



Brüssel, 26.10.2017
COM(2017) 626 final

KOMISJONI ARUANNE EUROOPA PARLAMENDILE JA NÕUKOGULE
Lasteravimite olukord ELis 10 aastat pärast ELi pediaatriamääruse jõustumist

1. SISSEJUHATUS

Tänapäeval ollakse üldiselt üksmeelel selles, et lastel on õigus ravimitele, mis on välja töötatud ja mida on uuritud spetsiaalselt kasutamiseks lastel. Ometi ei olnud lasteravimite väljatöötamise ja testimise olukord veel hiljaaegu kaugeltki rahuldav. Arstid kirjutasid paljusid laste puhul kasutatavaid ravimeid välja ja manustasid neid pigem oma kogemuste kui kliiniliste uuringute tulemuste põhjal. Lisaks ei olnud ravimid sageli kättesaadavad lastele sobivas ravimivormis. Lastearstid pidid võtma tarvitusele täiskasvanutel kasutamiseks lubatud ravimeid, kohandades annust ja ravimivormi (näiteks täiskasvanute tablettide purustamine ja ainult osalise koguse kasutamine). Täiskasvanute ravimite ettenähtust erineva kasutamisega kaasneb oht, et ravim ei toimi ja/või et lastel tekivad kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed, mis ei pruugi täiskasvanuid mõjutada, võivad laste puhul olla olulised ja rasked.

Uuringud näitasid, et paljudes ravivaldkondades on ettenähtust erinev kasutamine väga levinud, ulatudes sageli üle 50 %. Märkimisväärne erand oli laste immuniseerimine, mis on nüüdisaegse meditsiini üks suuri kordaminekuid.

On mitu põhjust, miks pediatriliste ravimite väljatöötamine jäi suures osas tähelepanuta. Kuni 1980. aastateni väideti sageli, et lapsi tuleb kliiniliste uuringute eest eetilistel põhjustel kaitsta. Sellest ajast alates on järk-järgult jõutud praegu valitseva üksmeeleni, et lapsed väärivad muude vanuserühmadega samal tasemel tervishoiuteenuseid, sh tõendus põhine ravimite määramine. Majanduslikud kaalutlused olid samuti üks põhjus, miks ettevõtted hoidusid sellesse valdkonda aktiivselt investeerimisest. Kuna lapsed kasvavad ja arenevad, ei ole nad ühtne allrühm. Vastsündinute vajadused ning bioloogilised ja füsioloogilised omadused erinevad suuresti teismeliste omadest. Seetõttu on sageli vaja eakohaseid lisauuringuid, mis muudab lasteravimite väljatöötamise protsessi keerulisemaks.

Kõnealuse probleemi lahendamiseks võeti vastu pediatriamäärus¹ (edaspidi „määrus“). Seadusandlikku sekkumist peeti vajalikuks, et muuta varasemaid suundumusi. Õigusakti aluseks võeti mitu aastat kestnud konsultatsioonid ja arutelud. Õigusakti puhul saadi innustust ka Ameerika Ühendriikides toimunud arengusuundadest – seal hakati seadusandlikke lahendusi lasteravimite väljatöötamiseks otsima 1990. aastate lõpus.

2017. aastal möödus määruse jõustumisest 10 aastat. Käesolevas aruandes esitatakse vastavalt määruse artikli 50 lõikele 3 ülevaade sellest, mida on määrusega saavutatud rahvatervise valdkonnas ja majanduslikult, ning analüüsitakse, mil määral on täidetud määruse eesmärgid. Kuigi 10 aasta jooksul on kogutud palju väärtuslikke kogemusi, on see ravimite väljatöötamise pikka tsüklit (mis sageli ulatub peaaegu kümme aastani) arvestades suhteliselt lühike aeg.

Käesolev aruanne põhineb 10 aasta aruandel, mille on koostanud Euroopa Ravimiamet (EMA) ja selle pediatriakomitee,² komisjoni tellitud välisuuringul määruse mõju kohta,³

¹ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 12. detsembri 2006. aasta määrus (EÜ) nr 1901/2006 pediatrias kasutatavate ravimite kohta (ELT L 378, 27.12.2006, lk 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“.

³ Technopolis „Study on the economic impact of the Paediatric Regulation, including its rewards and incentives“, 2017.

avalikul konsultatsioonil ning liikmesriikide, Euroopa Parlamendi,⁴ patsientide, ettevõtete, huvitatud isikute ja välispartneritega toimunud aruteludel, milles käsitleti nende kogemusi seoses määruse mõjuga.

2. PEDIAATRIAMÄÄRUS

Määruse ülesehitus vastab kolmele peamisele eesmärgile:

- soodustada ja võimaldada kvaliteetseid teadusuuringuid lasteravimite väljatöötamiseks;
- tagada aja jooksul, et enamik lasteravimitest on saanud selliseks kasutuseks (koos eakohaste ravimivormide ja ravimi koostise määramisega) eriloa, ning
- suurendada lasteravimeid käsitleva kvaliteetse teabe kättesaadavust.

Nimetatud eesmärkide saavutamiseks on määrusega kehtestatud kohustuste, soodustuste ja stiimulite süsteem ning meetmed, millega tagada regulaarne ravimite uurimine ja väljatöötamine ning neile loa andmine, et täita laste ravivajadusi. Määrus põhineb lihtsal põhimõttel, et ettevõtte peaks olema kohustatud uurima iga väljatöötatava ravimi puhul selle võimalikku kasutamist lastel, suurendades seeläbi järk-järgult pediatrilisteks näidustusteks lubatavate ravimite arvu.

Määrusega kohustatakse ettevõtteid leppima EMAGA varases väljatöötamisjärgus kokku pediatrilise teadus- ja arendustegevuse programmi (edaspidi „pediatrilise uuringu programm“). Määrusel on otsene mõju ettevõtete teadus- ja arendustegevuse kuludele, kuna sellega on ette nähtud investeeringud pediatrilistesse uuringutesse. Kui ettevõtte ei täida kokkulepet, võib vastava (täiskasvanute ravimi) müügiloa peatada. Määruses on seega mindud kaugemale harvikaiguste raviks ette nähtud ravimeid käsitleva õigusaktiga (edaspidi „harvikravimite määrus“)⁵ kehtestatud mehhanismidest, kuna viimasega on ette nähtud ainult stiimulid ettevõtetele.

Määruses sätestatud kohustust täiendavad muud meetmed, eelkõige:

- uuringutest loobumise süsteem nende ravimite puhul, millest ei ole lastele tõenäoliselt kasu, ja uuringute edasilükkamise süsteem seoses uuritavate pediatriliste meetmete ajakavaga;
- kohustuse täitmise eest antav soodustus: täiendava kaitse tunnistuse kehtivusaja kuuekuuline pikendamine⁶;
- kindel soodustus harvikravimite puhul: täiendav kaheaastane turustamise ainuõigus lisaks 10 aastale, mis antakse harvikravimite määruse alusel;

⁴ Euroopa Parlamendi 15. detsembri 2016. aasta resolutsioon pediatrias kasutatavate ravimite määruse kohta.

⁵ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 16. detsembri 1999. aasta määrus (EÜ) nr 141/2000 harva kasutatavate ravimite kohta (EÜT L 18, 22.1.2000, lk 1).

⁶ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. mai 2009. aasta määrus (EÜ) nr 469/2009 ravimite täiendava kaitse tunnistuse kohta (ELT L 152, 16.6.2009, lk 152).

- uut liiki müügiluba – pediatrias kasutatava ravimi müügiluba, et stimuleerida patentimata ravimite jaoks pediatriliste näidustuste väljatöötamist;
- EMA raames tegutsev eksperdikomitee – pediatriakomitee ning
- valdkonna ettevõtjatele EMA poolt tasuta antavate teadusnõuannete süsteem.

Lisaks edendatakse määrusega kvaliteetset teavet ja kvaliteetseid teadusuuringuid muude meetmete abil, näiteks

- pediatrilisi uuringuid teostavate uurijate ja uuringukeskuste võrgustikest moodustatud ELi võrgustik (Enpr-EMA);
- ELi pediatriliste ravivajaduste nimekiri;
- pediatriliste uuringute avalik andmebaas ning
- nõue, et ettevõtted esitaksid kõik olemasolevad pediatrilised uuringud loa saanud ravimite kohta kontrollimiseks reguleerivatele asutustele.

Määrusega on vaieldamatult saavutatud seda, et lasteravimite väljatöötamisele pööratakse rohkem tähelepanu ja sellesse tehakse rohkem rahalisi investeeringuid. Ettevõtteid sisuliselt kohustati looma pediatriauringute taristuid ja suurendama pädevust, et tagada tootearendust toetav asjakohane valmidus pediatriliste uuringute tegemiseks.

