indikace Telziru v kombinaci s ritonavirem k terapii dospělých infikovaných virem lidské imunodeficience typu 1 (HIV 1) v kombinaci s jinými antiretrovirovými léčivými přípravky o pediatrické populace |
| Lamivudinum / zidovudinum | Combivir | 2007 | Rozšíření indikace o pediatrické pacienty a nahrazení potahovaných tablet potahovanými tabletami s půlící rýhou |
| Desloratadinum | Aerius | 2007 | Rozšíření indikace z „chronické idiopatické urtikárie" na „urtikárii" |
| Insulinum glulisinum | Apidra | 2007 | Rozšíření indikace o děti starší 6 let na základě dvou pediatrických studií |
| Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná) | Gardasil | 2008 | Rozšíření indikace o prevenci vaginálních dysplastických lézí vysokého stupně (VaIN 2/3) |
| Adalimumabum | Humira | 2008/ 2011 | Rozšíření indikace o léčbu aktivní polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dospívajících ve věku 13 až 17 let; rozšíření indikace o léčbu aktivní polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u pediatrické populace ve věku 4 až 12 let |
| Caspofunginum | Cancidas | 2008 | Rozšíření indikace o pediatrickou populaci |
| Etanerceptum | Enbrel | 2008/ 2011 | Rozšíření indikace o léčbu chronické těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících ve věku od 6 let, kteří dostatečně nereagovali na léčbu nebo netolerují jinou |

| Účinná látka (látky) | Obchodní název | Datum | Předmět rozšíření |
|---|---|---|---|
| | | | celkovou terapii nebo fototerapii;<br>rozšíření indikace o nižší věkové rozpětí u polyartikurální juvenilní idiopatické artritidy z „ve věku od 4 let" na „ve věku od 2 let" |
| Miglustatum | Zavesca | 2009 | Rozšíření indikace o léčbu progredujících neurologických projevů u dospělých a dětských pacientů s Niemann-Pickovou chorobou typu C |
| Tacrolimusum | Protopic | 2009 | Rozšíření indikace o „udržovací léčbu" po provedení jedné studie u dospělých pacientů a jedné u pediatrických pacientů |
| Tipranavirum | Aptivus | 2009 | Rozšíření indikace o léčbu infekce virem HIV-1 u již dříve vysoce léčených mladistvých ve věku 12 let a více s virem rezistentním k četným inhibitorům proteázy |
| Omalizumabum | Xolair | 2009 | Rozšíření indikace pro děti ve věku 6 až <12 let jako přídatná léčba ke zlepšení kontroly alergického astmatu |
| Aripiprazolum | Abilify | 2009 | Rozšíření indikace o léčbu schizofrenie u dospívajících ve věku 15 let a starších |
| Peginterferon alfa-2b | PegIntron | 2009 | Rozšíření indikace kombinovaná terapie peginterferonem alfa-2b a ribavirinem o léčbu pediatrické populace |
| Ribavirinum | Rebetol | 2009 | Rozšíření indikace kombinovaná terapie peginterferonem alfa-2b a ribavirinem o léčbu pediatrické populace |
| Abataceptum | Orencia | 2010 | Rozšíření indikace o léčbu středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u pediatrických pacientů od 6 let, kteří dostatečně nereagovali na předchozí léčbu jedním nebo více nemoc modifikujících antirevmatických léčivých přípravků (DMARDs – disease-modifying anti-rheumatic drugs) včetně methotrexátu (MTX) anebo alfa inhibitoru tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) |
| Atazanaviri sulfas | Reyataz | 2010 | Rozšíření indikace pro tobolky Reyataz o léčbu HIV-1 infikovaných dětí a dospívajících ve věku 6 let a starších v kombinaci s jinými antiretrovirovými léčivými přípravky |
| Vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (živá) | M-M-RVAXPRO | 2010 | Rozšíření indikace o podávání zdravým dětem od 9 měsíců věku |
| Nitrogenii oxidum | Inomax | 2011 | Rozšíření indikace o léčbu perioperační a postoperační plicní hypertenze u dětí ve spojení s operací srdce |
| Tenofoviri disoproxili fumaras | Viread | 2011 | Změna indikace na základě výsledků studie o bezpečnosti a účinnosti při léčení již léčených dospívajících ve věku 12 až 18 let |
| Paliperidonum | Invega | 2011 | Rozšíření indikace o léčbu psychotických nebo manických symptomů schizoafektivní poruchy |
| Sildenafilum | Revatio | 2011 | Rozšíření indikace o léčbu pediatrických pacientů ve věku 1 – 17 let s plicní arteriální hypertenzí |
| Immunoglobulinum humanum normale (ivig) | Kiovig | 2011 | Rozšíření indikace o léčbu multifokální motorické neuropatie a hypogamaglobulinémie u pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk u dospělých a dětí |
| Tocilizumabum | Roactemra | 2011 | Rozšíření indikace o léčbu aktivní systémové juvenilní idiopatické artritidy u pacientů ve věku 2 let a starších, kteří nedostatečně odpovídali na předchozí léčbu NSAID a systémovými kortikoidy |
| Pneumokoková | Synflorix | 2011 | Rozšíření indikace zvýšením horní věkové hranice |

