



Bruxelles, 26.10.2017.  
COM(2017) 626 final

**IZVJEŠĆE KOMISIJE EUROPSKOM PARLAMENTU I VIJEĆU**

**Stanje lijekova za pedijatrijsku upotrebu u EU-u – 10 godina od donošenja Uredbe o  
lijekovima za pedijatrijsku upotrebu**

## 1. UVOD

Danas je općeprihvaćeno mišljenje da djeca zaslužuju pristup lijekovima koji su posebno razvijeni i ispitani za upotrebu kod mladih pacijenata. Ipak, razvoj i ispitivanje pedijatrijskih lijekova još donedavno nisu bili nimalo zadovoljavajući. Brojni lijekovi koji se upotrebljavaju kod djece propisivali su se i primjenjivali na temelju vlastitog iskustva liječnika, a ne na temelju rezultata kliničkih ispitivanja. Osim toga, lijekovi često nisu bili dostupni u farmaceutskom obliku koji je prikladan za djecu. Pedijatri su morali prilagođavati doze i oblike lijekova odobrenih za upotrebu kod odraslih, na primjer drobljenjem tableta za odrasle i upotrebom samo određene količine. Ta upotreba lijekova za odrasle izvan odobrene indikacije sa sobom nosi rizik od nedjelotvornosti i/ili štetnih reakcija kod djece. Nuspojave koje možda ne utječu na odrasle mogu biti važne i ozbiljne kod djece.

Ankete su pokazale da je u brojnim terapijskim područjima bila raširena upotreba lijekova izvan odobrene indikacije, a često čak i u više od 50 % slučajeva. Važna je iznimka bila imunizacija djece, jedno od najuspješnijih postignuća suvremene medicine.

Razvoj pedijatrijske medicine bio je uvelike zanemaren zbog nekoliko razloga. Sve do 1980-ih godina bilo je uvriježeno mišljenje da bi djecu zbog etičkih razloga trebalo zaštititi od kliničkih ispitivanja. Otad je postupno došlo do usvajanja trenutnog konsenzusa da djeca zaslužuju istu razinu zdravstvene zaštite kao i sve druge dobne skupine, a to uključuje i propisivanje lijekova na temelju dokaza. Gospodarski čimbenici isto su tako pridonijeli suzdržavanju poduzeća od proaktivnog ulaganja u taj sektor. Djeca rastu i sazrijevaju, što znači da nisu jedinstvena podskupina. Potrebe novorođenčadi te njihove biološke i fiziološke značajke znatno se razlikuju u odnosu na tinejdžere. Zato je često potrebno provesti dodatna istraživanja koja odgovaraju dobi djece, što postupak razvoja pedijatrijskih lijekova čini složenijim.

Uredba o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu<sup>1</sup> („Uredba”) donesena je kako bi se riješio taj problem. Zakonodavna intervencija smatrala se potrebnom kako bi se promijenili prethodni trendovi. Temelj tog zakonodavstva bio je postupak savjetovanja i rasprave koji je trajao nekoliko godina, a ono je nadahnuto i postignućima u Sjedinjenim Američkim Državama, gdje je krajem 1990-ih započela primjena zakonodavnog pristupa u području razvoja pedijatrijskih lijekova.

2017. obilježava se deset godina od donošenja Uredbe. U skladu s člankom 50. stavkom 3. Uredbe, ovim se izvješćem pruža pregled postignuća u području zdravlja ljudi i ekonomskog utjecaja te analiza mjere u kojoj su ostvareni njezini ciljevi. Iako je tijekom deset godina nastala bogata baza podataka o iskustvima, to je razdoblje relativno kratko uzmu li se u obzir dugi razvojni ciklusi lijekova, koji često traju gotovo cijelo desetljeće.

Ovo se izvješće nastavlja na desetogodišnje izvješće Europske agencije za lijekove (EMA) i njezina Odbora za pedijatrijske lijekove<sup>2</sup>, neovisno istraživanje utjecaja Uredbe

---

<sup>1</sup> Uredba (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 12. prosinca 2006. o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu (SL L 378, 27.12.2006., str. 1.).

<sup>2</sup> Desetogodišnje izvješće Europskoj komisiji – Opće izvješće o iskustvima stečenima primjenom Uredbe o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu.

čiju je provedbu naložila Komisija<sup>3</sup>, javno savjetovanje i rasprave s državama članicama, Europskim parlamentom<sup>4</sup>, pacijentima, poduzećima, zainteresiranim stranama i vanjskim partnerima o njihovim iskustvima kad je riječ o utjecaju Uredbe.

## 2. UREDBA O LIJEKOVIMA ZA PEDIJATRIJSKU UPOTREBU

Uredba je organizirana oko tri glavna cilja:

- poticanje i omogućivanje visokokvalitetnih istraživanja razvoja lijekova za djecu,
- osiguravanje da se s vremenom većina lijekova koje upotrebljavaju djeca posebno odobre za takvu upotrebu, u oblicima i formulacijama prikladnima za dob i
- povećanje dostupnosti kvalitetnih informacija o lijekovima koje upotrebljavaju djeca.

Kako bi se ostvarili ti ciljevi, Uredbom se uspostavlja sustav obveza, nagrada i poticaja te se uvode mjere kojima se osigurava da se lijekove redovito istražuje, razvija i odobrava kako bi se udovoljilo terapijskim potrebama djece. Temelji se na jednostavnoj zamisli da bi poduzeća trebala biti obvezna analizirati svaki lijek koji razviju kako bi se vidjelo može li se upotrijebiti i kod djece te tako postupno povećavati količinu lijeka s pedijatrijskim indikacijama.

Uredbom se poduzeća obvezuje da se u ranoj fazi razvoja s EMA-om usuglase u pogledu pedijatrijskog programa istraživanja i razvoja („plan pedijatrijskog ispitivanja”). Uredba ima izravan utjecaj na rashode poduzeća za istraživanje i razvoj jer podrazumijeva ulaganje u pedijatrijska istraživanja. Ako poduzeće ne poštuje taj dogovor, može se zaustaviti odobrenje za stavljanje u promet odgovarajućeg lijeka (za primjenu kod odraslih osoba). Stoga Uredba nadilazi mehanizme uspostavljene zakonodavstvom o lijekovima za rijetke bolesti („Uredba o lijekovima za rijetke bolesti”)<sup>5</sup>, kojim su samo predviđeni poticaji za poduzeća.

Obvezu utvrđenu u Uredbi nadopunjuju druge mjere, a posebno sljedeće:

- sustav izuzeća za lijekove za koje nije vjerojatno da bi koristili djeci te sustav odgode u pogledu vremenskog plana pedijatrijskih mjera koje će se provesti,
- nagrada za poštovanje obveze: šestomjesečno produljenje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti<sup>6</sup>,

---

<sup>3</sup> Technopolis, studija o ekonomskom utjecaju Uredbe o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu, uključujući nagrade i poticaje, 2017.

<sup>4</sup> Odluka Europskog parlamenta od 15. prosinca 2016. o Uredbi o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu.

<sup>5</sup> Uredba (EZ) br. 141/2000 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 1999. o lijekovima za rijetke bolesti (SL L 18, 22.1.2000., str. 1.).

<sup>6</sup> Uredba (EZ) br. 469/2009 Europskog parlamenta i Vijeća od 6. svibnja 2009. o svjedodžbi o dodatnoj zaštiti za lijekove, SL L 152, 16.6.2009., str. 152.

- posebna nagrada za lijekove za rijetke bolesti: dodatne dvije godine isključivog prava stavljanja u promet uz postojećih deset godina odobrenih u okviru Uredbe o lijekovima za rijetke bolesti,
- nova vrsta odobrenja za stavljanje u promet, odobrenje za stavljanje u promet lijeka za pedijatrijsku upotrebu (eng. *paediatric use marketing authorisation*, PUMA) radi poticanja razvoja pedijatrijskih indikacija za lijekove bez patenta,
- stručni odbor EMA-e, Odbor za pedijatrijske lijekove (PDCO) i
- EMA-in sustav pružanja besplatnih stručnih savjeta za industriju.

Nadalje, Uredbom se promiču visokokvalitetne informacije i istraživanja s pomoću drugih mjera kao što su:

- mreža postojećih mreža ispitivača i centara za ispitivanja koji provode pedijatrijska istraživanja (Enpr-EMA) na razini EU-a,
- popis pedijatrijskih potreba na razini EU-a,
- javna baza podataka o pedijatrijskim studijama i
- zahtjev kojim se od poduzeća traži da dostave sve postojeće pedijatrijske studije o odobrenim lijekovima kako bi ih pregledala regulatorna tijela.

