



V Bruselu dne 26.10.2017
COM(2017) 626 final

ZPRÁVA KOMISE EVROPSKÉMU PARLAMENTU A RADĚ

**Situace v oblasti pediatrických léčivých přípravků v EU – Deset let uplatňování nařízení
o léčivých přípravcích pro pediatrické použití**

1. ÚVOD

V dnešní době panuje široká shoda o tom, že děti si zaslouží přístup k léčivým přípravkům, které jsou výsledkem speciálního vývoje a výzkumu pro použití u mladých pacientů. Až donedávna však nebyl vývoj a zkoušení pediatrických léčivých přípravků zdaleka uspokojivý. Mnoho přípravků používaných u dětí bylo předepisováno a podáváno na základě vlastní zkušenosti lékařů, nikoli na základě výsledků klinického výzkumu. Navíc léčivé přípravky často nebyly k dispozici v lékové formě vhodné pro děti. Pediatri se museli uchýlovat k léčivým přípravkům registrovaným pro dospělé a upravovat dávkování a formu, například rozdrčením tablet pro dospělé a použitím pouze části. Takové používání léčivých přípravků pro dospělé u dětí mimo rozsah rozhodnutí o registraci s sebou nese riziko neúčinnosti a/nebo nežádoucích účinků. U dětí se mohou projevit významné a závažné vedlejší účinky, které dospělé nemusí postihovat.

Průzkumy ukázaly, že v řadě terapeutických oblastí je používání mimo rozsah rozhodnutí o registraci široce rozšířené, často dosahuje více než 50 %. Pozoruhodnou výjimkou je dětská imunizace, což je jeden z úspěchů moderní medicíny.

Existuje několik důvodů, proč se vývoj pediatrických léčivých přípravků ve velké míře zanedbával. Do 80. let minulého století se často argumentovalo tím, že děti je třeba z etických důvodů chránit před klinickým výzkumem. Od té doby došlo k postupnému posunu k nynější shodě, že děti si zaslouží stejnou úroveň zdravotní péče jako každá jiná věková skupina, včetně předepisování léčivých přípravků založeného na důkazech. K tomu, proč se společnosti zdráhaly investovat do tohoto odvětví, přispívaly také ekonomické důvody. Skutečnost, že děti rostou a dospívají, znamená, že nejsou jednotná podskupina. Potřeby a biologické a fyziologické charakteristiky novorozenců se velmi liší od potřeb a charakteristik dospívajících. Proto je často nutné provádět další výzkum zaměřený na konkrétní věk, což činí proces vývoje pediatrických léčivých přípravků ještě složitějším.

Aby byl tento problém řešen, bylo přijato nařízení o léčivých přípravcích pro pediatrické použití¹ (dále jen „nařízení“). Pro zvrácení předchozích trendů byl považován za nezbytný legislativní zásah. Základem právní úpravy byl proces konzultací a diskusí, který trval několik let. Byl inspirován také děním ve Spojených státech amerických, které zahájily legislativní kroky k řešení vývoje pediatrických přípravků koncem devadesátých let 20. století.

Rok 2017 je desátým výročím tohoto nařízení. V souladu s čl. 50 odst. 3 předkládá tato zpráva výčet toho, jakého pokroku bylo dosaženo, a to z hlediska veřejného zdraví i z ekonomického hlediska, a analýzu toho, v jakém rozsahu byly splněny jeho cíle. I když deset let poskytuje bohatou databázi zkušeností, z hlediska dlouhých vývojových cyklů léčivých přípravků, které trvají téměř celé jedno desetiletí, je to relativně krátká doba.

Tato zpráva vychází z desetileté zprávy vypracované Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) a jejím Pediatrickým výborem², externí studie o dopadu nařízení,

¹ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 ze dne 12. prosince 2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití, Úř. věst. L 378, 27.12.2006, s. 1.

² *10-year report to the European Commission – General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation* (Desetiletá zpráva pro Evropskou komisi – Obecná zpráva o zkušenostech získaných v důsledku uplatňování pediatrického nařízení).

kteřou si vyžádala Komise³, a z veřejné konzultace a diskusí s členskými státy, Evropským parlamentem⁴, pacienty, společnostmi, zainteresovanými stranami a externími partnery o jejich zkušenostech s dopadem nařízení.

2. PEDIATRICKÉ NAŘÍZENÍ

Nařízení je strukturováno podle tří hlavních cílů:

- povzbudit a umožnit kvalitní výzkum v oblasti vývoje léčivých přípravků pro děti,
- zajistit, aby byla časem většina léčivých přípravků používaných dětmi registrovaných speciálně pro toto použití, a to ve formách a složení, které jsou vhodné pro daný věk, a
- zvýšit dostupnost kvalitních informací o léčivých přípravcích používaných dětmi.

Aby byly tyto cíle naplněny, stanoví nařízení systém povinností, odměn a pobídek a zavádí opatření, jež mají zajistit, aby se uskutečňoval řádný výzkum, vývoj a registrace léčivých přípravků pro uspokojení terapeutických potřeb dětí. Vychází z prosté myšlenky, že společnost by měla být povinná prověřovat potenciální použití každého přípravku, který vyvíjí, u dětí, čímž se bude postupně zvyšovat počet přípravků s pediatrickými indikacemi.

Nařízení zavazuje společnosti, aby si v rané fázi vývoje dohodly s agenturou EMA pediatrický program výzkumu a vývoje („plán pediatrického výzkumu“). Nařízení má přímý dopad na výdaje společností na výzkum a vývoj, neboť nařizuje investice do pediatrického výzkumu. Jestliže společnost dohodu nedodrží, může být zablokováno příslušné rozhodnutí o registraci (pro dospělé). Nařízení tedy jde nad rámec mechanismů nastavených právními předpisy pro léčivé přípravky pro vzácná onemocnění („nařízení o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění“)⁵, které stanoví pouze pobídky pro společnosti.

Povinnost stanovenou v nařízení doplňují další opatření, a to:

- systém zproštění povinnosti u léčivých přípravků, u nichž není pravděpodobné, že by byly prospěšné pro děti, a systém odkladů u lhůt pediatrických opatření, jež mají být zavedena,
- odměna za plnění povinnosti: šestiměsíční prodloužení dodatkového ochranného osvědčení⁶,

³ Technopolis, *Study on the economic impact of the Paediatric Regulation, including its rewards and incentives* (Studie o ekonomickém dopadu pediatrického nařízení, včetně odměn a pobídek), 2017.

⁴ Usnesení Evropského parlamentu ze dne 15. prosince 2016 o regulaci pediatrických léčivých přípravků.

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.

⁶ 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.

- specifická odměna za léčivé přípravky pro vzácná onemocnění: další dva roky výhradního práva na trhu ke stávajícím deseti letům přiznaným podle nařízení o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění,
- nový druh registrace, registrace pro pediatrické použití (PUMA), k motivování vývoje pediatrických indikací u nepatentovaných přípravků,
- expertní výbor, Pediatrický výbor (PDCO), v rámci agentury EMA, a
- systém bezplatného vědeckého poradenství pro farmaceutický průmysl poskytovaného agenturou EMA.

Kromě toho nařízení podporuje kvalitní informace a kvalitní výzkum prostřednictvím dalších opatření, jako je:

- vytvoření evropské sítě výzkumných pracovníků a středisek klinického hodnocení zabývajících se pediatrickým výzkumem (Evropská síť pro pediatrický výzkum při agentuře EMA, Enpr-EMA),
- evropský soupis léčebných potřeb pediatrické populace,
- veřejná databáze pediatrických studií, a
- požadavek, aby společnosti předkládaly regulačním orgánům ke kontrole všechny existující pediatrické studie týkající se registrovaných léčivých přípravků.

Jedním z nesporných úspěchů je větší pozornost a investice, které nařízení znamenalo pro vývoj pediatrických léčivých přípravků. V zásadě byly společnosti přinuceny vytvořit si pediatrickou infrastrukturu a budovat odborné znalosti, aby zajistily vhodné kapacity pro pediatrický výzkum na podporu vývoje svých přípravků.