2013. aastal avaldas komisjon esimese aruande määruse mõju kohta ja jõudis järeldusele, et on mõningaid lootustandvaid arengumärke⁷. Samas leidis komisjon, et olukorrast täieliku ülevaate saamiseks läheb vähemalt kümme aastat, kuna ravimite väljatöötamine on pikk protsess.

Määruse artikli 50 lõike 3 kohaselt peab komisjon avaldama teise aruande 2017. aastal. Teises aruandes tuleks käsitleda ka seda, kas on vaja kaaluda määruse muutmist.

3. ROHKEM LASTELE SUUNATUD RAVIMEID

Arvud näitavad, et määrusel on olnud lasteravimite väljatöötamisele ELis märkimisväärne mõju. Ravimiettevõtted peavad lasteravimite väljatöötamist nüüd üldise ravimiarenduse lahutamatuks osaks, isegi kui mõned neist on endiselt seisukohal, et pediatrilisi uuringuid tehakse pigem õigusaktist tulenevalt kui ettevõtte algatusel.

2007.–2016. aastal anti luba rohkem kui 260 uuele lastele ette nähtud ravimile (uus müügiluba ja uued näidustused), kusjuures enamikul juhtudel seoses määruse nõuetega. Heakskiidetud pediatrilise uuringu programmide arv ületas 2017. aastal 1 000, millest 131 viidi lõpule 2016. aasta lõpuks. Lõpuleviidud pediatriliste uuringute programmide arv on selgelt kasvanud, kusjuures üle 60 % neist on lõpetatud viimase kolme aasta jooksul. Lisaks on hindamised, mida pädevad asutused on teinud enne määruse jõustumist (artikkel 45) läbi viidud pediatriliste uuringute kohta, aidanud koondada juba olemasolevat tõendusmaterjali ja täiendada ravimiteavet pediatriliste andmetega.

⁷ Paremad ravimid lastele – ideest tegelikkuseks, COM(2013) 443.

Kui võrrelda olukorda enne ja pärast määruse jõustumist, on selgelt näha positiivne mõju uute müügiloa saanud ravimite osas. Sama kehtib rahvusvahelisel tasandil, kui võrrelda õigussüsteeme, kus on ja kus ei ole olemas pediatriaspetsiifilised õigusaktid: kehtivate õigusnormidega õigussüsteemides on palju rohkem uusi lasteravimeid.

Eespool esitatud kvantitatiivne analüüs näitab kindlat arengut. Need väljundi arväärtused vastavad ka ootustele, kui võtta arvesse, et ravimi turuletoomisele võib kuluda kuni 10 aastat; see näitab määrusest tulenevaid järkjärgulisi muutusi.

Samas ei tähenda müügiloa väljaandmine või pediatrilise teabe lisamine olemasolevatele müügilubadele automaatselt seda, et ravim on kohe kõigile lapspatsientidele ELis kättesaadav. See võib olla tingitud riigisisest menetletavatest hüvitamisotsustest või ravimi väljakirjutamise tavadest, kus arstid ei pruugi kohe minna üle hiljuti müügiloa saanud ravimitele. Uuringus, millest saadi andmeid käesoleva aruande jaoks,⁸ arvas enamik vastanutest, et kättesaadavate ravimite arv suurenes 5–10 %. Ravimite väljakirjutamise harjumuste kohta märkis 58 % vastanutest, et tänu määrusele kirjutavad arstid järjest enam välja heakskiidetud ravimeid, mis vastavalt nende müügiloakohasele näidustusele on ette nähtud lastele. See näitab positiivset suundumust, kuid toob esile ka teatava paigalseisu. See, et ettenähtust erinev kasutamine laste puhul väheneks, ei sõltu kokkuvõttes üksnes lubatud lasteravimite arvu kasvust, vaid nende tegelikust kättesaadavusest ja kasutamisest ravis.

Sellega seoses tuleb märkida, et ettevõtted praktiseerivad sageli uute ravimite järkjärgulist turule laskmist, mistõttu võtab aega, kuni ravim on lõpuks kättesaadav kogu ELis. Sellist olukorda ei ole võimalik täielikult ära hoida vaatamata sellele, et määrus sisaldab mitut vahendit, mille abil tagada, kui pediatrilise uuringu programm on lõpule viidud ja lasteravimile on luba antud, lastakse ravim turule. Näiteks artikli 36 kohane täiendava kaitse tunnistuse soodustus antakse üksnes juhul, kui ravim on loa saanud kõikides liikmesriikides. Artikkel 33 sisaldab ka kohustust lasta ravim turule kahe aasta jooksul alates kuupäevast, mil anti luba uueks pediatriliseks näidustuseks.

Lasteravimite õigeaegset kättesaadavust võib mõjutada ka see, et pediatriliste uuringute lõpuleviimine võtab võrreldes vastava täiskasvanute ravimi valmimise ja loa saamisega rohkem aega. Määrus sisaldab sätteid, milles käsitletakse teatavate või kõikide pediatrilise uuringu programmis esitatud meetmete algatamise või täitmise edasilükkamist (artikkel 20), et tagada uuringute toimumine ainult siis, kui see on ohutu ja eetiline. Lisaks on määruse eesmärk hoida ära täiskasvanute ravimitele loa andmise takistamine või edasilükkamine.

Kogemused näitavad, et edasilükkamist kasutatakse palju. Praktikas esineb peaaegu kõigi selliste uute ravimite pediatrilise uuringu programmide puhul, mis on seotud täiskasvanute ravimite väljatöötamisega, ühe või mitme meetme edasilükkamist. Edasilükkamine on põhimõtteliselt kasulik ja sobiv vahend ning puuduvad tõendid selle kohta, et lasteravimitega seotud taotlused oleksid tekitanud viivitusi täiskasvanute ravimite taotluste menetlemises. Pediatriakomitee kiitis mõnel juhul siiski heaks väga pika edasilükkamise. See võib tekitada frustratsiooni arstides ja patsientides, eriti kui see tähendab, et paljulubavad lasteravimid muutuvad kättesaadavaks alles aastaid pärast seda, kui täiskasvanute ravimile on luba antud. Lisaks näitavad kogemused, et kui pediatrilise uuringu algusega viivitatakse seni, kuni täiskasvanute ravimile on luba

⁸ Technopolise uuring, 5. peatükk.

antud, raskendab see patsientide kaasamist pediatrilistesse uuringutesse. Vanemad ei pruugi mõista, mis lisaväärtus kaasneb sellega, et nende laps osaleb kliinilises uuringus, kui täiskasvanutele ette nähtud ravimit on juba võimalik lastel (ettenähtust erinevalt) kasutada. Mõnel juhul olid edasilükkamised seotud ka sellega, et pediatrilise uuringu programm esitati ettenähtust hiljem. Kuigi programmi hilinevad esitamine on vähenenud (praegu 10–20 %), võib edasilükkamiseks heakskiidu andmine sellistel juhtudel nõuda põhjalikumat uurimist, et vältida olukorda, kus programmi hiljem esitamine takistab pediatrilise ravi sujuvat arengut.

Seda arvesse võttes vaatavad EMA ja selle pediatriakomitee praegu läbi seniseid tavaid, et tagada järjepidevus ja vältida märkimisväärseid edasilükkamisi. Teaduse arengut arvestades võib väita, et pikaajaliste edasilükkamiste heakskiitmine tähendab, et seatakse kahtluse alla ravimi väljatöötamise oluline terapeutiline kasu võrreldes laste jaoks juba olemasolevate raviviisidega. Sellistel juhtudel võib pediatriliste uuringute lisaväärtus olla väike. Lisaks võivad pikaajalised edasilükkamised kahjustada pediatriaalaste nõuete täidetavust ja mis tahes soodustuste kättesaadavust, eriti juhul, kui edasilükkamine lõpeb pärast ravimi kaitseperioodi lõppemist.

4. PAREMAD RAVIMID LASTELE

Viimase 10 aasta jooksul on tänu määrusele märgatavalt paranenud lasteravimite kättesaadavus teatud ravivaldkondades. Sageli tuuakse peamiste näidetena esile reumatoloogiat ja nakkushaiguste valdkonda. Pärast pediatrilise uuringu programmide lõpuleviimist on oluliselt suurenenud reumatoloogilisi haigusi põdevatele lastele suunatud uute raviviiside arv ning see on ümber kujundanud valdkonna, mis varem oli jäetud tähelepanuta.

Samas ei toimu selline positiivne areng ühegi strateegilise kava järgi, vaid on sageli seotud täiskasvanute ravimite turgudel toimuvaga. Kuna enamiku pediatrilise uuringu programmide lähtekohaks on täiskasvanutele suunatud teadus- ja arendusprogramm, sõltub edu pediatria valdkonnas ettevõtete poolt täiskasvanutele pakutavate ravimite valikut ja on mõjutatud tuluootustest konkreetsetes turusegmentides. Kui täiskasvanute vajadused või turuootused kattuvad pediatriliste vajadustega, on lastel sellest otseselt kasu. Siiski esineb palju haigusi, mis on täiskasvanute ja laste puhul bioloogiliselt erinevad, mille haiguskoormus on erinev või mis esinevad üksnes lastel. Just nende haiguste puhul on määrusega kehtestatud mehhanism mõnikord vastuolus teadusliku, kliinilise ja turuolukorraga.