Neosporiva su postignuća Uredbe skretanje pozornosti na razvoj pedijatrijskih lijekova i donošenje financijskih ulaganja u to područje. Poduzeća su u osnovi bila prisiljena uspostavljati pedijatrijsku infrastrukturu i razvijati stručnost kako bi osigurala odgovarajuće kapacitete pedijatrijskih istraživanja koji mogu podržati razvoj njihovih lijekova.

Komisija je 2013. objavila prvo izvješće o utjecaju Uredbe i zaključila da postoje određeni obećavajući znakovi napretka<sup>7</sup>. Međutim, otkrila je i da će zbog trajanja postupka razvoja lijekova proći najmanje deset godina da bi se u potpunosti razumjela situacija.

Člankom 50. stavkom 3. Uredbe od Komisije se zahtijeva objavljivanje drugog izvješća 2017. U drugom bi izvješću trebalo razmotriti i bi li trebalo razmisliti o izmjenama Uredbe.

### **3. VIŠE LIJEKOVA ZA DJECU**

Podaci pokazuju da je Uredba znatno utjecala na razvoj pedijatrijskih lijekova u EU-u. Farmaceutska poduzeća sad smatraju razvoj pedijatrijskih lijekova sastavnim dijelom ukupnog razvoja lijekova, iako neka od njih i dalje smatraju kako su istraživanja pedijatrijskih lijekova usmjerena na propise, a ne na poduzeća.

U razdoblju od 2007. do 2016. odobreno je više od 260 novih lijekova za djecu (nova odobrenja za stavljanje u promet i nove indikacije), a većina njih bila je povezana sa

---

<sup>7</sup> Bolji lijekovi za djecu – od zamisli do stvarnosti, COM(2013) 443.

zahtjevima iz Uredbe. Broj dogovorenih planova pedijatrijskog ispitivanja (PIP-ovi) 2017. bio je veći od tisuću, a 131 plan dovršen je krajem 2016. Vidljiv je jasan trend rasta broja dovršenih PIP-ova, s obzirom na to da ih je 60 % finalizirano u zadnje tri godine. Nadalje, ocjene pedijatrijskih ispitivanja koje su nadležna tijela provela prije Uredbe (članak 45.) pomogle su pri konsolidaciji postojećih dokaza i dopuni informacija o lijeku podacima o pedijatrijskoj upotrebi.

Usporedi li se stanje prije i poslije donošenja Uredbe, vidljivi su jasni pozitivni učinci u smislu novih odobrenih lijekova. Isto vrijedi i za usporedbe pravnih sustava koji uključuju posebno zakonodavstvo o pedijatriji i onih koji ga ne uključuju na međunarodnoj razini: u pravnim sustavima s uspostavljenim zakonodavnim odredbama postoji znatno veći broj novih pedijatrijskih lijekova.

Iz prethodno navedene kvantitativne analize jasno je vidljiv napredak. Ti rezultati isto su tako u skladu s očekivanjima uzme li se u obzir da uvođenje lijeka na tržište može potrajati do deset godina, što naglašava postupnu promjenu koja se osigurava Uredbom.

Istodobno, izdavanje odobrenja za stavljanje u promet ili dodavanje pedijatrijskih informacija postojećim odobrenjima za stavljanje u promet ne znači da će lijek automatski postati dostupan svim pedijatrijskim pacijentima u EU-u. To može ovisiti o odlukama o nadoknadama troškova koje tek treba donijeti na nacionalnoj razini ili o navikama pri propisivanju lijekova jer liječnici možda neće odmah prijeći na nove odobrene lijekove. U odgovoru na anketu kojom su prikupljene informacije za ovo izvješće<sup>8</sup> većina je ispitanika procijenila da je povećanje dostupnih lijekova iznosilo 5–10 %. Kad je riječ o navikama propisivanja lijekova, 58 % ispitanika izjavilo je da liječnici zahvaljujući Uredbi sve više propisuju lijekove odobrene u skladu s dopuštenom indikacijom za djecu, što pokazuje pozitivan trend, ali naglašava i određenu inerciju. Naposljetku, smanjenje upotrebe lijekova izvan odobrene indikacije ne ovisi samo o odobrenju većeg broja pedijatrijskih lijekova, već i o stvarnoj dostupnosti lijekova i njihovoj upotrebi u bolničkoj praksi.

U tom je kontekstu vidljivo da se poduzeća često oslanjaju na postupno uvođenje novih lijekova, zbog čega dolazi do odgoda prije no što lijek konačno postane dostupan u cijelom EU-u. To se ne može u potpunosti spriječiti iako Uredba uključuje nekoliko instrumenata kojima se osigurava da se lijek stavlja u promet nakon dovršetka PIP-a i odobrenja pedijatrijskog lijeka. Na primjer, nagrada u obliku svjedodžbe o dodatnoj zaštiti za lijekove u skladu s člankom 36. odobrit će se samo ako je lijek odobren u svim državama članicama. Članak 33. isto tako sadržava obvezu stavljanja lijeka u promet u roku od dvije godine od dana odobrenja nove pedijatrijske indikacije.

Na pravodobnu dostupnost pedijatrijskih lijekova može utjecati i odgoda u dovršavanju pedijatrijskih studija u odnosu na dovršetak i odobrenje odgovarajućeg lijeka za primjenu u odraslih. U Uredbu su uključene odredbe za odgodu početka ili završetka nekih ili svih mjera iz PIP-a (članak 20.) kako bi se osiguralo da se istraživanje provede tek kad je ono sigurno i etičko. Osim toga, time se nastoji izbjeći zaustavljanje ili odgoda odobravanja lijeka za primjenu u odrasloj populaciji.

Iskustvo je pokazalo da je odgoda instrument koji se često upotrebljava. U praksi, gotovo svi PIP-ovi za nove lijekove koji su povezani s razvojem lijekova za odrasle uključuju

---

<sup>8</sup> Studija Technopolis, poglavlje 5.

odgodu jedne mjere ili više njih. Odgoda je u načelu koristan i prikladan instrument te nije dokazano da je zbog pedijatrijskih zahtjeva odgođena obrada zahtjeva za lijekove za odrasle. Međutim, Odbor za pedijatrijske lijekove u nekim je slučajevima odobravao vrlo duge odgode, što može prouzročiti frustracije liječnika i pacijenata, posebno ako znači da će obećavajući pedijatrijski lijek biti dostupan tek godinama nakon odobrenja lijeka za primjenu u odraslih. Nadalje, iskustvo je pokazalo da postaje teže pronaći pacijente za pedijatrijska ispitivanja ako se početak pedijatrijskih ispitivanja odgodi do odobrenja za primjenu u odraslih. Roditelji možda neće prepoznati dodanu vrijednost pristanka na sudjelovanje njihove djece u kliničkim ispitivanjima ako se lijek za primjenu u odraslih već može primjenjivati (izvan odobrene indikacije) u djece. U nekim su slučajevima odgode povezane i s kasnim podnošenjem PIP-a. Iako je sve manje kasnih podnošenja (trenutačno 10–20 %), za odobrenje odgode u tim bi slučajevima mogao biti potreban stroži pregled kako bi se izbjeglo da kasno podnošenje negativno utječe na brz napredak pedijatrijske terapije.

U tom kontekstu EMA i njezin Odbor za pedijatrijske lijekove trenutačno preispituju prethodne prakse kako bi se osigurala dosljednost i izbjegle znatne odgode. Uzimajući u obzir znanstveni razvoj, moglo bi se tvrditi da odobravanje dugih odgoda ima jednake posljedice kao propitkivanje znatnih terapijskih koristi razvoja lijeka u odnosu na postojeće lijekove za pedijatrijske pacijente. U tim bi slučajevima dodana vrijednost pedijatrijskih ispitivanja mogla biti neznatna. Osim toga, duge odgode mogu dovesti u pitanje izvršivost pedijatrijskih zahtjeva i dostupnost bilo kakve nagrade, posebno ako odgoda završi nakon isteka razdoblja zaštite lijeka.

#### **4. BOLJI LIJEKOVI ZA DJECU**

U posljednjih je deset godina zahvaljujući Uredbi ostvaren znatan napredak u dostupnosti lijekova za djecu u određenim terapijskim područjima. Kao glavni primjeri često se navode reumatologija i zarazne bolesti. Znatno povećanje broja novih lijekova za djecu s reumatskim bolestima nakon dovršetka PIP-a dovelo je do promjena u prethodno zanemarenom sektoru.