V roce 2013 vydala Komise první zprávu o dopadu nařízení, v níž dospěla k závěru, že existují některé slibné známky pokroku⁷. Zjistila však, že vzhledem k délce vývoje léčivých přípravků bude trvat minimálně deset let, než bude možné situaci celkově posoudit.

Podle čl. 50 odst. 3 nařízení má Komise vydat druhou zprávu v roce 2017. Druhá zpráva se má zabývat také tím, zda je třeba zvážit novelizaci nařízení.

3. VÍCE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ PRO DĚTI

Čísla ukazují, že nařízení mělo významný dopad na vývoj pediatrických léčivých přípravků v EU. Farmaceutické společnosti nyní považují pediatrický vývoj za nedílnou součást celkového vývoje léčivých přípravků, ačkoli některé z nich stále ještě považují pediatrický výzkum za potřebný ze zákona, nikoli za potřebný pro ně samotné.

V letech 2007–2016 bylo registrováno více než 260 nových léčivých přípravků pro použití u dětí (nové registrace a nové indikace), většinou v souvislosti s požadavky

⁷ Lepší léky pro děti – od koncepce ke skutečnosti, COM(2013) 443.

nařízení. V roce 2017 překročil počet schválených plánů pediatrického výzkumu (PPV) 1 000, přičemž 131 těchto plánů bylo na konci roku 2016 dokončeno. Trend v počtu dokončených plánů pediatrického výzkumu je jednoznačně rostoucí, když v posledních třech letech bylo dokončeno více než 60 %. Kromě toho hodnocení pediatrických studií, které příslušné orgány provedly před vstupem nařízení v platnost (článek 45), pomohlo konsolidovat již existující důkazy a doplnit údaje o přípravku o pediatrická data.

Srovnání stavu před a po nařízení ukazuje z hlediska nově registrovaných přípravků jasně pozitivní vliv. Totéž platí na mezinárodní úrovni pro srovnání právních systémů majících zvláštní pediatrické předpisy se systémy, které je nemají: v právních systémech, které mají tuto legislativní úpravu, je počet pediatrických léčivých přípravků významně vyšší.

Uvedená kvantitativní analýza ukazuje jednoznačný pokrok. Tato výsledná čísla odpovídají také očekáváním, vezmeme-li v úvahu, že může trvat až deset let, než se léčivý přípravek dostane na trh, což podtrhuje postupnou změnu, kterou nařízení přináší.

Ovšem vydání rozhodnutí o registraci nebo přidání pediatrických informací do stávajících rozhodnutí o registraci automaticky neznamená, že je přípravek dostupný všem pediatrickým pacientům v EU. Může to být způsobeno čekáním na rozhodnutí o úhradě na vnitrostátní úrovni nebo zvyklostmi při předepisování, kdy lékaři nemusí okamžitě přejít na nově registrované přípravky. V odpovědích na průzkum, z něhož tato zpráva vychází⁸, odhadovala většina respondentů, že nárůst dostupných léků činí 5–10 %. Pokud jde o zvyklosti při předepisování, 58 % respondentů uvedlo, že v důsledku nařízení praktičtí lékaři stále více předepisují registrované léčivé přípravky podle jejich povolené indikace pro děti. Prokazuje to pozitivní trend, ale také určitou setrvačnost. Menší používání u dětí mimo rozsah rozhodnutí o registraci konečně závisí nejen na větším počtu registrovaných pediatrických léků, ale také na skutečné dostupnosti a použití u pacientů.

V tomto smyslu pozorujeme, že společnosti často využívají postupné zavádění nových přípravků, takže dochází ke zpoždění, než je přípravek nakonec dostupný v celé EU. Tomu nelze úplně zabránit, přestože nařízení obsahuje několik nástrojů, aby bylo zajištěno, že po dokončení plánu pediatrického výzkumu a registraci pediatrického léčivého přípravku bude přípravek uveden na trh. Například odměna za dodatkové ochranné osvědčení podle článku 36 bude poskytnuta pouze tehdy, je-li přípravek registrován ve všech členských státech. Článek 33 také obsahuje povinnost uvést přípravek na trh do dvou let od data, kdy je nová pediatrická indikace registrována.

Včasnou dostupnost pediatrických léčivých přípravků může ovlivnit rovněž delší doba provádění pediatrických studií v porovnání s dokončením a registrací odpovídajícího přípravku pro dospělé. Nařízení zahrnuje ustanovení o odkladu zahájení nebo dokončení některých nebo všech opatření obsažených v plánu pediatrického výzkumu (článek 20), aby bylo zajištěno, že výzkum bude prováděn pouze v případě, že je bezpečný a etický. Dále má vyloučit blokování či zpoždění při registraci přípravků pro dospělé populaci.

Zkušenosti ukazují, že odklad je široce využívaný nástroj. V praxi téměř všechny plány pediatrického výzkumu nových léčivých přípravků, které jsou spojeny s vývojem léčivých přípravků pro dospělé, zahrnují odklad jednoho či několika opatření. Odklad je v zásadě užitečný a vhodný nástroj a neexistuje žádný důkaz, že by pediatrické

⁸ Studie Technopolis, kapitola 5.

požadavky zpožďovaly zpracování žádostí pro dospělé. Pediatrický výbor však v některých případech souhlasil s velmi dlouhými odklady. Může to vyvolávat nespokojenost mezi lékaři a pacienty, zejména pokud to znamená, že slibný pediatrický přípravek bude k dispozici až několik let poté, co byl zaregistrován pro dospělé. Zkušenosti navíc ukazují, že pokud se odloží zahájení pediatrického klinického hodnocení až do vydání rozhodnutí o registraci pro dospělé, bývá nábor pacientů do pediatrického klinického hodnocení obtížnější. Rodiče si pak nemusí uvědomovat přidanou hodnotu souhlasu, že se jejich dítě bude účastnit klinického výzkumu, jestliže lze u dětí již použít přípravek pro dospělé (mimo rozsah rozhodnutí o registraci). V některých případech byly odklady spojeny také s opožděným předložením plánu pediatrického výzkumu. Zatímco se u opožděně předložených plánů projevuje klesající trend (v současné době 10–20 %), může povolení odkladu v těchto případech vyžadovat pečlivější kontrolu, aby nedocházelo k tomu, že tyto opožděně předložené plány budou na úkor rychlého pokroku v oblasti pediatrických léčivých přípravků.

Z těchto důvodů agentura EMA a její Pediatrický výbor nyní prověřují minulou praxi, aby byla zajištěna určitá konzistentnost a aby nedocházelo k významným odkladům. Vzhledem k vyvíjejícímu se vědeckému poznání lze namítat, že schválení dlouhých odkladů je totéž jako zpochybnění významného terapeutického přínosu vývoje přípravku v porovnání s existujícími možnostmi léčby u pediatrických pacientů. V takových případech by mohla být přidaná hodnota pediatrických studií marginální. Navíc dlouhé odklady mohou podkopat vymahatelnost pediatrických požadavků a dostupnost případné výhody, zejména pokud odklad skončí až po uplynutí ochranného období pro daný přípravek.

4. LEPŠÍ LÉKY PRO DĚTI

V posledních deseti letech jsme byli díky nařízení svědky značného pokroku v dostupnosti léčivých přípravků pro děti v některých terapeutických oblastech. Jako nejlepší příklady se často uvádí revmatologie nebo infekční nemoci. Značný nárůst nových léků pro děti s revmatologickými onemocněními po dokončení plánů pediatrického výzkumu transformoval odvětví, které bylo dříve zanedbáváno.

Tento pozitivní vývoj zároveň není výsledkem strategického plánu, ale často souvisí s vývojem na trhu léčivých přípravků pro dospělé. Protože je pro většinu plánů pediatrického výzkumu výchozím bodem program výzkumu a vývoje pro dospělé, závisí pokrok v pediatrické oblasti na firemním sortimentu přípravků pro dospělé a bývá ovlivněn očekávanými výnosy v konkrétním segmentu trhu. Tam, kde se potřeby dospělých nebo tržní očekávání překrývají s pediatrickými potřebami, jsou přínosy pro děti bezprostřední. Existuje však značný počet nemocí, které jsou u dospělých a u dětí biologicky odlišné, kde se zátěž onemocnění liší nebo které se vyskytují pouze u dětí. Právě u těchto nemocí někdy mechanismus zavedený nařízením zápasí s vědeckou, klinickou a tržní realitou.