See on kahe teraga mõõk. Hiljutine näide selle kohta, kuidas uute täiskasvanutele mõeldud ravimite väljatöötamise laine võib tekitada süsteemi ülekoormuse riski, on 2. tüüpi diabeet – haigus, mis on täiskasvanute seas üha levinum alates 1980. aastatest. Viimastel aastatel on paljud ettevõtted keskendunud sellele ravivaldkonnale ning seetõttu on sellealane tegevus jõudnud haripunkti ja uute ravimite valik järjest laieneb. Sellised lained toovad kaasa pediatrilise uuringu programmide arvu kasvu, isegi kui ravivajaduste seisukohast vaadates oleks piisanud ka väiksemast arvust programmidest, arvestades et 2. tüüpi diabeeti esineb lastel ikka veel suhteliselt vähe. Haiguskoormuse erinevus täiskasvanutel ja lastel võib põhjustada probleeme ka pediatriliste uuringute teostatavusega, kuna noori patsiente ei pruugi pediatrilise uuringu programmide uuringute jaoks lihtsalt jätkuda. Selliste probleemide lahendusena on välja pakutud, et ettevõtted peaksid tegema teaduskoostööd, et patsientide väikest rühma paremini kasutada. Ettevõtted siiski kõhklevad, eriti kui tegemist on sellise täiskasvanutele

mõeldud ravimi väljatöötamisega, millel võib olla suur müügiedu. Samal ajal ei ole pediatriskomiteel õigust määrata prioriteete sama ravivaldkonda käsitlevate pediatrilise uuringu programmide vahel. Sageli on tegemist ummikseisuga, sest pediatriskomitee saaks teavet, mille põhjal otsustada, millised ühendid võivad anda laste puhul kõige paljulubavamaid tulemusi, üksnes kliiniliste uuringute tulemustest. Samas toimub pediatriskomitee sekkumine ja pediatrilise uuringu programmi heakskiitmine tavaliselt enne, kui need tulemused on kättesaadavad, sest pediatrilise uuringu programmi eesmärk on määrata kindlaks ja leppida kokku, milliseid uuringuid tuleb teha.

Skaala teises otsas on haigused, mis esinevad ainult lastel ja mille puhul pediatrilise ravimi väljatöötamine sõltub tavaliselt ettevõtte strateegilisest otsusest sellesse valdkonda investeerida, sõltumata käimasolevatest täiskasvanute valdkonna programmidest. See kehtib eelkõige laste harvikaiguste puhul (näiteks laste vähktõbi).

Heakskiidetud pediatrilise uuringu programmide analüüs näitab, et need hõlmavad erinevaid ravivaldkondi, mille hulgas on esikohal nakkushaigused (12 %), onkoloogia (10 %) ja endokriin-/ainevahetushaigused (9 %), kuid ükski valdkond pole selges ülekaalus. Kokkuvõttes on see hea märk, sest on näha, et pediatriline tegevus hõlmab mitmesuguseid haigusi. Ometi ei tähenda heakskiidetud pediatrilise uuringu programmide suur arv automaatselt seda, et ka lõpuleviidud pediatrilise uuringu programme on palju. Praegu on lõpuleviidud programmide seas kõige rohkem järgmiste valdkondade programme: immunoloogia/reumatoloogia (14 %), nakkushaigused (14 %), südame-veresoonkonna haigused ja vaktsiinid (kumbki 10 %), kuid onkoloogia ja endokriin-/ainevahetushaigused üksnes 7 %. Lisaks ei ole areng heakskiidetud ja lõpuleviidud pediatrilise uuringu programmide osas tingimata vastavuses laste haiguskoormusega, mis kinnitab asjaolu, et lasteravimite väljatöötamine on sageli ajendatud täiskasvanute ravimite väljatöötamisest. Määruse pakutavad võimalused suunata tegevust teatavate ravivaldkondade suunas on piiratud. Määrus on oluline edendav tegur, kuid kvalitatiivne mõju on endiselt sõltuv turujõududest, majanduskasvu tõukejõududest ja ettevõtete strateegilistest kaalutlustest.

Pediatria vajadusi käsitlevates aruteludes kasutatakse pediatrilist onkoloogiat sageli kui näidet valdkonnast, mille areng ei ole olnud piisav ja kus on väga palju pediatrilisi vajadusi täitmata. Kuigi lastel esineb vähktõbe harva, on see endiselt väikelaste peamine haigusest tulenev surmapõhjus hoolimata sellest, et viimastel aastakümnetel on ellujäämise määr teatavat tüüpi vähkkasvajate puhul kasvanud.

Arutelud pediatrilise onkoloogia üle on sageli seotud määruse artiklis 11 sätestatud uuringust loobumise mõistega. Artikliga on ette nähtud, et pediatrilise uuringu programmiga seotud teabe esitamise nõudest võidakse konkreetsete ravimite või ravimirühmade puhul teatavatel tingimustel loobuda. Loobumist kasutatakse juhul, kui ravim ei ole tõenäoliselt tõhus või on lastele ohtlik või kui see ei anna ravis võrreldes olemasolevate ravimeetoditega märkimisväärset kasu. Nõudest loobutakse ka siis, kui haigus või haigusseisund, mille jaoks ravim on ette nähtud, esineb ainult täiskasvanutel.

Loobumise eesmärk on vältida tarbetuid või isegi ebaeetilisi teadusuuringuid ja piiritleda täpselt kohustuste ulatus; seda peetakse asjakohaseks vahendiks. Aastatel 2007–2016 nägi EMA mõnel korral ette loobumise ravimirühma puhul ja 486 korral konkreetse ravimiga seotud loobumise seoses ravimi kasutamisega ühe või mitme haigusseisundi puhul. Ehkki pediatrilistest uuringutest loobumine on üldiselt asjakohane, ei ole juhul, kui uuritavat haigust lastel ei esine, välistatud, et ühend võib siiski olla lastele kasulik, kuigi muu seisundi korral. Näiteks: kuigi paljud pediatrilised vähkkasvajad on

täiskasvanute vähkkasvajatega bioloogiliselt sarnased, esinevad need erinevates elundites ning seega käsitletakse neid tavaliselt kui erinevaid seisundeid. Sellest tulenevalt võib ettevõttel olla õigus loobumisele isegi juhul, kui täiskasvanute jaoks väljatöötatud ühendi toimemehhanism ja selle molekulaarne sihtmärk on tõhus ka teatavate pediatriliste vähkkasvajate ravimisel.

Viimase paari aasta jooksul on turule lastud palju innovatiivseid täiskasvanute vähiravimeid, millest osa on omasuguste seas esimesed; need pakuvad paremaid ravivõimalusi, nendega saadakse paremaid ravitulemusi ja tõuseb ellujäämismäär. Praegu moodustavad vähiravimid kõige suurema osa uutest ravimitest, võttes arvesse ka nendest saadavat võimalikku tulu. Samuti eeldatakse, et nad muudavad jätkuvalt ravivõimalusi⁹.

Umbes neljandik ravimitest, mille väljatöötamine on praegu lõppjärgus, on vähiravimid. Ka harvikravimite määrus peegeldab jätkuvalt suurt huvi töötada välja vähiravimeid. Vähiravi kuulub selles kõige sagedamini nimetatud harvikaiguste juurde, mis osutab suundumusele töötada välja kitsa otsatarbega ravimeid¹⁰. Ometi ei ole täiskasvanute ravis tehtud edusammud seni kajastunud laste ravis. Mõne pediatrilise vähkkasvaja puhul enim kasutatavad ravimid pärinevad 1990. aastatest, kui ravimeid üldse olemas on.

Samas on määrus avaldanud mõju ja selle tulemusena on antud luba uutele vähivastastele ravimitele. Pediatrilise uuringu programmide raames on välja töötatud seitse ravimit, mis laiendavad IV staadiumi glioomi, rhabdomüosarkoomi, astrotsütoomi ja ägeda lümfoblastleukeemia ravivõimalusi.

Selliste heakskiidetud pediatrilise uuringu programmide arv, mis hõlmavad vähiravimeid (68) ja rohkem kui 30 eri toimemehhanismi, annavad lootust olukorra paranemiseks tulevikus. Mõne sellise programmi aluseks on toimemehhanismi põhimõte, st kuigi ettevõtte oleks võinud tugineda uuringust loobumisele, tegi ta pediatrilisi uuringuid, arvestades ühendi potentsiaalset kasulikkust laste vähkkasvajate ravis.