Istodobno, te pozitivne promjene ne slijede određeni strateški plan, već su često povezane s razvojem na tržištima lijekova za odrasle. Budući da je početna točka većine PIP-ova program istraživanja i razvoja za odrasle, napredak u području pedijatrijskih lijekova ovisi o asortimanu lijekova za primjenu u odraslih koje razvija poduzeće te na njega utječu mogućnosti za ostvarivanje prihoda u određenom segmentu tržišta. Djeca ostvaruju izravnu korist u područjima u kojima dolazi do preklapanja potreba odraslih ili očekivanja tržišta s pedijatrijskim potrebama. Međutim, postoje brojne bolesti koje se biološki razlikuju kod odraslih i kod djece, kod kojih se razlikuje teret bolesti ili koje pogađaju samo djecu. Kad je riječ o tim bolestima, mehanizam uveden Uredbom ponekad nailazi na poteškoće zbog stvarnih znanstvenih, kliničkih i tržišnih uvjeta.

Vrijedi i suprotno. Šećerna bolest 2. tipa jedan je od nedavnih primjera kod kojih bi opsežan razvoj novih lijekova za odrasle mogao dovesti do rizika od preopterećenja sustava, a riječ je o bolesti koja je od sredine 1980-ih obilježena sve većom prevalencijom među odraslima. Posljednjih se godina velik broj poduzeća usredotočio na to terapijsko područje, što je dovelo do vrhunca aktivnosti i razvoja asortimana novih lijekova. Taj opsežni razvoj istodobno dovodi do povećanja broja programa pedijatrijskih istraživanja iako bi, sa stajališta terapijskih potreba, bio dovoljan i manji broj jer je šećerna bolest 2. tipa i dalje relativno rijetka kod djece. Neslaganje tereta bolesti kod

odraslih i kod djece može dovesti i do problema u pogledu izvedivosti pedijatrijskih ispitivanja jer možda jednostavno neće biti dovoljno mladih pacijenata koje bi se uključilo u ispitivanja u okviru PIP-a. Kako bi se riješili takvi problemi, poduzećima je preporučeno da se uključe u zajednička istraživanja radi boljeg iskorištavanja ograničene baze pacijenata. Međutim, poduzeća se kolebaju, posebno ako je riječ o razvoju lijeka s mogućim statusom uspješnog lijeka (eng. *blockbuster*) za odrasle. Odbor za pedijatrijske lijekove istodobno ne može određivati prioritete među PIP-ovima za isto terapijsko područje. Često nije moguće pronaći najbolje rješenje jer Odbor za pedijatrijske lijekove samo na temelju rezultata kliničkih ispitivanja može donijeti odluku o spojevima koji bi mogli imati obećavajuće rezultate za djecu. Međutim, intervencija Odbora za pedijatrijske lijekove i dogovori o planu pedijatrijskog ispitivanja obično se odvijaju prije no što ti rezultati postanu dostupni jer je svrha PIP-a utvrditi i potvrditi koja je ispitivanja potrebno provesti.

S druge strane ljestvice nalaze se bolesti koje su jedinstvene za pedijatrijsku populaciju, kod kojih pedijatrijski razvoj obično ovisi o strateškoj odluci poduzeća da ulaže u to područje neovisno o programima lijekova za odrasle koje trenutačno provodi. To je posebno točno za rijetke bolesti djece kao što je rak.

Utješna je činjenica da je analizom dogovorenih PIP-ova utvrđeno da obuhvaćaju širok raspon terapijskih područja, pri čemu se na vrhu nalaze zarazne bolesti (12 %), onkološke (10 %) i endokrinološke bolesti / bolesti metabolizma (9 %) te ne dominira nijedno područje. To je sveukupno dobar znak jer pokazuje da aktivnosti u području pedijatrije obuhvaćaju širok raspon bolesti. Međutim, velik broj dogovorenih PIP-ova ne znači nužno i velik broj dovršenih PIP-ova. Trenutačno su područja u kojima postoji najviše dovršenih PIP-ova imunologija/reumatologija (14 %), zarazne bolesti (14 %) te kardiovaskularne bolesti i cjepiva (svako po 10 %), dok onkološke te endokrinološke bolesti / bolesti metabolizma čine samo 7 % dovršenih PIP-ova. Nadalje, razvoj u smislu dogovorenih i dovršenih PIP-ova ne odgovara nužno teretu pedijatrijskih bolesti, što dodatno naglašava činjenicu da je razvoj pedijatrijskih lijekova često potaknut razvojem lijekova za odrasle. Mogućnost da se Uredbom aktivnosti usmjere na određena terapijska područja ograničena je. Ona je važan pokretač, ali kvalitativni učinci i dalje ovise o tržišnim silama, pokretačima rasta i strateškim razmatranjima poduzeća.

U raspravi o pedijatrijskim potrebama pedijatrijska onkologija često se upotrebljava za analizu slučaja nedostatnog napretka u području u kojem postoje brojne neispunjene pedijatrijske potrebe. Iako je rak u djece rijedak, još je uvijek vodeći uzrok smrti od bolesti nakon najranijeg djetinjstva iako su se stope preživljavanja za određene vrste raka poboljšale tijekom posljednjih desetljeća.

Rasprava o pedijatrijskoj onkologiji često se povezuje s konceptom izuzeća od obveze iz članka 11. Uredbe, u kojem je navedeno da se zahtjev za PIP može u određenim okolnostima izuzeti za određene lijekove ili skupine lijekova. Do toga dolazi ako je vjerojatno da lijek neće biti djelotvoran ili siguran za djecu ili da nema terapijske koristi veće od postojećih lijekova. Do izuzimanja od obveze dolazi i ako se bolest ili stanje kojem je namijenjen lijek pojavljuje samo u odraslih.

Izuzećem se nastoje izbjeći nepotrebna ili čak neetička istraživanja te pravilno odrediti opseg obveza te ga se smatra prikladnim instrumentom. EMA je u razdoblju od 2007. do 2016. odobrila izuzeća za određene skupine lijekova i 486 izuzeća za lijekove za primjenu za jedno stanje ili više njih. Međutim, iako je općenito prikladno izuzimati pedijatrijska ispitivanja ako se ciljna bolest ne javlja kod djece, ne može se isključiti

mogućnost da određeni spoj ipak bude koristan za djecu, ali za neko drugo stanje. Na primjer, iako brojne vrste raka od kojih obolijevaju djeca imaju biološke sličnosti s vrstama koje pogađaju odrasle, pojavljuju se na različitim organima te ih se stoga obično smatra različitim stanjima. Stoga se poduzeću može odobriti izuzeće čak i ako mehanizam djelovanja spoja razvijenog za odrasle i njegov molekularni cilj mogu biti djelotvorni za liječenje određenih vrsta raka od kojih obolijevaju djeca.

Posljednjih je nekoliko godina došlo do naglog povećanja broja inovativnih lijekova za liječenje raka u odraslih u prometu, uključujući određene lijekove koji su prvi u svojoj skupini, što je stvorilo bolje mogućnosti liječenja i poboljšalo ishode za pacijente te povećalo stope preživljavanja. Lijekovi za rak trenutno su najveća kategorija novih lijekova, a donose i najviše mogućnosti za ostvarivanje prihoda. Očekuje se da će i dalje mijenjati situaciju u području lijekova<sup>9</sup>.

Oko četvrtine lijekova koji su trenutno u kasnim fazama razvoja čine lijekovi za rak. Jedan je od pokazatelja trajnog velikog interesa za razvoj lijekova za rak Uredba o lijekovima za rijetke bolesti, kojom se lijekovi za rak najčešće svrstavaju u skupinu lijekova za rijetke bolesti, što pokazuje da postoji trend prema lijekovima koji su strogo usmjereni na određene bolesti<sup>10</sup>. Međutim, taj ritam napretka koji se zamjećuje u lijekovima za odrasle zasad se nije odrazio na pedijatrijske pacijente. Kod određenih vrsta raka od kojih obolijevaju djeca najčešće se upotrebljavaju lijekovi koji potječu još iz 1990-ih, ako uopće postoje.

Uredba je istodobno utjecala na odobrenje novih lijekova za rak i dovela do tog odobrenja. U okviru PIP-ova dovršeno je sedam razvoja, što je omogućilo mogućnost liječenja glioma visokog stupnja, rabdiosarkoma, astrocitoma i akutne limfoblastične leukemije.

Broj dogovorenih PIP-ova za lijekove za rak (68) obuhvaća više od 30 različitih mehanizama djelovanja te pruža obećanje za dodatna poboljšanja u budućnosti. Neki od tih PIP-ova temelje se na načelu mehanizma djelovanja, što znači da se, iako se određeno poduzeće moglo osloniti na izuzeće, ono obvezalo na provedbu pedijatrijskih istraživanja radi mogućeg doprinosa određene tvari liječenju raka u djece.