Je to dvousečná zbraň. Příkladem z poslední doby, kdy vlna vývoje nových léků pro dospělé znamená riziko přetížení systému, je diabetes typu II; onemocnění, které se od osmdesátých let 20. století vyznačuje stále se zvyšující prevalencí u dospělých. V minulých letech se mnoho společností zaměřilo na tuto terapeutickou oblast, což vedlo k nárůstu aktivit a vývoji řady nových přípravků. Tyto vlny vedly současně k nárůstu programů pediatrického výzkumu, i když by jich – z hlediska terapeutických potřeb – stačilo méně, neboť diabetes typu II je u dětí stále celkem vzácný. Disproporce mezi

zátěží tímto onemocněním u dospělých a u dětí může vést také k problémům s proveditelností při provádění pediatrických studií, protože prostě nemusí existovat dostatek mladých pacientů, kteří by mohli být zařazeni do plánů pediatrického výzkumu. Aby byly takové problémy odstraněny, bylo navrženo, že společnosti by měly provádět výzkum ve vzájemné spolupráci a lépe tak využívat omezenou skupinu pacientů. Společnosti však v tomto váhají, zejména v případech, kdy jde o vývoj léků, které mají potenciál být u dospělých velmi úspěšné. Přitom Pediatrický výbor nemá možnost určovat priority jednotlivých plánů pediatrického výzkumu pro stejnou terapeutickou oblast. Často se jedná o začarovaný kruh, protože Pediatrický výbor při svém rozhodování, jaké sloučeniny by mohly přinést ty nejslibnější výsledky u dětí, může vycházet pouze z výsledků klinického hodnocení. Intervence Pediatrického výboru a dohoda o plánu pediatrického výzkumu však obvykle probíhají předtím, než jsou tyto výsledky k dispozici, neboť účelem plánu pediatrického výzkumu je identifikovat studie, které je třeba provést, a dohodnout se na nich.

Na druhé straně existují nemoci vyskytující se výhradně u dětí, kde pediatrický vývoj běžně závisí na strategickém rozhodnutí společnosti investovat do této oblasti nezávisle na probíhajícím programu pro dospělé. To platí zejména pro vzácná onemocnění, jako jsou pediatrická nádorová onemocnění.

Je uspokojivé, že analýza schválených plánů pediatrického výzkumu ukazuje, že tyto plány zahrnují široký rozsah terapeutických oblastí, přičemž v popředí stojí infekční nemoci (12 %), onkologická (10 %) a endokrinologická/metabolická onemocnění (9 %), ale žádná konkrétní oblast zde nedominoje. Celkově je to dobrá známka, neboť prokazuje pediatrické aktivity zahrnující široké spektrum onemocnění. Velký počet schválených plánů pediatrického výzkumu však automaticky neznamená velký počet dokončených plánů. V současné době stavy s nejvyšším počtem dokončených plánů pediatrického výzkumu zahrnují imunologické/revmatologické poruchy (14 %), infekční nemoci (14 %), kardiovaskulární onemocnění a vakcíny (po 10 %), přičemž onkologická a endokrinologická/metabolická onemocnění představují pouze 7 % z dokončených plánů. Navíc vývoj z hlediska schválených a dokončených plánů pediatrického výzkumu nemusí nutně odpovídat zátěži pediatrických chorob, což podtrhuje skutečnost, že vývoj pediatrických léčivých přípravků často souvisí s vývojem léků pro dospělé. Možnosti nařízení směřovat aktivity k určitým terapeutickým oblastem jsou omezené. Je to důležitý faktor, ale kvalitativní dopad stále závisí na tržních silách, faktorech určujících růst a strategických úvahách společnosti.

V diskusi o pediatrických potřebách se často používá pediatrická onkologie jako případová studie pro nedostatečný pokrok v oblasti vysoké neuspokojené pediatrické potřeby. Ačkoli jsou zhoubné nádory u dětí vzácné, jsou stále hlavní příčinou úmrtí z důvodu onemocnění po ukončení kojeneckého období, a to i přes zlepšující se míru přežití u některých typů nádorů v posledních desetiletích.

Diskuse o pediatrické onkologii bývá často spojena s koncepcí zproštění povinnosti uvedenou v článku 11 nařízení, který stanoví, že požadavek na plán pediatrického výzkumu může být za konkrétních okolností prominut u určitých léčivých přípravků nebo skupin léčivých přípravků. Je tomu tak v případě, že přípravek je u dětí pravděpodobně neúčinný nebo nebezpečný nebo nemá významný léčebný přínos oproti stávajícím způsobům léčby. Tato povinnost je také prominuta, pokud se onemocnění nebo stav, pro které je přípravek určen, vyskytuje pouze u dospělých.

Cílem zproštění povinnosti je vyhnout se zbytečnému nebo dokonce neetickému výzkumu a správně nastavit rozsah povinností, a je považováno za vhodný nástroj. V letech 2007–2016 prominula agentura EMA tuto povinnost u některých tříd léčivých přípravků a u 486 konkrétních přípravků pro jeden nebo několik stavů. Přestože je obecně správné prominout povinnost provést pediatrické studie, jestliže se cílová nemoc u dětí nevyskytuje, není vyloučeno, že daná sloučenina může být pro děti přesto prospěšná, byť v případě jiného zdravotního problému. Například řada zhoubných nádorů u dětí má podobné biologické charakteristiky jako zhoubné nádory u dospělých, ale nádory vznikají v jiných orgánech, a proto jsou obvykle považovány za jiné postižení. Důsledkem tedy je, že společnost může mít nárok na zproštění povinnosti, i když mechanismus působení dané sloučeniny vyvinuté pro dospělé a její molekulární cíl mohou být účinné také při léčbě některých zhoubných nádorů u dětí.

V posledních několika letech jsme zažili prudký nárůst inovativních léků na zhoubné nádory u dospělých, kdy se na trh dostalo několik přípravků, prvních v dané třídě, což přineslo lepší možnosti léčby, zlepšilo její výsledky u pacientů a zvýšilo míru přežití. V současné době představují léky na zhoubné nádory největší kategorii nových léčivých přípravků, a to i z pohledu jejich výnosového potenciálu. A očekává se, že budou terapeutickou sféru i nadále transformovat⁹.

Zhruba čtvrtina všech léčivých přípravků, které jsou nyní v pozdní fázi vývoje, jsou léky na nádorová onemocnění. Jedním z ukazatelů trvajících vysokého zájmu o vývoj léků na nádorová onemocnění je také nařízení o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění, kde léčba zhoubných nádorů patří mezi nejčastěji uváděná vzácná onemocnění, což ukazuje trend směrem k úzce zaměřeným léčivým přípravkům¹⁰. Toto tempo pokroku pozorované u léčby dospělých se však doposud neprojevuje stejně také u pediatrických pacientů. U některých pediatrických zhoubných nádorů se většina nejčastěji používaných léků datuje do devadesátých let minulého století, pokud tedy vůbec existují.

Současně se projevil dopad nařízení, což vedlo k registraci nových léčivých přípravků pro nádorová onemocnění. V rámci plánů pediatrického výzkumu bylo dokončeno sedm vývojových programů, které přinesly možnosti léčby gliomu vysokého stupně malignity, rhabdomyosarkomu, astrocytomu a akutní lymfoblastické leukemie.

Počet schválených plánů pediatrického výzkumu u léčivých přípravků na nádorová onemocnění (68), které zahrnují více než 30 různých mechanismů působení, je příslibem dalšího zlepšení v budoucnu. Některé z těchto plánů pediatrického výzkumu vycházejí z principu mechanismu působení, tzn. i když mohla daná společnost požádat o zproštění povinnosti, zavázala se provést pediatrický výzkum s ohledem na potenciální přínos sloučeniny při léčbě dětských nádorových onemocnění.