Nende kohustuste täitmist võis soodustada määruse teisene mõju, mis juba iseenesest motiveeris ettevõtteid suurendama lasteravimite väljatöötamise pädevust. See võis mõjutada ettevõtteid tegema strateegilisi otsuseid, võttes arvesse pediatrilisi vajadusi; selleks kasutati eelkõige ravimiuuringute uuenduslikku kavandamist, näiteks võrreldavate ravimite uuringuid, millega testitakse teatavat ühendit mitme vähitüübi suhtes, et saada varakult teavet kõige paljutöötavamate arenduste valimiseks. Lisaks sellele pakub EL vähiuuringute sihtotstarbelist rahastamist, sealhulgas Euroopa Strateegiliste Investeeringute Fondi¹¹ kaudu.

Eeltoodud tulemused on varieeruvad, mistõttu on neid, kes soovivad enam toetuda toimemehhanismi põhimõttele ja teha seadusandlikke muudatusi uuringust loobumise kontseptsioonis, et kohustada ettevõtteid rohkem investeerima pediatriliste vähiravimite väljatöötamisse. See võib aga mõjutada pediatrilise uuringu programmi ulatuse prognoositavust ja panna ettevõtteid kogu ravimiarenduse osas ümber otsustama.

⁹ QuintilesIMS Institute, „Outlook for global medicines through 2021“, detsember 2016.

¹⁰ Euroopa Komisjon, „Inventory of Union and Member States incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products“, SWD(2015) 13.

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

EMA vaatas 2015. aastal läbi ravimirühmadega seotud loobumise otsuse, võttes arvesse toimemehhanismi põhimõtet, piirates seega otsuse kohaldamisala. See lähenemisviis võib aidata kaasata ettevõtteid, kes töötavad välja vähiravimeid. Kui need ettevõtted soovivad jätkuvalt kasutada uuringust loobumise võimalust, peavad nad seda põhjendama otse pediatriakomiteele esitatavas taotluses (ravimipõhisest uuringust loobumise kaudu). Protsess võimaldab vahetut arutelu, et tuua välja pediatrias kasutamise potentsiaal, hoolimata uuringust loobumise taotlusest. Samuti kohustab see ettevõtteid võtma komiteega ühendust väljatöötamise varasemas etapis, et saada kindlust määrusega kehtestatud nõuete osas. Ravimirühmapõhistest uuringutest loobumise läbivaatamise mõju ei ole veel teada, sest kolmeaastane üleminekuperiood ei ole veel läbi, kuid on võimalik, et selline lähenemisviis tagab ettevõtete poolt parema omaksvõtu kui kehtestatud kohustuslikud eeskirjad.

Peale selle ei ole ikka veel päris selge, miks ettevõtjad ei kasuta harvikravimite määrusest tulenevaid võimalusi pediatriliste vähkkasvajate puhul samamoodi nagu täiskasvanute vähkkasvajate puhul. Tänu harvikravimite määrusega kehtestatud stiimulitele on välja töötatud suur hulk uusi täiskasvanute vähiravimeid, kuid pediatriliste vähkkasvajate puhul see nii ei ole, kuigi kõik need vähkkasvajad on harvikravimite määruse tähenduses haruldased.

5. VAID LASTELE ETTE NÄHTUD RAVIMITE VÄLJATÖÖTAMISE EDENDAMINE

Määruse positiivset mõju ja sellest lähtuvat mõtteviisi muutust on kõige rohkem näha selles, et lasteravimite väljatöötamine on integreeritud üldisesse uute ravimite väljatöötamisse. Vähem on seda näha selliste ainult lastele mõeldud ravimite väljatöötamises, mis ei ole täiskasvanute ravimitega seotud projekti kõrvalsaadus, vaid sellise projekti tulemus, kus ettevõtte eesmärk on töötada välja konkreetse lastehaiguse vastane ravim ainult laste jaoks.

Olemasolevad andmed ei taga piisavaid tõendeid kindlate järelduste tegemiseks. On neid, kes väidavad, et ainult lastele ette nähtud ravimite puhul on pediatrilise uuringu programmi protsess mõnevõrra keerukam ning see võib väljatöötamise ajakava pikendada. Kuigi EMA ja pediatriakomitee võivad anda kasulikke juhiseid ja tagavad, et väljatöötamine hõlmab kõiki asjaomaseid lasterühmi, on mõju väiksem kui täiskasvanute ravimite väljatöötamisel. Seda arvesse võttes võisid ettevõtted vähemalt esimestel aastatel pärast määruse jõustumist pidada täiskasvanute ravimite väljatöötamise projekte olulisemaks kui üksnes lastega seotud projekte, et tagada projekti õigeaegne lõpuleviimine. Kuigi see võib aja jooksul muutuda, eriti pediatriliste harvikaiguste puhul, oleks ilmselt vaja paremini mõista harvikravimite määruse ja pediatriamääruse kombineeritud mõju ning nende vastastikust seost, et hinnata nende õigusaktide lisaväärtust seoses üksnes lastel esinevate haigustega.

On üks ainult lastele ette nähtud ravimite väljatöötamise kategooria, mille vastu püütakse määrusega tekitada erilist huvi, kuid seni ei ole see tulemusi andnud. Nimelt võeti määruses kasutusele mõiste „pediatrias kasutatava ravimi müügiluba“. Selle kontseptsiooni põhieesmärk (artikkel 30) on soodustada olemasolevaid patentimata ühendeid käsitlevaid teadusuuringuid ja/või aidata muuta teadaolevat ettenähtust erinevat kasutamist ohutumaks ning müügiloa kaudu paremini piiritletuks. Pärast heakskiitmist tagatakse pediatrias kasutatava ravimi müügiloaga ravimitootjale kümneaastane turukaitse periood, mille vältel ei tohi turule tuua geneerilisi koopiaid.

Seni on antud ainult kolm pediaatrias kasutatava ravimi müügiluba. See on selgelt vähem, kui oodati, võttes arvesse, et seitsmenda raamprogrammi raames on ELi vahenditest mitu aastat rahastatud patentimata ravimeid. Kuigi EMA on heaks kiitnud rohkem kui 20 pediaatrilise uuringu programmi, eesmärgiga anda pediaatrias kasutatavatele ravimitele müügiluba, on jätkuvalt ebaselge, kui paljud neist programmidest üldse lõpule viiakse ja kui paljude programmide tulemuseks on uue ravimi turule toomine.

Suuremat huvi tekitamiseks selgitasid komisjon ja EMA 2014. aastal, et pediaatrias kasutatava ravimi müügiloo saamiseks tehtav pediaatrilise uuringu programm ei pea tingimata hõlmama kõiki vanuserühmi, kuid see ei ole seni suurt mõju avaldanud. Ehkki sel viisil saaksid ettevõtted suunata teadusuuringud ülekaalus olevatele lasterühmadele, tekiks oht, et sihtrühma kitsendataks veelgi ja võimalik tulu oleks väiksem.

Pediaatrias kasutatavate ravimite müügiloo kontseptsiooniga on seotud samad probleemid nagu iga kavaga, mille eesmärk on julgustada ettevõtteid investeerima täiendavatesse teadusuuringutesse, milles käsitletakse juba tuntud, pikka aega turul olnud ühendeid (uue kasutusotstarbe andmine). Ravimite väljatöötajad kardavad, et pediaatrias kasutatava ravimi müügiluba ei pruugi ära hoida olukorda, kus arstid kasutavad edasi konkurentide sama toimeainega, soodsama hinnaga ravimit, kuid ettenähtust erinevate näidustuste korral. Samuti võivad apteegid kasutada asendusena odavamaid vorme. Lisaks on riikide tervishoiuteenuste eest maksjad üldiselt selliste ravimite kõrgema hinnaga nõustumisel kahtleval seisukohal.

Kuna pediaatrias kasutatavate ravimite müügilube on seni antud nii vähe, ei ole võimalik kontrollida, kas nimetatud riskidel on alust, ega ka müügilubade andmise majanduslikku väärtust. Kuigi olemasolevad andmed näitavad, et pediaatrias kasutatava ravimi müügiloo saanud toodete puhul on mitu liikmesriiki teinud positiivse hüvitamisotsuse ja need ravimid on ärioluliselt kasulikud, võib tegemist olla lihtsalt eranditega, mis osaliselt tulenevad pigem ravimite eripärast kui üksnes pediaatrias kasutatava ravimi müügiloo kontseptsioonist.

See näitab, et pediaatrias kasutatava ravimi müügiloo kaubanduslik edu sõltub keerukatest teguritest, mida ei ole ilmselt võimalik ELi tasandil käsitleda. Need kuuluvad järgmise etapi otsustamisprotsessi riiklikul tasandil, mis ei kuulu ELi õiguse kohaldamisalasse. Seadusandlikud stiimulid ei korva majanduslikku edu. On avaldatud arvamust, et pediaatrias kasutatava ravimi müügiluba võiks olla tõhus siis, kui nõutakse spetsiaalselt laste jaoks ette nähtud koostist või ravimivormi. Kuigi see oletus kehtib teoorias, näitab kogemus, et pediaatrias kasutatava ravimi müügiloo märgistus ei hoiu täielikult ära olukorda, kus arstid jätkavad selliste ravimite väljakirjutamist, mis ei ole kohandatud lastele.