Čimbenik koji pridonosi toj obvezi mogli bi biti sekundarni učinci Uredbe kojima se poduzeća potaknulo da ojačaju svoju stručnost u razvoju pedijatrijskih lijekova. To je moglo utjecati na strateške odluke poduzeća u korist pedijatrijskih potreba, posebno primjenom inovativnih planova ispitivanja kao što su istodobno ispitivanje jednog spoja na više vrsta raka (eng. *basket trials*) kako bi se rano odredili razvoji koji imaju najveći potencijal. Nadalje, EU osigurava ciljano financiranje istraživanja raka, uključujući u okviru Europskog fonda za strateška ulaganja<sup>11</sup>.

---

<sup>9</sup> Institut QuintilesIMS, *Outlook for global medicines through 2021* (Budućnost lijekova u svijetu do 2021.), prosinac 2016.

<sup>10</sup> Europska Komisija, Popis poticaja Unije i država članica za potporu istraživanja, razvoja i dostupnosti lijekova za rijetke bolesti, SWD(2015) 13.

<sup>11</sup> [https://ec.europa.eu/commission/news/investment-plan-europe-eib-grants-financing-apeiron-2017-aug-28\\_en](https://ec.europa.eu/commission/news/investment-plan-europe-eib-grants-financing-apeiron-2017-aug-28_en)



Prethodni su rezultati mješoviti, zbog čega se neki zalažu za veće oslanjanje na načelo mehanizma djelovanja i zakonodavne promjene koncepta izuzeća kako bi se poduzeća prisililo da više ulažu u razvoj lijekova za vrste raka od kojih obolijevaju djeca. Međutim, to bi moglo utjecati na predvidljivost područja primjene PIP-a i dovesti do toga da poduzeća krenu preispitivati cjelokupan razvoj lijekova.

EMA je 2015. revidirala svoju odluku o izuzeću za skupinu lijekova s obzirom na načelo mehanizma djelovanja, čime je ograničila njegovo područje primjene. Tim bi se pristupom mogla omogućiti suradnja s poduzećima koja razvijaju lijekove za rak. Žele li se ta poduzeća i dalje oslanjati na mogućnost izuzeća, svoju odluku moraju opravdati izravnim podnošenjem zahtjeva Odboru za pedijatrijske lijekove (putem izuzeća za lijek). Tim se postupkom omogućuje izravna rasprava kako bi se naglasio potencijal za pedijatrijski lijek unatoč zahtjevu za izuzeće. Poduzeća će se prisiliti i da stupe u kontakt s Odborom u ranijoj fazi razvoja kako bi provjerila zahtjeve u okviru Uredbe. Učinci tog izuzeća za skupine lijekova još nisu vidljivi jer tek treba proći prijelazno razdoblje od tri godine, ali tim bi se pristupom moglo bolje potaknuti društva nego nametanjem zakonskih pravila.

Nadalje, i dalje nije potpuno jasno zašto se poduzeća suzdržavaju od ostvarivanja koristi iz Uredbe o lijekovima za rijetke bolesti na sličan način na koji to čine kad je riječ o vrstama raka od kojih obolijevaju odrasli. Znatno se broj novih lijekova za vrste raka od kojih obolijevaju odrasli temelji na poticajima koje je omogućila Uredba o lijekovima za rijetke bolesti, iako ih se sve smatra rijetkima u smislu te Uredbe.

## **5. NAPREDAK RAZVOJA POTPUNO PEDIJATRIJSKIH LIJEKOVA**

Pozitivan učinak Uredbe te promjena kulture koju je potaknula najbolje su vidljivi u uključivanju razvoja pedijatrijskih lijekova u opći razvoj novih lijekova. Manje su očiti kad je riječ o razvoju potpuno pedijatrijskih lijekova, koji nisu proizašli iz projekta razvoja lijekova za odrasle, već je poduzeće usmjereno na razvoj lijeka koji je namijenjen isključivo djeci za određenu pedijatrijsku bolest.

Dostupni podaci ne pružaju dostatne dokaze na temelju kojih bi se mogao donijeti čvrst zaključak. Neki smatraju da se, kad je riječ o lijekovima namijenjenima isključivo djeci, postupkom PIP-a dodaje još jedan sloj složenosti lijeku koji je namijenjen liječenju djece, čime se može produljiti trajanje njegova razvoja. Iako EMA i Odbor za pedijatrijske lijekove i dalje mogu pružiti korisne smjernice te će osigurati da razvojem budu obuhvaćene sve relevantne pedijatrijske podskupine, učinak je ipak manje znatan u usporedbi s razvojem lijekova namijenjenih odraslima. Ipak, barem tijekom početnih godina primjene Uredbe, poduzeća su dala prednost pedijatrijskim projektima koji su povezani s razvojem lijekova namijenjenih odraslima pred projektima usmjerenima na lijekove isključivo namijenjene djeci kako bi se osigurao njihov pravodoban dovršetak. Iako bi se to s vremenom moglo promijeniti, čini se da je, posebno kad je riječ o pedijatrijskim bolestima, potrebno bolje shvaćanje kombiniranog učinka Uredbe o lijekovima za rijetke bolesti i Uredbe o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu te načina na koji se njima procjenjuje dodana vrijednost primjene zakonskih instrumenata kad je riječ o bolestima od kojih obolijevaju samo djeca.

Postoji jedna kategorija razvoja lijekova namijenjenih isključivo djeci za koju se Uredbom pokušava stvoriti posebno zanimanje, ali zasad u tome nije bilo uspjeha. Uveden je koncept odobrenja za stavljanje u promet lijeka za pedijatrijsku upotrebu

(PUMA). Glavni je cilj koncepta PUMA (članak 30.) potaknuti istraživanje postojećih spojeva koji nemaju patent i/ili pomoći pretvoriti upotrebu lijekova izvan odobrene indikacije u odobrenu upotrebu koja je sigurnija i bolje utvrđena zahvaljujući odobrenju za stavljanje u promet. Nakon što je odobrena, PUMA omogućuje proizvođaču razdoblje zaštite stavljanja u promet od deset godina tijekom kojeg se u promet ne smiju stavljati generičke kopije.

Dosad su odobrene samo tri PUMA-e, što je, naravno, ispod očekivanih razina jer je osigurano predodređeno financiranje EU-a u okviru Sedmog okvirnog programa za lijekove bez patenta za nekoliko godina. Iako je EMA dogovorila više od 20 PIP-ova u cilju podnošenja zahtjeva za PUMA-u, nejasno je koliko će njih biti dovršeno i dovesti do komercijalizacije novog lijeka.

U nastojanju da povećaju interes, Komisija i EMA pojasnile su 2014. da PIP za PUMA-u ne mora nužno obuhvaćati sve dobne skupine, ali učinak je dosad bio ograničen. Iako se time može omogućiti poduzećima da istraživanje usmjere na najčešće pedijatrijske podskupine, riskira se dodatno smanjenje ciljane populacije i mogućih prihoda.

Koncept PUMA suočen je sa sličnim poteškoćama kao i svi drugi programi kojima se nastoji potaknuti poduzeća da ulažu u dodatna istraživanja poznatih tvari koje su već dugo prisutne na tržištu (prenamjena). Poduzeća koja razvijaju lijekove strahuju da se PUMA-om ne bi nužno spriječilo liječnike u daljnjoj primjeni lijekova konkurenata koji sadržavaju isti aktivni sastojak, ali su odobreni za upotrebu izvan odobrene indikacije, po nižim cijenama, niti bi se spriječila zamjena za jeftinije oblike na razini ljekarni. Nadalje, obveznici nacionalnih sustava zdravstvene zaštite općenito nisu skloni plaćanju više cijene za te lijekove.

Imajući na umu trenutačnu ograničenu količinu odobrenih PUMA-i, nije moguće provjeriti jesu li ti rizici opravdani ni koja je gospodarska vrijednost nagrade u obliku PUMA-e. Iako dostupni podaci pokazuju da su u pogledu lijekova koji su odobreni u okviru PUMA-i u nekoliko država članica donesene pozitivne odluke o nadoknadi troškova i riječ je o slučajevima dobrog poslovanja, to može biti samo iznimka od pravila, što je djelomično dokazano specifičnostima lijeka, a ne samo konceptom PUMA.

To pokazuje da na komercijalni uspjeh PUMA-e utječu složeni čimbenici koji se teško mogu rješavati na razini EU-a. Odnose se na naknadno donošenje odluka na nacionalnoj razini, što je izvan područja primjene prava EU-a. Zakonodavni poticaji ne mogu nadoknaditi gospodarski uspjeh. Bilo je nagovještaja da bi PUMA mogla biti djelotvorna ako je potrebna posebna formulacija ili doza za djecu, ali iako je ta pretpostavka u teoriji točna, iskustvo je pokazalo da činjenica da lijek nosi oznaku PUMA ne sprječava liječnike u daljnjem propisivanju lijekova koji nisu prilagođeni djeci.