Přispívajícím faktorem u těchto závazků mohly být sekundární důsledky nařízení, které ze své podstaty povzbuzují společnost k posilování jejich odborných schopností ve vývoji pediatrických léčivých přípravků. To mohlo mít vliv na strategická rozhodnutí společností ve prospěch uspokojování pediatrických potřeb, zejména formou využití inovačních forem zkoušek, jako jsou tzv. „basket trials“, v nichž se sloučenina zkouší u

⁹ QuintilesIMS Institute, *Outlook for global medicines through 2021* (Výhled v oblasti globálních léčivých přípravků do roku 2021), prosinec 2016.

¹⁰ Evropská komise, *Soupis pobídek Evropské unie a členských států na podporu výzkumu, vývoje a dostupnosti léčivých přípravků pro vzácná onemocnění*, SWD(2015) 13.

několika typů zhoubných nádorů, aby bylo možné provést včasný výběr nejslibnějších směrů vývoje. EU navíc poskytuje cílené financování výzkumu zhoubných nádorů prostřednictvím svého Evropského fondu pro strategické investice¹¹.

Výše uvedené výsledky jsou smíšené, což občas vede k obhajobě intenzivnějšího využívání mechanismu principu působení a legislativních změn koncepce zproštění povinnosti, aby byly společnosti nuceny investovat více do vývoje pediatrických léčivých přípravků na nádorová onemocnění. Mohlo by to však ovlivnit předvídatelnost rozsahu plánů pediatrického výzkumu a vést k tomu, že společnosti přehodnotí celkový vývoj přípravků.

V roce 2015 revidovala agentura EMA své rozhodnutí o zproštění povinnosti pro třídy léčivých přípravků s ohledem na mechanismus principu působení, a omezila tak jeho rozsah. Tento přístup by mohl pomoci zaangažovat společnosti, které vyvíjejí léčivé přípravky proti zhoubným nádorům. Pokud budou tyto společnosti stále chtít využívat možnost zproštění povinnosti, budou to muset odůvodnit v žádosti podané přímo Pediatrickému výboru (prostřednictvím zproštění povinnosti u konkrétního přípravku). Tento proces umožňuje přímé jednání, v němž je možno zdůraznit pediatrický potenciál i přes žádost o zproštění povinnosti. Společnosti tak budou také nuceny kontaktovat výbor v ranějším stadiu vývoje, aby získaly jistotu ohledně požadavků podle nařízení. Důsledky této revize zproštění povinnosti u tříd léčivých přípravků se teprve projeví, protože ještě musí uplynout tříleté přechodné období, ale tento přístup by mohl umožňovat lepší zainteresovanost společností než stanovená zákonná pravidla.

Kromě toho stále ještě není zcela zřejmé, proč se společnosti zdráhají využívat výhod nařízení o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění u pediatrických zhoubných nádorů podobně, jak to dělají u zhoubných nádorů dospělých. Značný počet nových přípravků na nádorová onemocnění u dospělých vznikl díky stimulům, které vyplývají z nařízení o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění, zatímco u pediatrických zhoubných nádorů to neplatí, přestože oba typy zhoubných nádorů jsou považovány za vzácná onemocnění podle nařízení o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění.

5. POKROK VE VÝVOJI ČISTĚ PEDIATRICKÝCH LÉČIV

Pozitivní dopad nařízení a změna kultury, kterou nařízení stimulovalo, jsou nejviditelnější v integraci vývoje pediatrických léčivých přípravků do celkového vývoje léčivých přípravků. Méně zřejmé je to u vývoje čistě pediatrických léčivých přípravků, které nejsou deriváty projektu pro dospělé, ale kde společnost směřuje k vývoji léčivého přípravku na konkrétní pediatrické onemocnění, určeného pouze pro děti.

Dostupná data neposkytují dostatečné důkazy pro jakýkoli pevný závěr. Občas se však objevuje tvrzení, že u přípravků pouze pro děti přidává proces plánování pediatrického výzkumu další vrstvu složitosti pro přípravek, který byl určen k léčení dětí, a může prodloužit dobu jeho vývoje. Přestože může agentura EMA a Pediatrický výbor poskytovat užitečné vedení a zajistit vývoj, který bude zahrnovat všechny relevantní pediatrické podskupiny, je dopad v porovnání s vývojem léčivých přípravků na bázi přípravků po dospělé méně významný. Proto alespoň v prvních letech existence nařízení mohly společnosti upřednostňovat pediatrické projekty, které souvisejí s vývojem

¹¹ https://ec.europa.eu/commission/news/investment-plan-europe-eib-grants-financing-apeiron-2017-aug-28_en.

léčivých přípravků pro dospělé, před projekty, které jsou pouze pediatrické, aby zajistily jejich včasné dokončení. I když by se to mohlo časem změnit, zdá se, zejména u vzácných pediatrických onemocnění, že je nezbytné lépe pochopit kombinovaný dopad nařízení o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění a pediatrického nařízení a jejich vzájemný vztah, aby bylo možné posoudit přidanou hodnotu těchto zákonných nástrojů u výlučně pediatrických onemocnění.

Existuje kategorie léčivých přípravků určených výhradně pro pediatrické pacienty, kde se nařízení snaží generovat zvláštní zájem o jejich vývoj, ale zatím marně. Zavedlo koncepci registrace pro pediatrické použití (PUMA). Hlavním cílem koncepce registrace pro pediatrické použití (článek 30) je stimulovat výzkum existujících sloučenin, které nejsou patentovány, a/nebo pomoci transformovat známé používání mimo rozsah rozhodnutí o registraci na povolené použití, což je bezpečnější a je lépe ošetřeno prostřednictvím registrace. Po schválení poskytuje registrace pro pediatrické použití výrobci desetiletou lhůtu ochrany na trhu, během níž nelze na trh uvádět generické kopie.

Doposud byly uděleny pouze tři registrace pro pediatrické použití. Je to jednoznačně méně, než bylo očekáváno, s ohledem na to, že na nepatentované léčivé přípravky bylo vyčleněno financování z EU prostřednictvím sedmého rámcového programu. Přestože agentura EMA souhlasila s více než 20 plány pediatrického výzkumu s cílem požádat o registraci pro pediatrické použití, není stále jisté, kolik těchto plánů bude dokončeno a povede ke komerčnímu využití nového přípravku.

Komise a agentura EMA se pokusily vyvolat větší zájem, a proto v roce 2014 oznámily, že plán pediatrického výzkumu pro účely registrace pro pediatrické použití nemusí nutně zahrnovat všechny věkové skupiny, ale dopad tohoto kroku je zatím omezený. I když to může společně umožňovat, aby zaměřily svůj výzkum na nejčastěji se vyskytující pediatrické podskupiny, rizikem je další zmenšení cílové populace a potenciálních výnosů.

Koncepce registrace pro pediatrické použití bojuje s podobnými problémy jako každý program, který má povzbuzovat společnosti, aby investovaly do dalšího výzkumu známých sloučenin, které jsou na trhu již dlouhou dobu (změna účelu). Vývojáři léčivých přípravků se obávají, že registrace pro pediatrické použití nemusí zabránit tomu, aby lékaři i nadále předepisovali mimo rozsah rozhodnutí o registraci konkurenční přípravky se stejnou účinnou látkou, které jsou však schváleny pro jiné indikace a které jsou levnější, ani tomu, že bude docházet k výměnám v lékárnách. Kromě toho se vnitrostátní zdravotní pojišťovny zdráhají souhlasit s vyšší cenou těchto přípravků.

Vzhledem k současnému omezenému počtu registrací pro pediatrické použití není možné ověřit, zda jsou tato rizika opodstatněná, ani zkontrolovat ekonomickou hodnotu odměny za registraci pro pediatrické použití. Dostupná data sice ukazují, že přípravky povolené formou registrace pro pediatrické použití dostaly v členských státech kladné rozhodnutí o úhradě a jsou ekonomicky dobře odůvodněné, může se však jednat prostě jen o výjimku z pravidla, částečně v důsledku specifických charakteristik přípravku, nikoli pouze v důsledku koncepce registrace pro pediatrické použití.