6. LASTERAVIMITE KULUD

Määrusega on ravimite tootjatele seatud lisakoormus, kuna neilt nõutakse pediaatrilisi uuringuid, mida nad muidu ei teeks. Selleks on vaja täiendavaid investeeringuid ja nõude täitmise kontrollimist. Määruses on nimetatud kohustus siiski seatud soodustussüsteemiga, et ettevõtted teeniks tänu pikemale kaitseperioodile tagasi määrusest tulenevalt kantud algkulud. Selles osas erineb ELi süsteem USA süsteemist, kus USA Toidu- ja Raviameti (FDA) kehtestatud pediaatriaalsed nõuded ei ole seatud

soodustusega, välja arvatud juhul, kui ettevõtte teeb vabatahtlikult täiendavaid uuringuid pärast vastava kirjaliku taotluse saamist FDA-lt.

Soodustus muutub kättesaadavaks siis, kui pediatrilise uuringu programm on lõpule viidud ja selle tulemused kajastuvad asjaomasel müügiloal. Ettevõtetel on õigus soodustusele isegi siis, kui pediatriliste uuringute tulemused ei toeta ühendi pediatrias kasutamist, kuna soodustus on mõeldud hüvituseks teadusuuringute endi, mitte konkreetse tulemuse eest. Määruses eristatakse kahte peamist soodustust – täiendava kaitse tunnistuse ja harvikravimitega seotud soodustus. Need soodustused on üksteist välistavad ja täidavad erinevaid eesmärke, kuid mõlema tulemusena aeglustatakse konkureerivate toodete sisenemist turule. Seega maksavad soodustustest tuleneva lisatulu lõppkokkuvõttes kinni riikide tervishoiuteenuste eest maksjad ja/või patsiendid, kuna ühiskond jääb turustamise ainuõiguse pikendamise ajal ilma eelistest, mis tulenevad suuremast konkurentsist ja väiksematest hindadest.

Vastavalt määruse artiklile 36 võib ettevõtte saada täiendava kaitse tunnistuse kehtivusaja kuuekuulist pikendust. Täiendava kaitse tunnistus on iseseisev *sui generis* õigus, mis on seotud põhipatendi olemasoluga. Sellega heastatakse patendiomanikule müügiloa saamise pikk ajavahemik, mille jooksul ei saa patendiomanik patenti kaubanduslikel eesmärkidel kasutada. Seega loob täiendava kaitse tunnistus patendiõiguse sarnase olukorra, mille kestus võib olla erinev (nullist kuni viie aastani). Just seda perioodi pikendatakse täiendava kaitse tunnistuse soodustusega või seda saab muuta positiivseks, kui see oli varem negatiivne¹². On huvitav märkida, et seadusandja valis ravimi patendistaatusega seotud välise soodustussüsteemi, mitte regulatiivse andmekaitsega seotud ravimispetsiifilist soodustussüsteemi.

Harva kasutatavate ravimite soodustus (artikkel 37) hõlmab harvikravimite turustamise ainuõiguse kaheaastast pikendamist (st kuni 12 aastani). Nimetatud soodustuse kasutuselevõtu põhjus oli see, et sel ajal, kui määruse ettepanekut arutati, oli enamik harvikravimeid patendita. Seetõttu leiti, et on asjakohane sätestada alternatiivne soodustus selle tagamiseks, et ka harvikravimite tootjatel oleks olemas kompensatsioonivõimalus.

Määruse süsteem rajaneb eeldusel, et pediatrilise uuringu programmi nõude alla kuuluvate ravimite puhul peaks olema võimalik saada soodustust, kui lasteravimi väljatöötamine on lõpule viidud. Tegelikult ei õnnestunud kõigil ettevõtetel siiski soodustust saada. Arvandmed näitavad, et seni on soodustus antud vaid 55 % puhul lõpule viidud pediatriliste uuringute programmidest. Enamik neist soodustustest anti täiendava kaitse tunnistuse pikendamise kujul. Harvikravimi turustamise ainuõiguse kehtivusperioodi pikendati vaid mõnel üksikul juhul. Kuigi eeldatakse, et soodustusega hõlmatud ravimite osakaal aja jooksul suureneb, kuna ettevõtted hakkavad pediatrilisi teadusuuringuid paremini ja varem kavandama, on ebatõenäoline, et edukuse määr kunagi 100 %ni tõuseks.

6.1. Täiendava kaitse tunnistuse soodustus

Täiendava kaitse tunnistuse kehtivusaja pikendamist peetakse sageli kõige paremaks soodustuseks. Kuni 2016. aasta lõpuni sai täiendava kaitse tunnistuse soodustuse rohkem

¹² Euroopa Kohtu otsus kohtuasjas C-125/10: Merck Sharp & Dohme vs. Deutsches Patent- und Markenamt, ECLI:EU:C:2011:812.

kui 40 ravimit ja ettevõtted taotlesid vastavat tunnistust riigi tasandil. Viimase 10 aasta jooksul antud täiendava kaitse tunnistuse kehtivusaja pikendamiste arv (üle 500) näitab, et ettevõtted, kes soodustust riigi patendiametilt taotlevad, selle tavaliselt ka saavad. See viitab asjaolule, et soodustuste süsteem toimib.

Samas põhjustab teise õigusaktiga seotud välise soodustussüsteemi kasutamine probleeme ja ebatõhusust. Täiendava kaitse tunnistused on riiklikud, mis tähendab, et nende kehtivusaja pikendamist tuleb igas liikmesriigis, kus täiendava kaitse tunnistus on olemas, taotleda riigi patendiametilt ning seetõttu on mõnede arvates tegu liiga keerulise menetlusega.

Lisaks peab täiendava kaitse tunnistuse kehtivusaja pikendamise taotluse esitama kaks aastat enne tunnistuse kehtivusaja lõppu. Seetõttu jäid ettevõtted mõnel juhul soodustusest ilma, kuna nad ei suutnud pediatrilise uuringu programmi õigeks ajaks lõpule viia. Teisalt innustab see tähtaeg ettevõtteid pediatrilisi teadusuuringuid kiiremini lõpule viima ning tagab, et konkurentidest geneeriliste ravimite tootjad saavad piisavalt vara teada kaitseperioodi pikendamisest, mis võib mõjutada geneeriliste koopiade turule laskmist.

Komisjoni algatusel hinnatakse praegu täiendava kaitse tunnistuse määrust, et anda hinnang selle õigusakti kasulikkuse kohta¹³. Hindamise tulemused ega selle mõju täiendava kaitse tunnistuse süsteemile tulevikus ei ole veel teada, kuid eeldatavasti selguvad need lähikuudel. Täiendava kaitse tunnistuse süsteemi teatavat ebatõhusust on võimalik kõrvaldada ajakohastamise või korrigeerimisega, kuid sellel võib olla ka otsene mõju pediatriliste ravimite soodustuse süsteemi toimimisele ja seega määrusele endale. Seepärast on oluline võtta kõnealuse hindamise tulemusi arvesse kõigis määrust puudutavates poliitilistes otsustes.

Täiendava kaitse tunnistuste andmise rahaline väärtus sõltub suurel määral kogutulust, mida konkreetne ravim annab ajavahemikul, mil ta on täiendava kaitse tunnistusega kaitstud. See lükkab kogu ravimi puhul (sh kasutamine täiskasvanutel) edasi geneeriliste ravimite pakutava konkurentsi ja tagab müügiloo omanikule suurema tulu veel teatava aja jooksul. Tavapäraselt on müük sellel ajavahemikul olnud kõige suurem. Uute turusuundumuste tõttu aga võib tulu saamise aeg lüheneda. Toote positsioon turul võib aja jooksul halveneda seetõttu, et turule tulevad samasse ravimiklassi kuuluvad uued innovatiivsed tooted.

Selleks et hinnata majanduslikku kasu, mida ettevõtted tänud soodustusele saavad, on kõigepealt vaja kindlaks teha määrusest tulenevad kulud, mida ettevõtted kannavad pediatrilise uuringu programmi täitmiseks. Vastavalt komisjoni tellitud välisuuringule¹⁴ on määrusest tulenevate kulude kogusumma kogu tootmisharu jaoks hinnanguliselt 2,1 miljardit eurot aastas. See summa on saadud 85 reaalsel pediatrilise uuringu programmil põhineva ekstrapoleerimise teel. Teadus- ja arendustegevuse kogukulud pediatrilise uuringu programmi kohta on keskmiselt 18,9 miljonit eurot, kusjuures iga programm sisaldab keskmiselt kolm kliinilist uuringut. Peale selle kannavad ettevõtted umbes

¹³ Siseturu, tööstuse, ettevõtluse ja VKEde peadirektoraat, „Optimising the Internal Market’s industrial property legal framework relating to supplementary protection certificates (SPC) and patent research exemptions“, 16.2.2017.