## **6. TROŠKOVI PEDIJATRIJSKIH LIJEKOVA**

Uredbom se farmaceutskim poduzećima nameće dodatni teret jer se od njih traži da provode pedijatrijska istraživanja kojima se inače možda ne bi bavili, a za to su potrebna dodatna ulaganja i praćenje sukladnosti. Međutim, Uredbom se ta obveza povezuje sa sustavom nagrada kako bi se poduzećima omogućilo da nadoknade dodatne početne troškove nastale zbog te obveze tijekom duljih razdoblja zaštite. U tom se pogledu sustav EU-a razlikuje od sustava SAD-a, u kojem pedijatrijski zahtjevi koje nameće njihova Uprava za hranu i lijekove (FDA) ne povlače za sobom nagradu, osim ako poduzeće

dobrovoljno provodi dodatna istraživanja nakon odgovarajućeg „pisanog zahtjeva“ američke Uprave za hranu i lijekove.

Nagrada postaje dostupna po dovršetku PIP-a, a njezini se rezultati odražavaju u odgovarajućem odobrenju za stavljanje u promet. Poduzeće ima pravo na nagradu čak i ako rezultati pedijatrijskih ispitivanja u konačnici ne podrže pedijatrijsku primjenu spoja jer je ona namijenjena nadoknadi troškova samog istraživanja, a ne određenog ishoda. U Uredbi se razlikuju dvije glavne nagrade, svjedodžba o dodatnoj zaštiti lijeka i nagrada za lijek za rijetku bolest. Međusobno su isključive i namijenjene drugim svrhama, ali obje imaju učinak odgađanja ulaska lijekova konkurenata na tržište. Zato dodatni prihod koji osiguravaju nagrade u konačnici pokrivaju obveznici nacionalnog sustava zdravstvene zaštite i/ili pacijenti jer društvo ne ostvaruje korist od povećane konkurencije i nižih cijena za trajanja produljenog razdoblja isključivosti.

U skladu s člankom 36. Uredbe poduzeću se može odobriti šestomjesečno produljenje razdoblja trajanja svjedodžbe o dodatnoj zaštiti lijeka. Svjedodžbe o dodatnoj zaštiti lijeka autonomno su pravo *sui generis* povezano s postojanjem osnovnog patenta. Njima se nositelju patenta nadoknađuju troškovi nastali tijekom dugotrajnih razdoblja dobivanja odobrenja za stavljanje u promet tijekom kojeg vlasnik patenta ne može komercijalno iskorištavati patent. Stoga se svjedodžbom o dodatnoj zaštiti lijeka osigurava svojstvo slično pravu na patent tijekom određenog razdoblja (od nula do najviše pet godina). To je razdoblje koje će se produljiti nagradom u obliku svjedodžbe o dodatnoj zaštiti lijeka ili koje se može učiniti pozitivnim ako je prethodno bilo negativno<sup>12</sup>. Zanimljiva je činjenica da je u okviru zakonodavstva odabran vanjski sustav nagrađivanja povezan sa statusom patenta lijeka, a ne sustav nagrada u obliku zakonske zaštite podataka koji je specifičan za farmaceutski sektor.

Nagrada za lijek za rijetke bolesti (članak 37.) podrazumijeva dvogodišnje produljenje razdoblja isključivog prava stavljanja u promet lijeka za rijetku bolest, odnosno do najviše 12 godina. Jedan je od razloga za uvođenje posebne nagrade za lijekove za rijetke bolesti bio taj da je većina lijekova osmišljenih za rijetke bolesti bila bez patenta u trenutku rasprave o pravnom prijedlogu Uredbe. Stoga se smatralo prikladnim omogućiti drugu vrstu nagrade kako bi se osiguralo da proizvođači lijekova za rijetke bolesti isto tako imaju pravo na nadoknadu troškova.

Sustav Uredbe temelji se na pretpostavci da bi lijekovi uključeni u zahtjev PIP-a trebali biti prihvatljivi za nagradu nakon dovršetka pedijatrijskog razvoja. Međutim, u praksi nisu sva poduzeća mogla dobiti nagradu. Podaci su pokazali da je do danas samo 55 % dovršenih PIP-ova dobilo nagradu. Većina njih bila je u obliku produljenja svjedodžbe o dodatnoj zaštiti. U nekoliko je slučajeva odobreno razdoblje isključivog prava stavljanja u promet lijeka za rijetku bolest. Iako se očekuje da će se s vremenom povećati broj lijekova kojima se odobrava nagrada jer poduzeća počinju bolje i ranije planirati svoja pedijatrijska istraživanja, nije vjerojatno da će stopa uspjeha ikad dosegnuti 100 %.

### **6.1. Nagrada u odnosu na svjedodžbu o dodatnoj zaštiti za lijekove**

Produljenje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti za lijekove često se smatra najvrednijom nagradom. Do kraja 2016. više od 40 lijekova dobilo je nagradu u obliku svjedodžbe o

---

<sup>12</sup> Europski sud u Predmetu C-125/10 Merck Sharp & Dohme protiv Deutsches Patent- und Markenamt, ECLI:EU:C:2011:812.

dodatnoj zaštiti za lijekove te su poduzeća na nacionalnoj razini podnijela zahtjeve za odgovarajuće svjedodžbe. Broj produljenja svjedodžbi o dodatnoj zaštiti u posljednjih deset godina (više od 500) pokazuje da nacionalni ured za patente poduzećima koja mu predaju zahtjeve redovito dodjeljuje tu nagradu. Iz tog se može zaključiti da je riječ o djelotvornom sustavu nagrađivanja.

Istodobno primjena vanjskog sustava nagrađivanja povezanog s još nekim pravnim instrumentom dovodi do komplikacija i neučinkovitosti. Na primjer, svjedodžbe o dodatnoj zaštiti nacionalna su prava, što znači da produljenja mora dodjeljivati nacionalni ured za patente u svakoj državi članici u kojoj postoje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti te ga stoga neki smatraju previše složenim postupkom.

Osim toga, zahtjev za produljenje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti mora se podnijeti dvije godine prije isteka svjedodžbe. U nekim slučajevima poduzeća zbog toga nisu uspjela dobiti nagradu jer nisu na vrijeme dovršila PIP. S druge strane, tim se rokom poduzeća potiče da ubrzaju dovršetak pedijatrijskog istraživanja i osigurava da konkurenti koji proizvode generičke lijekove dovoljno rano saznaju za produljenje bilo kojeg razdoblja zaštite koje može utjecati na stavljanje generičkih kopija lijekova u promet.

Trenutačno se provodi ocjena Uredbe o svjedodžbi o dodatnoj zaštiti koju je pokrenula Komisija radi procjene koristi tog instrumenta<sup>13</sup>. Njezini rezultati i posljedice za budućnost sustava svjedodžbi o dodatnoj zaštiti još nisu poznati, ali očekuje ih se u nadolazećim mjesecima. Modernizacijom ili rekalkibracijom mogu se riješiti određeni nedostaci sustava svjedodžbi o dodatnoj zaštiti, ali one mogu imati i izravan utjecaj na djelovanje pedijatrijskog sustava nagrađivanja te tako i na samu Uredbu. Stoga je u svim odlukama o politici koje se odnose na Uredbu važno uzeti u obzir rezultate te ocjene.

Novčana vrijednost nagrada u obliku svjedodžbi o dodatnoj zaštiti uvelike ovisi o ukupnom prihodu koji određeni lijek ostvari u razdoblju tijekom kojeg je zaštićen svjedodžbom o dodatnoj zaštiti. Konkurenti koji proizvode generičke lijekove mogu se suočiti s odgodom za cijeli lijek (uključujući upotrebu kod odraslih), dok bi nositelj odobrenja za stavljanje u promet imao dodatno razdoblje visokih prihoda. U povijesnom smislu to razdoblje odgovara vrhuncu prodaje. Međutim, nova kretanja na tržištu mogu dovesti do bržeg povrata prihoda. Tržišni položaj lijeka s vremenom se može narušiti zbog ulaska na tržište novih inovativnih lijekova iz iste terapijske skupine.

Kako bi se procijenile gospodarske koristi koje poduzeća ostvaruju iz nagrade, najprije je potrebno utvrditi regulatorne troškove koje su poduzeća snosila radi usklađivanja s PIP-om. Na temelju vanjske studije koju je naručila Komisija<sup>14</sup> ukupni troškovi Uredbe za cijelu industriju procjenjuju se na 2,1 milijardu EUR godišnje. Taj je iznos dobiven ekstrapolacijom na temelju 85 stvarnih PIP-ova. Ukupni troškovi za istraživanje i razvoj u prosjeku iznose 18,9 milijuna EUR po PIP-u, pri čemu svaki plan uključuje prosječno tri klinička ispitivanja. Uz sve to, društva snose opće troškove u iznosu od oko 720 000 EUR povezane s podnošenjem početnog zahtjeva za PIP i njegovim naknadnim izmjenama.