Ukazuje to, že komerční úspěch registrace pro pediatrické použití je ovlivněn složitými faktory, které lze jen stěží řešit na úrovni EU. Souvisí s rozhodováním na nižší, tedy vnitrostátní úrovni, což je mimo působnost předpisů EU. Legislativní pobídky nemohou kompenzovat ekonomický úspěch. Objevily se názory, že registrace pro pediatrické použití by mohla být účelná, když je potřebné speciální složení nebo léková forma pro

děti, ale ačkoli je tato hypotéza teoreticky platná, zkušenosti ukazují, že registrace pro pediatrické použití nezabrání lékařům, aby i nadále předepisovali přípravky, které nejsou uzpůsobeny pro děti.

6. NÁKLADY NA PEDIATRICKÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Nařízení klade další nároky na farmaceutické společnosti, neboť požaduje, aby prováděly pediatrický výzkum, kterému by se jinak třeba nevěnovaly. Vyžaduje další investice a monitorování shody. Nařízení však tuto povinnost spojuje se systémem odměn, aby společnosti mohly prostřednictvím delších ochranných lhůt získat zpět dodatečné náklady vynaložené v jeho důsledku. V tomto směru se systém EU odlišuje od amerického systému, kde pediatrické požadavky stanovené Úřadem USA pro potraviny a léčivé přípravky (FDA) nejsou spojeny s odměnou s výjimkou případů, kdy se společnost dobrovolně zapojí do dalšího výzkumu na příslušnou „písemnou žádost“ úřadu FDA.

Odměna je k dispozici, jakmile je dokončen plán pediatrického výzkumu a jakmile se jeho výsledky projeví v příslušné registraci. Společnost má nárok na odměnu i v případě, že výsledky pediatrických studií nakonec nepodpoří pediatrické použití dané sloučeniny, neboť má být kompenzací za výzkum jako takový, nikoli za konkrétní výsledek. Nařízení rozlišuje mezi dvěma hlavními odměnami, odměnou ve formě prodloužení dodatkového ochranného osvědčení a odměnou v oblasti vzácných onemocnění. Tyto odměny se vzájemně vylučují a slouží jiným účelům, ale obě vedou k odložení vstupu konkurenčních přípravků na trh. Dodatečný výnos vyvolaný odměnami tak nakonec hradí vnitrostátní zdravotní pojišťovny a/nebo pacienti, neboť po dobu prodloužení výhradního práva společnost nevyužívá výhod plynoucích z větší konkurence a nižších cen.

Podle článku 36 nařízení může společnost získat šestiměsíční prodloužení platnosti dodatkového ochranného osvědčení. Dodatková ochranná osvědčení představují autonomní právo *sui generis* související s existencí základního patentu. Kompenzují majiteli patentu dlouhá období na získání rozhodnutí o registraci, během níž majitel patentu nemůže patent komerčně využívat. Dodatkové ochranné osvědčení tedy poskytuje postavení podobné patentu s různou dobou trvání (od nuly do maximálně pěti let). Je to toto období, které bude odměnou ve formě dodatkového ochranného osvědčení prodlouženo nebo které se může změnit na pozitivní, jestliže bylo dříve negativní¹². Je zajímavé, že se zákonodárce rozhodl zvolit systém externích odměn související se stavem patentu přípravku, a nikoli systém specifických odměn za léčivé přípravky, jímž je zákonná ochrana údajů.

Odměna v oblasti přípravků pro vzácná onemocnění (článek 37) spočívá v dvouletém prodloužení výhradního práva na trhu pro přípravek pro vzácné onemocnění, tj. až na dvanáct let. Jedním z důvodů zavedení odměny za přípravky pro vzácná onemocnění byla skutečnost, že když byl projednáván návrh nařízení, nebyla většina přípravků určených k léčbě vzácných onemocnění patentovaná. Proto bylo považováno za vhodné poskytnout alternativní odměnu, aby bylo zajištěno, že přístup ke kompenzaci budou mít také výrobci léčivých přípravků pro vzácná onemocnění.

Systém nařízení vychází z předpokladu, že přípravky spadající pod požadavek plánu pediatrického výzkumu by měly mít nárok na odměnu, jakmile je dokončen pediatrický

¹² Soudní dvůr Evropské unie ve věci C-125/10, Merck Sharp & Dohme v. Deutsches Patent- und Markenamt, ECLI:EU:C:2011:812.

výzkum. Ve skutečnosti však ne všechny společnosti mohly odměnu získat. Čísla ukazují, že odměna byla doposud čerpána u pouze 55 % dokončených plánů pediatrického výzkumu. Většinou to bylo ve formě prodloužení dodatkového ochranného osvědčení. V několika případech bylo léčivému přípravku pro vzácná onemocnění prodlouženo období výhradního práva na trhu. Přestože se očekává, že časem se míra přípravků, které mají nárok na odměnu, zvýší, neboť společnosti začnou plánovat svůj pediatrický výzkum lépe a dříve, není pravděpodobné, že by úspěšnost někdy dosáhla 100 %.

6.1. Odměna formou prodloužení dodatkového ochranného osvědčení

Prodloužení dodatkového ochranného osvědčení je často považováno za nejcenější odměnu. Do konce roku 2016 bylo formou dodatkového ochranného osvědčení odměněno více než 40 léků, přičemž společnosti žádaly o příslušná osvědčení na vnitrostátní úrovni. Počet udělených prodloužení dodatkového ochranného osvědčení v posledních 10 letech (více než 500) ukazuje, že společnosti dostávají tuto odměnu pravidelně od národního patentového úřadu, jemuž žádost předkládají. Ukazuje to na fungující systém odměňování.

Používání systému externích odměn spojených s jiným právním nástrojem současně vede ke komplikacím a neefektivitě. Například dodatková ochranná osvědčení jsou vnitrostátní nároky, což znamená, že o prodloužení musí rozhodnout národní patentový úřad v každém členském státě, v němž dodatkové ochranné osvědčení existuje, a proto je tento postup občas považován za příliš složitý.

Navíc žádost o prodloužení dodatkového ochranného osvědčení musí být podána dva roky před uplynutím platnosti osvědčení. V některých případech se stalo, že společnosti o tuto odměnu přišly, protože včas nedokončily plán pediatrického výzkumu. Na druhé straně tato lhůta stimuluje společnosti, aby urychlily dokončení pediatrického výzkumu, a zajišťuje, že se konkurenční výrobci generik včas dozví o každém prodloužení ochranné doby, což může ovlivnit vstup generických kopií na trh.

Nařízení o dodatkovém ochranném osvědčení nyní prochází hodnocením, které iniciovala Komise a které má posoudit užitečnost tohoto nástroje¹³. Jeho výsledky a důsledky pro budoucnost systému dodatkového ochranného osvědčení zatím nejsou známy, ale očekávají se v nadcházejících měsících. Případná modernizace či rekalibrace může řešit některé neefektivní aspekty systému dodatkového ochranného osvědčení, ale také může mít přímý dopad na fungování systému pediatrických odměn a tedy i na nařízení samotné. Je proto důležité vzít výsledky tohoto hodnocení v úvahu při každém politickém rozhodování o nařízení.

Peněžní hodnota odměn ve formě dodatkového ochranného osvědčení závisí převážně na celkovém výnosu, který konkrétní přípravek vygeneruje v době, kdy je chráněn dodatkovým ochranným osvědčením. Nástup konkurenčních generik bude odložen pro celý přípravek (včetně použití u dospělých), což zajišťuje držitelům rozhodnutí o registraci delší dobu vyšších výnosů. Historicky toto období odpovídá maximálním prodejům. Nové tržní trendy však mohou vést ke snížení doby návratnosti výnosů. Postavení

¹³ GR GROW, *Optimising the Internal Market's industrial property legal framework relating to supplementary protection certificates (SPC) and patent research exemptions* (Optimalizace právního rámce průmyslového vlastnictví na vnitřním trhu ve vztahu k dodatkovým ochranným osvědčením a výjimkám z porušení patentu pro účely výzkumu), 16. 2. 2017.

přípravku na trhu se může časem zhoršit, když na trh vstoupí nové inovační přípravky ve stejné terapeutické skupině.