¹⁴ Technopolise uuring, 2. peatükk.

720 000 euro suuruseid üldkulusid, mis on seotud pediatrilise uuringu programmi esialgse esitamisega ja sellele järgneva muutmisega.

Kuigi need keskmised näitajad põhinevad suhteliselt suurel valimil, ei saa üle- või alahindamise ohtu täielikult välistada. Lisaks tähendavad keskmistel näitajatel põhinevad hinnangud seda, et esineb hälbeid, eelkõige kliiniliste uuringute (II ja III etapp) kulude puhul, mis moodustavad suurima osa teadus- ja arendustegevuse kuludest¹⁵. Need arvud viitavad siiski sellele, et ettevõtjate kantud lisakulud, mis tulenevad määrusest, suurendavad ravimite väljatöötamise üldkulusid vaid vähesel määral.

Selleks et võrrelda neid kulusid täiendava kaitse tunnistuse soodustuse väärtusega, on spetsiaalselt analüüsitud kaheksat ravimit. Selles valikus on ravimid, mille täiendava kaitse tunnistuse tähtaega on pikendatud ja mille kaitse on lõppenud enne 2014. aasta lõppu. Valim on loomulikult üsna väike, sest seni on vaid väike osa ravimeid, mille pediatrilise uuringu programm on lõpule viidud, turustamise ainuõiguse kaotanud ja seega on vähe ka andmeid mõju kohta, mida selline tuluallika kadumine avaldab. Ehkki kõnealuste ravimite arvandmeid tuleks tõlgendada teatava ettevaatusega, arvestades, et ettevõtted võisid algusaastatel eelistada tooteid, mille eeldatav investeeringutasuvus oli tänu täiendava kaitse tunnistuse kehtivusaja pikendamisele kõige suurem, annavad need andmed huvitavat teavet soodustuse majandusliku väärtuse kohta, kui võrrelda tegelikku tulu täiendava kaitse tunnistuse kehtivusaja pikendamise korral ja hüpoteetilist tulu juhul, kui sellis pikendamist ei toimu.

Andmetest nähtub, et kaubamärki kandvate ravimite hinnalangus algab sageli esimeses kvartalis pärast ainuõiguse kaotamist, kuid piiratud ulatusega (kuni 20 %), ja seejärel langeb hind veelgi. Toodete lõikes ja riigiti esineb olulisi erinevusi, mis kõige tõenäolisemalt on seotud konkreetse ravimituru konkurentsivõimega ja/või geneeriliste ravimitega asendamise riikliku motivatsioonipoliitikaga, mistõttu on täiendava kaitse tunnistuse kehtivusaja pikendamise majanduslik väärtus protsendina kogutulust väga erinev (vahemikus 10–93 %). Kokkuvõttes on kaheksa asjaomase ravimi täiendava kaitse tunnistuse soodustuse korrigeeritud majanduslik väärtus 926 miljonit eurot, kusjuures suuremat tulu on toonud eelkõige mõni valimis olev populaarne toode.

Kuigi seda näitajat võib võrreldes teadus- ja arendustegevuse keskmiste kuludega pediatrilise uuringu programmi kohta (18,9 miljonit eurot), võib üksikasjalikuma lähenemisviisi puhul keskenduda kaheksa väljatöötatud ravimi tootepõhisele tuludekulude suhtele. See tähendab, et lasteravimite kohustuslikust väljatöötamisest tulenevat hinnangulist kasu ühiskonnale ja laste tervisele võrreldakse kuludega, mis tekivad ühiskonnale täiendavast monopoolsest tulust, mida ettevõtja saab tänu soodustussüsteemile.

Selline võrdlus on olemuselt uurimuslik, sest tuleb määrata sellise positiivse mõju rahaline väärtus, mis avaldub laste ravi paranemisena ning ettenähtust erineva kasutamise ja ka ravimite võimalike kõrvaltoimete vähenemisena. Majandusliku uuringu raames välja töötatud mudeli põhjal on kahel ravimil kaheksast tervishoiusüsteemi jaoks tugevalt positiivne tulude-kulude suhe, arvatuna 10 aasta kohta, st rahas mõõdetav kasu ühiskonnale ja tervisele on suurem kui lisakulud, mis tulenevad täiendavast monopoolsest tulust. Kõigi ülejäänud ravimite puhul on tulude-kulude suhe 10 aasta kohta negatiivne, eriti neil toodetel, mille puhul ei toonud pediatrilise uuringu

¹⁵ Technopolise uuring, peatükk 2.2.

programm kaasa uue pediatrilise näidustuse luba. Kuigi on siiski kasulik teha kindlaks, et täiskasvanutele ette nähtud ravimit ei tohiks kasutada lastel, on sellise teabe majanduslik väärtus palju väiksem kui ravimite puhul, mis pakuvad uus laste ravi alternatiive.

Nimetatud ravimipõhiseid tulemusi tuleb võib-olla siiski kohandada nende ravimitega, mille puhul tuli täita pediatrilise uuringu programmi kohustust, kuid mille jaoks ei õnnestunud saada asjaomasel perioodil soodustust (ligikaudu 45 %). Tänu neile ravimitele on saadud väärtuslikku pediatrilist teavet, ilma et ühiskond oleks aidanud vastavaid kulusid kanda täiendava monopoolse tulu kaudu. Kui nimetatud ravimid on osa võrrandist, siis tulemused paranevad, kuid tulude-kulude suhe on endiselt negatiivne.

Lisaks võib määrus tekitada majanduses ülekanduvat mõju, mis tuleneb teadus- ja arendustegevuse lisainvesteeringutest uutesse ja parematesse ravimitesse; need investeeringud toovad kaasa täiendavaid investeeringuid ning soodustavad sektoriülest töökohtade loomist, majanduskasvu ja innovatsiooni. Konservatiivsema hinnangu kohaselt võiks igal aastal pediatria valdkonna teadus- ja arendustegevusse tehtav 2,1 miljardi euro suurune investeering tuua 10 aasta pärast ühiskonnale kokku tulu ligikaudu 6 miljardi euro ulatuses¹⁶. See hinnanguline tulu ühiskonnale on oluliselt suurem kui täiendava kaitse tunnistuse kehtivusaja pikendamise majanduslik väärtus, mis tähendab, et määrusest tulenev rahaline kasu ühiskonnale kaalub üles täiendava monopoolse tuluga seotud kulud.

6.2. Harva kasutatavate ravimite soodustus

Seni on harva kasutatavate ravimite soodustus, st kaks turustamise ainuõiguse lisa-aastat, antud seitsmele ravimile, sealjuures esimesele neist 2014. aastal. Mõnel juhul loobusid ettevõtted siiski vabatahtlikult kõnealuselt soodustusest, et ravim vastaks täiendava kaitse tunnistuse soodustuse tingimustele. Seda võib selgitada asjaoluga, et täiendava kaitse tunnistusega kaitstakse konkreetse ühendi kogu tooterühma erinevate ravinäidustuste lõikes, kuid harva kasutatavate ravimite soodustus piirub harvikravimite kasutuse kaitsega. Seega, kui ravimeid kasutatakse nii üldlevinud kui ka harvaesinevate seisundite korral, võib kuuekuulisest täiendava kaitse tunnistuse pikendamisest saadav tulu olla suurem kui tulu, mida saadakse harvikravimi turustamise ainuõiguse kahel lisa-aastal.

Üks põhjus võib olla see, et üha rohkem äsja loa saanud harvikravimeid on patendikaitsega (praegu üle 90 %), mis on hea uudis, sest see tähendab, et harvikravimite määruse süsteem edendab uuenduslikke tooteid, mis põhinevad uutel teadusuuringutel. Teisest küljest osutab see harvikravimite soodustuse nõrkusele, sest see soodustus on peamiselt suunatud patenteerimata ravimitele ja see ei ole kavandatud paindlikuna, mis võimaldaks ettevõtetel säilitada toote harvikravimi staatust täiendava kaitse tunnistuse soodustuse taotlemise ajal.

Praeguses etapis ja ilma täiendavaid uuringuid tegemata ei ole täiendava kaitse tunnistuse soodustusega sarnase valimisuuruse põhjal võimalik hinnata harva kasutatavate ravimite soodustuse majanduslikku väärtust, sest suurem osa ravimeid on endiselt kaitse all. Seepärast ei ole võimalik analüüsida ainuõiguse kaotuse tegelikku mõju saamata jäänud tulule. Näiteks puudub tagatis, et geneerilised ravimid jõuavad turule sama kiiresti kui

¹⁶ Technopolise uuring, 6. peatükk.

mitteharvikravimid või et nad üldse turule jõuavad, arvestades haiguse harvaesinevust ja asjaomase turu väiksust. Sellest hoolimata võiks majandusliku väärtuse hindamiseks kasutada samasugust majandusmudelit, nagu kasutatakse täiendava kaitse tunnistuse soodustuse arvutamisel; peamine erinevus oleks see, et edasilükkamine toimuks kuue kuu asemel kaheks aastaks.