---

<sup>13</sup> GU GROW, Optimizacija pravnog okvira u pogledu industrijskog vlasništva na unutarnjem tržištu u odnosu na svjedodžbe o dodatnoj zaštiti i izuzeća za patentna istraživanja, 16.2.2017.

<sup>14</sup> Studija Technopolis, poglavlje 2.

Iako se te prosječne vrijednosti temelje na relativno robusnoj veličini uzorka, ne može se u potpunosti isključiti mogućnost rizika od previsoke ili preniske procjene. Nadalje, ako se procjene temelje na prosječnim vrijednostima, to znači da dolazi do odstupanja, posebno kad je riječ o troškovima kliničkih ispitivanja (faza II. i faza III.) koja čine najveći dio troškova za istraživanje i razvoj<sup>15</sup>. Ipak, te vrijednosti pokazuju da dodatni troškovi koje snosi industrija zbog Uredbe dovode samo do ograničenog porasta ukupnih troškova razvoja lijekova.

Kako bi se ti troškovi usporedili s vrijednošću nagrade u obliku svjedodžbi o dodatnoj zaštiti, posebno je analizirano osam lijekova. Taj je izbor uključivao lijekove kojima je odobreno produljenje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti i koji su izgubili zaštitu prije kraja 2014. Veličina uzorka prirodno je dosta mala jer je samo mali broj lijekova s dovršenim PIP-ovima već izgubio pravo na isključivost i stoga omogućuje podatke o utjecaju tog gubitka na prihode. Iako vrijednosti za te lijekove možda treba tumačiti uz dozu opreza, imajući na umu da su poduzeća možda ranijih godina dala prednost lijekovima s najvećim očekivanim povratom ulaganja zahvaljujući produljenju svjedodžbe o dodatnoj zaštiti, one pružaju zanimljiv uvid u gospodarsku vrijednost nagrade uspoređujući stvarne prihode uz produljenje svjedodžbe o dodatnoj zaštiti s hipotetskim prihodima bez tog produljenja.

Podaci pokazuju da smanjenje cijena lijekova sa zaštićenim imenom često počinje u prvom tromjesečju nakon gubitka isključivosti, ali u ograničenoj mjeri (do 20 %), prije no što se krene dalje smanjivati. Postoje znatne razlike među lijekovima i zemljama koje su vjerojatno povezane s konkurentnošću određenog terapijskog tržišta i/ili nacionalnim politikama za poticanje zamjene generičkim lijekovima, što dovodi do velikih razlika u gospodarskoj vrijednosti produljenja svjedodžbi o dodatnoj zaštiti kao postotku u ukupnom prihodu (između 10 i 93 %). Sveukupno, prilagođena gospodarska vrijednost svjedodžbe o dodatnoj zaštiti za osam predmetnih proizvoda iznosi 926 milijuna EUR, pri čemu su prihodi posebno usmjereni na određene lijekove s mogućim statusom uspješnog lijeka koji su uključeni u uzorak.

Iako se ta vrijednost može usporediti s prosječnim troškovima za istraživanje i razvoj po PIP-u (18,9 milijuna), detaljnijim bi se pristupom moglo usmjeriti na omjer koristi i troškova na temelju lijeka za osam lijekova u razvoju. To znači usporedbu procijenjenih koristi za društvo i zdravlje djece koje proizlaze iz provedenog razvoja pedijatrijskih lijekova s troškovima za društvo od dodatne monopolističke rente koju stječe poduzeće na temelju sustava nagrađivanja.

Takva je usporedba istraživačke prirode jer je potrebno odrediti novčanu vrijednost pozitivnog utjecaja u smislu poboljšanih lijekova za djecu i smanjenja upotrebe lijekova izvan odobrene indikacije te smanjenja mogućnosti nastanka negativnih reakcija na lijekove. Na temelju modela razvijenog kao dio gospodarske studije, dva od osam lijekova pokazuju vrlo povoljan omjer koristi i troškova za zdravstvene sustave kad se računa za razdoblje od deset godina, odnosno koristi za društvo i zdravlje u novčanom smislu veće su od dodatnih troškova koji proizlaze iz dodatne monopolističke rente. Svi drugi lijekovi imaju negativan omjer koristi i troškova u desetogodišnjem razdoblju, a posebno oni kod kojih dovršetak PIP-a nije za posljedicu imao novu pedijatrijsku indikaciju. Iako je ipak korisno sigurno znati da određeni lijek namijenjen odraslima ne bi trebalo primjenjivati u djece, gospodarska vrijednost te informacije mnogo je manja u

---

<sup>15</sup> Studija Technopolis, poglavlje 2,2.

usporedbi s vrijednošću lijekova, koji omogućuju novo, alternativno liječenje pedijatrijskih pacijenata.

Međutim, te rezultate koji se temelje na lijekovima treba prilagoditi u odnosu na proizvode koji su morali biti u skladu s obvezom PIP-a, ali nije se za njih mogla dodijeliti nagrada u relevantnom razdoblju (oko 45 %). Posljedica su bile vrijedne pedijatrijske informacije koje su postale dostupne bez doprinosa društva u smislu troškova proizišlih iz dodatnih monopolističkih renti. Ako se te lijekove uključi u jednadžbu, rezultati se poboljšavaju, ali omjer koristi i troškova ostaje negativan.

Nadalje, Uredba bi mogla prouzročiti gospodarske učinke prelijevanja zbog dodatnih ulaganja u istraživanje i razvoj novih i poboljšanih lijekova, koja potiču dodatna ulaganja i pridonose stvaranju radnih mjesta, rasta i inovativnih aktivnosti u svim sektorima. Skromnije procijenjena stopa povrata na godišnje ulaganje od 2,1 milijarde EUR u istraživanje i razvoj pedijatrijskih lijekova mogla bi nakon deset godina uroditi ukupnim socijalnim povratom u iznosu od oko 6 milijardi EUR<sup>16</sup>. Taj procijenjeni socijalni povrat znatno je viši od gospodarske vrijednosti produljenja svjedodžbe o dodatnoj zaštiti, što znači da su u novčanom smislu koristi Uredbe za društvo veće od troškova dodatne monopolističke rente.

## **6.2. Nagrada za lijekove za rijetke bolesti**

Dosad je nagrada za lijekove za rijetke bolesti u obliku dodatnih dviju godina razdoblja isključivog prava stavljanja u promet dodijeljena za sedam lijekova, prvome od njih 2014. Međutim, u nekim su se slučajevima poduzeća dobrovoljno odrekla oznake lijeka za rijetku bolest kako bi lijek postao pogodan za nagradu u obliku svjedodžbe o dodatnoj zaštiti. To se može objasniti činjenicom da nagrada u obliku svjedodžbe o dodatnoj zaštiti štiti cijelu skupinu lijekova koji sadržavaju određeni spoj namijenjenih za različite terapijske indikacije, dok se nagradom za lijekove za rijetke bolesti štiti samo upotreba za rijetke bolesti. Dakle, ako lijekovi imaju indikacije i za česte i za rijetke bolesti, prihodi proizišli iz šestomjesečnog produljenja svjedodžbe o dodatnoj zaštiti mogli bi biti veći od onih iz dodatnih dviju godina razdoblja isključivog prava stavljanja u promet koje omogućuje nagrada za lijekove za rijetke bolesti.

Bitan čimbenik mogao bi biti taj da sve više novih odobrenih lijekova za rijetke bolesti ima patente (trenutačno njih više od 90 %), što je dobra vijest jer pokazuje da sustav koji omogućuje Uredba o lijekovima za rijetke bolesti privlači inovativne lijekove koji se temelje na novim istraživanjima. S druge strane, pokazuje i da postoje nedostaci nagrade za lijekove za rijetke bolesti koja je uglavnom usmjerena na lijekove bez patenta i nije fleksibilna pa ne dopušta poduzećima da zadrže status lijeka za rijetke bolesti ako se odluče za nagradu u obliku svjedodžbe o dodatnoj zaštiti

U ovoj fazi i bez provedbe dodatnih ispitivanja nije moguće procijeniti gospodarsku vrijednost nagrade za lijekove za rijetke bolesti na temelju uzorka slične veličine kao u slučaju nagrade u obliku svjedodžbe o dodatnoj zaštiti jer je većina lijekova i dalje pod zaštitom. Stoga nije moguće analizirati stvarni učinak gubitka isključivosti na prihode. Na primjer, ne može se jamčiti da će generički lijekovi ulaziti na tržište istom brzinom kao lijekovi koji nisu lijekovi za rijetke bolesti ili da će uopće ući na tržište, imajući na umu činjenicu da je bolest rijetka i ograničenu veličinu relevantnog tržišta. Ipak, za

---

<sup>16</sup> Studija Technopolis, poglavlje 6.

procjenu gospodarske vrijednosti mogao bi se primijeniti gospodarski model sličan pristupu upotrijebljenom za izračunavanje nagrade u obliku svjedodžbe o dodatnoj zaštiti, a glavna bi razlika bila u tome da odgoda iznosi dvije godine umjesto šest mjeseci.