| Účinná látka (látky) | Obchodní název | Datum | Předmět rozšíření |
|---|---|---|---|
| polysacharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná) | | | kojenců a dětí ze 2 let na 5 let |
| Insulinum detemirum | Levemir | 2011 | Rozšíření indikace jako doplňková léčba k léčbě liraglutidem;<br>rozšíření indikace na děti ve věku 2–5 let |
| Eculizumabum | Soliris | 2011 | Rozšíření indikace o atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS). V oddíle 4.2 bylo u léčby aHUS u dospělých a dětí rovněž přidáno doporučení na další očkování a profylaxi antibiotiky |
| Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 16, 18] (rekombinantní, adjuvovaná, adsorbovaná) | Cervarix | 2011 | Rozšíření indikace na děti ve věku od 9 let |
| Etanerceptum | Enbrel | 2012 | Rozšíření indikace pro juvenilní idiopatickou artritidu (JIA) u dětí a dospívajících ve věku od 2 let s rozvinutou oligoartritickou JIA, dospívající ve věku od 12 let s entesitidou a dospívající ve věku od 12 let s psoriatickou artritidou |
| Vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám a planým neštovicím (živá) | Proquad | 2012 | Rozšíření věkového rozpětí v indikaci na děti od 9 měsíců věku za zvláštních podmínek, tj. při vypuknutí epidemie |

Podrobnější soupis, včetně informací o vnitrostátně registrovaných přípravcích a nových cestách podávání nebo nových lékových formách najdete v příloze II „Zprávy pro Evropskou komisi za pětileté období“ agentury EMA.

## PŘÍLOHA III – Seznam financovaných projektů

Seznam projektů v oblasti nepatentovaných léčivých přípravků financovaných Evropskou komisí prostřednictvím rámcového programu Health: výsledky v oblasti 4.2, nepatentované léčivé přípravky, výzvy 2, 3, 4 a 5.

- HEALTH.2007-4.2-1 Přizpůsobení nepatentovaných léčivých přípravků specifickým potřebám pediatrických populací.
- HEALTH.2009-4.2-1 Přizpůsobení nepatentovaných léčivých přípravků specifickým potřebám pediatrických populací.
- HEALTH.2010.4.2-1 Nepatentované léčivé přípravky pro děti. FP7-HEALTH-2010-single-stage.
- HEALTH.2010.4.2-2 Mezinárodní pediatrická iniciativa. Síť excelence.
- HEALTH.2011.4.2-1 Klinická hodnocení nepatentovaných léčivých přípravků pro děti řízená výzkumnými pracovníky.

**Tabulka 15**: Financované projekty v oblasti nepatentovaných léčivých přípravků (zahájené před 1. lednem 2012) a schválené plány pediatrického výzkumu (PIP), jsou-li k dispozici.