7. PAREM RAKENDAMINE

Määruse kohaselt lasub EMA-l ja selle pediatriakomiteel esmane vastutus pediatrilise uuringu programmide käsitlemise, edasilükkamise ja loobumiste eest. Seega etendab EMA määruse rakendamisel kesket rolli. Rakendamise esimestel aastatel on püütud õppida saadud kogemustest ja lihtsustada pediatrilise uuringu programmide arvamusi, et vähendada vajadust teha muudatusi, kui programmis on tehtud väheolulisi muudatusi. Need püüdlused on aidanud vähendada muudatuste üldist osakaalu, isegi kui andmed näitavad, et keskmiselt muudetakse pediatrilise uuringu programmi vähemalt üks kord. Kõige sagedamini on põhjuseks tähtjad (43 %) või uuringus osalevate laste arv (14 %).

Lisaks esitati komisjoni läbivaadatud suunises pediatrilise uuringu programmi sisu ja vormi kohta 2014. aastal¹⁷ meetmed programmide heakskiitmise protsessi lihtsustamiseks. Samuti katsetas EMA 2015. aastal varajase koostöö kohtumisi ettevõtetega, et võimaldada pediatriliste vajaduste integreerimist ravimi väljatöötamise varases etapis. Sellele kogemusele tuginedes hinnatakse praegu uuesti projektipõhises väljatöötamise arutelu osalemise kontseptsiooni, et võimaldada arutelu sobiva ajastuse üle ning lasteravimitega seotud meetmete lõimimist üldisesse ravimiarendusse.

Ravimiteemaliste arutelude ja teadmiste vahetamise tagamine eri komiteede ja töörühmade vahel nende vastavate tööülesannete piires on EMA koordineerimisülesannete oluline osa. Lasteravimite väljatöötamise valdkonnas puudutab see eelkõige pediatriakomitee suhtlust teiste teaduskomiteede või nõuandetöörühmadega. Sellise koostöö võimaldamiseks võetakse pidevalt parandusmeetmeid.

Selleks et suurendada koostööd piirkondade vahel, asutati 2007. aastal aruteluforum, kus vahetada korrapäraselt teavet peamiselt telekonverentside teel (pediatriaklaster); foorumi liikmete hulka kuuluvad ka USA Toidu- ja Raviameti (FDA) ning EMA esindajad. Klustriga on praeguseks ühinenud Jaapani Ravimi- ja Meditsiiniseadmete Amet (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) Japan), Kanada terviseamet (Health Canada) ja vaatlejana Austraalia raviamet (Australian Therapeutic Goods Administration, TGA). 2013. aastal võtsid EMA ning USA FDA kasutusele nn ühisselgitused pediatriliste arengukavade kohta, mis on esitatud nii EMA-le kui ka FDA-le ning mida mõlemad asutused seepärast läbi vaatavad. Need mittesiduvad ja mitteametlikud selgitused ja kahe asutuse vahelised arutelud on aidanud ühtlustada seisukohti ja vältida vastuolulisi nõudeid lasteravimite väljatöötamise programmis.

Siiski on EMA ja selle pediatriakomitee ning ettevõtete jaoks jätkuvalt keerukas võtta arvesse ravimite väljatöötamise olulisi aspekte olukorras, kus teatavat teavet veel ei ole ning arutelud põhinevad ikka veel oletustel ja vähestel andmetel. Eriti on see nii seetõttu, et lasteravimite väljatöötamise programmide üks eesmärke on luua õiguskindlust seoses

¹⁷ Suunis pediatrilise uuringu programmi heakskiitmise või muutmise taotluste sisu ja vormi kohta (ELT C 338, 27.9.2014, lk 1).

reguleerivate asutuste ootustega ettevõtete suhtes. Teisalt võimaldab vaid varajane planeerimine integreerida lasteravimite väljatöötamine sujuvalt üldisesse ravimiarendusse, nii et see ei oleks vaid tagantjärele tegevus. See peaks muutma teadus- ja arendustegevuse ka (kulu-)tõhusamaks, sest see võimaldab näiteks kaaluda lapspatientide (nt teismeliste) kaasamist täiskasvanuid hõlmavatesse uuringutesse ja nendega arvestamist preparaadi väljatöötamise varajases kavandamisetapis, vähendades seega väljatöötamise üldkulusid.

8. ROHKEM PEDIAATRILISI KLIINILISI UURINGUID

Määruse eesmärk on tagada, et tõendid ravimi kvaliteedi, ohutuse ja tõhususe kohta oleksid olemas enne, kui lapsed seda kasutama hakkavad. See tähendab, et enne ravimitele müügiloa andmist on vaja rohkem pediatrilisi kliinilisi uuringuid. Olemasolevad arvud näitavad märkimisväärset kasvu. Lapsi hõlmavate kliiniliste uuringute osakaal Euroopa kliiniliste uuringute andmebaasis EudraCT kasvas 2007.–2016. aastal 50 % võrra (8,25 %-lt 12,4 %-le). Samuti on oluliselt kasvanud nende teadusuuringute arv, mis hõlmavad varem kõrvale jäänud lasterühmi. Enne määruse jõustumist ei tehtud ravimite väljatöötamisel peaaegu üldse uuringuid vastsündinutega.

Üldiselt on ELi õigusaktidega hästi tagatud pediatriliste uuringute teaduslik kehtivus ja eetilisus. Neid aspekte ei võta arvesse mitte ainult EMA pediatriakomitee pediatrilise uuringu programmide hindamisel, vaid ka riiklikud eetikakomiteed ja reguleerivad asutused, kes vastutavad üksikute kliiniliste uuringute lubamise eest.

Määrus on soodustanud ekspertide arutelu pediatriliste uuringute optimaalse kavandamise üle. See hõlmab ka heade tavade vahetusega seotud algatusi ja uute teaduslike suuniste väljatöötamist. Oluline soodustav tegur on olnud teadusvõrgustike võrgustiku loomine EMA juures (Enpr-EMA),¹⁸ mis tänu oma edukale tööle on nüüd laienenud ka väljapoole Euroopat ning kus on registreerunud USA, Kanada ja Jaapani riiklikud ja multidistsiplinaarsed võrgustikud.

Samuti on hoogustunud innovaatiliste uuringukontseptsioonide ning modelleerimis- ja simulatsioonistrateegiate väljatöötamine, et vähendada uuringus osalejate arvu. Lisaks juhtis määrus tähelepanu arutelule selle üle, millist rolli peaksid teadusuuringutega seotud otsustes etendama lapsed. Algatused hõlmavad nii noorte nõuanderühmi, arutelusid patientidele ja nende vanematele kliiniliste uuringute kohta antava asjakohase teabe üle kui ka praktilisi küsimusi, näiteks nõusolekuvorme.

Siiski esineb pediatriliste uuringute puhul spetsiifilisi probleeme. Näiteks põhjustavad raskused seoses patientide kaasamisega sageli viivitusi uuringute korraldamisel ja lõpuleviimisel. Pediatrilisi uuringuid tehakse tavaliselt ka mitmes raviasutuses, mõnikord kõigest mõne patientiga asutuse kohta, mis võib tekitada uuringu läbiviimisel probleeme, sealhulgas seoses vajaliku personali ja spetsialistide saadavusega kohapeal. Pediatriliste kliiniliste uuringute taristu täiendamaks toetamiseks rahastas EL avaliku ja erasektori partnerlust „Innovatiivsete ravimite algatus“, mis lükati käima 2016. aasta lõpus. Selle projekti eesmärk on luua kestlik pediatriliste kliiniliste uuringute üleeuroopaline võrgustik¹⁹.

¹⁸ Euroopa pediatriliste teadusuuringute võrgustik Euroopa Ravimiameti juures.

¹⁹ <https://www.imi.europa.eu/>.

Lisaks sellele toetab komisjon hiljutise Euroopa tugivõrgustike loomise algatusega²⁰ virtuaalseid võrgustikke, mis koondavad tervishoiuteenuste osutajaid kõikjalt Euroopast, et tegeleda kompleks- või harvikaiguste ja -seisunditega, mille puhul on vaja eriravi ning teadmiste ja vahendite koondamist. Mõned projektis osalevad teemavõrgustikud keskenduvad konkreetsetele haruldastele lastehaigustele. Nad edendavad koostööd ja rajavad teed täiendavatele kliinilistele uuringutele, mis varem ei pruukinud olla teostatavad.