Aby bylo možné odhadnout ekonomický přínos pro společnosti plynoucí z odměny, je nejprve třeba stanovit regulační náklady, které společnosti vynaloží, aby splnily plán pediatrického výzkumu. Podle externí studie, kterou si Komise objednala¹⁴, jsou celkové náklady nařízení za celé průmyslové odvětví odhadovány na 2,1 miliardy EUR ročně. Toto číslo vychází z extrapolace na základě 85 skutečných plánů pediatrického výzkumu. Celkové náklady na výzkum a vývoj činí v průměru 18,9 milionu EUR na jeden plán pediatrického výzkumu, přičemž každý plán zahrnuje průměrně tři klinické studie. Navíc mají společnosti režijní náklady ve výši zhruba 720 000 EUR v souvislosti s podáním prvního plánu pediatrického výzkumu a jeho následnými úpravami.

I když tyto průměry vycházejí z relativně rozsáhlého vzorku, nelze zcela vyloučit riziko přecenění nebo podcenění. Navíc odhady vycházející z průměrů znamenají, že existují odchylky, zejména u nákladů na klinická hodnocení (fáze II a fáze III), které představují největší podíl z nákladů na výzkum a vývoj¹⁵. Tato čísla nicméně ukazují, že další náklady, které toto průmyslové odvětví nese v důsledku nařízení, vedou pouze k omezenému nárůstu celkových nákladů na vývoj léčivého přípravku.

Pro porovnání těchto nákladů s hodnotou odměny ve formě prodloužení dodatkového ochranného osvědčení bylo konkrétně analyzováno osm léčivých přípravků. Do výběru byly zahrnuty přípravky, kterým bylo dodatkové ochranné osvědčení prodlouženo a kterým ochrana skončila do konce roku 2014. Velikost vzorku je přirozeně malá, neboť výhradní práva doposud skončila jen u malé části přípravků s dokončenými plány pediatrického výzkumu, od nichž pocházejí údaje o dopadu ukončení ochrany na výnosy. Přestože čísla za tyto přípravky by zřejmě měla být interpretována s určitou opatrností s ohledem na to, že společnosti mohly v prvních letech stanovit jako prioritní přípravky s nejvyšší odhadovanou návratností investice v důsledku prodloužení dodatkového ochranného osvědčení, poskytují zajímavý náhled na ekonomickou hodnotu odměny při porovnání skutečných výnosů s prodloužením dodatkového ochranného osvědčení s hypotetickými výnosy bez takového prodloužení.

Údaje ukazují, že cena značkových přípravků často začíná klesat v prvním čtvrtletí po ukončení výhradního práva, avšak jen omezeně (do 20 %), než začne klesat dále. Mezi přípravky a zeměmi existují významné rozdíly, které s největší pravděpodobností souvisí s konkurenceschopností konkrétního terapeutického trhu a/nebo vnitrostátní politikou podporující generickou substituci, což vede k velkým odchylkám ekonomické hodnoty prodloužení dodatkového ochranného osvědčení jako procenta z celkových výnosů (mezi 10 a 93 %). Celkově činí upravená ekonomická hodnota odměny ve formě prodloužení dodatkového ochranného osvědčení 926 milionů EUR, přičemž výnosy jsou generovány zejména několika velmi úspěšnými přípravky zařazenými do vzorku.

I když lze toto číslo srovnat s průměrnými náklady na výzkum a vývoj na jeden plán pediatrického výzkumu (18,9 milionu EUR), strukturovanější přístup se může zaměřit na poměr přínosů nákladů u těchto osmi vyvíjených přípravků. Znamená to srovnávat odhad přínosů pro celou společnost a zdraví dětí v důsledku nuceného vývoje pediatrických

¹⁴ Studie Technopolis, kapitola 2.

¹⁵ Studie Technopolis, kapitola 2.2.

léků s náklady, jež pro celou společnost představují dodatečné příjmy z monopolního postavení získané výrobcem prostřednictvím systému odměn.

Takové srovnání je ve své podstatě zkušební, neboť vyžaduje odhad peněžní hodnoty pozitivního dopadu z hlediska lepší léčby pro děti a snížení použití mimo rozsah rozhodnutí o registraci a také možných nežádoucích účinků léčivého přípravku. Na základě modelu vyvinutého v rámci ekonomické studie vykazují dva z osmi přípravků silně příznivý poměr přínosů a nákladů pro systémy zdravotní péče, počítáno za období deseti let, tzn. že přínosy pro celou společnost a zdraví v peněžním vyjádření přesahují dodatečné náklady vyvolané delším monopolním postavením. Všechny ostatní přípravky mají negativní poměr přínosů a nákladů za deset let, zejména pak přípravky, u nichž dokončení plánu pediatrického výzkumu nepřineslo novou pediatrickou indikaci. Je sice užitečné vědět s jistotou, že se přípravek pro dospělé nemá používat u dětí, ale ekonomická hodnota takové informace je mnohem menší v porovnání s přípravky, které poskytují nové alternativy léčby pediatrických pacientů.

Tyto výsledky na základě přípravků by však měly být upraveny podle těch přípravků, které musely splnit povinnost plánu pediatrického výzkumu, ale nezískaly v příslušném období odměnu (zhruba 45 %). Jejich výsledkem byly cenné pediatrické informace, aniž by celá společnost musela přispět na vynaložené náklady prostřednictvím dodatečných příjmů z monopolního postavení. Když jsou součástí rovnice tyto přípravky, výsledky se zlepšují, ale poměr přínosů a nákladů je stále záporný.

Kromě toho může nařízení přinést ekonomické „vedlejší účinky“ způsobené dalšími investicemi do výzkumu a vývoje nových a lepších léků, což generuje další investice a přispívá k vytváření pracovních míst, růstu a inovacím v různých odvětvích. Podle konzervativnějšího odhadu výnosové míry roční investice ve výši 2,1 miliardy EUR do pediatrického výzkumu a vývoje by po 10 letech mohl celospolečenský přínos činit zhruba 6 miliard EUR¹⁶. Tento odhad společenského přínosu je značně vyšší než ekonomická hodnota prodloužení dodatkového ochranného osvědčení, což naznačuje, že v peněžním vyjádření přínosy nařízení pro celou společnost převažují nad náklady na dodatečné příjmy z monopolního postavení.

6.2. Odměna pro přípravky pro vzácná onemocnění

Doposud získalo odměnu ve formě dvou dalších let výhradního práva na trhu sedm přípravků pro vzácná onemocnění, první z nich v roce 2014. V některých případech se však společnosti dobrovolně vzdaly označení přípravku pro vzácné onemocnění, aby měl přípravek lepší šanci získat odměnu ve formě dodatkového ochranného osvědčení. To by mohla vysvětlovat skutečnost, že odměna ve formě dodatkového ochranného osvědčení chrání celou skupinu přípravků s konkrétní sloučeninou pro různé léčebné indikace, zatímco odměna pro přípravky pro vzácná onemocnění je omezena na ochranu použití pro vzácné onemocnění. Pokud jsou tedy léky určeny pro běžné i vzácné onemocnění, mohou být výnosy z šestiměsíčního prodloužení dodatkového ochranného osvědčení vyšší než ze dvou dalších let výhradního práva na trhu v případě přípravku pro vzácné onemocnění.

Prispívajícím faktorem může být skutečnost, že stále více nově registrovaných přípravků pro vzácná onemocnění je chráněno patentem (v současné době přes 90 %), což je

¹⁶ Studie Technopolis, kapitola 6.

pozitivní zpráva, neboť ukazuje, že systém vytvořený nařízením o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění láká inovační přípravky vycházející z nového výzkumu. Na druhé straně to ukazuje slabou stránku odměny pro přípravky pro vzácná onemocnění, která je zaměřena zejména na nepatentované přípravky a nedisponuje žádnou flexibilitou, která by společností umožňovala zachovat status přípravku pro vzácné onemocnění a současně požádat o odměnu ve formě dodatkového ochranného osvědčení.