## 7. POBOLJŠANA PROVEDBA

Uredbom se EMA-i i Odboru za pedijatrijske lijekove daje primarna odgovornost za upravljanje PIP-ovima, odgodama i izuzećima. Stoga EMA ima ključnu ulogu u provedbi Uredbe. Uloženi su naponi u učenje iz prvih godina provedbe te u pojednostavnjenje mišljenja o PIP-u kako bi se smanjila potreba za izmjenama ako je došlo do neznatnih promjena programa. Ti su naponi pomogli smanjiti ukupan omjer promjena, iako podaci pokazuju da se PIP-ovi u prosjeku mijenjaju barem jedanput. Najčešći su razlozi rasporedi (43 %) ili broj djece uključene u ispitivanje (14 %).

Uz to, revizijom Komisijinih smjernica o obliku i sadržaju planova pedijatrijskih ispitivanja 2014.<sup>17</sup> uvedene su mjere za usklađivanje postupka dogovora o planovima. Nadalje, EMA je 2015. uvela sastanke namijenjene ranoj interakciji s poduzećima kako bi omogućila uključivanje pedijatrijskih potreba u rane faze razvoja lijekova. Na temelju tog iskustva trenutačno se preispituje koncept uključivanja u rasprave o razvoju usmjerenom na projekt kako bi se omogućile rasprave o prikladnom rasporedu te uključivanje pedijatrijskih mjera u kontekst ukupnog razvoja.

Osiguravanje rasprava o lijeku i razmjena znanja među različitim odborima i radnim skupinama u okviru njihovih odnosnih nadležnosti ključan je dio koordinacijske funkcije EMA-e. U području razvoja pedijatrijskih lijekova to se posebno odnosi na suradnju Odbora za pedijatrijske lijekove s drugim znanstvenim odborima ili savjetodavnim radnim skupinama. Kako bi se omogućila takva suradnja stalno se provode aktivnosti za poboljšanje.

Kako bi se povećala suradnja među regijama, 2007. je uspostavljen forum za rasprave namijenjen redovnoj razmjeni informacija, uglavnom putem telekonferencija („pedijatrijska skupina”), a uključivao je članove Uprave za hranu i lijekove SAD-a i EMA-e. Skupini su se zatim pridružili japanska Agencija za lijekove i medicinske proizvode (PMDA), Health Canada te australska Uprava za terapijske proizvode (TGA) kao promatrač. EMA i njezin američki partner pokrenuli su 2013. takozvane „zajedničke komentare” o planovima pedijatrijskog razvoja koji se dostavljaju EMA-i i FDA-u te ih zatim agencije zajedno pregledavaju. Komentari i rasprave dviju agencija neslužbeni su i neobvezujući, ali pomogli su uskladiti stajališta i izbjeći proturječne zahtjeve u pogledu programa pedijatrijskog razvoja.

Međutim, EMA i njezin Odbor za pedijatrijske lijekove, ali i poduzeća, i dalje se suočavaju s izazovom razmatranja ključnih aspekata razvoja lijekova kad određene informacije još nisu poznate i kad se rasprave temelje na pretpostavkama i oskudnim podacima. To je točno posebno uzme li se u obzir činjenica da je jedan od ciljeva planova pedijatrijskog razvoja stvaranje pravne sigurnosti u pogledu očekivanja koja regulatorna tijela imaju od poduzeća. S druge strane, samo se ranim planiranjem može omogućiti nesmetano uključivanje pedijatrijskog razvoja u sveukupan razvoj lijekova te on ne smije

---

<sup>17</sup> Smjernice o obliku i sadržaju zahtjeva za dogovor o planu pedijatrijskog ispitivanja ili njegovoj izmjeni, SL C 338, 27.9.2014., str. 1.

biti usputna pomisao. U načelu bi trebalo dovesti do (troškovno) učinkovitijeg istraživanja i razvoja jer omogućuje, na primjer, razmatranje uključivanja pedijatrijskih pacijenata (primjerice adolescenata) u ispitivanja lijekova za odrasle te u rano planiranje razvoja formulacija, čime se smanjuju ukupni troškovi razvoja.

## **8. VIŠE KLINIČKIH ISPITIVANJA U KOJA SU UKLJUČENA DJECA**

Uredbom se nastoji osigurati dokazivanje kvalitete, sigurnosti i djelotvornosti lijekova prije no što ih se krene upotrebljavati za liječenje djece. To znači da je potrebno provesti više kliničkih ispitivanja na djeci prije odobrenja lijekova. Dostupni podaci pokazuju da je došlo do znatnog porasta. Udio kliničkih ispitivanja koja uključuju djecu u europskoj bazi podataka o kliničkim ispitivanjima, EudraCT, povećao se za 50 % u razdoblju od 2007. do 2016., s 8,25 % na 12,4 %. Nadalje, znatno je porastao broj istraživanja koja uključuju prethodno zanemarene pedijatrijske potpopulacije. Prije donošenja Uredbe istraživanja koja uključuju novorođenčad gotovo i nisu postojala u razvoju lijekova.

Zakonodavstvo EU-a općenito je dobro pripremljeno za osiguravanje znanstvene valjanosti i etičke ispravnosti pedijatrijskih istraživanja. Te aspekte uzima u obzir Odbor za pedijatrijske lijekove EMA-e u svojim procjenama PIP-ova, ali i nacionalni etički odbori te regulatorna tijela odgovorna za odobrenje pojedinačnih kliničkih ispitivanja.

Uredbom se potiču stručne rasprave o najboljem osmišljanju pedijatrijskih ispitivanja. To uključuje inicijative povezane s razmjenom dobrih praksi i razvoj novih znanstvenih smjernica. Jedan od čimbenika koji su tome pridonijeli jest stvaranje mreže za istraživanje pri EMA-i (Enpr-EMA)<sup>18</sup>, koja se zahvaljujući uspješnom radu sad raširila i izvan Europe te su se registrirale američke, kanadske i japanske nacionalne mreže i mreže s više specijalnosti.

Potaknut je i nastavak razvoja inovativnih koncepata istraživanja te strategija izrade modela i simulacija kako bi se smanjio broj potrebnih sudionika u studiji. Uz to, Uredba je skrenula pozornost i na rasprave o ulozi koju bi djeca trebala imati u odlukama o istraživanju. Inicijative se kreću u rasponu od uspostavljanja savjetodavnih skupina za mlade do rasprava o odgovarajućim informacijama o kliničkim ispitivanjima s pacijentima i njihovim roditeljima, uključujući praktična pitanja poput obrazaca o pristanku.

Ipak, pedijatrijska ispitivanja predstavljaju poseban izazov. Na primjer, poteškoće pri pronalasku pacijenata za ispitivanje često dovode do odgode njihove provedbe i dovršetka. Osim toga, pedijatrijska ispitivanja često su multicentrična ispitivanja s tek nekoliko pacijenata po lokaciji, što može dovesti do operativnih izazova, uključujući u smislu održavanja potrebnog broja zaposlenika i stručnjaka na lokaciji. Kako bi se pružila dodatna podrška infrastrukturi pedijatrijskih kliničkih ispitivanja, javno-privatno partnerstvo „inicijativa za inovativne lijekove”, koje financira EU, pokrenulo je krajem 2016. projekt namijenjen stvaranju održive paneuropske mreže pedijatrijskih kliničkih ispitivanja<sup>19</sup>.

---

<sup>18</sup> Europska mreža za pedijatrijska istraživanja pri Europskoj agenciji za lijekove.

<sup>19</sup> <https://www.imi.europa.eu/>



Nadalje, svojom je nedavnom inicijativom za uspostavljanje Europskih referentnih mreža<sup>20</sup> Komisija podržala virtualne mreže u koje su uključeni pružatelji zdravstvene skrbi iz cijele Europe u cilju liječenja složenih ili rijetkih bolesti i stanja koji zahtijevaju visokospecijalizirano liječenje i udruživanje znanja i sredstava. Neke od tematskih mreža uključenih u projekt usmjerene su upravo na rijetke pedijatrijske bolesti. One će poticati suradnju i utrti put dodatnim kliničkim istraživanjima koja prije možda nisu bila izvediva.