Kokkuvõttes on määrus pediaatrilisi uuringuid soodustanud. Tuleb siiski tunnistada, et sellised teadusuuringud on suunatud ravimiarendusele. Teatavate haiguste ja ravivaldkondade puhul puuduvad ikka veel põhjalikud teadmised taustahaiguse kohta. Seega tuleksid kasuks haigusi endid käsitlevad täiendavad alusuuringud, et võimaldada ravimi asjakohast väljatöötamist ja pakkuda selleks asjakohast teavet. Seda ei ole võimalik tagada määrusega, vaid selleks on vaja täiendavaid meetmeid ning vahendeid avaliku ja erasektori allikatest.

9. EESSEISVAD ÜLESANDED

Ravimite väljatöötamise viis võib aja jooksul muutuda, kuna teadus ja tehnika arenevad ning ärimudelid muutuvad. Hiljutiste suundumuste hulka kuuluvad ravimite mitmeetapilise väljatöötamise ja personaalmeditsiini põhimõtted, mille eesmärk on optimeerida ravimite kasutamist, sihitades need patsientide individuaalsetele geenidele, tagamaks, et need tõesti ravile alluvad. Samuti siseneb turule järjest enam tehnoloogiafirmasid, kes toetavad ravi tehnoloogiapõhise patsienditoe ja teenuste kaudu.

Kuigi enamik neist uutest arenguparadigmadest tundub olevat täiesti kooskõlas määruses kehtestatud mehhanismiga, võivad need paradigmad mõjutada viisi, kuidas ettevõtte otsustavad investeerimisprioriteetide üle ja kavandavad kliinilisi uuringuid. Lähiajal need suundumused tõenäoliselt määrust ei mõjuta, kuna selliste uute ravimite arv, mille väljatöötamine on lõppjärgus, on viimasel ajal olnud suur; eelduste kohaselt võetakse kuni 2021. aastani aastas kasutusele 45 uut toimeainet. Pediaatrilise uuringu programmi protsess peab siiski pakkuma vajalikku paindlikkust nimetatud suundumuste arvessevõtmiseks ning samas tagama, et lapsed saaksid sellistest uutest valdkondadest nagu personaalmeditsiin täiel määral kasu.

Detailsemal tasandil tuleb samuti arvestada seda, et määruse rakendamine eeldab olulisi investeeringuid mitte ainult EMA-lt,²¹ vaid ka liikmesriikidelt, kes peavad ametisse nimetama pediaatriakomitee liikmed ning panustama pediaatrilise uuringu programmide ning ettevõtete esitatud varasemate või uute pediaatriliste uuringute tulemuste hindamisse. Määruses on sätestatud, et taotlejad võivad neid menetlusi kasutada ilma, et sellega kaasneks mingeid tasusid; see on osa stiimulitest, millega võimaldatakse lasteravimite väljatöötamist. Kuigi ei ole tõendeid selle kohta, et tasude puudumisel oleks seni olnud negatiivne mõju hindamise kvaliteedile, ei ole pikaajaline mõju süsteemi nõuetekohasele toimimisele veel teada. Komisjon kontrollib EMA tasude süsteemi

²⁰ Loodud direktiivi 2011/24/EL (patsiendiõiguste kohaldamise kohta piiriüleses tervishoius) artikli 12 alusel, https://ec.europa.eu/health/cross_border_care/policy_et.

²¹ Kooskõlas määruse artikliga 48 toetatakse ELi eelarvest EMA-le makstavate vahenditega EMA pediaatriaalaalset tegevust.

käimasoleva hindamise käigus ka pediatriliste uuringute programmide hindamise kulusid.

10. KOKKUVÕTE

Pediaatriamäärusel on olnud lasteravimite väljatöötamisele ELis märkimisväärne mõju. Sellega on tagatud, et lasteravimite väljatöötamine on muutunud üldise ravimiarenduse lahutamatuks osaks. Seda tulemust ei oleks saavutatud ilma konkreetsete õigusaktideta ja see rõhutab määruse jätkuvat asjakohasust. Ka on määruse tõhusust aja jooksul suurendanud selle rakendamise parandamiseks võetud meetmed.

Sotsiaalmajanduslikust seisukohast on määrusega saavutatud üldiselt positiivne tulemus. See näitab otseinvesteeringute asjakohasust lasteravimite kättesaadavuse parandamisel. Kohustuste ja hüvede kombinatsioon näib olevat tõhus selleks, et nihutada fookus lasteravimite väljatöötamisele. Soodustuste kasutamine piirdus siiski 55 %ga lõpuleviidud pediatriliste uuringute programmide ja esineb üle- või alakompenseerimise juhtumeid. See viitab praeguse süsteemi teatavatele piirangutele. Lisaks ei ole tulemuslikuks osutunud pediatrias kasutatava ravimi müügiloo kontseptsioon oma spetsiifilise soodustusega.

Pediatriliste teadusuuringute ja spetsiifiliste pediatriliste näidustustega uute ravimite arvu kasv on innustav ja tagab, et aja jooksul väheneb täiskasvanute ravimite ettenähtust erinev kasutamine lastel. Need positiivsed tulemused aga ei jaotu kõikide ravivaldkondade vahel võrdselt, vaid on koondunud teatavatesse valdkondadesse, kus teadusuuringute prioriteedid on sageli seotud pigem täiskasvanute kui lastega.

See näitab, et määrus toimib kõige paremini valdkondades, kus täiskasvanud patsientide ja lapsed vajadused kattuvad. Eelkõige ei ole erilist edu saavutatud harvikaiguste ja/või ainult lastel esinevate haiguste ravi valdkonnas, mida paljudel juhtudel toetatakse võrdselt harvikaiguste käsitlevate õigusaktidega. Seda, miks see nii on ja miks ei motiveeri harva kasutatavate ravimite soodustus mõnel juhul lasteravimite väljatöötamist samal viisil nagu täiskasvanute harvikaiguste väljatöötamist, tuleb veel täiendavalt uurida.

Seetõttu kavatses komisjon enne muudatusettepanekute tegemist lähemalt uurida harvikaiguste ja pediatriamääruse kombineeritud mõju, hinnates ühiselt neid kahte õigusakti, mille eesmärk on toetada ravimite väljatöötamist konkreetsete vajadustega rühmade jaoks. Arvestades et käesolevas aruandes kindlaks tehtud puudused on sageli seotud harvikaigustena käsitatavate lastehaigustega, tagab vaid selline ühiskäsitlus õigete parameetrite kohandamise, kui see on vajalik.

Aruanne ei ole lõpp-punkt, vaid oluline vaheetapp arutelus, milles käsitletakse ühist tulevikunägemust lasteravimite ja harvikaiguste tulevastest parameetritest. Seda protsessi toetava edasise hindamise eesmärk on esitada tulemused 2019. aastaks, et järgmine komisjon saaks teha võimalike poliitikavalikute kohta teadlikke otsuseid. Samuti võimaldab see võtta arvesse täiendava kaitse tunnustuse hindamise tulemusi pediatriamääruse tuleviku jaoks.

Vahepeal on komisjon tegelenud konkreetseid meetmeid sisaldava positiivse tegevuskavaga, et ühtlustada koos EMA-ga²² praegust kohaldamist ja rakendamist kõikjal, kus see on vajalik. Need meetmed hõlmavad järgmist:

- pakkuda suuremat läbipaistvust pediaatrilisteks näidustusteks lubatud uute ravimite puhul;
- analüüsida uuringute edasilükkamisega seoses saadud kogemusi ja kaaluda muudatusi praktikas, et tagada pediaatrilise uuringu programmide kiirem lõpuleviimine;
- vaadata üle protsessid ja ootused seoses pediaatrilise uuringu programmi taotluste käsitlemisega ning vajaduse korral kohandada komisjoni vastavat suunist;
- uurida võimalusi arutada pediaatriavajadusi avatud ja läbipaistvas dialoogis, millesse on kaasatud kõik asjaomased sidusrühmad, näiteks akadeemilised ringkonnad, tervishoiuteenuste osutajad, patsiendid ja hooldajad, pediaatriliste kliiniliste uuringute võrgustikud, ettevõtjad ja reguleerivad asutused;
- anda korrapäraselt ajakohast teavet lasteravimite arengu ja suundumuste kohta ELis ning
- edendada rahvusvahelist koostööd ja ühtlustamist.

Lisaks toetab komisjon täiendavalt laste kvaliteetset tervishoidu ja lastele suunatud teadusuuringuid selliste projektide kaudu nagu Euroopa tugivõrgustikud, mis ühendavad tervishoiuteenuste osutajaid ja eksperdikeskuseid. Need võrgustikud suudavad lähiajal märkimisväärselt parandada juurdepääsu diagnoosile ja ravile ning muuta laste tervishoiu paremaks.

²² Sellega seoses tuleb EMA ümberpaigutamise tõttu arvesse võtta toimepidevuse prioriteete.