V této fázi a bez dalších studií není možné odhadnout ekonomickou hodnotu odměny pro přípravky pro vzácná onemocnění podle podobné velikosti vzorku jako u odměny formou prodloužení dodatkového ochranného osvědčení, jelikož většina přípravků je stále pod ochranou. Proto není možné analyzovat skutečný dopad ztráty výhradního práva na výnosy. Neexistuje například žádná záruka, že generika vstoupí na trh stejnou rychlostí jako v případě přípravků na jiná než vzácná onemocnění nebo že se na trhu vůbec objeví vzhledem k ojedinelosti onemocnění a omezené velikosti relevantního trhu. Podobný ekonomický model však může být použit pro odhad ekonomické hodnoty jako přístupu použitého při výpočtu odměny formou prodloužení dodatkového ochranného osvědčení, přičemž hlavní rozdíl spočívá v tom, že prodloužení činí dva roky místo šesti měsíců.

7. LEPŠÍ PROVÁDĚNÍ

Nařízení svěřuje agentuře EMA a jejímu Pediatrickému výboru primární odpovědnost za vyřizování plánů pediatrického výzkumu, odkladů a zproštění povinností. Agentura EMA tedy hraje hlavní roli při provádění nařízení. Z prvních let provádění bylo získáno poučení a stanoviska k plánům pediatrického výzkumu se zjednodušila, aby se omezila nutnost jejich úpravy v případě nevýznamných změn programu. Pomohlo to snížit celkovou míru změn, přestože čísla ukazují, že každý plán pediatrického výzkumu byl v průměru alespoň jednou upraven. Mezi nejčastější příčiny patřily lhůty (43 %) nebo počet dětí zařazených do studie (14 %).

Kromě toho revize pokynů Komise k formě a obsahu plánů pediatrického výzkumu v roce 2014¹⁷ zavedla opatření na zjednodušení procesu schvalování plánů. Navíc v roce 2015 agentura EMA zkušebně zavedla interaktivní jednání se společnostmi, aby umožnila začlenění pediatrických potřeb do raných fází vývoje léků. Na základě těchto zkušeností se nyní obnovují diskuse o koncepci zapojení do vývoje zaměřeného na projekt, aby mohlo být projednáno vhodné načasování a začlenění pediatrických opatření do kontextu celkového vývoje.

Základní součástí koordinační funkce agentury EMA je zajištění diskusí a výměny znalostí o přípravcích mezi různými výbory a pracovními skupinami v oblasti jejich působnosti. V oblasti pediatrického vývoje se to konkrétně týká spolupráce Pediatrického výboru s dalšími vědeckými výbory nebo poradními pracovními skupinami. Dále probíhá průběžné zlepšování, aby byla tato spolupráce umožněna.

Aby se prohloubila spolupráce mezi regiony, vzniklo v roce 2007 diskusní fórum pro pravidelnou výměnu informací zejména prostřednictvím telekonferencí („pediatrický klastr“), které zahrnuje členy z Úřadu USA pro potraviny a léčivé přípravky a agentury EMA. Ke klastru se nedávno připojila japonská Agentura pro léčivé přípravky a zdravotnické prostředky (PMDA), kanadské ministerstvo zdravotnictví (Health Canada)

¹⁷ Pokyny k formě a obsahu žádostí o schválení nebo úpravu plánu pediatrického výzkumu, Úř. věst. C 338, 27.9.2014, s. 1.

a australský úřad pro léčivé přípravky (TGA) jako pozorovatel. V roce 2013 zahájila agentura EMA a její americký protějšek tzv. „společné komentáře“ k plánům pediatrického vývoje, které jsou předkládány agentuře EMA a úřadu FDA a které tak kontrolují oba subjekty. Přestože jsou tyto komentáře a diskuse mezi oběma agenturami neformální a nezávazné, pomohly sladit názory a vyloučit protichůdné požadavky na program pediatrického vývoje.

Před agenturou EMA a jejím Pediatrickým výborem, jakož i před společnostmi však stále stojí úkol posuzovat klíčové aspekty vývoje léčivých přípravků, když ještě nejsou známy některé informace a když diskuse stále ještě vycházejí z předpokladů a ojedinělých dat. Platí to zejména proto, že jedním z cílů plánů pediatrického vývoje je vytvořit právní jistotu ohledně očekávání regulačních orgánů vůči společnostem. Na druhé straně pouze včasné plánování umožňuje, aby se pediatrický vývoj hladce začlenil do všeobecného vývoje přípravků a nebyl zvažován až později. V zásadě by to mělo vést také k (nákladově) efektivnějšímu výzkumu a vývoji, neboť to umožňuje například zvážit začlenění pediatrických pacientů (např. adolescentů) do zkoušek dospělých i do raného plánování vývoje složení, čímž se snižují celkové náklady na vývoj.

8. VÍCE KLINICKÝCH HODNOCENÍ U DĚTÍ

Cílem nařízení je zajistit, aby byly před použitím léčivých přípravků u dětí získány důkazy o jejich kvalitě, bezpečnosti a účinnosti. Znamená to provádět před registrací léčivých přípravků více klinického výzkumu u dětí. Dostupné údaje ukazují značný nárůst. Podíl klinických studií v Evropské databázi klinických hodnocení EudraCT, které zahrnují děti, se v letech 2007–2016 zvýšil o 50 % z 8,25 % na 12,4 %. Navíc výzkum zahrnující dříve opomíjené pediatrické subpopulace se výrazně zvýšil. Před nařízením téměř neexistoval ve vývoji léčivých přípravků výzkum u novorozenců.

Obecně řečeno, legislativa EU má dobré nástroje, aby bylo zajištěno, že pediatrický výzkum bude vědecky platný a eticky vhodný. Tyto aspekty zvažuje nejen Pediatrický výbor agentury EMA při svém posuzování plánů pediatrického výzkumu, ale také národní etické komise a regulační orgány, které nesou odpovědnost za povolování jednotlivých klinických hodnocení.

Nařízení podnítilo odbornou diskusi o optimální formě pediatrických klinických hodnocení. Zahrnuje iniciativy týkající se výměny informací o osvědčených postupech a vypracování nových vědeckých pokynů. Přispělo k tomu vytvoření sítě výzkumných sítí v agentuře EMA (Enpr-EMA)¹⁸, která se nyní díky své úspěšné práci rozšiřuje i mimo Evropu a jsou v ní registrovány americké, kanadské a japonské národní i víceborové sítě.

Rovněž byl stimulován další vývoj inovačních koncepcí klinických studií a strategií modelování a simulací, aby se snížil počet potřebných účastníků ve studii. Dále nařízení upozornilo na debatu, jakou roli mají hrát děti v rozhodování o výzkumu. Návrhy se pohybují od vytvoření poradních skupin mladých lidí přes diskuse o vhodných informacích o klinických studiích pro pacienty a rodiče až po praktické otázky, jako jsou formuláře pro vyslovení souhlasu.

¹⁸ Evropská síť pro pediatrický výzkum při Evropské agentuře pro léčivé přípravky.

Přesto pediatriká klinická hodnocení zahrnují specifické problémy. Například obtíže při nábore často vedou k opožděnému provádění a dokončování studií. Pediatriká hodnocení se také často provádějí ve více střediscích a někdy zahrnují jen několik málo pacientů na jednom pracovišti, což může působit provozní problémy, například s udržováním potřebného personálu a odbornosti na tomto pracovišti. Aby byla dále podpořena pediatriká infrastruktura klinických hodnocení, zahájilo koncem roku 2016 partnerství soukromého a veřejného sektoru „iniciativa pro inovativní léčiva“, financované EU, projekt na vytvoření udržitelné celoevropské sítě pro pediatriké klinické studie¹⁹.

Komise navíc svou nedávnou iniciativou na založení Evropských referenčních sítí²⁰ podporuje virtuální síť zahrnující poskytovatele zdravotní péče v celé Evropě, aby se zabývaly komplexními či vzácnými onemocněními a stavy, které vyžadují vysoce specializovanou léčbu a koncentraci znalostí a zdrojů. Některé tematické sítě zahrnuté do tohoto projektu se zaměřují konkrétně na vzácná pediatriká onemocnění. Budou podporovat spolupráci a dláždit cestu pro další klinický výzkum, který dříve nemusel být proveditelný.