| Č. | Zkratka | Rok zahájení | Cíle | Schválený PIP |
|---|---|---|---|---|
| 1 | KIEKIDS | 2011 | Vyvinout inovační, flexibilní a bezpečné pediatrické složení **ethosuximidu** přizpůsobené věku pro léčbu absenční a myoklonické epilepsie u dětí | NA |
| 2 | NEO-CIRC | 2011 | Poskytnout údaje o bezpečnosti a účinnosti **dobutaminu,** provést předklinické studie, vyvinout biomarker(y) hypotenze a přizpůsobit složení pro novorozence | EMEA-001262-PIP01-12 |
| 3 | TAIN | 2011 | Vyvinout složení **hydrocortisonu** pro léčbu kongenitální a získané adrenální insuficience a pro použití v onkologii (mozkové nádory a leukémie) u novorozenců | EMEA-001283-PIP01-12 |
| 4 | GRIP | 2011 | Zavést matici infrastruktury pro stimulaci a usnadnění vývoje a bezpečného použití léčivého přípravku u dětí | NA |
| 5 | DEEP | 2011 | Zhodnotit farmakokinetiku (PK) a farmakodynamiku (PD) **deferipronu** u dětí ve věku 2–10 let za účelem vytvoření schváleného plánu pediatrického výzkumu, který lze využít pro regulační účely | EMEA-001126-PIP01-10 |
| 6 | TINN2 | 2011 | Zhodnotit PK a PD **azithromycinu** proti ureaplasmě a bronchopulmonální dysplazii u novorozenců | EMEA-001298-PIP01-12 |
| 7 | HIP Trial | 2010 | Zhodnotit účinnost, bezpečnost, PK, PD **adrenalinu** a **dopaminu** při léčbě neonatální hypotenze u předčasně narozených dětí a vyvinout a přizpůsobit složení obou uvedených léčivých přípravků vhodné pro novorozence za účelem podání žádosti o registraci pro pediatrické použití | NA / EMEA-001105-PIP01-10 |
| 8 | PERS | 2010 | Zaměřuje se na dvě indikace, použití **risperidonu** u dětí a dospívajících s poruchou chování, kteří nejsou mentálně zaostalí, a použití risperidonu u | EMEA-001034-PIP01-10 |

| Č. | Zkratka | Rok zahájení | Cíle | Schválený PIP |
|---|---|---|---|---|
| | | | dospívajících se schizofrenií | |
| 9 | NeoMero | 2010 | Evropská síť s více centry pro hodnocení farmakokinetiky, bezpečnosti a účinnosti **meropenemu** při neonatální sepsi a meningitidě | EMEA-000898-PIP01-10 |
| 10 | NEMO | 2009 | Zhodnotit účinnost, bezpečnost, PK, PD, mechanismy působení **bumetanidu** při léčbě neonatálních záchvatů, včetně účinků na rozvoj nervového systému, a vyvinout a přizpůsobit složení bumetanidu vhodné pro novorozence za účelem podání žádosti o registraci pro pediatrické použití | NA |
| 11 | NEUROSIS | 2009 | Účinnost **budesonidu** při snížení bronchopulmonální dysplazie | EMEA-001120-PIP01-10 |
| 12 | EPOC | 2009 | Zhodnotit farmakokinetiku a farmakodynamiku **doxorubicinu** | NA |
| 13 | LOULLA & PHILLA | 2008 | Vývoj tekutých složení **methotrexátu** a **6-mercaptopurinu** pro perorální použití při pediatrické akutní lymfoblastické leukémii | NA / NA |
| 14 | NeoOpioid | 2008 | Provést srovnání **morphinu** a **fentanylu** při terapii bolesti u předčasně narozených novorozenců | EMEA-000712-PIP01-09 |
| 15 | O3K | 2008 | Tekutá složení **cyclophosphamidu** a **temozolomidu** pro perorální použití | EMEA-000530-PIP02-11 / NA |
| 16 | TINN | 2008 | Je zaměřen na hodnocení PK a PD **ciprofloxacinu** a **fluconazolu** u novorozenců | NA |

NA = není k dispozici nebo nepoužije se.

- HEALTH.2011.2.3.1-1 Klinická hodnocení nepatentovaných antibiotik řízená výzkumnými pracovníky

**Tabulka 16**: Klinická hodnocení nepatentovaných antibiotik řízená výzkumnými pracovníky

| Č. | Zkratka | Rok zahájení | Cíle | Schválený PIP |
|---|---|---|---|---|
| 1 | MAGICBULLET | 2012 | Optimalizace léčby ventilátorové pneumonie nepatentovanými antimikrobiálními látkami | NA |
| 2 | AIDA | 2011 | Posouzení klinické účinnosti nepatentovaných antibiotik farmakokinetickou / farmakodynamickou metodou za účelem optimalizace jejich účinnosti a snižování antibiotické rezistence | NA |

NA = není k dispozici.