Uredbom su se općenito potaknula pedijatrijska istraživanja. Međutim, prepoznato je da su takva istraživanja usmjerena na razvoj lijekova. Kod nekih bolesti ili terapijskih područja i dalje ne postoji dostatno razumijevanje u pogledu bolesti koja se liječi. Stoga bi bilo korisno provesti dodatna osnovna istraživanja samih bolesti kako bi se omogućio informirani razvoj odgovarajućih lijekova. To se ne može zajamčiti Uredbom pa su potrebni dodatni napori i financiranje iz javnih i privatnih izvora.

## 9. BUDUĆI IZAZOVI

Način na koji se razvijaju lijekovi može se s vremenom promijeniti zbog znanstvenog napretka, tehnološkog razvoja i promjene poslovnih modela. Najnovija kretanja odnose se na postupan razvoj lijekova ili koncept personalizirane medicine čiji je cilj optimizacija upotrebe lijekova njihovim usmjeravanjem na pojedinačne gene pacijenata kako bi se osiguralo da će doista reagirati na lijekove. Moglo bi doći i do većeg ulaska tehnoloških poduzeća na tržište radi pružanja podrške terapijama s pomoću podrške i usluga temeljenih na tehnologiji.

Iako se čini da je većina tih novih poimanja razvoja kompatibilna s mehanizmom koji je uveden Uredbom, mogla bi utjecati na način na koji poduzeća odlučuju o prioritetnim ulaganjima i osmišljavaju klinička ispitivanja. Nije vjerojatno da će ta kretanja u kratkom roku utjecati na Uredbu jer je količina novih lijekova u kasnim fazama razvoja veća no ikad te se očekuje da će se do 2021. godišnje pojaviti 45 novih aktivnih tvari. Međutim, postupkom PIP-a mora se osigurati odgovarajuća fleksibilnost kako bi se prilagodilo tim kretanjima, a istodobno osiguralo da djeca u potpunosti ostvaruju koristi od novih koncepata kao što je personalizirana medicina.

Na detaljnijoj razini potrebno je uzeti u obzir da provedba Uredbe podrazumijeva znatna ulaganja sredstava ne samo EMA-e<sup>21</sup>, već i država članica, imenovanjem članova Odbora za pedijatrijske lijekove i pridonosjenjem procjeni planova pedijatrijskih ispitivanja ili rezultata povijesnih ili novih pedijatrijskih ispitivanja koje dostavljaju poduzeća. U Uredbi je navedeno da podnositelji zahtjeva mogu iskoristiti te postupke bez plaćanja bilo kakvih naknada, što je dio poticaja za omogućivanje pedijatrijskog razvoja. Iako nema dokaza da je nepostojanje naknada imalo negativan učinak na kvalitetu procjena, dugoročan učinak na pravilno funkcioniranje sustava još nije poznat. Komisija će u okviru svoje ocjene sustava naknada EMA-e koju trenutačno provodi provjeriti i troškove procjene PIP-ova.

---

<sup>20</sup> Uspostavljena u skladu s člankom 12. Direktive 2011/24/EU o primjeni prava pacijenata u prekograničnoj zdravstvenoj skrbi, [https://ec.europa.eu/health/cross\\_border\\_care/policy\\_en](https://ec.europa.eu/health/cross_border_care/policy_en)

<sup>21</sup> U skladu s člankom 48. Uredbe, novčani doprinosi iz proračuna EU-a za EMA-u obuhvaća i provedbu njezinih pedijatrijskih aktivnosti.

## 10. ZAKLJUČAK

Uredba o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu znatno je utjecala na razvoj pedijatrijskih lijekova u EU-u. Osigurala je da razvoj pedijatrijskih lijekova postane sastavni dio općeg razvoja lijekova. Taj rezultat ne bi se bio postigao bez posebnog zakonodavstva te naglašava stalnu relevantnost Uredbe. Osim toga, mjere koje su poduzete u svrhu unaprjeđenja njezine provedbe s vremenom su ojačale njezinu djelotvornost.

U gospodarskom smislu Uredbom se općenito pružaju pozitivni rezultati s društveno-gospodarskog stajališta, što pokazuje da je to izravno ulaganje prikladno za poboljšanje dostupnosti pedijatrijskih lijekova. Čini se da je kombinacija obveza i nagrada djelotvoran način premještanja naglasaka na razvoj pedijatrijskih lijekova. Ipak, primjena nagrada bila je ograničena na 55 % dovršenih PIP-ova, a postoje i slučajevi prekomjerne ili premale nadoknade troškova, što pokazuje da je trenutni sustav na određeni način ograničen. Uz to, koncept PUMA koji uključuje posebnu nagradu bio je neuspješan.

Povećan broj pedijatrijskih istraživanja i novih lijekova s posebnim pedijatrijskim indikacijama ohrabrujući je i osigurati će postupno smanjenje upotrebe lijekova za odrasle u pedijatrijskoj populaciji izvan odobrene indikacije. Međutim, ti pozitivni rezultati nisu ravnomjerno rašireni na sva terapijska područja, već su usmjereni na nekoliko njih i često su povezani s prioritetnim istraživanjima kod odraslih, a ne kod djece.

To pokazuje da je Uredba najdjelotvornija u područjima u kojima se potrebe odraslih i pedijatrijskih pacijenata preklapaju. Kad je riječ o rijetkim bolestima i/ili bolestima od kojih obolijevaju samo djeca, a uglavnom su isto tako obuhvaćene zakonodavstvom o lijekovima za rijetke bolesti, i dalje nije postignut znatniji napredak u liječenju. Potrebno je dodatno ispitati zašto je tako i zašto se nagradom za lijekove za rijetke bolesti ponekad ne može potaknuti razvoj pedijatrijskih lijekova na sličan način kao kod razvoja lijekova za rijetke bolesti odraslih.

Stoga prije no što predloži izmjene Komisija namjerava pobliže ispitati kombinirane učinke Uredbe o lijekovima za rijetke bolesti i Uredbe o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu s pomoću zajedničke ocjene tih dvaju pravnih instrumenata u cilju pružanja podrške razvoju lijekova u potpopulacijama u kojima za to postoje posebne potrebe. Budući da su nedostaci utvrđeni u ovom izvješću često povezani s pedijatrijskim bolestima koje se smatra rijetkim stanjem, samo će se tim kombiniranim naporima zajamčiti prilagodba odgovarajućih parametara, ako je to potrebno.

Ovo izvješće ne označuje završetak, već je ono ključan prijelazni korak u raspravi o zajedničkom stajalištu u pogledu budućih parametara pedijatrijskih lijekova i lijekova za rijetke bolesti. Dodatnom ocjenom tog postupka žele se osigurati rezultati do 2019. kako bi se sljedećoj Komisiji omogućilo da donese informirane odluke o mogućim političkim opcijama. Omogućit će se i da se uzmu u obzir rezultati nadolazeće ocjene svjedodžbe o dodatnoj zaštiti u pogledu budućnosti Uredbe o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu.

Komisija je u međuvremenu predana donošenju pozitivnog plana konkretnih radnji za usklađivanje trenutne primjene i provedbe u suradnji s EMA-om<sup>22</sup> kad god je to potrebno. To uključuje:

---

<sup>22</sup> Zbog preseljenja EMA-e u ovom bi kontekstu možda trebalo uzeti u obzir prioritete za kontinuitet poslovanja.

- osiguravanje dodatne transparentnosti novih lijekova odobrenih s pedijatrijskim indikacijama,
- analiziranje iskustva u primjeni odgoda i razmatranje promjena u praksi kojima bi se osigurao brži dovršetak PIP-ova,
- preispitivanje postupaka i očekivanja u kontekstu upravljanja zahtjevima za PIP-ove i, ako je to potrebno, prilagodba odgovarajućih smjernica Komisije,
- istraživanje mogućnosti za raspravu o pedijatrijskim potrebama u okviru otvorenog i transparentnog dijaloga u koji su uključeni svi relevantni dionici kao što su akademska zajednica, pružatelji zdravstvene zaštite, pacijenti/skrbnici, mreže pedijatrijskih kliničkih ispitivanja, industrija i regulatorna tijela,
- pružanje redovitih informacija o razvoju i kretanjima okruženja pedijatrijskih lijekova u EU-u, i
- poticanje međunarodne suradnje i usklađivanja.

Osim toga, pružit će se dodatna podrška kvalitetnoj zdravstvenoj skrbi i istraživanju za djecu putem projekata kao što su Europske referentne mreže, koje povezuju pružatelje zdravstvene zaštite i stručne centre. Tim se mrežama može znatno poboljšati pristup dijagnostici i liječenju u kratkom roku i dovesti do napretka u pogledu zdravlja djece.