Celkově nařízení pozvedlo pediatriký výzkum. Je však zřejmé, že takový výzkum směřuje k vývoji léčivých přípravků. U některých onemocnění nebo terapeutických oblastí stále ještě chybí důkladné znalosti o podstatě nemoci. Proto by byl přínosný další základní výzkum onemocnění samotných, aby byl umožněn vývoj vhodných léčivých přípravků a aby byly pro něj získány informace. To nemůže zaručit nařízení, ale je třeba další úsilí a financování z veřejných i soukromých zdrojů.

9. BUDOUCÍ ÚKOLY

V důsledku vědeckého pokroku, technologického vývoje a měnících se obchodních modelů se může časem změnit i způsob vyvíjení léčivých přípravků. Mezi poslední trendy patří stratifikovaný vývoj léčivých přípravků nebo koncepce personalizované medicíny, která směřuje k optimalizaci užívání léků jejich zacílením na jednotlivé geny pacientů, aby bylo zajištěno, že budou na léčbu skutečně reagovat. Na trh může také vstupovat stále více technologických firem, které budou podporovat léčbu prostřednictvím podpory a služeb pro pacienty na bázi technologií.

Přestože se většina těchto nových paradigmat ve vývoji zdá být dokonale slučitelná s mechanismem, který nařízení zavedlo, mohou ovlivnit způsob, jak společnosti rozhodují o investičních prioritách a jak navrhuje klinické studie. V dohledné době tyto trendy zřejmě nařízení neovlivní, neboť počet nových léků v pozdních fázích vývoje je historicky velký – až do roku 2021 se očekává zavedení 45 nových účinných látek ročně. Proces plánů pediatrikého výzkumu však musí umožňovat potřebnou flexibilitu, aby byl na tyto trendy připraven, a současně zajišťovat, aby všechny přínosy z nových koncepcí, jako je personalizovaná medicína, sloužily dětem.

¹⁹ <https://www.imi.europa.eu/>.

²⁰ Vytvořené podle článku 12 směrnice 2011/24/EU o uplatňování práv pacientů v přeshraniční zdravotní péči, https://ec.europa.eu/health/cross_border_care/policy_cs.

Na detailnější úrovni je rovněž potřeba vzít v úvahu, že provádění nařízení předpokládá významnou investici zdrojů nejen ze strany agentury EMA²¹, ale také ze strany členských států, které jmenují členy do Pediatrického výboru a přispívají k posuzování plánů pediatrického výzkumu nebo výsledků minulých či nových pediatrických studií předložených společnostmi. V nařízení se uvádí, že žadatelé mohou využít tyto postupy bezplatně, což je součástí pobídek, aby byl umožněn vývoj pediatrických léčivých přípravků. I když neexistují žádné důkazy, že by absence poplatků doposud měla nějaký negativní vliv na kvalitu posuzování, není dlouhodobý dopad na řádné fungování systému zatím znám. Komise ve svém probíhající hodnocení systému poplatků v agentuře EMA bude také prověřovat náklady na posuzování plánů pediatrického výzkumu.

10. ZÁVĚR

Nařízení mělo značný dopad na vývoj pediatrických léčivých přípravků v EU. Zajistilo, aby se vývoj pediatrických léčivých přípravků stal nedílnou součástí celkového vývoje léčivých přípravků. Tohoto výsledku by nebylo dosaženo bez zvláštní legislativy, což jen podtrhuje jeho trvalý význam. Navíc opatření učiněná na zlepšení jeho provádění časem posílila jeho účelnost.

Posuzováno ekonomicky, přináší nařízení ze společenskoekonomického hlediska celkově pozitivní výsledky, což prokazuje vhodnost této přímé investice do zlepšování dostupnosti pediatrických léčivých přípravků. Kombinace povinností a odměn se zdá být účinná, aby se posunulo zaměření na vývoj pediatrických léků. Přesto se využití odměn omezovalo na 55 % dokončených plánů pediatrického výzkumu a existují případy nadměrné nebo nedostatečné kompenzace ukazující na určité nedostatky současného systému. Navíc koncepce registrace pro pediatrické použití se svou specifickou odměnou se neosvědčila.

Nárůst pediatrického výzkumu a počtu nových přípravků se specifickými pediatrickými indikacemi je povzbuzující a zajistí, aby se časem u pediatrické populace snížilo používání léčivých přípravků pro dospělé mimo rozsah rozhodnutí o registraci. Tyto pozitivní výsledky však ani nejsou rovnoměrně rozloženy ve všech terapeutických oblastech, ale koncentrují se jen v některých oblastech, často spojených s výzkumnými prioritami u dospělých, nikoli u dětí.

Ukazuje to, že nařízení funguje nejlépe v oblastech, kde se potřeby dospělých a pediatrických pacientů překrývají. Zejména u nemocí, které jsou vzácné a/nebo se vyskytují pouze u dětí a které v mnoha případech spadají i pod legislativu týkající se vzácných onemocnění, se větší terapeutický pokrok zatím neprojevil. Proč tomu tak je a proč v některých případech odměna pro přípravky pro vzácná onemocnění nedokáže motivovat pediatrický vývoj stejně jako vývoj léků na vzácná onemocnění u dospělých, vyžaduje bližší šetření.

Proto má Komise v úmyslu, než navrhne případnou novelizaci, blíže prozkoumat kombinovaný účinek nařízení o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění a pediatrického nařízení formou společného hodnocení těchto dvou právních nástrojů, jejichž cílem je podporovat vývoj léčivých přípravků v subpopulacích, které to zvláště

²¹ V souladu s článkem 48 nařízení podporuje příspěvek z rozpočtu EU placený agentuře EMA výkon jejích pediatrických aktivit.

potřebují. Protože se nedostatky uvedené v této zprávě často týkají pediatrických onemocnění klasifikovaných jako vzácná onemocnění, pouze takovéto spojené úsilí zaručí úpravu správných parametrů, bude-li potřebná.

Tato zpráva neznamená konec, je to nezbytný mezikrok v debatě o společné vizi pro budoucí parametry pediatrických léčivých přípravků a léčivých přípravků pro vzácná onemocnění. Cílem dalšího hodnocení v rámci tohoto procesu bude přinést výsledky do roku 2019, aby mohla příští Komise informovaně rozhodnout o politických možnostech. Umožní to také vzít v úvahu nadcházející výsledky hodnocení dodatkového ochranného osvědčení pro budoucnost pediatrického nařízení.

Mezitím bude Komise plnit pozitivní program konkrétních opatření, aby zjednodušila současné uplatňování a provádění, a to společně s agenturou EMA²², kdykoli to bude zapotřebí. Zahrnuje to:

- zajištění větší transparentnosti u nových přípravků registrovaných s pediatrickými indikacemi,
- analýzu zkušeností s využíváním odkladů a zvážení změn v praxi, aby bylo zajištěno rychlejší dokončení plánů pediatrického výzkumu,
- přehodnocení procesů a očekávání v souvislosti s vyřizováním žádostí o plány pediatrického výzkumu a v případě potřeby úprava odpovídajícího pokynu Komise,
- využívání příležitostí k projednávání pediatrických potřeb formou otevřeného a transparentního dialogu zahrnujícího všechny relevantní účastníky, jako je akademická sféra, poskytovatelé zdravotní péče, pacienti/pečovatelé, sítě pediatrických klinických studií, průmysl a regulační orgány,
- pravidelné informování o vývoji a trendech v oblasti pediatrických léčivých přípravků v EU, a
- podporování mezinárodní spolupráce a harmonizace.

Kromě toho bude dále podporovat kvalitní zdravotní péči a výzkum pro děti prostřednictvím takových projektů, jako jsou Evropské referenční sítě, které propojují poskytovatele zdravotní péče a centra odborných znalostí. Tyto sítě mohou v dohledné době významně zlepšit přístup k diagnóze a léčbě a změnit stav v oblasti zdraví dětí.

²² V tomto kontextu bude zřejmě nutné vzít v úvahu priority kontinuity činností vzhledem ke stěhování agentury EMA.